

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5368792号

(P5368792)

(45) 発行日 平成25年12月18日 (2013.12.18)

(24) 登録日 平成25年9月20日 (2013.9.20)

(51) Int. Cl. F I  
**CO7D 215/22 (2006.01)** CO7D 215/22  
**CO7D 217/16 (2006.01)** CO7D 217/16  
**CO7D 217/20 (2006.01)** CO7D 217/20  
**CO7D 239/00 (2006.01)** CO7D 239/00  
**CO7D 239/91 (2006.01)** CO7D 239/91

請求項の数 2 (全 94 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-524272 (P2008-524272)  
 (86) (22) 出願日 平成18年7月28日 (2006.7.28)  
 (65) 公表番号 特表2009-502970 (P2009-502970A)  
 (43) 公表日 平成21年1月29日 (2009.1.29)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/029827  
 (87) 国際公開番号 W02007/016525  
 (87) 国際公開日 平成19年2月8日 (2007.2.8)  
 審査請求日 平成21年7月27日 (2009.7.27)  
 (31) 優先権主張番号 60/704,035  
 (32) 優先日 平成17年7月29日 (2005.7.29)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

前置審査

(73) 特許権者 506115525  
 レスバーロジックス コーポレイション  
 カナダ国 ティー2エックス 1エム2  
 アルバータ, カルガリー, ミッドパー  
 ク ウェイ エス. イー. 202, 2  
 79  
 (74) 代理人 100078282  
 弁理士 山本 秀策  
 (74) 代理人 100113413  
 弁理士 森下 夏樹  
 (72) 発明者 ヨハンソン, ヤン オー.  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 945  
 26, ダンビル, メラノ ストリート  
 165

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 複合疾患の予防および処置のための薬学的組成物および挿入可能な医療用デバイスによるその送達

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

2 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 4 H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - オン ;

7 - ( (ジメチルアミノ) メチル ) - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - オン ジヒドロクロリド ;

2 - (4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) フェニル) - 4 H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - オン ジヒドロクロリド ;

2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - (チオフェン - 2 - イル) フェニル) - 4 H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - オン ;

2 - (2, 6 - ジメチル - 4 - (4 - オキソ - 4 H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 2 - イル) フェノキシ) 酢酸 ;

2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - モルホリノエトキシ) フェニル) - 4 H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - オン ヒドロクロリド ;

2 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 4 H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - オン ジヒドロクロリド ;

6 - (4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - イル) ベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オン ;

2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 4 H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - オン ヒドロクロリド ;

10

20

2 - ( 4 - イソプロポキシフェニル ) - 6 - ( ピロリジン - 1 - イルメチル ) - 4 H -  
ピラノ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - オン ヒドロクロリド ;

7 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 ( 6  
H ) - オン ヒドロクロリド ;

2 - ヒドロキシ - 7 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) - 4 - メトキシ  
- 1 , 6 - ナフチリジン - 5 ( 6 H ) - オン ジヒドロクロリド ;

3 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル )  
- 6 , 8 - ジメトキシイソキノリン - 1 ( 2 H ) - オン ;

2 , 6 - ジメチル - 4 - ( 1 - ( メチルアミノ ) - 7 - ( ( 4 - メチルピペラジン - 1  
- イル ) メチル ) イソキノリン - 3 - イル ) フェノール トリヒドロクロリド ;

2 - ( キノキサリン - 6 - イル ) - 4 H - ピラノ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - オン ;  
4 - ( 5 - アミノ - 2 , 4 - ジメトキシ - 1 , 6 - ナフチリジン - 7 - イル ) - 2 , 6  
- ジメチルフェノール ;

2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 6 - ( モルホリノメチル ) キナゾリン - 4 ( 3 H ) -  
オン ;

2 - ( 1 H - インダゾール - 5 - イル ) - 6 - ( モルホリノメチル ) - 4 H - ピラノ [ 2 , 3 - b ]  
ピリジン - 4 - オン ;

3 - ( 3 , 5 - ジメチル - 4 - ( 2 - モルホリノエトキシ ) フェニル ) - 6 , 8 - ジメ  
トキシイソキノリン - 1 ( 2 H ) - オン ; および

6 - ( ( ジメチルアミノ ) メチル ) - 2 - ( ピリジン - 4 - イル ) - 4 H - クロメン -  
4 - オン、

から選択される化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩もしくは水和物。

#### 【請求項 2】

請求項 1 に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容可能な塩もしくは水和物及び薬学的に許容可能な担体を含む医薬組成物。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【技術分野】

#### 【0001】

本発明は、哺乳動物において V C A M - 1 の発現、M C P - 1 の発現及び / 又は S M C の増殖を抑制するために有用である、ポリフェノール様化合物に関する。開示される化合物は、血管炎症を含む炎症症状のマーカーを調節するために、並びに、炎症性疾患及び循環器疾患及び関連する疾患状態の処置及び予防のために有用である。

#### 【背景技術】

#### 【0002】

#### 背景

アテローム性動脈硬化症、再狭窄及び免疫疾患、例えば、関節炎、は、大部分が炎症カスケードにより媒介される炎症症状と見なされている。例えば、アテローム性動脈硬化症又は再狭窄の病因は 3 相で起こる；炎症相、細胞増殖相、及び細胞外マトリックスタンパク質合成を伴うリモデリング相。炎症相は、内皮細胞における炎症分子（例えば、V C A M - 1、I C A M - 1、又は E - セレクチン）の発現及び提示により開始され、それにより、血流から内皮細胞下空間への単球の動員がもたらされる。内皮において、単球はマクロファージに変形し、コレステロールを取り込む泡沫細胞になる。これらのコレステロールを取り込んだ泡沫細胞は、単球コロニー刺激因子及び単球化学的誘引タンパク質 - 1 ( M C P - 1 ) 等のサイトカインを放出し、細胞増殖相を起こさせる。サイトカインの分泌は、局在的な単球及び平滑筋細胞 ( S M C ) の増殖及び動員並びに細胞外マトリックスの産生 ( 最終相 ) をもたらす。この相の間に、マクロファージは酸化された低密度リポタンパク質形態でコレステロールを取り込み続け、それにより動脈壁の腫脹を生じる。この炎症カスケードの持続が最終的に、脂質が充満したマクロファージ - 泡沫細胞、平滑筋細胞、及び細胞外マトリックスからなるプラークの形成を生じる ( 非特許文献 1 ) 。

#### 【0003】

10

20

30

40

50

単球の接着及び移動のための内皮細胞表面における血管接着分子 - 1 ( V C A M - 1 ) の発現が、広範な炎症症状：例えば、アテローム性動脈硬化症に加えて、自己免疫疾患、細菌及びウイルス感染、喘息、関節リウマチ、及び自己免疫性糖尿病における基礎的初期イベントである（非特許文献 2；非特許文献 3；非特許文献 4）。したがって、V C A M - 1 の発現を抑制する薬物は、これら疾患の処置のための望ましい治療薬である。

#### 【 0 0 0 4 】

化学的誘引因子、例えば、M C P - 1 は、多くの炎症症状において単球の動員、増殖、及び移動に関し役割を担い、再狭窄のリスクとも関連していることが示されている（非特許文献 5）。したがって、M C P - 1 の発現の抑制は、抗炎症治療の望ましい特性を表す。最終的に、平滑筋細胞の過形成、それによって生じる組織リモデリング及び器官機能の低下が、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、慢性の移植片拒絶、及び喘息を含む、多くの炎症症状の別の特徴である。したがって、S M C の過剰増殖の抑制は、治療化合物にとって、別の望ましい特性である。

10

#### 【 0 0 0 5 】

今日まで、アテローム性動脈硬化症を予防及び処置する最も有効な手段は、コレステロール依存型アプローチによるものである。これらには、低密度リポタンパク質を低下させるための、又は高密度リポタンパク質コレステロールを上昇させるための探究が含まれる。例えば、一つの方法は、コレステロール輸送のために重要なリポタンパク質である、アポリタンパク質 A - 1 ( A p o A - 1 ) の発現を制御するために有用な化合物を提供する（特許文献 1）。

20

#### 【 0 0 0 6 】

しかし、アテローム性動脈硬化症及び再狭窄の初期病原における新しい炎症メディエーターの同定は、炎症又はコレステロールに依存しない様々なアプローチに新しく焦点が当てられており；例えば、V C A M - 1 及び M C P - 1 の発現の抑制、又は平滑筋細胞 ( S M C ) 増殖の抑制が含まれる。疫学的、臨床的、及び基礎的機序の研究による証拠の増大によって、炎症症状の処置及び予防における、これらの炎症ターゲットの重要性が裏付けられる。V C A M - 1 及び / 又は M C P - 1 の発現を抑制する、又は平滑筋細胞の増殖を防止する薬物を探索することが望ましい。

#### 【 0 0 0 7 】

炎症症状の防止に関与すると考えられている、係る化合物の一群がポリフェノールである。これらはヒトの食物における一般的な構成成分であり、それらは、植物由来の多くの食物及び飲料中に存在する。多数の特許及び特許出願が、薬学的介入を必要とする患者に天然のポリフェノールを投与することによる、炎症性疾患及び循環器疾患の抑制、処置又は緩和のための使用、組成物、及び方法を記載している（例えば、特許文献 2、特許文献 3、米国特許出願公開第 2 0 0 4 0 1 0 5 8 1 7 号、米国特許第 6, 9 0 0, 2 4 1 号、同第 6, 6 4 9, 1 9 3 号、米国特許出願公開第 2 0 0 2 0 2 9 0 8 8 号、同第 2 0 0 3 0 6 5 5 0 5 号、国際出願 P C T / 0 9 9 0 1 9 9 7 / I B 号、同第 P C T / 0 0 0 0 0 3 9 2 / A U 号、同第 P C T / 0 0 2 3 5 1 5 3 / U S 号、同第 P C T / U S 1 9 9 6 / 0 4, 0 2 8 号、米国特許出願公開第 2 0 0 5 0 1 7 1 1 6 3 A 1 号を参照されたい）。

30

40

#### 【 0 0 0 8 】

ポリフェノールは、V C A M - 1、M C P - 1、L D L の酸化及び平滑筋細胞の増殖の抑制に対し、（少なくとも部分的には）それらの活性の結果として有効であると信じられている（非特許文献 6；非特許文献 7；C a l d u p e t a l . ( 1 9 9 6 ) A m J C l i n N u t r 6 3, 4 0 3；T i j b u r g L B e t a l . ( 1 9 9 7 ) C r i t R e v F o o d S c i N u t r 3 7, 7 7 1；L e i r o J e t a l . ( 2 0 0 4 ) I n t I m m u n o p h a r m a c o l 4, 9 9 1；C a r l u c c i o M A e t a l . ( 2 0 0 3 ) A r t e r i o s c l e r T h r o m b V a s c 2 3, 6 2 2；O u y a n g P e t a l . ( 2 0 0 4 ) D i Y i J u n Y i D a X u e X u e B a o 2 4, 9 7 5；H o f m a n n

50

C S et al. (2003) FASEB J 17, 702; Arai et al. (2002) J Vasc Surg 35, 1226; El Bedout J et al. (2005) Cardiovasc Res 67, 317)。食事によるポリフェノール摂取量と循環器疾患の発生率との間の反比例関係は、酸化ストレス、脂質血症及び炎症からなるバイオマーカーを軽減するそれらの能力に関係すると考えられる。したがって、天然のポリフェノールは治療的に使用される可能性を有している。

【0009】

しかし、天然のポリフェノールの保護特性は、低いバイオアベイラビリティ及び高濃度での有害な効果等のいくつかの理由のため、実現が困難である。例えば、消費者にとって最も豊富で利用可能なレスベラトルの供給源である赤ワインは、毎日の基準からは過剰なアルコール摂取という有害な影響があることを理由として、治療的有效量で消費することができない。さらに、可能性ある治療としての天然ポリフェノールの使用は、低いバイオアベイラビリティにより有効なレベルを達成し得ないことによって、妨げられてもいる。ヒトにおけるポリフェノールのバイオアベイラビリティは、1%～26%の範囲で、個体間及び異なるポリフェノールによって異なる。このことに加えて、ポリフェノールは、その吸収、代謝、及び排泄の様式が異なる。例えば、ケルセチン等のポリフェノールフラボノイドは、経口投与後に1%未満の腸管吸収を示すことが報告されている（非特許文献8）。その他の複雑化要因は、ポリフェノールの代謝産物の影響である。これらは親化合物の生物学的活性に対して負の影響を有することが示されている。かかる代謝産物は、毒性、有効性、血漿中に滞在する長さの点で、親化合物と異なることが多い。これら及びその他の限定因子、例えば、投与経路を限定する水溶性の低さは、ヒトでの使用に対する適当な用量の決定を困難にしている。

【0010】

さらに、ポリフェノールを含有する食物及び飲料に関するいくつかのヒトにおける研究では、酸化ストレス、脂質血症、及び炎症等の主要な臨床的エンドポイントにおいて、何らかの有意な利点が実証されていなかった。ポリフェノールの異なる供給源について調べた12の最近の研究のうち、6つは脂質パラメーターに対して効果を示さなかったのに対して、その他の6つは何らかの改善を示した（非特許文献9）。そのような相反するデータは、それらの多くの潜在的に有利な特性にもかかわらず、ポリフェノールの使用を限定している。

【0011】

したがって、炎症症状の予防及び処置に対し、ポリフェノールが有するような特性を有する新規化合物が継続的に必要とされている。本発明の実施形態は、VCAM-1及び/又はMCP-1の発現を抑制する及び/又は平滑筋細胞の増殖を抑制する化合物を含む。本発明の化合物はまた、その他の疾患及び症状の処置又は予防におけるそれらの使用を可能にするその他の特性を有する。

【特許文献1】米国特許出願公開第2005/038048号明細書

【特許文献2】米国特許第03033578号明細書

【特許文献3】米国特許第10696752号明細書

【非特許文献1】Crowther M Hematology (2005) 1, 436

【非特許文献2】Pilewski JM et al. Am J Respir Cell Mol Biol (1995) 12, 1

【非特許文献3】Ohkawara Y et al. Am J Respir Cell Mol Biol (1995) 12, 4

【非特許文献4】Rabb A et al. Am J Respir Care Med (1994) 11, 149

【非特許文献5】Welt FGP et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol. (2002) 22, 1769

【非特許文献6】Takahashi R et al. J Agric Food Chem (2005) 53, 1

10

20

30

40

50

【非特許文献7】Fuhrman B et al. J Nutr (2005) 135, 722

【非特許文献8】Gugler et al. Eur J Clin Pharm (1975) 9, 223

【非特許文献9】Manach Curr Opin Lipidol (2005) 16, 77-84

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0012】

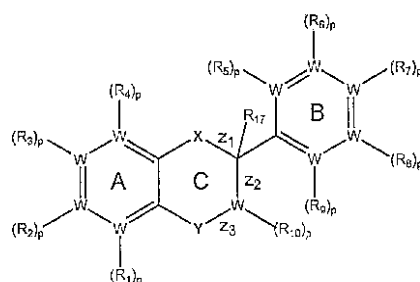
概要

10

本発明は、治療の有効量の式1で表される化合物及びその薬学的に許容可能な塩及び水和物を、それを必要とする哺乳動物（例えば、ヒト）に投与する工程を含む：

【0013】

【化3】



20

式 1

式中：

Xは、 $CR_{11}$ 、 $CR_{11}R_{13}$ 、CO、CS、O、S、SO、 $SO_2$ 、N及び $NR_{11}$ から選択され、 $R_{11}$ は $R_{13}$ と同じであっても異なってもよく；

Yは、 $CR_{12}$ 、 $CR_{12}R_{14}$ 、CO、CS、O、S、SO、 $SO_2$ 、N及び $NR_{12}$ から選択され、 $R_{12}$ は $R_{14}$ と同じであっても異なってもよく；

30

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{14}$ 及び $R_{17}$ は、アルコキシ、アリアルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、アリアル、アリアルアルキル、カルバメート、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロシクリル、水素、ヒドロキシル、ケトン、ニトロ、ホスフェート、スルフィド、スルフィニル、スルホニル、スルホン酸、スルホンアミド及びチオケトンから互いに独立して選択されるか、又は

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 及び $R_{14}$ から選択される2つの隣接する置換基は、5又は6員環において結合して、二環式アリアル、二環式ヘテロアリアル又は二環式ヘテロシクリルを形成し；

40

各WはC及びNから独立して選択され、WがNである場合、pは0であり、WがCである場合、pは1であり；

$Z_1$ 、 $Z_2$ 及び $Z_3$ は、単結合及び二重結合から互いに独立して選択され； YがOである場合、XはCOでなく；

少なくとも1つのWがNでない場合、

a) X及びYはそれぞれCOであるか、

b) Xは $NR_{11}$ であり、 $Z_2$ は二重結合であるか、又は

c)  $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、及び $R_9$ から選択される2つの隣接する置換基は、5又は6員環において結合して、二環式アリアル、二環式ヘテロアリアル又は二環式ヘテロシクリルを形成する。

50

## 【 0 0 1 4 】

一実施形態は、哺乳動物における V C A M - 1 の発現、M C P - 1 の発現及び / 又は S M C の増殖を抑制するために有用である方法及び組成物を提供する。

## 【 0 0 1 5 】

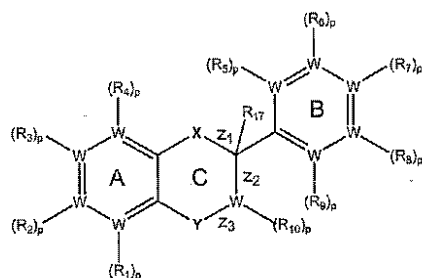
特定の実施形態において、本発明の方法及び組成物は、V C A M - 1、M C P - 1 及び / 又は S M C の増殖等の炎症のマーカーの発現の変化により特徴付けられる炎症症状及び関連する疾患状態を、処置、予防又は緩和するために有用である。

## 【 0 0 1 6 】

一実施形態は、式 1 で表される化合物及びその薬学的に許容可能な塩及び水和物を提供する：

## 【 0 0 1 7 】

## 【 化 4 】



式 1

式中：

X は、C R<sub>11</sub>、C O、N、N R<sub>11</sub> 及び O から選択され；

Y は、C R<sub>12</sub>、C O、及び N R<sub>12</sub> から選択され；

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub> 及び R<sub>17</sub> は、アルコキシ、アルキル、アミノ、アミノアルコキシ、アミノアルキル、カルボキシアリル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、水素、ヒドロキシアリル、ヒドロキシアリル、及びヒドロキシルから互いに独立して選択されるか、又は

R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub> 及び R<sub>9</sub> から選択される 2 つの隣接する置換基は、5 又は 6 員環において結合して、二環式アリール、二環式ヘテロアリール又は二環式ヘテロシクリルを形成し；

各 W は C 及び N から独立して選択され、W が N である場合、p は 0 であり、W が C である場合、p は 1 であり；

Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub> 及び Z<sub>3</sub> は、単結合及び二重結合から互いに独立して選択され； 少なくとも 1 つの W が N でない場合、

a) X 及び Y はそれぞれ C O であるか、又は

b) X は N R<sub>11</sub> であり、Z<sub>2</sub> は二重結合である。

## 【 発明を実施するための最良の形態 】

## 【 0 0 1 8 】

詳細な説明

定義

本明細書において使用する時、用語「アルデヒド」又は「ホルミル」とは基 - C H O のことをいう。

## 【 0 0 1 9 】

本明細書において使用する時、用語「アルケニル」とは、少なくとも 1 つの炭素 - 炭素二重結合を有する不飽和の直鎖状又は分枝鎖状炭化水素のことをいい、例えば、2 ~ 2 2、2 ~ 8、又は 2 ~ 6 個の炭素原子からなる直鎖状又は分枝鎖状基は、それぞれ本明細書において、(C<sub>2</sub> - C<sub>22</sub>) アルケニル、(C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>) アルケニル、及び (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルケニルと称される。例示的アルケニル基としては、限定するものではないが、ビニ

10

20

30

40

50

ル、アリル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、2 - エチルヘキセニル、2 - プロピル - 2 - ブテニル、4 - (2 - メチル - 3 - ブテン) - ペンテニル等が挙げられる。

#### 【0020】

本明細書において使用する時、用語「アルコキシ」とは、酸素と結合しているアルキル基(-O-アルキル-)のことをいう。「アルコキシ」基には、酸素と結合しているアルケニル基(「アルケノキシ」)又は酸素と結合しているアルキニル基(「アルキノキシ」)のグループも含まれる。例示的アルコキシ基としては、限定するものではないが、1 ~ 22、1 ~ 8、又は1 ~ 6個の炭素原子からなるアルキル、アルケニル又はアルキニル基を有する基が挙げられ、それぞれ本明細書において、(C<sub>1</sub> - C<sub>22</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルコキシ、及び(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシと称される。例示的アルコキシ基としては、限定するものではないが、メトキシ、エトキシ等が挙げられる。

10

#### 【0021】

本明細書において使用する時、用語「アルキル」とは、飽和した直鎖状又は分枝鎖状の炭化水素のことをいい、例えば、1 ~ 22、1 ~ 8、又は1 ~ 6個の炭素原子からなる直鎖状又は分枝鎖状基は、それぞれ本明細書において、(C<sub>1</sub> - C<sub>22</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>)アルキル、及び(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルと称される。例示的アルキル基としては、限定するものではないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2 - メチル - 1 - プロピル、2 - メチル - 2 - プロピル、2 - メチル - 1 - ブチル、3 - メチル - 1 - ブチル、2 - メチル - 3 - ブチル、2, 2 - ジメチル - 1 - プロピル、2 - メチル - 1 - ペンチル、3 - メチル - 1 - ペンチル、4 - メチル - 1 - ペンチル、2 - メチル - 2 - ペンチル、3 - メチル - 2 - ペンチル、4 - メチル - 2 - ペンチル、2, 2 - ジメチル - 1 - ブチル、3, 3 - ジメチル - 1 - ブチル、2 - エチル - 1 - ブチル、ブチル、イソブチル、t - ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル等が挙げられる。

20

#### 【0022】

本明細書において使用する時、用語「アルキニル」とは、少なくとも1つの炭素 - 炭素三重結合を有する不飽和の直鎖状又は分枝鎖状炭化水素のことをいい、例えば、2 ~ 22、2 ~ 8、又は2 ~ 6個の炭素原子からなる直鎖状又は分枝鎖状基は、それぞれ本明細書において、(C<sub>2</sub> - C<sub>22</sub>)アルキニル、(C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub>)アルキニル、及び(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルキニルと称される。例示的アルキニル基としては、限定するものではないが、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、メチルプロピニル、4 - メチル - 1 - ブチニル、4 - プロピル - 2 - ペンチニル、及び4 - ブチル - 2 - ヘキシニル等が挙げられる。

30

#### 【0023】

本明細書において使用する時、用語「アミド」とは、式中、R<sub>b</sub>及びR<sub>c</sub>が、アルコキシ、アリールオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、アリール、アリールアルキル、カルバメート、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、水素、ヒドロキシル、ケトン、ニトロ、ホスフェート、スルフィド、スルフィニル、スルホニル、スルホン酸、スルホンアミド及びチオケトンから互いに独立して選択される、-R<sub>a</sub>C(O)N(R<sub>b</sub>)-、-R<sub>a</sub>C(O)N(R<sub>b</sub>)R<sub>c</sub>-、又は-C(O)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>という形態の基のことをいう。アミドは、その炭素、その窒素、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub>、又はR<sub>a</sub>によって別の基と結合することができる。アミドはまた、環状であってもよく、例えば、R<sub>b</sub>とR<sub>c</sub>、R<sub>a</sub>とR<sub>b</sub>、又はR<sub>a</sub>とR<sub>c</sub>は結合して、3 ~ 12員環、例えば、3 ~ 10員環又は5 ~ 6員環を形成することができる。用語「アミド」は、スルホンアミド、尿素、カルバメート、カルバミン酸、及びそれらの環状型等の基を包含する。用語「アミド」はまた、カルボキシ基と結合しているアミド基、例えば、-アミド-COOH又は-アミド-COONa等の塩等、カルボキシ基と結合しているアミノ基、例えば、-アミノ-COOH又は-アミノ-COONa等の塩等を包含する。

40

50

## 【0024】

本明細書において使用する時、用語「アミン」又は「アミノ」とは、式中、 $R_d$ 、 $R_e$ 、及び $R_f$ が、独立して、アルコキシ、アリーロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、アリール、アリールアルキル、カルバメート、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、水素、ヒドロキシル、ケトン、ニトロ、ホスフェート、スルフィド、スルフィニル、スルホニル、スルホン酸、スルホンアミド及びチオケトンから独立して選択される、 $-NR_dR_e$ 、 $-N(R_d)R_e$ 、又は $-R_eN(R_d)R_f$ という形態の基のことをいう。アミノは、窒素、 $R_d$ 、 $R_e$ 又は $R_f$ によって親分子の基と結合することができる。アミノはまた、環状であってもよく、例えば、 $R_a$ 、 $R_b$ 、及び $R_c$ のうちの任意の2つが一緒に又はそのNと結合して、3～12員環、例えば、モルホリノ又はピペリジニルを形成することができる。用語アミノはまた、任意のアミノ基の対応する4級アンモニウム塩、例えば、 $-[N(R_d)(R_e)(R_f)]^+$ を含む。例示的アミノ基としては、 $R_d$ 、 $R_e$ 、又は $R_f$ のうちの少なくとも1つがアルキル基であるアミノアルキル基が挙げられる。

10

## 【0025】

本明細書において使用する時、用語「アミノアルコキシ」とは、アルコキシ基と結合しているアミノ基のことをいう。

## 【0026】

本明細書において使用する時、用語「アミノアルキル」とは、アルキル基と結合しているアミノ基のことをいう。

20

## 【0027】

本明細書において使用する時、用語「アリール」とは、単環式、二環式、又はその他の多環式芳香族環系のことをいう。アリール基は、アリール、シクロアルキル、及びヘテロシクリルから選択される1以上の環と任意に融合し得る。本発明のアリール基は、アルコキシ、アリーロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、アリール、アリールアルキル、カルバメート、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、ケトン、ニトロ、ホスフェート、スルフィド、スルフィニル、スルホニル、スルホン酸、スルホンアミド及びチオケトンから選択される基によって置換されていてもよい。例示的アリール基としては、限定するものではないが、フェニル、トリル、アントラセニル、フルオレニル、インデニル、アズレニル、及びナフチル、並びに、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフチル等のベンゾ融合炭素環部分が挙げられる。例示的アリール基としては、限定するものではないが、環が6個の炭素原子を含む単環式の芳香族環系（本明細書において「 $(C_6)$ アリール」と称される）も挙げられる。

30

## 【0028】

本明細書において使用する時、用語「アリールアルキル」とは、少なくとも1つのアルキル置換基を有するアリール基、例えば、 $-アリール-アルキル-$ のことをいう。例示的アリールアルキル基としては、限定するものではないが、環が6個の炭素原子を含む単環式の芳香族環系を有するアリールアルキル（本明細書において「 $(C_6)$ アリールアルキル」と称される）が挙げられる。

40

## 【0029】

本明細書において使用する時、用語「アリーロキシ」とは、酸素原子と結合しているアリール基のことをいう。例示的アリーロキシ基としては、限定するものではないが、環が6個の炭素原子を含む単環式の芳香族環系を有するアリーロキシ（本明細書において「 $(C_6)$ アリーロキシ」と称される）が挙げられる。

## 【0030】

本明細書において使用する時、用語「アリールチオ」とは、硫黄原子と結合しているアリール基のことをいう。例示的アリールチオ基としては、限定するものではないが、環が6個の炭素原子を含む単環式の芳香族環系を有するアリールチオ（本明細書において「 $(C_6)$ アリールチオ」と称される）が挙げられる。

50



C<sub>6</sub>) アリールチオ」と称される) が挙げられる。

【0031】

本明細書において使用する時、用語「アリールスルホニル」とは、スルホニル基と結合しているアリール基、例えば、 $-S(O)_2-$ アリール- のことをいう。例示的アリールスルホニル基としては、限定するものではないが、環が6個の炭素原子を含む単環式の芳香族環系を有するアリールスルホニル(本明細書において「(C<sub>6</sub>)アリールスルホニル」と称される)が挙げられる。

【0032】

本明細書において使用する時、用語「ベンジル」とは、基  $-CH_2-$  フェニルのことをいう。

10

【0033】

本明細書において使用する時、用語「二環式アリール」とは、別の芳香族又は非芳香族炭素環又は複素環と融合しているアリール基のことをいう。例示的二環式アリール基としては、限定するものではないが、ナフチル又はその部分的に還元された形態、例えば、ジ-、テトラ-、又はヘキサヒドロナフチルが挙げられる。

【0034】

本明細書において使用する時、用語「二環式ヘテロアリール」とは、別の芳香族又は非芳香族炭素環又は複素環と融合しているヘテロアリール基のことをいう。例示的二環式ヘテロアリールとしては、限定するものではないが、一方又は両方の環がヘテロ原子を含む、5, 6又は6, 6融合系が挙げられる。用語「二環式ヘテロアリール」はまた、一方又は両方の環がヘテロ原子を含む、還元された又は部分的に還元された形態の融合芳香族環系を包含する。この環系は、酸素、窒素、又は硫黄から独立して選択される最大3個までのヘテロ原子を含んでもよい。この二環式系は、任意に、アルコキシ、アリールオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、アリール、アリールアルキル、カルバメート、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、ケトン、ニトロ、ホスフェート、スルフィド、スルフィニル、スルホニル、スルホン酸、スルホンアミド及びチオケトンから選択される1以上の基によって置換されていてもよい。例示的二環式ヘテロアリールとしては、限定するものではないが、キナゾリニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾキサゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、ベンゾフラニル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、フトラジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾピリジニル、及びベンゾフラニルが挙げられる。

20

30

【0035】

本明細書において使用する時、用語「カルバメート」とは、式中、R<sub>g</sub>、R<sub>h</sub>及びR<sub>i</sub>が、アルコキシ、アリールオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、アリール、アリールアルキル、カルバメート、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、水素、ヒドロキシル、ケトン、ニトロ、ホスフェート、スルフィド、スルフィニル、スルホニル、スルホン酸、スルホンアミド及びチオケトンから互いに独立して選択される、 $-R_gOC(O)N(R_h)-$ 、 $-R_gOC(O)N(R_h)R_i-$ 、又は  $-OC(O)NR_hR_i$  という形態の基のことをいう。例示的カルバメートとしては、限定するものではないが、例えば、式中、R<sub>g</sub>、R<sub>h</sub>及びR<sub>i</sub>のうちのすくなくとも1つが、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、及びピラジン等のアリール又はヘテロアリール独立して選択されるアリールカルバメート又はヘテロアリールカルバメートが挙げられる。

40

【0036】

本明細書において使用する時、用語「カルボニル」とは、基  $-C(O)-$  のことをいう。

【0037】

本明細書において使用する時、用語「カルボキシ」とは、基  $-COOH$  又はその対応する塩、例えば、 $-COONa$  等のことをいう。用語カルボキシには、「カルボキシカルボ

50

ニル」、例えば、カルボニル基と結合しているカルボキシ基、例えば、 $-C(O)-COOH$ 又は $-C(O)-COONa$ 等の塩等も含まれる。

【0038】

本明細書において使用する時、用語「カルボキシアルコキシ」とは、アルコキシ基と結合している基 $-COOH$ 又はその対応する塩、例えば、 $-COONa$ 等のことをいう。

【0039】

本明細書において使用する時、用語「シアノ」とは、基 $-CN$ のことをいう。

【0040】

本明細書において使用する時、用語「シクロアルコキシ」とは、酸素と結合しているシクロアルキル基のことをいう。

【0041】

本明細書において使用する時、用語「シクロアルキル」とは、3～12個の炭素又は3～8個の炭素からなる一価の飽和又は不飽和の環式、二環式、又は架橋された二環式の炭化水素のことをいい、3～8個の場合、本明細書においてシクロアルカンから誘導された「 $(C_3-C_8)$ シクロアルキル」と称される。例示的シクロアルキル基としては、限定するものではないが、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロペンタン、及びシクロペンテンが挙げられる。シクロアルキル基は、アルコキシ、アリアルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、アリアル、アリアルアルキル、カルバメート、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、ケトン、ニトロ、ホスフェート、スルフィド、スルフィニル、スルホニル、スルホン酸、スルホンアミド及びチオケトンによって置換されていてもよい。シクロアルキル基は、その他のシクロアルキル、アリアル、又はヘテロシクリル基と融合することもできる。

【0042】

本明細書において使用する時、用語「ジカルボン酸」とは、飽和及び不飽和の炭化水素ジカルボン酸及びその塩等の少なくとも2つのカルボン酸基を含む基のことをいう。例示的ジカルボン酸としてはアルキルジカルボン酸が挙げられる。ジカルボン酸は、アルコキシ、アリアルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、アリアル、アリアルアルキル、カルバメート、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロシクリル、水素、ヒドロキシル、ケトン、ニトロ、ホスフェート、スルフィド、スルフィニル、スルホニル、スルホン酸、スルホンアミド及びチオケトンによって置換されていてもよい。ジカルボン酸としては、限定するものではないが、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、スベリン酸、セバシン酸、アゼライン酸、マレイン酸、フタル酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、マロン酸、フマル酸、 $(+)/( - )$ リンゴ酸、 $(+)/( - )$ 酒石酸、イソフタル酸、及びテレフタル酸が挙げられる。ジカルボン酸には、無水物、イミド、ヒドラジド等のそのカルボン酸の誘導体、例えば、コハク酸無水物、スクシニミド等がさらに含まれる。

【0043】

用語「エステル」とは、式中、Oが水素とは結合しておらず、 $R_j$ 及び $R_k$ が、独立して、アルコキシ、アリアルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、アリアル、アリアルアルキル、シクロアルキル、エーテル、ホルミル、ハロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリアル、ヘテロシクリル、ケトン、ホスフェート、スルフィド、スルフィニル、スルホニル、スルホン酸及びチオケトンから選択することができる、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)O-R_j-$ 、 $-R_kC(O)O-R_j-$ 、又は $-R_kC(O)O-$ という構造を有する基のことをいう。 $R_k$ は水素であってもよいが、 $R_j$ は水素であることができない。エステルは環状であってもよく、例えば、炭素原子と $R_j$ 、酸素原子と $R_k$ 、又は $R_j$ と $R_k$ が結合して3～12員の環を形成してもよい。例示的エステルとしては、限定するものではないが、 $R_j$ 又は $R_k$ のうちの少なくとも1つがアルキルであるアルキルエステル、例えば、 $-アルキル-C(O)-O-$ 、 $-C(O)-O-アルキル-$ 、 $-アルキル-C(O)-O-アルキル-$ 等が挙げられる。例示的エステルとしてはまた、ア

リール又はヘテロアリールのエステル、例えば、 $R_j$ 又は $R_k$ のうちの少なくとも1つが、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン及びピラジン等のヘテロアリール基であるもの、例えば、ニコチン酸エステルも挙げられる。例示的エステルとしてはまた、酸素が親分子基と結合している $-R_kC(O)O-$ という構造を有する逆エステルも挙げられる。例示的逆エステルとしては、コハク酸エステル、D-アルギン酸エステル、L-アルギン酸エステル、L-リジネート及びD-リジネートが挙げられる。エステルには、カルボン酸の無水物及び酸ハロゲン化物も含まれる。

#### 【0044】

用語「エーテル」とは、式中、 $R_1$ 及び $R_m$ が、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、又はエーテルであり得る、 $-R_1O-R_m-$ という構造を有する基のことをいう。エーテル $R_1$ 又は $R_m$ によって親分子基と結合することができる。例示的エーテルとしては、限定するものではないが、アルコキシアルキル及びアルコシアリール基が挙げられる。エーテルには、ポリエーテル、例えば、 $R_1$ 及び $R_m$ の一方又は両方がエーテルであるものも含まれる。

#### 【0045】

本明細書において使用する時、「ハロ」又は「ハロゲン」又は「Hal」とは、F、Cl、Br、又はIのことをいう。

#### 【0046】

本明細書において使用する時、用語「ハロアルキル」とは、1以上のハロゲン原子によって置換されているアルキル基のことをいう。「ハロアルキル」には、1以上のハロゲン原子によって置換されているアルケニル又はアルキニル基も包含される。

#### 【0047】

本明細書において使用する時、用語「ヘテロアリール」とは、窒素、酸素、及び硫黄等の1以上のヘテロ原子、例えば、1～3個のヘテロ原子を含む、単環式、二環式、又は多環式の芳香族環系のことをいう。ヘテロアリールは、アルコキシ、アリールオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、アリール、アリールアルキル、カルバメート、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、ケトン、ニトロ、ホスフェート、スルフィド、スルフィニル、スルホニル、スルホン酸、スルホンアミド及びチオケトン等の1以上の置換基によって置換されていてもよい。ヘテロアリールは非芳香族環と融合することもある。ヘテロアリール基の具体例としては、限定するものではないが、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、(1,2,3)-及び(1,2,4)-トリアゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、フリル、フェニル、イソオキサゾリル、及びオキサゾリルが挙げられる。例示的ヘテロアリール基としては、限定するものではないが、環が2～5個の炭素原子及び1～3個のヘテロ原子を含む単環式の芳香族環（この場合、本明細書においては「 $(C_2-C_5)$ ヘテロアリール」と称される）が挙げられる。

#### 【0048】

本明細書において使用する時、用語「ヘテロサイクル」、「ヘテロシクリル」又は「ヘテロサイクリック」とは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む、飽和又は不飽和の3員、4員、5員、6員又は7員環のことをいう。複素環は芳香族（ヘテロアリール）又は非芳香族であり得る。複素環は、アルコキシ、アリールオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、アリール、アリールアルキル、カルバメート、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、ケトン、ニトロ、ホスフェート、スルフィド、スルフィニル、スルホニル、スルホン酸、スルホンアミド及びチオケトン等の1以上の置換基によって置換されていてもよい。

#### 【0049】

複素環にはまた、上記複素環のうちのいずれかが、アリール、シクロアルキル、及び複素環から独立して選択される1個又は2個の環と融合している、二環式、三環式、及び四環式の基が含まれる。例示的複素環としては、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンズオキサゾリル、ピオチニル、シノリニル、ジヒドロフリルベンズイミダゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾキサゾリル、ピオチニル、シノリニル、ジヒドロフリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジチアゾリル、フリル、ホモピペリジニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、インドリル、イソキノリル、イソチアゾリジニル、イソチアゾリル、イソキサゾリジニル、イソオキサゾリル、モルホリニル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラニル、ピラゾリジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリミジル、ピロリジニル、ピロリジン - 2 - オンイル、ピロリニル、ピロリル、キノリニル、キノキサロイル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロキノリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チアゾリジニル、チアゾリル、チエニル、チオモルホリニル、チオピラニル、及びトリアゾリルが挙げられる。

【0050】

本明細書において使用する時、用語「ヘテロシクリルアルキル」とは、アルキル基と結合しているヘテロシクリルのことをいう。

【0051】

本明細書において使用する時、用語「ヘテロシクリルアルコキシ」とは、アルコキシ基と結合しているヘテロシクリルのことをいう。

【0052】

本明細書において使用する時、用語「ヒドロキシ」及び「ヒドロキシル」とは、基 - OH のことをいう。

【0053】

本明細書において使用する時、用語「ヒドロキシアルコキシ」とは、アルコキシ基と結合しているヒドロキシ基のことをいう。

【0054】

本明細書において使用する時、用語「ヒドロキシアルキル」とは、アルキル基と結合しているヒドロキシ基のことをいう。

【0055】

本明細書において使用する時、用語「ヒドロキシアリール」とは、アリール基と結合しているヒドロキシ基のことをいう。

【0056】

本明細書において使用する時、用語「ケトン」とは、 $-C(O)-R_n$ （例えば、アセチル、 $-C(O)CH_3$ ）又は $-R_nC(O)-R_o$ という構造を有する基のことをいう。ケトンは $R_n$ 又は $R_o$ によって別の基と結合することができる。 $R_n$ 又は $R_o$ は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はアリールであってもよく、あるいは、 $R_n$ 又は $R_o$ は結合して、3～12員の環を形成してもよい。

【0057】

本明細書において使用する時、用語「モノエステル」とは、一方のカルボン酸がエステルとして機能化されており、もう一方のカルボン酸が遊離カルボン酸又はカルボン酸の塩である、ジカルボン酸の類似体のことをいう。モノエステルの例としては、限定するものではないが、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、スベリン酸、セバシン酸、アゼライン酸、シュウ酸及びマレイン酸のモノエステルが挙げられる。

【0058】

本明細書において使用する時、用語「ニトロ」とは、基 - NO<sub>2</sub> のことをいう。

【0059】

本明細書において使用する時、用語「ペルフルオロアルコキシ」とは、全ての水素原子

10

20

30

40

50

がフッ素原子によって置換されているアルコキシ基のことをいう。

【 0 0 6 0 】

本明細書において使用する時、用語「ペルフルオロアルキル」とは、全ての水素原子がフッ素原子によって置換されているアルキル基のことをいう。例示的ペルフルオロアルキル基としては、限定するものではないが、 $C_{1-5}$  ペルフルオロアルキル、例えば、トリフルオロメチル等が挙げられる。

【 0 0 6 1 】

本明細書において使用する時、用語「ペルフルオロシクロアルキル」とは、全ての水素原子がフッ素原子によって置換されているシクロアルキル基のことをいう。

【 0 0 6 2 】

本明細書において使用する時、用語「フェニル」とは、6員炭素環の芳香族環のことをいう。フェニル基はまた、シクロヘキサン又はシクロペンタン環と融合することもできる。フェニルは、アルコキシ、アリーロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、アリール、アリールアルキル、カルバメート、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、ケトン、ニトロ、ホスフェート、スルフィド、スルフィニル、スルホニル、スルホン酸、スルホンアミド及びチオケトン等の1以上の置換基によって置換されていてもよい。

【 0 0 6 3 】

本明細書において使用する時、用語「ホスフェート」とは、式中、 $R_x$  及び  $R_y$  が、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アミド、アミノ、アリール、アリーロキシ、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ハロゲン、ヘテロシクリル、水素、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、スルホネート、スルホニル、及びチオであり得る、 $-OP(O)O_2-$ 、 $-R_xOP(O)O_2-$ 、 $-OP(O)O_2R_y-$ 、又は  $-R_xOP(O)O_2R_y-$  という構造を有する基のことをいう。

【 0 0 6 4 】

本明細書において使用する時、用語「スルフィド」とは、式中、 $R_z$  が、アルコキシ、アリーロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、アリール、アリールアルキル、カルバメート、カルボキシ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、及びケトンであり得る、 $R_zS-$  という構造を有する基のことをいう。本明細書において使用する時、用語「アルキルスルフィド」とは、硫黄原子と結合しているアルキル基のことをいう。

【 0 0 6 5 】

本明細書において使用する時、用語「スルフィニル」とは、式中、 $R_p$  及び  $R_q$  が、アルコキシ、アリーロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、ケトン、ニトロ、ホスフェート、スルフィド、スルホニル、スルホン酸、スルホンアミド及びチオケトンであり得る、 $-S(O)O-$ 、 $-R_pS(O)O-$ 、 $-R_pS(O)OR_q-$ 、又は  $-S(O)OR_q-$  という構造を有する基のことをいう。例示的スルフィニル基としては、限定するものではないが、式中、 $R_p$  又は  $R_q$  のうちの少なくとも1つが、アルキル、アルケニル又はアルキニルであるアルキルスルフィニルが挙げられる。

【 0 0 6 6 】

本明細書において使用する時、用語「スルホンアミド」とは、式中、 $R_t$ 、 $R_r$ 、及び  $R_s$  が、例えば、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、及びヘテロシクリルであり得る、 $-(R_r)-N-S(O)_2-R_s-$  又は  $-R_t(R_r)-N-S(O)_2-R_s-$  という構造を有する基のことをいう。例示的スルホンアミドとしては、アルキルスルホンアミド（例えば、 $R_s$  がアルキルである場合）、アリールスルホンアミド（例えば、 $R_s$  がアリールである場合）、シクロアルキルスルホンアミド（例えば、 $R_s$  がシクロアルキルである場合）、及びヘテロシクリルスルホンアミド（例え

10

20

30

40

50

ば、 $R_s$  がヘテロシクリルである場合)等が挙げられる。

【0067】

本明細書において使用する時、用語「スルホネート」とは、基- $OSO_3^-$ のことをいう。スルホネートとしては、 $-OSO_3Na$ 、 $-OSO_3K$ 等などの塩及び酸- $OSO_3H$ が挙げられる。

【0068】

用語「スルホン酸」とは、基- $SO_3H$ -及びその対応する塩、例えば、 $-SO_3K$ 、 $-SO_3Na$ のことをいう。

【0069】

本明細書において使用する時、用語「スルホニル」とは、式中、 $R_u$ が、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、アミド、アリール、シクロアルキル、及びヘテロシクリルであり得る、 $R_uSO_2-$ という構造を有する基、例えば、アルキルスルホニルのことをいう。本明細書において使用する時、用語「アルキルスルホニル」とは、スルホニル基と結合しているアルキル基のことをいう。「アルキルスルホニル」基は、任意に、アルケニル又はアルキニル基を含んでいてもよい。

【0070】

用語「チオケトン」とは、 $-R_v-C(S)-R_w-$ という構造を有する基のことをいう。このケトンは $R_v$ 又は $R_w$ によって別の基と結合することができる。 $R_v$ 又は $R_w$ は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル又はアリールであるか、あるいは、 $R_v$ 又は $R_w$ は結合して3~12員環を形成することができる。

「アルキル」、「アルケニル」及び「アルキニル」基とは、総称的に「飽和及び不飽和の炭化水素」のことをいい、「アルコキシ」基は、アルコキシ、アリールオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、アリール、アリールアルキル、カルバメート、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヒドロキシル、ケトン、ニトロ、ホスフェート、スルフィド、スルフィニル、スルホニル、スルホン酸、スルホンアミド、チオケトン、及びNから選択される少なくとも1つの基によって置換されていても又は割り込まれていてもよい。

【0071】

本明細書において使用する時、「適当な置換基」とは、本発明の化合物又はそれらの調製のために有用な中間体の合成的又は薬学的有用性を無効にしない基のことをいう。適当な置換基の例としては、限定するものではないが： $C_{1-22}$ 、 $C_{1-8}$ 、及び $C_{1-6}$ アルキル、アルケニル又はアルキニル； $C_{1-6}$ アリール、 $C_{2-5}$ ヘテロアリール； $C_{3-7}$ シクロアルキル； $C_{1-22}$ 、 $C_{1-8}$ 、及び $C_{1-6}$ アルコキシ； $C_6$ アリールオキシ； $-CN$ ； $-OH$ ；オキソ；ハロ、カルボキシ； $-NH(C_{1-22}$ 、 $C_{1-8}$ 、又は $C_{1-6}$ アルキル)、 $-N((C_{1-22}$ 、 $C_{1-8}$ 、及び $C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-NH((C_6)$ アリール)、又は $-N((C_6)$ アリール) $_2$ 等のアミノ；ホルミル； $-CO(C_{1-22}$ 、 $C_{1-8}$ 、及び $C_{1-6}$ アルキル)等のケトン、 $-CO_2(C_{1-22}$ 、 $C_{1-8}$ 、及び $C_{1-6}$ アルキル)及び $-CO_2(C_6)$ アリール)等の $-CO((C_6)$ アリール)エステル；及びヘテロシクリルが挙げられる。当業者であれば、本発明の化合物の安定性及び薬理活性及び合成活性に基づき適当な置換基を容易に選択することができる。

【0072】

本明細書において使用する時、用語「薬学的に許容可能な担体」とは、薬剤投与に適合し得る任意の及び全ての溶媒、分散媒、コーティング、等張剤及び吸収遅延剤等のことをいう。薬学的活性物質に対するかかる媒質及び物質の使用は当技術分野において周知である。この組成物はまた、補充的、付加的、又は促進的な治療的機能を提供するその他の活性化合物を含んでもよい。

【0073】

本明細書において使用する時、用語「薬学的に許容可能な組成物」とは、1以上の薬学

10

20

30

40

50

的に許容可能な担体と共に製剤化された、本明細書において開示された少なくとも1つの化合物を含む組成物のことをいう。

【0074】

本明細書において使用する時、用語「薬学的に許容可能なプロドラッグ」は、適当な医学的判断において、過度の毒性、刺激症状、アレルギー反応を伴わずにヒト及びより下等な動物の組織と接触させて使用するために適当であり、適度な利点/リスク比の釣り合いが取れていて、目的とする用途に対して有効であり、可能であれば、両性イオン形態の本発明の化合物である、本発明の化合物のプロドラッグを表す。Higuchi et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," ACS Symposium Series, Vol. 14, 及び Roche, E. B., ed. Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987において検討がなされており、両文献は参照により本明細書に組み入れられる。

10

【0075】

一実施形態において、薬学的に許容可能なプロドラッグとは、宿主内で代謝、例えば、加水分解又は酸化されて、本発明の化合物が形成される化合物のことをいう。プロドラッグの典型例としては、活性化合物の機能性部分に生物学的に変化しやすい保護基を有する化合物が挙げられる。プロドラッグとしては、酸化、還元、アミノ化、脱アミノ化、ヒドロキシル化、脱ヒドロキシル化、加水分解、脱水分解、アルキル化、脱アルキル化、アシル化、脱アシル化、リン酸化、脱リン酸化されることにより活性化合物が生成され得る化合物が挙げられる。

20

【0076】

本明細書において記載されている化合物のいずれもが、活性、バイオアベイラビリティ、安定性を増大させるために、又は、さもなければ化合物の特性を変化させるために、プロドラッグとして投与することができる。多数のプロドラッグリガンドが公知である。一般的に、本発明の化合物のアルキル化、アシル化又は親油性修飾は式1の安定性を増大させ得る。化合物の1以上の水素と置換し得る置換基の例は、アルキル、アリール、ステロイド、糖類等の炭化水素、1, 2 - ジアシルグリセロール及びアルコールである。多くのものが、R. Jones and N. Bischofberger, Antiviral Research, 27 (1995) 1 - 17に記載されている。これらのいずれもが、本開示化合物と組み合わせて使用することにより所望の効果を達成することができる。

30

【0077】

用語「薬学的に許容可能な塩」又は「複合体」とは、本発明の組成物に使用される化合物に存在し得る酸性又は塩基性基の塩のことをいう。一実施形態において、これらの塩は、本発明化合物の所望の生物学的活性を保持し、最小に所望でない毒性を示す。薬学的に許容可能な塩の例は、生理学的許容可能な陰イオンを形成する酸によって形成される有機酸付加塩、例えば、トシレート、メタンスルホネート、アセテート、クエン酸塩、マロン酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、アスコルビン酸塩、アルファ - ケトグルタル酸塩及びアルファ - グリセロホスフェートである。硫酸塩、硝酸塩、重炭酸塩及び炭酸塩等の適当な無機塩も形成され得る。あるいは、薬学的に許容可能な塩は、生理学的許容可能な陰イオンを適当な酸が供与しながら、アミン等の十分に塩基性である化合物を用いて生成させてもよい。カルボン酸のアルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウム又はリチウム）塩又はアルカリ土類金属（例えば、カルシウム）塩を作ってもよい。

40

【0078】

かかる塩の非限定的例は、(a) 無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸等）によって形成された酸付加塩、並びに、酢酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、安息香酸、タンニン酸、パモン酸、アルギン酸、ポリグルタミン酸、ナフタリンスルホン酸、ナフタリンジスルホン酸、及びポリガラクトロン酸等の有

50

機酸によって形成された塩；(b) 亜鉛、カルシウム、ビスマス、バリウム、マグネシウム、アルミニウム、銅、コバルト、ニッケル、カドミウム、ナトリウム、カリウム等などの金属陽イオン、又は、アンモニア、N, N - ジベンジルエチレンジアミン、D - グルコサミン、テトラエチルアンモニウム、又はエチレンジアミンから形成される陽イオンによって形成された塩基付加塩；又は(c)(a)及び(b)の組み合わせ；例えば、タンニン酸亜鉛塩等である。この定義には当業者に公知の薬学的に許容可能な4級塩も含まれ、具体的には式  $-NR^+ + A^-$  で表される4級アンモニウム塩が含まれ、式中、Rは上記定義の通りであり、Aは、クロリド、ブロミド、ヨージド、 $-O-$ アルキル、トルエンスルホネート、メチルスルホネート、スルホネート、ホスフェート、又はカルボキシレート等の対イオン（例えば、安息香酸塩、コハク酸塩、酢酸塩、グリコール酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、桂皮酸塩、マンデル酸塩、ベンジル酸塩、及びジフェニル酢酸塩）である。

# 【0079】

FDAに認可されている特定の塩は、便利なことに陰イオンと陽イオンとに分けられ得る(Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations (1994) U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Rockville, Md; L.D. Biggley, S.M. Berge and D.C. Monkhouse, Salt Forms of Drugs and Absorption, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Vol. 13, J. Swarbrick and J. Boylan, eds., Marcel Dekker, NY (1996))。その中で、認可されている陰イオンとしては、アセグルメート、アセフィリネート、アセトアミド安息香酸塩、酢酸塩、アセチルアスパラギネート、アセチルアスパルテート、アジピン酸塩、アミノサリチル酸塩、無水メチレンクエン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパルテート、安息香酸塩、ベシル酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、酸性酒石酸塩、ホウ酸塩、ブロミド、ショウノウ酸塩、カムシラート、炭酸塩、クロリド、クロロフェノキシアセテート、クエン酸塩、クロシル酸塩、クロムシラート、シクラメート、デヒドロコール酸塩、ジヒドロクロリド、ジマロン酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストラート、エシラート、エチルブロミド、エチルサルフェート、フェンディゾエート、フォスファテックス、フマル酸塩、グルセプテート、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリセロホスフェート、グリシン酸塩、グリコリルアルシニレート、グリシルリジン酸塩、馬尿酸塩、ヘミサルフェート、ヘキシルレゾルシネート、ハイベンゼート、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロキシベンゼンスルホネート、ヒドロキシベンゾエート、ヒドロキシナフトエート、ヒクラート、ヨージド、イセチオナート、乳酸塩、ラクトピオネート、リジン、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、メシル酸塩、メチルブロミド、メチルヨージド、硝酸メチル、硫酸メチル、モノホスアデニン、ムケート、ナバジシラート、ナプシラート、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、オロチン酸塩、シュウ酸塩、オキシグルタル酸塩、パモン酸塩、パントテン酸塩、ペクチン酸塩、フェニルエチルバルビツール酸塩、硫酸塩、パクラート、プリクリリックス、ポリスチレックス、ポリガラクトン酸塩、プロピオン酸塩、ピリドキシルホスフェート、サッカリン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、ステアリールサルフェート、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、塩基性サリチル酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テプロシラート、テレフタレート、テオクレート、チオシアネート、チジアシケート、チモンアシケート、トシル酸塩、トリエタヨージド、トリエタヨージド、ウンデカン酸塩、及びキシナフォエートが挙げられる。認可されている陽イオンとしては、アンモニウム、ベネタミン、ベンザチン、ベタイン、カルシウム、カルニチン、クレミゾール、クロルシクリジン、コリン、ジベニルアミン、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、ジエチルアンモニウムジオールアミン、エグルミン、エルブミン、エチレンジアミン、ヘプタミノール、ヒドラバミン、ヒドロキ

10

20

30

40

50



シエチルピロリドン、イミダゾール、メグルミン、オラミン、ピペラジン、4 - フェニルシクロヘキシルアミン、プロカイン、ピリドキシン、トリエタノールアミン、及びトロメタミンが挙げられる。金属陽イオンとしては、アルミニウム、ビスマス、カルシウム、リチウム、マグネシウム、ネオジウム、カリウム、ルビジウム、ナトリウム、ストロンチウム及び亜鉛が挙げられる。

#### 【0080】

特定の種類の塩を有機アミン塩として分類することができる。これらの塩を形成させるために使用される有機アミンは、1級アミン、2級アミン又は3級アミンであってもよく、アミンの置換基は、直鎖状、分子鎖状、又は、2以上のアミン置換基の結合により形成される環状構造等の環状の基であってもよい。特に対象となるのは、アルジトール又は炭

10

化水素部分等の1以上のヒドロキシアルキル基によって置換されている有機アミンである。これらのヒドロキシ置換されている有機アミンは、環状であっても、非環状であってもよく、両種類は、1級アミン、2級アミン又は3級アミンであってもよい。環状のヒドロキシ置換アミンの一般的種類はアミノ糖である。

#### 【0081】

本開示化合物は、1以上のキラル中心及び/又は二重結合を含んでもよく、したがって、幾何異性体、光学異性体又はジアストレオマー等の立体異性体として存在する。本明細書において使用する時、用語「立体異性体」は、幾何異性体、光学異性体又はジアストレオマーの全てから構成される。これらの化合物は、立体性をもたらす炭素原子の周りの置換基の配置に応じて、記号「R」又は「S」によって表し得る。本発明はこれらの化合物

20

の各種立体異性体及びそれらの混合物を包含する。立体異性体は光学異性体及びジアストレオマーを含む。光学異性体又はジアストレオマーの混合物は、命名において「(±)」と表すことができるが、当業者であれば、ある構造が暗黙のうちにキラル中心を示し得ることを認識するであろう。

#### 【0082】

本発明の化合物がキラル中心を有し、光学的に活性なラセミ体中に存在して、単離され得ることが理解される。いくつかの化合物は多形を示し得る。本発明は、本明細書において記載される有用な特性を有する本発明の化合物の任意の、ラセミ体、光学活性体、ジアステレオマー、多形、若しくは立体異性体、又はそれらの組み合わせを包含することを理解すべきであり、光学的活性な形態を調製する方法は当技術分野において周知である（例

30

えば、再結晶化技法によるラセミ体の分割による、光学的活性な開始物質からの合成による、キラル合成による、キラル固定相を用いたクロマトグラフィーによる分離による）。

#### 【0083】

幾何異性体は本発明の化合物においても存在し得る。本発明は、炭素 - 炭素二重結合の周りの置換基の配置又は炭素環の周りの置換基の配置から生じる各種幾何異性体及びそれらの組み合わせを包含する。炭素 - 炭素二重結合の周りの置換基は「Z」又は「E」で表され、この場合、用語「Z」及び「E」はIUPACの基準にしたがって使用される。特に指定されないかぎり、二重結合を示す構造はE及びZ異性体の両方を包含する。

#### 【0084】

あるいは、炭素 - 炭素二重結合の周りの置換基は「シス」又は「トランス」と称することができ、この場合、「シス」は二重結合の同じ側にある置換基を表し、「トランス」は二重結合の反対側にある置換基を表す。炭素環の周りの置換基の配置は「シス」又は「トランス」と称される。用語「シス」は環の面の同じ側にある置換基を表し、用語「トランス」は環の面の反対側にある置換基を表す。置換基が環の面の同じ側と反対側の両方に配置されている化合物の混合物は、「シス/トランス」と表される。

40

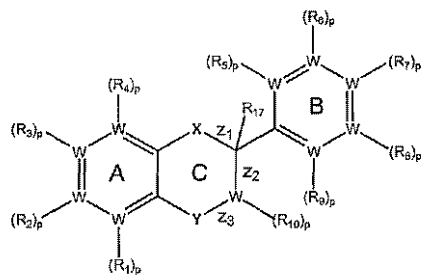
#### 発明の実施形態

一実施形態は、治療的有効量の式1で表される化合物及びその薬学的に許容可能な塩及び水和物を投与する工程を含む、哺乳動物におけるVCAM-1の発現、MCP-1の発現及び/又はSMCの増殖を抑制するための方法を提供する：

#### 【0085】

50

## 【化 5】



式 1

10

式中：

Xは、 $CR_{11}$ 、 $CR_{11}R_{13}$ 、CO、CS、O、S、SO、 $SO_2$ 、N及び $NR_{11}$ から選択され、 $R_{11}$ は $R_{13}$ と同じであっても異なってもよく；

Yは、 $CR_{12}$ 、 $CR_{12}R_{14}$ 、CO、CS、O、S、SO、 $SO_2$ 、N及び $NR_{12}$ から選択され、 $R_{12}$ は $R_{14}$ と同じであっても異なってもよく；

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{14}$ 及び $R_{17}$ は、アルコキシ、アリアルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、アリアル、アリアルアルキル、カルバメート、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロシクリル、水素、ヒドロキシル、ケトン、ニトロ、ホスフェート、スルフィド、スルフィニル、スルホニル、スルホン酸、スルホンアミド及びチオケトンから互いに独立して選択されるか、又は

20

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 及び $R_{14}$ から選択される2つの隣接する置換基は、5又は6員環において結合して、二環式アリアル、二環式ヘテロアリアル又は二環式ヘテロシクリルを形成し；

各WはC及びNから独立して選択され、WがNである場合、pは0であり、WがCである場合、pは1であり；

$Z_1$ 、 $Z_2$ 及び $Z_3$ は、単結合及び二重結合から互いに独立して選択され； YがOである場合、XはCOでなく；

30

少なくとも1つのWがNでない場合、

a) X及びYはそれぞれCOであるか、

b) Xは $NR_{11}$ であり、 $Z_2$ は二重結合であるか、又は

c)  $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、及び $R_9$ から選択される2つの隣接する置換基は、5又は6員環において結合して、二環式アリアル、二環式ヘテロアリアル又は二環式ヘテロシクリルを形成する。

## 【0086】

一実施形態において、 $R_7$ はヒドロキシルである。別の実施形態において、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{14}$ 及び $R_{17}$ のうちの少なくとも1つは、アルコキシ、アルキル、アミノ、アミノアルコキシ、アミノアルキル、カルボキシアリコキシ、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヒドロキシアリコキシ、ヒドロキシアリル、及びヒドロキシルから選択される。

40

## 【0087】

一実施形態において、Xは、 $CR_{11}$ 、CO、N、 $NR_{11}$ 及びOから選択され； Yは、 $CR_{12}$ 、CO、及び $NR_{12}$ から選択される。別の実施形態において、XはOであり、YはCOである。

## 【0088】

一実施形態において、 $Z_1$ 及び $Z_3$ は単結合であり、 $Z_2$ は二重結合である。別の実施形態において、 $Z_1$ は二重結合であり、YはCOである。別の実施形態において、 $Z_1$ 及

50

び  $Z_3$  は二重結合である。

【0089】

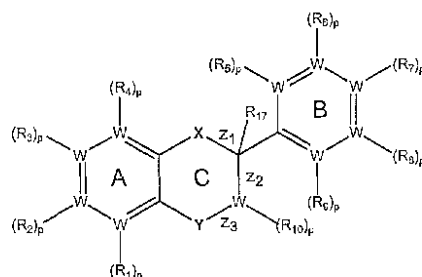
一実施形態において、式1の環Aにおける少なくとも1つのWがNである。別の実施形態において、 $(R_4)_p$  と結合しているWがNである。別の実施形態において、 $(R_{10})_p$  と結合しているWがNである。別の実施形態は、式1の環Cにおける少なくとも1つのWがNであることを提供する。別の実施形態において、 $(R_7)_p$  と結合しているWがNである。

【0090】

一実施形態は、式1で表される化合物及びその薬学的に許容可能な塩及び水和物を提供する：

【0091】

【化6】



式 1

式中：

Xは、 $CR_{11}$ 、CO、N、 $NR_{11}$  及びOから選択され；

Yは、 $CR_{12}$ 、CO、及び $NR_{12}$  から選択され；

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 、 $R_{14}$  及び $R_{17}$  は、アルコキシ、アルキル、アミノ、アミノアルコキシ、アミノアルキル、カルボキシアリル、ハロゲン、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、水素、ヒドロキシアリル、ヒドロキシアリル、及びヒドロキシルから互いに独立して選択されるか、又は

$R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  及び $R_9$  から選択される2つの隣接する置換基は、5又は6員環において結合して、二環式アリール、二環式ヘテロアリール又は二環式ヘテロシクリルを形成し；

各WはC及びNから独立して選択され、WがNである場合、pは0であり、WがCである場合、pは1であり；

$Z_1$ 、 $Z_2$  及び $Z_3$  は、単結合及び二重結合から互いに独立して選択され； 少なくとも1つのWがNでない場合、

a) X及びYはそれぞれCOであるか、又は

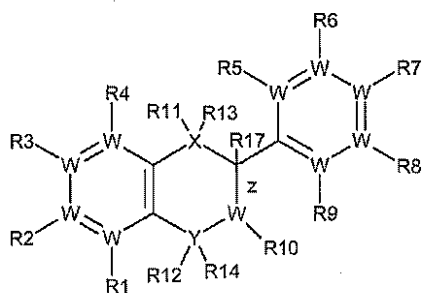
b) Xは $NR_{11}$  であり、 $Z_2$  は二重結合である。

【0092】

代替的实施形態が式1で表される化合物又はその薬学的に許容可能な塩を提供する：

【0093】

## 【化 7】



10

式中、

R 1、R 2、R 3、R 4、R 5、R 6、R 7、R 8、R 9、R 10、R 11、R 12、R 13、R 14、及び R 17 は、(C<sub>1</sub> - C<sub>22</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>22</sub>) アルケニル、(C<sub>2</sub> - C<sub>22</sub>) アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ベンジル、フェニル、カルボニル、チオケトン、水素、ヒドロキシル[OH]、アセチル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アミド、カルバメート、ハロゲン、プロミド[Br]、ヨージド[I]、フルオライド[F]、クロライド[Cl]、CF<sub>3</sub>、CCl<sub>3</sub>、スルホン酸[-SO<sub>3</sub>H]、ホスフェート、O-サルフェート[サルフェートコンジュゲート]、O-グルコロニデート[グルクロン(グルクロン)酸コンジュゲート]、モノエステル、ジカルボン酸、#STR55#、#STR66#、#STR77#、#STR88#、#STR99#、#STR100# からなる群より独立して選択され、

20

式中、W は C 又は N であってもよく；

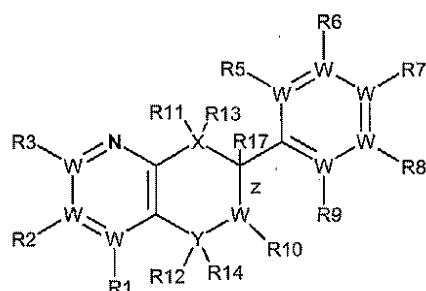
式中、W が窒素原子である場合、この窒素原子は、利用可能な価電子のため 3 つの共有結合とのみ結合し得る。

## 【0094】

以下の構造は、式 1 の化合物の一実施形態における窒素配置を表す：

## 【0095】

## 【化 8】



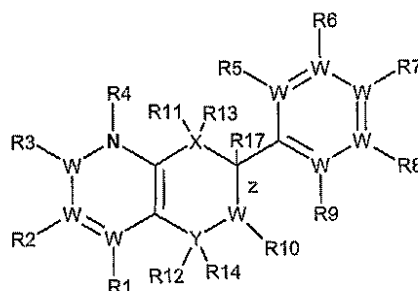
30

( 式中、同じものがいずれの W にも適用される ) ；

又は

## 【0096】

## 【化 9】



40

50

(式中、同じものがいずれのWにも適用される) :

式中、

Xは、CH、CH<sub>2</sub>、CR<sub>11</sub>、CR<sub>13</sub>、CHR<sub>11</sub>、CHR<sub>13</sub>、CR<sub>11</sub>R<sub>13</sub>、CS、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、NH、NR<sub>11</sub>であってもよく、但し、X及びYは、上記X及びYの定義により利用可能な価電子数を超えない

Yは、CH、CH<sub>2</sub>、CR<sub>12</sub>、CR<sub>14</sub>、CHR<sub>12</sub>、CHR<sub>14</sub>、CR<sub>11</sub>R<sub>14</sub>、CO、CS、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、NH、NR<sub>11</sub>であってもよく、但し、X及びYは、上記X及びYの定義により利用可能な価電子数を超えない

Zは、単結合、二重結合又は三重結合であってもよく、但し、X及びYは、上記X及びYの定義により利用可能な価電子数を超えない

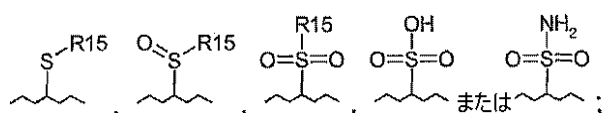
10

この場合、

#STR55#は、

【0097】

【化10】



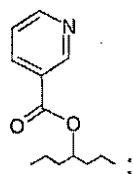
であり；

#STR66#は、

20

【0098】

【化11】



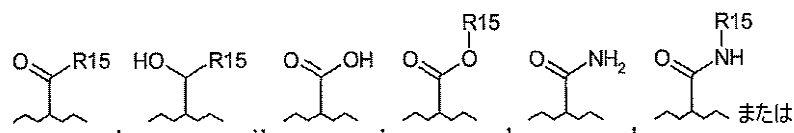
であり；

#STR77#は、

30

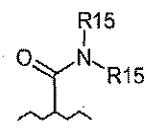
【0099】

【化12】



【0100】

【化13】



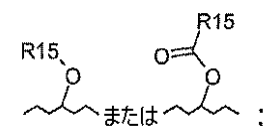
40

であり；

#STR88#は、

【0101】

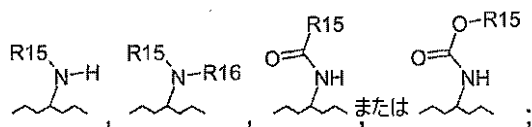
【化14】



であり；

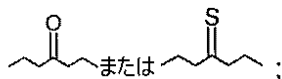
50

#STR99#は、  
【0102】  
【化15】



であり；

#STR100#は、  
【0103】  
【化16】



であり；

R15及びR16は、(C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>-C<sub>22</sub>)アルケニル、(C<sub>2</sub>-C<sub>22</sub>)アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ベンジル、フェニル、カルボニル、水素、ヒドロキシル(OH)、アセチル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アミド、カルバメート、ハロゲン、ブロミド(Br)、ヨージド(I)、フルオライド(F)、クロライド(Cl)、CF<sub>3</sub>、CCl<sub>3</sub>、スルホン酸(-SO<sub>3</sub>H)、ホスフェート、又はそれらの誘導体からなる群より独立して選択される置換基であって、この場合、この誘導体は、置換されている1以上のC原子を有していてもよく、S、N又はOによって置換されている1以上のC原子を有していてもよく；

この場合、式1の化合物は、以下から選択される少なくとも1つの条件を有する：

R7はヒドロキシルである；

少なくとも1つのWはNである；

R1-R10のうちの少なくとも1つは、#STR77#、#STR88#又は#STR99#である；

R1-R10のうちの少なくとも1つは、#STR66#である；

R1-R10のうちの1つは、モノエステルである；

R1-R10のうちの1つは、ジカルボン酸である；

R1-R10のうちの1つは、コハク酸である；

R7は#STR55#である；

R7及びR2は#STR55#である；

R7及びR2はヒドロキシルである；及び

R7は#STR66#である。

【0104】

式1の非限定的実施形態としては、以下のものが挙げられる：

R7はヒドロキシルであり、少なくとも1つのWはNである；

R7はヒドロキシルであり、R1-R6及びR8-R10のうちの少なくとも1つは#STR66#である；

R7はヒドロキシルであり、R1-R6及びR8-R10のうちの少なくとも1つは#STR77#、#STR88#又は#STR99#である；及び

R7は#STR66#であり、少なくとも1つのWはNである。

【0105】

式1で表されるその他の代替的实施形態としては、

【0106】

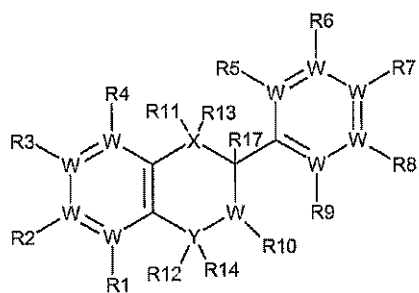
10

20

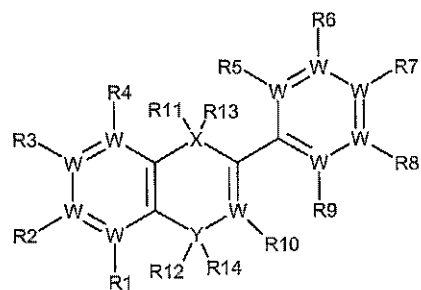
30

40

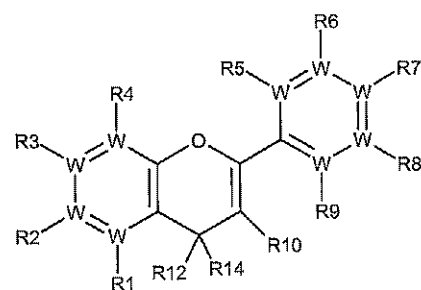
【化 1 7】



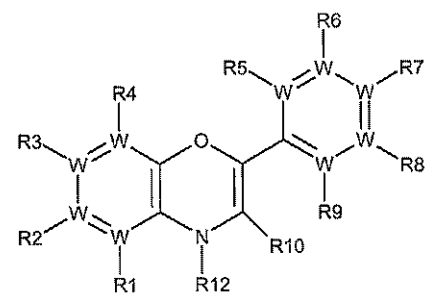
10



20

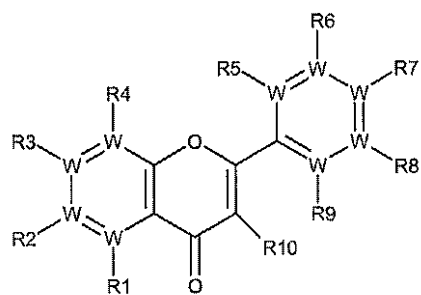


30

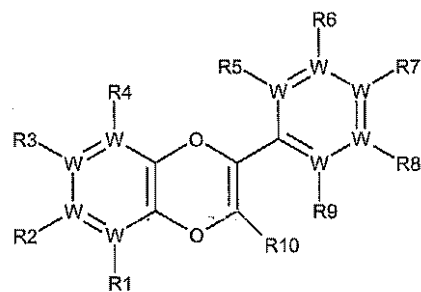


【 0 1 0 7 】

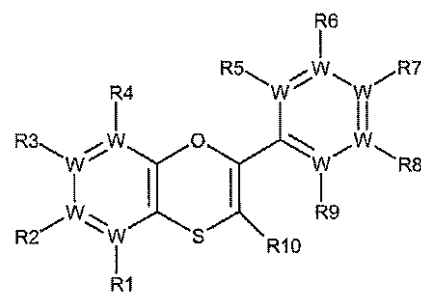
【化 1 8】



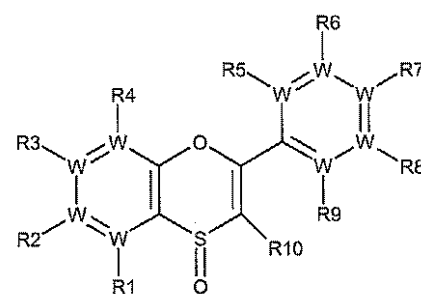
10



20



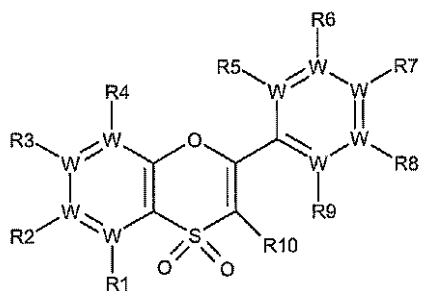
30



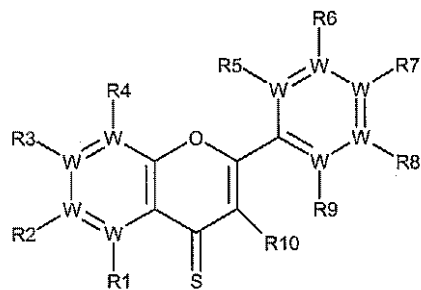
【 0 1 0 8 】



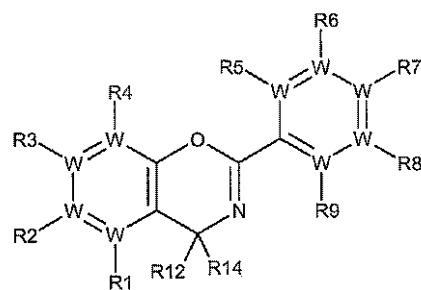
【化 1 9】



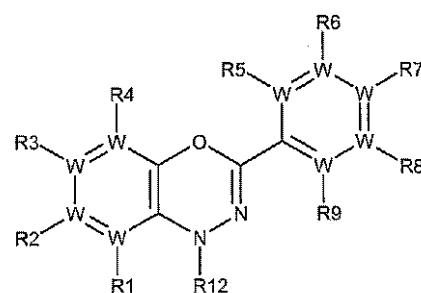
10



20

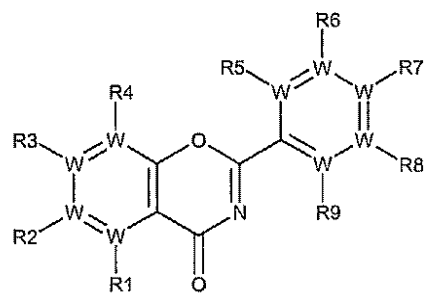


30

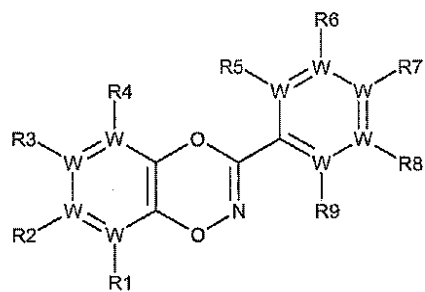


【 0 1 0 9】

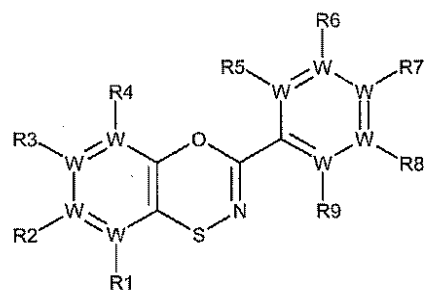
【化 2 0】



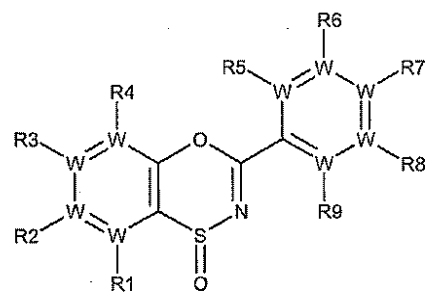
10



20



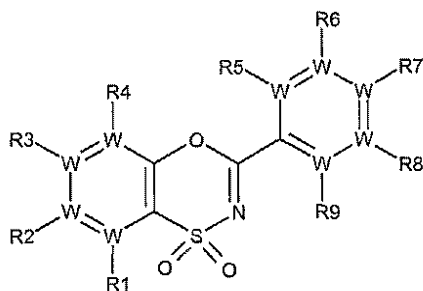
30



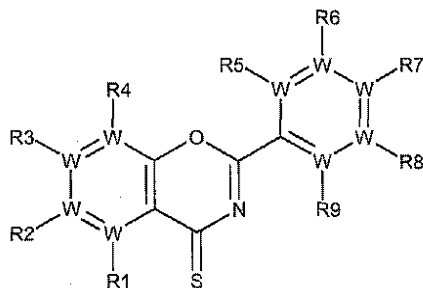
【 0 1 1 0 】

40

## 【化 2 1】



10



20

又は、その薬学的に許容可能な塩を挙げることができ、  
式中、

R 1、R 2、R 3、R 4、R 5、R 6、R 7、R 8、R 9、R 10、R 11、R 12、  
R 13、R 14、及び R 17 は、(C<sub>1</sub> - C<sub>22</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>22</sub>) アルケニ  
ル、(C<sub>1</sub> - C<sub>22</sub>) アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオ  
キシ、ベンジル、フェニル、カルボニル、チオケトン、水素、ヒドロキシル[OH]、ア  
セチル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アミド、カルバメート、ハロゲン、プロ  
ミド[Br]、ヨージド[I]、フルオライド[F]、クロライド[Cl]、CF<sub>3</sub>、C  
Cl<sub>3</sub>、スルホン酸[-SO<sub>3</sub>H]、ホスフェート、O-サルフェート[サルフェートコ  
ンジュゲート]、O-グルコロニデート[グルロン(グルクロンとしても知られる)酸  
コンジュゲート]、モノエステル、ジカルボン酸、#STR55#、#STR66#、#  
STR77#、#STR88#、#STR99#、#STR100# からなる群より独立  
して選択され、

30

式中、W は C 又は N であってもよく；

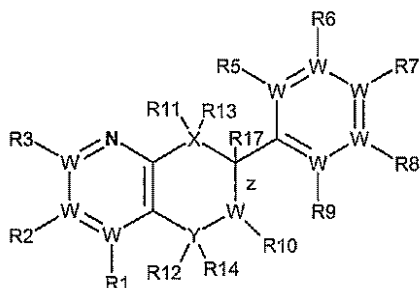
式中、W が窒素原子である場合、この窒素原子は、利用可能な価電子のため 3 つの共有  
結合とのみ結合し得る。

## 【0 1 1 1】

以下の構造は、式 1 の化合物の一実施形態における窒素配置を表す：

## 【0 1 1 2】

## 【化 2 2】



40

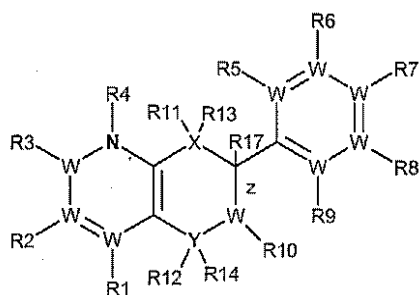
( 式中、同じものがいずれの W にも適用される ) ；

又は

50

【 0 1 1 3 】

【 化 2 3 】



10

( 式中、同じものがいずれのWにも適用される ) :

式中、

Xは、CH、CH<sub>2</sub>、CR<sub>11</sub>、CR<sub>13</sub>、CHR<sub>11</sub>、CHR<sub>13</sub>、CR<sub>11</sub>R<sub>13</sub>、CS、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、NH、NR<sub>11</sub>であってもよく、但し、X及びYは、上記X及びYの定義により利用可能な価電子数を超えない

Yは、CH、CH<sub>2</sub>、CR<sub>12</sub>、CR<sub>14</sub>、CHR<sub>12</sub>、CHR<sub>14</sub>、CR<sub>11</sub>R<sub>14</sub>、CO、CS、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、NH、NR<sub>11</sub>であってもよく、但し、X及びYは、上記X及びYの定義により利用可能な価電子数を超えない

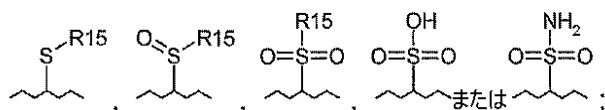
Zは、単結合、二重結合又は三重結合であってもよく、但し、X及びYは、上記X及びYの定義により利用可能な価電子数を超えない

20

#STR55#は、

【 0 1 1 4 】

【 化 2 4 】



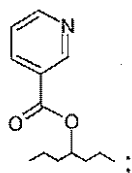
であり ;

#STR66#は、

30

【 0 1 1 5 】

【 化 2 5 】



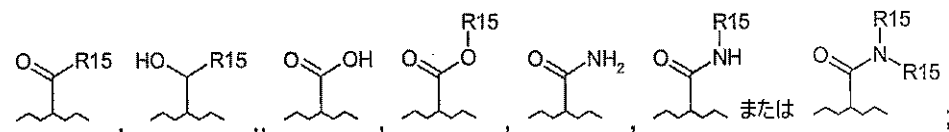
であり ;

#STR77#は、

40

【 0 1 1 6 】

【 化 2 6 】

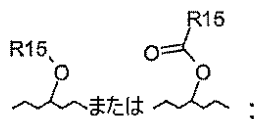


であり ;

#STR88#は、

【 0 1 1 7 】

## 【化 2 7】

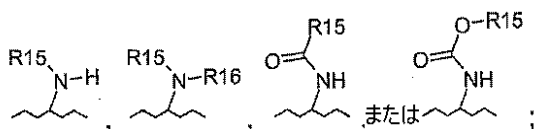


であり；

#STR99#は、

## 【0118】

## 【化 2 8】

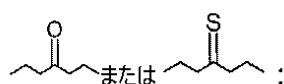


であり；

#STR100#は、

## 【0119】

## 【化 2 9】



であり；

R15及びR16は、(C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>-C<sub>22</sub>)アルケニル、(C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>)アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アリールオキシ、ベンジル、フェニル、カルボニル、水素、ヒドロキシル(OH)、アセチル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アミド、カルバメート、ハロゲン、ブロミド(Br)、ヨード(I)、フルオライド(F)、クロライド(Cl)、CF<sub>3</sub>、CCl<sub>3</sub>、スルホン酸(-SO<sub>3</sub>H)、ホスフェート、又はそれらの誘導体からなる群より独立して選択される置換基であって、この場合、この誘導体は、置換されていても、分枝鎖状になっていても、S、N又はOによって置換されている1以上のC原子を有していてもよく；

この場合、式1の非限定的例は、以下から選択される少なくとも1つの条件を有する：

R7はヒドロキシルである；

少なくとも1つのWはNである；

R1-R10のうちの少なくとも1つは、#STR77#、#STR88#又は#STR99#である；

R1-R10のうちの少なくとも1つは、#STR66#である；

R1-R10のうちの1つは、モノエステルである；

R1-R10のうちの1つは、ジカルボン酸である；

R1-R10のうちの1つは、コハク酸である；

R7は#STR55#である；

R7及びR2は#STR55#である；

R7及びR2はヒドロキシルである；及び

R7は#STR66#である。

## 【0120】

非限定的例としては、

R7がヒドロキシルであり、少なくとも1つのWがNである；

R7がヒドロキシルであり、R1-R6及びR8-R10のうちの少なくとも1つが#STR66#である；

R7がヒドロキシルであり、R1-R6及びR8-R10のうちの少なくとも1つが#STR77#、#STR88#又は#STR99#である；及び

R 7 が # S T R 6 6 # であり、少なくとも 1 つの W が N である  
式 1 の化合物が挙げられる。

【 0 1 2 1 】

医薬製剤及び処置方法

本発明の実施形態は、1 以上の薬学的に許容可能な担体と共に製剤化される、本明細書において開示される化合物を含む医薬組成物も提供する。これらの製剤には、経口、経直腸、局所、バツカル及び非経口（例えば、皮下、筋肉内、皮内、静脈内）投与に適したものが含まれるが、任意の所定の場合において最も適当な投与形態は、治療される症状の程度及び重篤度並びに使用される特定の化合物の特性に依存し得る。

【 0 1 2 2 】

経口投与に好適な製剤は、カプセル、カシェ剤、トローチ又は錠剤等の別々の単位であってもよく、それぞれは所定の量の化合物を、粉末又は顆粒として；水性又は非水性の液体中の溶液又は懸濁液として；又は、水中油又は油中水のエマルジョンとして含有する。示されるように、このような製剤は任意の好適な医薬的な方法により調製され得、その中には、活性化化合物及び担体又は賦形剤（1 以上の付加的成分を構成し得る）を関連付ける事に関するステップを含む。担体は、製剤中のその他の成分と適合可能であるという意味で、許容可能なものでなければならず、投与される者に対し有害なものであってはならない。担体は、固体または液体、もしくはその両方であることができ、化合物を単位投与量の製剤、例えば、活性化化合物の重量で 0 . 0 5 % ~ 9 5 % を含有し得る錠剤等に製剤化することができる。その他の医薬的に活性な物質は、別の化合物を含有するものであってもよい。本発明の製剤は、原則的には成分を混合するというよく知られた医薬的な手法の任意のものにより調製され得る。

【 0 1 2 3 】

固体組成物のための、通常の高毒性固体担体としては、例えば、医薬グレードの、マンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルク、セルロース、グルコース、スクロース、炭酸マグネシウム等が挙げられる。医薬的に投与可能な液体状の組成物は、本明細書に記載するような活性化化合物及び賦形剤中の付加的な医薬アジュバントを、例えば水、生理食塩水、水性デキストロース、グリセロール、エタノール等の中に溶解する又は分散させ、溶液又は懸濁液とすることにより調製することができる。通常、好適な製剤は、活性化化合物を液状または微粉末の固体担体、またはその両方と均一に且つ十分に混合することにより調製され、次いで、必要に応じそれを成形する。例えば、錠剤は、その化合物の粉末又は顆粒を圧縮するまたは成型することにより調製することができ、1 またはそれ以上の付加成分を任意に含む。圧縮錠は、粉末又は顆粒状のさらさらした形態の化合物を、所望により結合剤、滑剤、不活性希釈剤及び/又は界面活性剤/分散剤と共に、好適な装置で圧縮することにより調製することができる。成型錠は、不活性な液状希釈剤で湿潤した粉末化合物を、好適な装置で成型することにより製造することができる。

【 0 1 2 4 】

バツカル（舌下）投与に適した製剤としては、香りの付いた基材、通常は、スクロース及びアカシア又はトラガカント、中に化合物を含むロゼンジ剤、並びに、ゼラチン及びグリセリン又はスクロース及びアカシア等の不活性基材中に化合物を含むトローチ剤が挙げられる。

【 0 1 2 5 】

非経口投与に好適な本発明の製剤は、意図される投与対象の血液とほぼ等張な、化合物の滅菌された水性調製物を含んでなる。投与は皮下、筋肉内、または皮内への注射によっても効果的であるが、これらの調製物は静脈内に投与される。このような調製物は、従来は、化合物を水と混合して、得られる溶液を滅菌し血液と等張とすることにより調製され得る。本発明の注射可能な組成物は、0 . 1 ~ 5 % w / w の活性化化合物を含み得る。

【 0 1 2 6 】

直腸内投与のために好適な製剤は、単位投与量の坐剤として示される。これらは 1 以上

10

20

30

40

50

の従来の固体担体、例えば、カカオバター等を化合物と混合し、次いで得られた混合物を成型することにより調製される。

【0127】

皮膚に対する局所的な適用に好適な製剤は、軟膏、クリーム、ローション、ペースト、ジェル、スプレー、エアロゾル、またはオイルの形態を取り得る。使用可能な担体及び賦形剤には、ワセリン、ラノリン、ポリエチレングリコール、アルコール水、及びそれらの2以上の組み合わせを含み得る。活性化合物は通常、組成物の約0.1%～約15% w/w、例えば、約0.5～約2%の濃度で存在する。

【0128】

投与される活性化合物の量は、処置される対象、その対象の体重、投与方法及び処方する医師の判断に依存し得る。

10

【0129】

別の実施形態において、カプセル化された化合物の、月1回、又は年1回等の断続的な投与が用いられる場合がある。カプセル化は、作用部位への接近を助け、活性成分の同時投与を可能にし、理論的には相乗効果を奏する。標準的な投与計画に従って、医師は迅速に最適な投与量を決定でき、そのような投与量を実現するために投与を改変することができるであろう。

【0130】

本明細書中で開示される、化合物又は組成物の治療の有効量は、化合物の治療的效果を調べることにより、測定することができる。毒性及び治療効果は、細胞培養又は実験動物における、例えば、LD<sub>50</sub>（その集合の50%に対する致死量）及びED<sub>50</sub>（その集合の50%に対し治療的效果を奏する投与量）等の標準的な医薬的手順により調べることができる。毒性及び治療的效果の間の投与量の比率が治療指数であり、LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>の比率として表現することができる。大きな治療指数を呈する組成物が好ましい。

20

【0131】

治療的に有効な投与量は、細胞培養アッセイからまず算出することができる。投与量は、細胞培養アッセイ又は動物モデル中で調べた時に、IC<sub>50</sub>（すなわち、症状において最大量の半分の阻害を達成する処置濃度）を含む範囲の循環血漿濃度範囲を達成するために、動物モデル中で計算することができる。血漿中のレベルは、例えば、高性能液体クロマトグラフィーにより測定可能である。任意の特定の投与量の効果は、好適なバイオアッセイによりモニターすることができる。投与量の例は：約0.1×IC<sub>50</sub>、約0.1×IC<sub>50</sub>、約0.5×IC<sub>50</sub>、約1×IC<sub>50</sub>、約5×IC<sub>50</sub>、約10×IC<sub>50</sub>、約50×IC<sub>50</sub>、及び約100×IC<sub>50</sub>である。

30

【0132】

細胞培養アッセイまたは動物を用いた研究から得られたデータは、ヒトでの使用のための投与量範囲を決定するために用いることができる。動物モデル中で達成された治療的に効果を有する投与量は、ヒトを含む別の動物で使用するために、当該技術分野で公知の変換因子を用いて変換することができ（例えば、Freireich et al. (1966) Cancer Chemother Reports 50, 219-244）、表1は等価表面積用量因子）である。

40

【0133】

## 【化 3 0】

表 1

変換先 変換元	マウス (20 g)	ラット (150 g)	サル (3.5 kg)	イヌ (8 kg)	ヒト (60 kg)
マウス	1	1/2	1/4	1/6	1/12
ラット	2	1	1/2	1/4	1/7
サル	4	2	1	3/5	1/3
イヌ	6	4	3/5	1	1/2
ヒト	12	7	3	2	1

このような化合物の投与量は、好ましくは、毒性がほとんどないか又は全くないED<sub>50</sub>を含む循環中の濃度範囲内である。投与量は、この範囲内で、用いられる投与形態及び用いられる投与経路に依存して変化し得る。通常は、治療的に効果を有する量は、対象の年齢、状態、性別並びにその対象における医学的状态の重篤度に応じて変化し得る。投与量は、必要に応じ、観察される処置の効果に合わせて、医師によって判断され、調節することができる。

## 【0134】

一実施形態において、本明細書において開示されている化合物、又はその薬学的に許容可能な塩又は水和物は、別の治療薬と併用して投与される。もう一方の治療薬が、フラボノイド化合物単独の投与と比較して、付加的又は相乗的価値を提供し得る。治療薬は、例えば、スタチン、PPARアゴニスト（例えば、チアゾリジンジオン又はフィブラート）、胆汁酸結合樹脂、ナイアシン、RXRアゴニスト、抗肥満薬、ホルモン、チロホスチン、スルホニルウレア系薬物、ピグアナイド、アルファ-グルコシダーゼ阻害剤、アポリポタンパク質E、循環器系薬物、HDL上昇薬、HDLエンハンサー、又はアポリポタンパク質A-I V及び/若しくはアポリポタンパク質遺伝子のレギュレーターであってもよい。

## 【0135】

一実施形態は、哺乳動物におけるVCAM-1、MCP-1及び/又はSMCの増殖等の炎症のマーカーの発現の変化によって特徴付けられる炎症症状及び関連する疾患状態を処置、予防又は緩和するための方法を提供する。一実施形態において、炎症症状及び関連する疾患状態は、VCAM-1、MCP-1及び/又はSMCの増殖の抑制が望ましい場合におけるものである。

## 【0136】

別の実施形態は、哺乳動物における血管炎症等の炎症のマーカーを調節する方法、並びに、炎症性疾患及び循環器疾患及び関連する疾患状態の処置及び予防におけるそれらの使用を提供する。

## 【0137】

一実施形態において、循環器疾患又は炎症性疾患等の炎症症状を処置、予防又は緩和する方法は、治療の有効量の開示された化合物を投与する工程を含む。開示された化合物は、開示された化合物及び薬学的に許容可能な担体を含む薬学的に許容可能な組成物として投与してもよい。別の実施形態において、本発明の化合物は、薬学的に許容可能な組成物、薬学的に許容可能な塩、又は薬学的に許容可能な製剤として；必要に応じて、治療薬又は少なくとも1つのその他の本発明の化合物を用いた併用療法又は交互療法として投与される。併用療法においては、有効用量の2以上の薬剤が一緒に投与されるのに対して、交互療法においては、有効用量の各薬剤が連続的に投与される。



## 【 0 1 3 8 】

別の実施形態において、本発明の化合物は、医薬製剤、又はプロドラッグとして；必要に応じて、治療薬又は少なくとも1つのその他の本発明の化合物を用いた併用療法又は交互療法として投与される。

## 【 0 1 3 9 】

本発明の実施形態は、患者に治療的有効量の本発明の化合物、又は別の実施形態においては本発明の化合物及び薬学的に許容可能な担体を含む組成物を投与する工程を含む、VCAM-1、MCP-1、及び/又はSMCの増殖によって媒介される循環器疾患を処置、予防又は緩和するための方法を提供する。

## 【 0 1 4 0 】

「循環器疾患」とは、心臓及び循環器系の疾患のことをいう。予防又は処置のために本発明の化合物が有用である循環器疾患としては、メタボリックシンドローム、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、アンギナ、卒中、虚血、内皮機能障害（特に、血管の弾性に影響を与えるもの）、末梢血管疾患、冠状動脈性心臓疾患、心筋梗塞、脳梗塞、肥満、再灌流傷害、血管形成術による再狭窄、高血圧、糖尿病性血管合併症及び血栓症が挙げられる。

## 【 0 1 4 1 】

好ましい実施形態において、本発明の化合物は、循環器疾患を処置、予防又は緩和するために、患者に治療的有効量で投与される。別の実施形態において、本発明の化合物は、薬学的に許容可能な組成物、薬学的に許容可能な塩、又は薬学的に許容可能な製剤として；必要に応じて、治療薬又は少なくとも1つのその他の本発明の化合物を用いた併用療法又は交互療法の中で投与される。

## 【 0 1 4 2 】

好ましい実施形態において、本発明の化合物は、再狭窄を処置、予防又は緩和するために、患者に治療的有効量で投与される。一実施形態において、再狭窄は血管形成術による再狭窄である。別の実施形態において、再狭窄は血管形成術後再狭窄である。別の実施形態において、本発明の化合物は、薬学的に許容可能な製剤、又はプロドラッグとして；必要に応じて、治療薬又は少なくとも1つのその他の本発明の化合物を用いた併用療法又は交互療法として投与される。

## 【 0 1 4 3 】

本発明の実施形態は、患者に治療的有効量の本発明の化合物、又は別の実施形態においては本発明の化合物及び薬学的に許容可能な担体を含む組成物を投与する工程を含む、VCAM-1、MCP-1、及び/又はSMCの増殖によって媒介される炎症性疾患を処置、予防又は緩和するための方法を提供する。

## 【 0 1 4 4 】

「炎症性疾患」には、VCAM-1及び/又はMCP-1によって媒介される疾患が含まれる。予防又は処置するために本発明の化合物が有用である炎症性疾患としては、関節炎、喘息、皮膚炎、乾癬、嚢胞性線維症、移植後後発性及び慢性固形臓器拒絶症、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、炎症性腸疾患、自己免疫性糖尿病、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性血管症、眼の炎症、ブドウ膜炎、鼻炎、虚血-再灌流傷害、血管形成術後再狭窄、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、糸球体腎炎、グレーブス病、消化管アレルギー、結膜炎、アテローム性動脈硬化症、冠動脈疾患、アンギナ、及び小動脈疾患が挙げられる。

## 【 0 1 4 5 】

一実施形態において、予防又は処置するために本発明の化合物が有用である炎症性疾患は、国際出願PCT/US2005/038048号には開示されていない、VCAM-1、MCP-1、及び/又はSMCの増殖によって媒介される疾患、症状及び障害を含む。例えば、炎症性疾患は、虚血-再灌流傷害、血管形成術後再狭窄、アテローム性動脈硬化症、冠動脈疾患、アンギナ、及び小動脈疾患ではない場合もあり得る。

## 【 0 1 4 6 】

好ましい実施形態において、本発明の化合物は、V C A M - 1 の発現抑制のために治療的有効な量で患者に投与される。別の実施形態において、本発明の化合物は、薬学的に許容可能な組成物、薬学的に許容可能な塩、又は薬学的に許容可能な製剤として；必要に応じて、治療薬又は少なくとも1つの本発明の化合物を用いた併用療法又は交互療法として投与される。

【0147】

好ましい実施形態において、本発明の化合物は、M C P - 1 の発現抑制のために治療的有効な量で患者に投与される。別の実施形態において、本発明の化合物は、薬学的に許容可能な組成物、薬学的に許容可能な塩、又は薬学的に許容可能な製剤として；必要に応じて、治療薬又は少なくとも1つの本発明の化合物を用いた併用療法又は交互療法として投与される。

10

【0148】

好ましい実施形態において、本発明の化合物は、S M C の増殖抑制のために治療的有効な量で患者に投与される。別の実施形態において、本発明の化合物は、薬学的に許容可能な組成物、薬学的に許容可能な塩、又は薬学的に許容可能な製剤として；必要に応じて、治療薬又は少なくとも1つの本発明の化合物を用いた併用療法又は交互療法として投与される。

【0149】

好ましい実施形態において、本発明の化合物は、M C P - 1 及び V C A M - 1 の発現抑制のために治療的有効な量で患者に投与される。別の実施形態において、本発明の化合物は、薬学的に許容可能な組成物、薬学的に許容可能な塩、又は薬学的に許容可能な製剤として；必要に応じて、治療薬又は少なくとも1つの本発明の化合物を用いた併用療法又は交互療法として投与される。

20

【0150】

別の態様において、本発明は、当該組成物が有効な S M C 増殖抑制量の本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩及び / 又は薬学的に許容可能な組成物を含む、S M C の増殖によって媒介される疾患又は障害を処置、予防又は緩和するための医薬製造のための本発明化合物の使用を提供する。

【0151】

別の態様において、本発明は、患者に、有効な S M C 増殖抑制量の本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩及び / 又は薬学的に許容可能な組成物を投与する工程を含む、S M C の増殖によって媒介される疾患又は障害を処置、予防又は緩和するための方法を提供する。

30

【0152】

本発明の実施形態は、炎症症状を処置、予防又は緩和するための医薬製造のための本開示化合物の使用を含む。

【0153】

本発明の実施形態は、V C A M - 1 の発現によって媒介される疾患又は障害を処置、予防又は緩和するための医薬製造のための本開示化合物の使用を含む。

【0154】

本発明の実施形態は、M C P - 1 の発現によって媒介される疾患又は障害を処置、予防又は緩和するための医薬製造のための本開示化合物の使用を含む。

40

【0155】

本発明の実施形態は、平滑筋細胞の増殖によって媒介される疾患又は障害を処置、予防又は緩和するための医薬製造のための本開示化合物の使用を含む。

【0156】

ステント

血管構造に対する物理的損傷と再狭窄、例えば、血管形成術後に生じるものとの間の相関が示されており、本発明の化合物は、血管形成術、又は血管損傷、局在化する血管炎症反応若しくは血管損傷反応が生じることが予想されるその他の医学的処置の前に、それと

50

同時に、又はその後に投与し得ることは明示的に意図される。

【0157】

好ましい実施形態において、本発明の化合物は、管腔内ステントの使用により投与される。別の実施形態において、本発明の化合物は、薬学的に許容可能な製剤、プロドラッグとして、薬学的に許容可能な塩として、あるいは、治療薬又は少なくとも1つの本発明の化合物を用いた併用療法又は交互療法として投与される。

【0158】

本発明の化合物は、米国特許第5,837,008号、同第5,824,048号、同第5,679,400号、同第5,464,650号、同第6,908,624号、同第6,890,583号、及び同第6,790,228号に教示されているように、ステントを通じて溶出させてもよいし、あるいは、ステント上にコーティングして、局所環境に対して制御放出させてもよい。

【0159】

別の態様において、本発明の化合物は、さもなければ手術又は血管形成術によっては処置可能でない小血管疾患、又は手術が好ましい選択肢ではないその他の血管疾患の処置のために治療的有效量で投与し得る。好ましい実施形態において、本発明の化合物は、小血管疾患の場所へ全身的に又は局所的に治療的有效量で投与される。別の実施形態において、本発明の化合物は、薬学的に許容可能な製剤、プロドラッグ、薬学的に許容可能な塩として、あるいは、治療薬又は少なくとも1つの本発明の化合物を用いた併用療法又は交互療法として投与される。

【0160】

さらなる態様において、本発明の化合物は、血管再生治療の前に、治療的有效量で投与することができる。好ましい実施形態において、本発明の化合物は、血管再生部位に全身的に又は局所的に治療的有效量で投与される。別の実施形態において、本発明の化合物は、薬学的に許容可能な製剤、プロドラッグ、薬学的に許容可能な塩として、あるいは、治療薬又は少なくとも1つの本発明の化合物を用いた併用療法又は交互療法として投与される。

【0161】

その他の関連する疾患の処置又は予防

好ましい実施形態において、本発明の化合物は、循環器疾患又は炎症性疾患等の疾患に対して非遺伝的素因を有する患者に対する予防的手段として投与される。かかる非遺伝的素因の例としては、心臓バイパス手術及びPTCA（再狭窄につながり得る）、増大型アテローム性動脈硬化症、女性の糖尿病（多嚢胞卵巣につながり得る）、及び循環器疾患（インポテンツにつながり得る）が挙げられる。したがって、本発明の組成物は、一つの疾患又は障害を予防して、同時に別の疾患又は障害を処置するために使用することができる（例えば、糖尿病を処置しながらの多嚢胞卵巣の予防；循環器疾患を処置しながらのインポテンツの予防）。

【0162】

化合物の調製

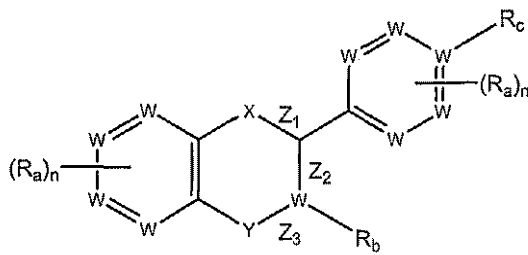
以下の実施例は、本発明の化合物の合成方法を示し、式中、各Wは独立して窒素又は炭素であり、R基は、置換基の上記した基から独立して選択し得る。選択される合成方法は、当技術分野において公知であるもの（例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, By TW Greene & PGM Wuts John Wiley & Sons, New York, 1991, 2nd ed）から選択し得る保護基の使用を伴ってもよい。以下に記載されるように合成される化合物は、還元、酸化、アルキル化、及びアシル化等の官能基の操作によりさらに修飾してもよい（例えば、Organic Synthesis by MB Smith, McGraw-Hill, New York, 1994, Int. Ed. Chapter 2）。

【0163】

フラボノイド化合物は、式Aの一般構造によって表すことができる。

【 0 1 6 4 】

【 化 3 1 】

**A**

10

$R_a$  は、アルコキシ、アリールオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、アリール、アリールアルキル、カルバメート、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、水素、ヒドロキシル、ケトン、ニトロ、ホスフェート、スルフィド、スルフィニル、スルホニル、スルホン酸、スルホンアミド及びチオケトンを含む群から選択し得る。 $R_b$  は、アルキル、アミノ、シアノ、ハロゲン及び水素を含む群から選択し得る。 $R_c$  は、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシル及び水素等の置換基を表す。

【 0 1 6 5 】

当業者であれば、本明細書において開示されるフラボノイド化合物は、容易に入手可能な以下に概説される開始物質から合成し得ることを理解するであろう。

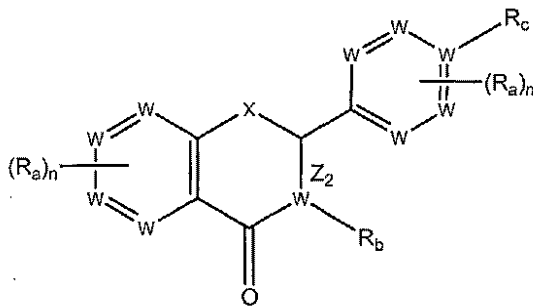
20

【 0 1 6 6 】

式 B はフェニル - クロメンを含むフラボノイド化合物の一般式を表す：

【 0 1 6 7 】

【 化 3 2 】

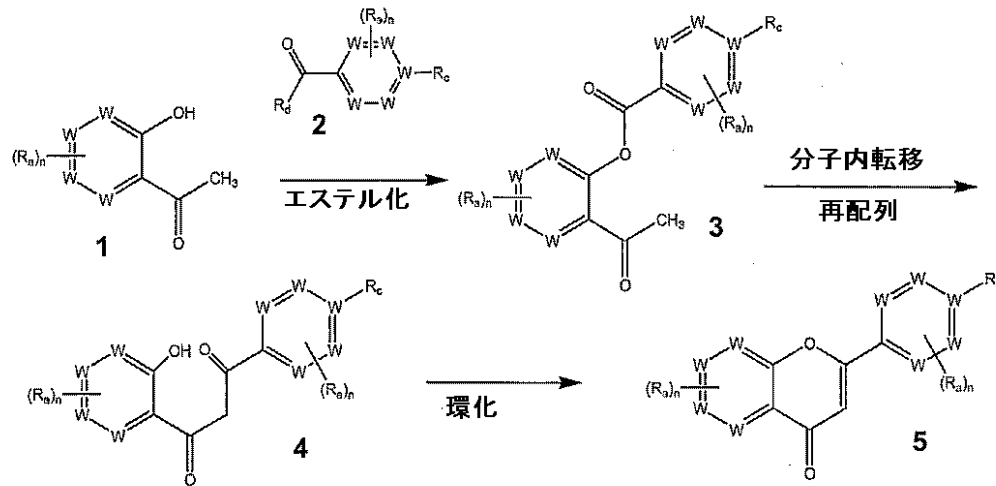
**B**

30

式 B のフラボノイドはスキーム 1 の手順によって合成することができる：

【 0 1 6 8 】

## 【化 3 3】



10

## スキーム1

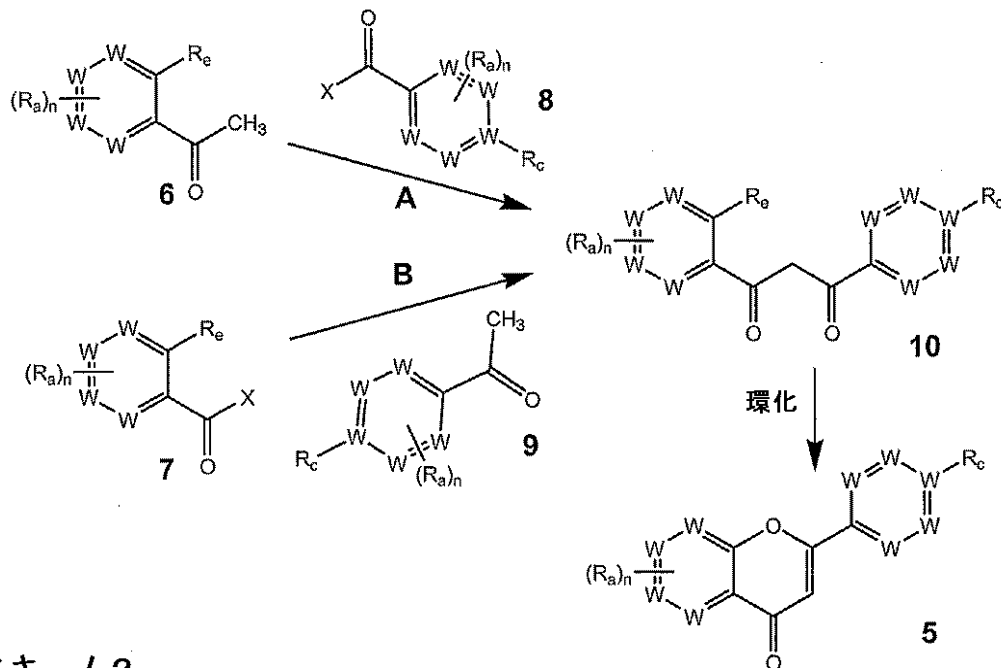
酸塩化物 2 ( $R_d = Cl$ ) は、エステル 3 を得るために、アセトフェノン 1 との反応に直接使用することができる。この酸塩化物は、 $POCl_3$  等の塩素化剤にカルボン酸 2 ( $R_d = OH$ ) を曝露することによりその場で生成させることもできる。エステル 3 は、分子内転移を介してジケトン 4 に変換させることができる。転移は触媒量のカリウム *t*-ブトキシド、 $KOH$ 、 $NaH$  等の塩基を使用して達成し得る。フェノール 4 のフラボノイド 5 への環化は、強プロトン酸 ( $HCl$ 、 $AcOH$ 、 $HI$ 、 $AcOH$ 、 $HBr$ 、及びこれらの混合物) 又はルイス酸 ( $BBR_3$ ) の存在下でフェノール 4 を加熱することにより達成し得る。

## 【0169】

フラボノイド化合物はスキーム 2 の手順にしたがって合成することができる：

## 【0170】

## 【化 3 4】



30

40

## スキーム2

ジケトン 10 は、初めにメチルケトン 6 又は 9 をカリウム *t*-ブトキシド、 $KOH$ 、 $NaH$  等の塩基条件に曝露して、対応するエノラートを形成させることにより調製すること

50

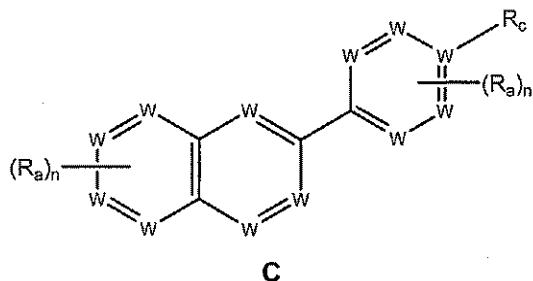
ができる。次に、それぞれハロゲン化アシル 8 又は 7 ( $X = \text{Hal}$ ) を用いた反応によりジケトン 10 が得られる。ジケトン 10 のフラボノイド 5 への環化は同様に、いくつかの方法により達成することができる。  $R_e = \text{F}$  である場合、10 の熱及び極性溶媒への曝露は、求核芳香族置換を介して閉環を生じる。あるいは、  $R_e = \text{アルコキシ}$ 、  $\text{SH}$ 、又は  $\text{NH}_2$  である場合には、強プロトン酸又はルイス酸を使用してもよい。好適な酸としては、  $\text{HCl}$ 、  $\text{AcOH}$ 、  $\text{HI}$ 、  $\text{AcOH}$ 、  $\text{HBr}$ 、  $\text{BBr}_3$ 、及びこれらの混合物が挙げられる。

【0171】

式 C はナフチルを含むフラボノイド化合物を表す：

【0172】

【化35】

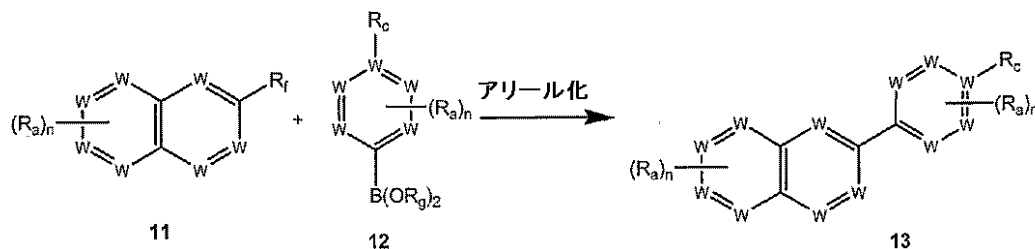


式 C のフラボノイドはスキーム 3 の手順を介して調製することができる。

【0173】

【化36】

### スキーム3



$R_f = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{OTf}$   
 $R_g = \text{H}, \text{アルキル}$

ナフタリン類似体 11 のボロン酸（又はボロン酸エステル）12 によるアリール化は、Pd によって触媒される Suzuki カップリング法により起こる。好適な Pd 触媒としては、酢酸パラジウム等の非ホスフィン Pd 触媒と共に  $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$  が挙げられる。フラボノイド 13 の合成に使用し得るその他のカップリング手順としては Stillé カップリング法が挙げられる。

【0174】

フラボノイド化合物のプロドラッグはスキーム 4 にしたがって調製することができる：

【0175】

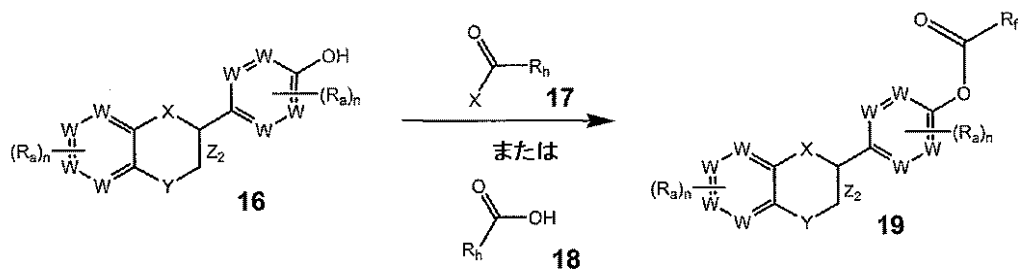
10

20

30

40

## 【化 3 7】



## スキーム4

プロドラッグエステル 19 は、フェノール 16 を酸ハロゲン化物 17 で処理することにより合成することができる。好適な酸ハロゲン化物としては、酸塩化物及び酸臭化物が挙げられる。あるいは、EDCI 等のカルボジイミド存在下でのフェノール 16 のエステル化によってエステル 19 が得られる。

## 【0176】

以下の化合物は商用の供給元から取得した：プロブコール (Sigma カタログ番号 P9672)、レスベラトロール (Sigma, カタログ番号 R5010)；タキソール (USB カタログ番号 10119)；及びラパマイシン (Calbiochem カタログ番号 553210)。AGM067 は公知の方法 (Meng. et al., J. Med. Chem. 2004, 47, 6420 - 6432) にしたがって調製した。

## 【0177】

本明細書において使用される略号は、以下の化合物、試薬及び置換基を表す：酢酸 (AcOH)；2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル (AIBN)；N-プロモスクシンイミド (NBS)；N-tert-ブトキシカルボニル (Boc)；t-ブチルジメチルシリル (TBDMs)；m-クロロペルオキシ安息香酸 (mCPBA)；ジメチルアミノピリジン (DMAP)；ジクロロメタン (DCM)；ジメチルホルムアミド (DMF)；ジメチルスルホキシド (DMSO)；エタノール (EtOH)；酢酸エチル (EtOAc)；1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (EDCI)；1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt)；ヨードメタン (MeI)；リチウムヘキサメチルジシラジド (LHMDS)；メタノール (MeOH)；メトキシメチル (MOM)；テトラヒドロフラン (THF)。

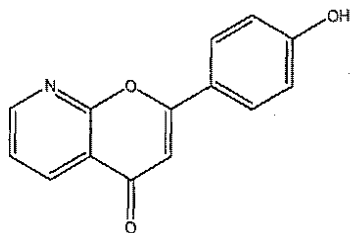
## 【実施例】

## 【0178】

実施例 1：2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-ピラノ[2,3-b]ピリジン-4-オン

## 【0179】

## 【化 3 8】



還流冷却器及びマグネチックスターラーを備えた 500 mL 容の乾燥丸底フラスコ中に、2-クロロ-3-エチルニコチネート (40.0 g、215.5 mmol) のメタノール (200 mL) 溶液を入れた。CH<sub>3</sub>ONa のメタノール (25%、65 mL、301.7 mmol) 溶液をゆっくりと添加し、反応混合物を 16 時間還流した。反応物を室温までさまし、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液の添加により、反応停止した。水性の混合物を、酢酸エチルを用いて抽出した。合わせた有機溶媒相を水、塩水でよく洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> に

10

20

30

40

50

て乾燥させて濃縮し、35 g の 2 - メトキシ - 3 - メチルニコチネートを 97 % の収率で得た。乾燥した 500 mL の丸底フラスコ中に水素化ナトリウム（油中 60 %、9.21 g、230.3 mmol）を添加し、次いで、100 mL の DMF を添加した。4 - メトキシアセトフェノン（31.45 g、209.44 mmol）の 50 mL の乾燥 DMF 溶液を、0 にて、30 分間にわたり添加した。反応混合物を 1 時間、室温にて攪拌した。2 - メトキシニコチン酸メチルエステル（35 g、209.44 mmol）を 50 mL の乾燥 DMF 中に溶解し、温度を 0 に保ってゆっくりと添加した。この混合物を 16 時間室温で攪拌し、次いで、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液を添加して反応を停止し、水で希釈した。固体を濾過により取り出し、水で洗浄して乾燥させ、56.7 g のジケト生成物を 95 % の収率で得た。

# 【0180】

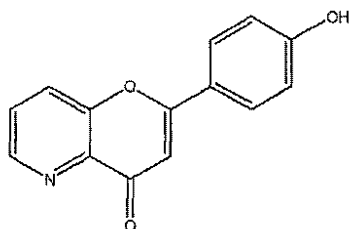
ジケト化合物（56.7 g、198.9 mmol）を、ピリジニウム塩酸塩（345 g）と共に、1 L 容の丸底フラスコへと添加した。混合物を 190 にて 5 時間加熱した。この反応混合物を室温へと冷却し、水で希釈した。固体を濾過により単離し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中、5 % のメタノールを用いたカラムクロマトグラフィーにより精製して、2 - （4 - ヒドロキシ - フェニル） - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - オン（23.25 g、48.8 % の収率）を得た。MS (ES) m/z: 240.07 (M+1); <sup>13</sup>C - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>): 178.2、164.2、161.8、160.8、153.9、136.3、129.2、123.2、121.8、116.8、116.75、116.74、105.7。

# 【0181】

実施例 2: 2 - （4 - ヒドロキシ - フェニル） - ピラノ [3, 2 - b] ピリジン - 4 - オン

# 【0182】

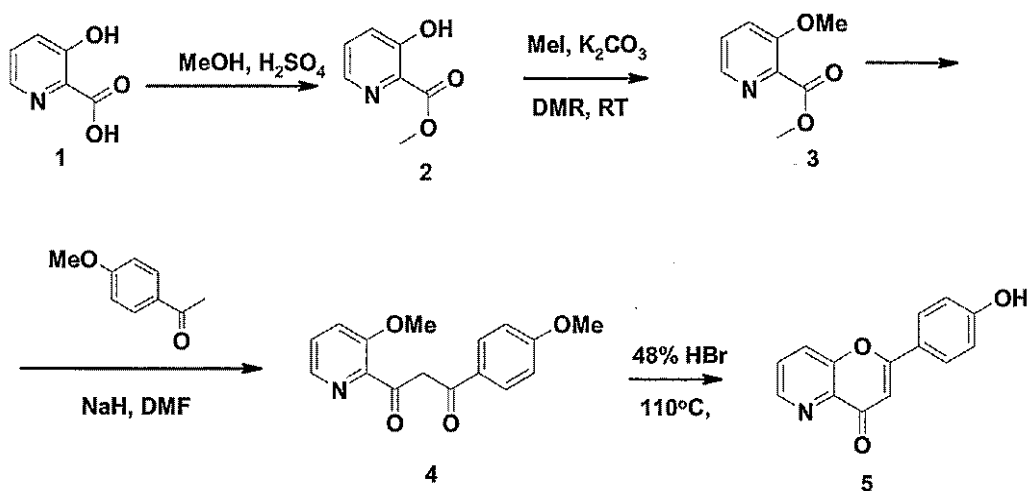
# 【化 39】



例示化合物（2 - （4 - ヒドロキシ - フェニル） - ピラノ [3, 2 - b] ピリジン - 4 - オン）は、以下の方法で合成した。

# 【0183】

# 【化 40】



10

20

30

40

50



冷却器及びマグネチックスターラーを備えた500 mL容の丸底フラスコ中に、MeOH (250 mL)、S-ヒドロキシピリジン-2-カルボン酸1 (10.0 g、72 mmol)、及び濃縮された $H_2SO_4$  (3 mL)を入れた。反応混合物を64 まで、24時間加熱した。反応混合物を室温へと冷却した。溶媒を減圧下で除去し；残渣を酢酸エチル (150 mL) 及び水 (20 mL) の間で分画した。固体の炭酸ナトリウムを添加し、pHを6に調整した。有機層を分離し、 $Na_2SO_4$ にて乾燥させ、濃縮し、3.5 gの粗中間体2 (32%の収率)を得た。

#### 【0184】

マグネチックスターラーを備えた50 mLの丸底フラスコ中に、中間体2 (3.5 g、22.8 mmol)、炭酸カリウム (3.46 g、25.0 mmol)、ヨウ化メチル (4.87 g、34.3 mmol) 及びDMF (20 mL)を入れた。反応混合物を、窒素下で室温にて18時間撹拌した。反応混合物を、酢酸エチル (30 mL) 及び水 (10 mL) で希釈した。有機層を分離し、水層を酢酸エチルにて抽出した。合わせた有機抽出物を $Na_2SO_4$ にて乾燥させた、濃縮して、粗生成物を得、次いで30%の酢酸エチルのヘキサン溶液を用いたカラムクロマトグラフィーにより精製し、2.1 gの中間体3を得た (54%の収率)。

#### 【0185】

マグネチックスターラーを備えた100 mLの丸底フラスコ中に、NaH (1.62 gのミネラルオイル中、60%の懸濁液、40 mmol) 及び中間体3 (3.5 g、20 mmol)の無水DMF (20 mL)溶液を入れた。混合物を窒素下で室温にて15分間撹拌した。次いで、4-メトキシアセトフェノン (3.3 g、22 mmol)の溶液を、注射器を介して添加した。反応混合物を一晩、室温にて撹拌した。次いで、 $NaH_2SO_4$ の10%の水性溶液を使用して、pHを7へと調整した。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を $Na_2SO_4$ にて乾燥させ、濃縮し、粗生成物を得、30%の酢酸エチルのヘキサン溶液を用いたカラムクロマトグラフィーにより精製し、4.68 gの中間体4を得た (80%の収率)。

#### 【0186】

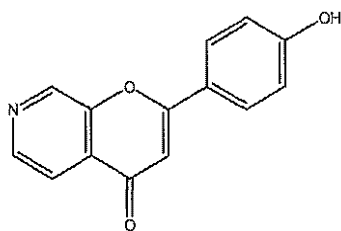
マグネチックスターラーを備えた50 mLの丸底フラスコ中に、中間体4 (4.68 g、16 mmol) 及び45%のHBr (25 mL)を入れた。反応混合物を3時間還流し、次いで室温へと冷却した。pHを7に調整するために、固体の $NaHCO_3$ を使用した。次いで酢酸エチル (30 mL) を添加した。有機層を分離し、酢酸エチル (2 × 30 mL) を用いて水層を抽出した。合わせた有機抽出物を $Na_2SO_4$ にて乾燥させ、濃縮し、粗生成物を得、酢酸エチル中の30%のメタノールを用いたカラムクロマトグラフィーにより精製して、125 mgの2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-ピラノ[3,2-b]ピリジン-4-オン (3.2%の収率)を得た；MS (ES) m/z: 240.09 (M+1)、及び149.06。

#### 【0187】

実施例3：2-(4-ヒドロキシフェニル)-ピラノ[2,3-c]ピリジン-4-オン

#### 【0188】

#### 【化41】



50 mL容のフラスコに、5.0 g (0.0354 mol)の3-フルオロイソニコチン酸及びチオニルクロライド (3.88 mL、0.053 mol)を入れた。混合物を加

熱し、1時間還流し、次いで過剰なチオニルクロライドを減圧下で蒸発させた。無水メタノールを残渣へと添加し、混合物を加熱して、1時間還流した。反応混合物を重炭酸ナトリウム溶液へと注ぎ込み、pHを7.0に調整した。混合物を、EtOAcを用いて抽出し、有機層を、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた。有機溶媒を蒸発させ、生成物(4.80g、88%)を得た。50mL容の乾燥フラスコに、メチル3-フルオロイソニコチネート(3.50g、0.0227mol)、4-メトキシアセトフェノン(3.60g、0.024mol)及び10mLの乾燥DMFを、窒素下で入れた。水素化ナトリウム(1.82g、油中、60%)を添加して、反応物を30分間攪拌し、次いで、塩化アンモニウム溶液へと注ぎ込み、EtOAcを用いて抽出し、硫酸ナトリウムにて乾燥させた。溶液を濃縮し、残渣をカラム(EtOAc:ヘキサン1:3)を通過させて生成物(3.50g、54.0%)を得た。50mL容のフラスコに、この生成物(0.5g、1.75mmol)及びピリジン塩化水素(2.02g、17.5mmol)を入れ、190で4時間加熱した。この混合物を重炭酸ナトリウム溶液へと注ぎ込み、固体を濾過により回収し、EtOAc及びメタノールにより洗浄され、2-(4-ヒドロキシフェニル)-ピラノ[2,3-c]ピリジン-4-オンを黄色生成物(0.36g、86%)として得た。MS(ES)m/z: 240.90(M+1)、239.89(M); MP 294~296。

10

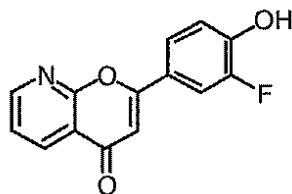
【0189】

実施例4: 2-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)ピラノ[2,3-b]ピリジン-4-オン

20

【0190】

【化42】



実施例1に記載するように、ナトリウムメトキシドを用いて、エチル2-クロロニコチネートメチルから2-メトキシニコチネートを合成した。50mLのフラスコに、マグネチックスターラーで攪拌しながら、メチル2-メトキシニコチネート(2.50g、0.015mol)、10mLの乾燥DMF及び60%のNaH(0.745g、0.0186mol)を入れた。6mLの無水DMF中に溶解した3'-フルオロ-4'-メトキシアセトフェノン(2.60g、0.0155mol)を5~10分間にわたり添加した。添加後に、反応混合物を30分間攪拌した。混合物を50mLのNH<sub>4</sub>Cl溶液へと注ぎ込み、黄色の固体を濾過し、さらに水で洗浄して、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン:EtOAc4:1)により精製して、生成物(3.0g、66.4%)を得た。50mLのフラスコにこの生成物(0.8g、2.64mmol)及びピリジン塩化水素(3.04g、26.4mmol)を入れ、190まで4時間加熱した。混合物を重炭酸ナトリウム溶液へと注ぎ込み、固体を濾過により回収し、EtOAc及びMeOHを用いて洗浄して、カラム(メタノール:ジクロロメタン1:4)を通過させて400mgの2-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)ピラノ[2,3-b]ピリジン-4-オン(59%)を得た。MS(ES)m/z: 257.85(M); MP 267~268。

30

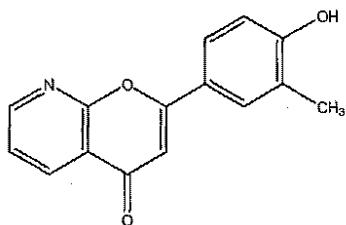
40

【0191】

実施例5: 2-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)-4H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-4-オン

【0192】

## 【化 4 3】



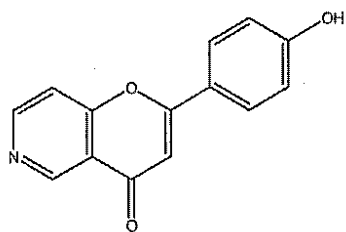
実施例 1 に記載するように、ナトリウムメトキシドを用いて、エチル 2 - クロロニコチネートからメチル 2 - メトキシニコチネートを合成した。100 mL の乾燥したフラスコに、2 - メチルアニソール (7.92 g、65 mmol)、塩化アセチル (5.1 mL、71 mmol)、塩化アルミニウム (9.45 g、71 mmol) 及び 40 mL の無水ジクロロメタンを入れた。反応混合物を 2 時間還流状態に保ち、次いで 15 mL の HCl (3 N) へと注ぎ込み、100 mL のエーテルを用いて抽出した。有機層をさらに重炭酸ナトリウムを用いて洗浄し、pH 6 ~ 7 とし、次いでさらに塩水で洗浄して、硫酸ナトリウムにて乾燥させた。溶媒を蒸発させ、残渣を高真空下で乾燥させ、中間体 (10.0 g、93.85%) を得た。100 mL の乾燥したフラスコに、メチル 2 - メトキシニコチネート (2.50 g、15 mmol)、10 mL の無水 DMF 及び NaH (0.9 g、22.5 mmol、油中、60%) を入れた。3 mL の無水 DMF 中の中間体 (2.58 g、15.7 mmol) を添加し、反応物を 2 時間撹拌した。混合物を 3 mL の AcOH を含む 120 mL の水へと注ぎ込んだ。黄色の固体をさらに水で洗浄し、カラム (ヘキサン : EtOAc 3 : 1) を通過させてメトキシ中間体 (3.4 g、75.7%) を得た。50 mL 容のフラスコに、このメトキシ中間体 (1.0 g、3.3 mmol) 及びピリジン塩化水素 (4.0 g、33 mmol) を入れ、190 °C へと 3 時間加熱した。混合物を重炭酸ナトリウム溶液へと注ぎ込み、固体を濾過により回収し、EtOAc 及び MeOH (各 20 mL) にて洗浄して 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル) - 4 H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - オン (0.58 g、69.4%) を得た。MS (ES) m/z : 254.0 (M + 1); MP 300 ~ 302 °C。

## 【0193】

実施例 6 : 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 H - ピラノ [3, 2 - c] ピリジン - 4 - オン

## 【0194】

## 【化 4 4】



4 - クロロピコリン酸 (3.0 g、19.04 mmol) のエタノール (100 mL) 溶液を硫酸 (濃硫酸、5 mL) と混合し、48 時間還流状態で撹拌した。反応混合物を室温へとさまし、NaOH (1 N) を用いて pH = 8 ~ 9 へと中和した。混合物をジクロロメタン (3 x 100 mL) を用いて抽出し、濃縮して、エチル 4 - エトキシピコリン酸 (3.44 g、93%) を得た。

## 【0195】

エチル 4 - エトキシピコリン酸 (3.44 g、17.43 mmol) 及び 4 - メトキシアセトフェノン (2.62 g、17.43 mmol) の THF (100 mL) 溶液及び DMSO (50 mL) の溶液に対し、NaH (1.4 g、34.80 mmol) を添加した。得られた混合物を 95 °C にて 6 時間撹拌した。反応混合物を室温へとさまし、水 (10

0 mL) で反応停止した。混合物を EtOAc (3 × 150 mL) で抽出し、濃縮して、黄色の固体を得た。この固体をヘキサンで洗浄して、ジケトン (3.6 g、69%) を得た。

【0196】

ジケトン (1 g、3.34 mmol) をピリジン塩酸塩 (10 g) と混合した。この混合物を、窒素下で、190 °C にて 12 時間撹拌した。混合物を次いで EtOAc (30 mL) にて希釈し、200 mL の氷水を入れたビーカーへと注ぎ込んだ。pH を 9 へと調整するために、NaOH (1 N) を用いた。固体を次いで濾過して取り出し、水、ヘキサン、ジクロロメタン、EtOAc で順次洗浄して、茶褐色の固体の 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 H - ピラノ [3, 2 - c] ピリジン - 4 - オン (0.39 g、49%) を得た。MS (ES) m/z : 240.92 (M + 1)、239.89 (M) ; MP 306 ~ 308 °C。

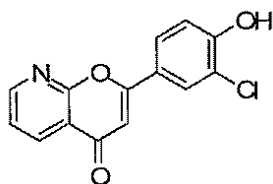
10

【0197】

実施例 7 : 2 - (3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 4 H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - オン

【0198】

【化 45】



20

エチル - 2 - クロロニコチネート (11.134 g、60 mmol) の 60 mL の無水メタノール溶液に対して、ナトリウムメトキシド (18 mL、25 wt % のメタノール溶液) をゆっくりと添加した。反応混合物を 15 時間、還流しながら撹拌し、次いで室温へとさました。メタノールを減圧下で除去した。残渣を EtOAc (200 mL) 中に溶解し、飽和水性塩化アンモニウム (50 mL) を添加した。有機層を分離し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> にて乾燥させた。溶媒を除去し、エチル - 2 - メトキシニコチネート (8.58 g、79%) を得た。水素化ナトリウム (ミネラルオイル中 60%、0.48 g、12 mmol) を無水 DMF (10 mL) 中に溶解した。3' - クロロ - 4' - メトキシアセトフェノン (1.85 g、10 mmol) の無水 DMF (5 mL) 溶液を、窒素下で 0 °C にて滴下添加した。混合物を 0 °C にて 5 分間、次いで、室温にて 30 分間撹拌した。混合物を 0 °C に冷却した。エチル 2 - メトキシニコチネート (1.81 g、10 mmol) の無水 DMF (5 mL) 溶液をゆっくりと添加した。アイスバスを外し、混合物を窒素下、室温にて 20 時間撹拌した。水 (20 mL) を添加し、この混合物を EtOAc (2 × 100 mL) を用いて抽出した。合わせた有機溶媒層を塩水で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> にて乾燥させた。溶媒を除去して、暗色の固体を得た。エーテルを用いて粉碎し、黄色の固体 (1.64 g、51%) を得た。この黄色の固体 (1.36 g、4.21 mmol) 及びピリジニウム塩酸塩 (7.3 g、63.2 mmol) を共に混合し、190 °C にて 2 時間撹拌し、次いで室温へと冷却した。水 (100 mL) を添加した。固体を濾過により分離し、水で洗浄して、真空下で乾燥させた。粗化合物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 230 - 400 メッシュ; 5% のメタノールのジクロロメタン溶液を溶離液として使用) により精製し、2 - (3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 4 H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - オン (0.385 g、33% の収率) を黄色の固体として得た。MS (ES) m/z : 275.94 + 273.92 (2 つの M のアイソトープ) ; MP 259 ~ 262 °C。

30

40

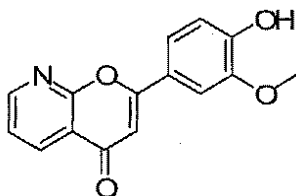
【0199】

実施例 8 : 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) - 4 H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - オン

50

【0200】

【化46】



エチル 2-chloronicotinate (6.0 g、0.0323 mol) の無水メタノール (10 mL) 溶液に、室温にて、ナトリウムメトキシド (10 mL、メタノール溶液中 25%) 添加した。反応混合物を半時間攪拌し、次いで還流しながら 1 時間加熱した。混合物を水へと注ぎ込み、酢酸エチルを用いて抽出し、有機層を中性になるまで水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥させて、濃縮し、メチル 2-メトキシnicotinate (5.2 g、96.3%) を得た。

【0201】

100 mL 容の乾燥したフラスコ中に、アセトバニロン (4.16 g、0.025 mol) 及び無水 DMF (10 mL) を入れた。水素化ナトリウム (1.05 g、0.0263 mol、ミネラルオイル中、60%) を添加し、反応混合物を室温にて攪拌し、次いで臭化ベンジル (3.1 mL、0.0263 mol) を滴下添加した。反応は室温にて 2 時間行い、次いで水へと注ぎ込んだ。化合物を抽出するために、酢酸エチル (150 mL) を使用し、有機層を水 (2 × 100 mL)、塩水で洗浄して、硫酸ナトリウムにて乾燥させ、濃縮してベンジル中間体 (6.21 g、96%) を得、続いて、さらに精製を行わずに使用した。

【0202】

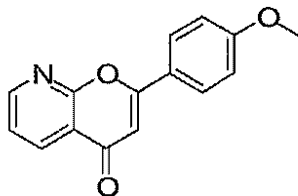
100 mL 容の乾燥したフラスコに、メチル 2-メトキシnicotinate (2.2 g、0.0131 mol)、ベンジル中間体 (3.37 g、0.0131 mol) 及び無水 DMF (10 mL) を入れた。水素化ナトリウム (0.524 g、0.0131 mol、ミネラルオイル中、60%) を添加し、反応混合物を室温にて 2 時間攪拌した。反応混合物を水へと注ぎ込み、酢酸エチル (150 mL) にて抽出した。有機層を水 (2 × 100 mL)、塩水 (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥させ、濃縮して、中間体 (5.0 g、97.6%) を得た。この中間体 (4.0 g、0.0102 mol) 及びピリジン塩酸塩 (12.0 g、0.102 mol) を混合し、170 ~ 190 °C へと 20 分間加熱した。反応混合物を冷却して水 (100 mL) へと注ぎ込んだ。混合物を酢酸エチル (3 × 200 mL) にて抽出し、合わせた有機溶媒層を塩水 (3 × 100 mL) を用いて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥させ、濃縮した。メタノール (40 mL) を用いた還流により、固体をさらに精製した。この溶液を冷却し、濾過して、2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-4H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-4-オン (250 mg、9.1%) を得た。MS (ES) m/z: 270.92、269.91; MP 253 ~ 255 °C。

【0203】

実施例 9: 2-(4-メトキシフェニル)-4H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-4-オン

【0204】

【化47】



10

20

30

40

50

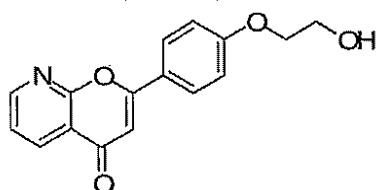
還流冷却器及びマグネチックスターラーを備えた500mL容の乾燥した丸底フラスコ中に、2-クロロ-3-エチルニコチネート(40.0g、215.5mmol)のメタノール(200mL)溶液を入れ、ナトリウムメトキシド(65mL、301.7mmol、メタノール中、25%)をゆっくりと添加して、この反応混合物を16時間還流した。反応混合物を室温に冷却し、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液を添加して反応を停止し、次いで酢酸エチルを用いて抽出した。合わせた有機溶媒層を水、塩水にて洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>にて乾燥させ、濃縮して、2-メトキシ-3-メチルニコチネート(35g、97%)を得た。乾燥した500mL容の丸底フラスコ中に、NaH(9.21g、230.3mmol、ミネラルオイル中、60%)のDMF(100mL)溶液を添加した。4-メトキシアセトフェノン(31.45g、209.44mmol)の乾燥DMF(50mL)溶液を、0℃にて30分間にわたり滴下添加した。反応混合物を、1時間室温にて攪拌した。次いで、乾燥DMF(50mL)中に溶解した2-メトキシニコチン酸メチルエステル(35g、209.44mmol)を、冷却しながらゆっくりと添加した。この混合物を、室温にて16時間攪拌した。飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液の添加により反応を停止し、水で希釈した。固体を濾過して取り出し、水で洗浄して乾燥させ、ジケト生成物(56.7g、95%)を得た。ポリリン酸(8.0g)を90℃に加熱し、ジケト化合物(1.0g、3.50mmol)をゆっくりと添加して、90℃にて1時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈した。固体を濾過により分離し、水で洗浄して乾燥させ、2-(4-メトキシフェニル)-4H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-4-オン(570mg、64%)を得た。MS(ES)m/z: 254.89(M+1)、253.90(M); MP 269~270。

【0205】

実施例10: 2-(4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル)-4H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-4-オン

【0206】

【化48】



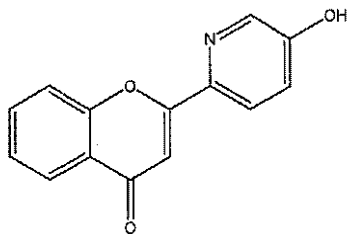
還流冷却器及びマグネチックスターラーを備えた100mL容の乾燥した丸底フラスコ中に、2-(4-ヒドロキシ-フェニル)-ピラノ[2,3-b]ピリジン-4-オン(1.0g、4.18mmol)のEtOH(10mL)溶液及びアセトニトリル(50mL)を入れた。2-クロロエタノール(2.05g、25.0mmol)をゆっくりと添加し、反応混合物を48時間還流した。反応混合物を室温へと冷却し、減圧下で濃縮した。2%のMeOHのジクロロメタン溶液を用いたカラムクロマトグラフィーによって粗生成物を精製し、2-(4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル)-4H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-4-オン(380mg、32%の収率)を得た。MS(ES)m/z: 284.94(M+1)、283.95(M); MP 157~159。

【0207】

実施例11: 2-(5-ヒドロキシ-ピリジン-2-イル)-クロメン-4-オン

【0208】

## 【化 49】



例示化合物である、2-(5-ヒドロキシ-ピリジン-2-イル)-クロメン-4-オンを、以下の方法で合成した。冷却器及びマグネチックスターラーを備えた100 mLの丸底フラスコ中に、5-アミノ-2-シアノピリジン(1.0 g、8.4 mmol)、濃  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (4.2 mL)、水(15 mL)を入れ、この混合物を0℃に冷却した。NaNO<sub>2</sub>(636 mg、9.22 mmol)の水(5.7 mL)溶液を0℃にてゆっくりと添加した。次いで反応混合物を0℃で、30分間撹拌した。この反応混合物を、沸騰させた水(11 mL)及び  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1 mL)の混合物へと注ぎ込み、30分間撹拌した。混合物を冷却し、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を水で洗浄し、乾燥させ、濃縮して、2-シアノ-5-ヒドロキシピリジン(900 mg、89%)を得た。

## 【0209】

2-シアノ-5-ヒドロキシピリジン(200 mg、1.66 mmol)、DMF(10 mL)及び  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (253 mg、1.83 mmol)の混合物に、MeI(354 mg、2.49 mmol)を室温にて添加し、この反応混合物を24時間、室温にて撹拌した。反応混合物を水へと注ぎ込み、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を分離し、水で洗浄して、乾燥させ、濃縮して、2-シアノ-5-メトキシピリジンを得た(175 mg、78%の収率)。

## 【0210】

2-シアノ-5-メトキシピリジン(170 mg、1.26 mmol)を6 NのHCl(4 mL)の中に入れ、16時間還流した。反応混合物を室温へと冷却し、水で希釈し、中和し、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を水、次いで塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、粗5-メトキシ-2-ニコチン酸(290 mg)を得た。

## 【0211】

冷却器及びマグネチックスターラーを備えた100 mL容の丸底フラスコ中に、2'-ヒドロキシアセトフェノン(3.56 g、26.1 mmol)、5-メトキシ-2-ニコチン酸(4.0 g、26.1 mmol)及びピリジン(50 mL)を入れた。POCl<sub>3</sub>(4 g、26.1 mmol)を冷却しながらゆっくりと添加し、次いで反応混合物を、室温にて、窒素下で24時間撹拌した。この反応混合物を氷水へと注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、乾燥させ、濃縮して、生成物を得た(1.76 g、24%の収率)。この生成物(1.76 g、6.5 mmol)のTHF(30 mL)溶液に対し、カリウムブトキシド(952 mg、7.8 mmol)を添加し、反応混合物を、24時間、窒素下で室温にて撹拌した。反応混合物を、NH<sub>4</sub>Clの飽和溶液へと注ぎ込んだ。有機層を分離し、水で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、粗生成物を得て、50%の酢酸エチルのヘキサン溶液を用いたカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、ジケトンを得た(870 mg、49%の収率)。このジケトン化合物(870 mg、3.2 mmol)を48%のHCl(1 mL)及び酢酸(10 mL)の混合物の中に入れ、100℃にて1時間加熱した。反応混合物を室温へと冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、次いで塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、環化された生成物を得た(794 mg、98%)。4'-メトキシフラボン(790 mg、3.12 mmol)のHCl(10 mL)及び酢酸(4 mL)溶液の混合物を、還流状態で6時間加熱した。反応混合物を室温へと冷却し、水で希釈し、中和し、酢酸エチルで抽出して、粗生成物を得た。このものを、5%のメタノールのジクロロメタン溶液を用いたカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-(5-ヒドロキシ-ピリジン-2-イル)-クロメン-4-オン(270 mg、36

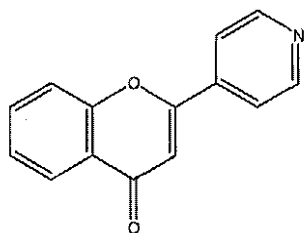
%)を得た；MS (ESI) m/z : 240.09 (M+1)。

【0212】

実施例12：2-ピリジン-4-イル-クロメン-4-オン

【0213】

【化50】



10

2-ヒドロキシアセトフェノン(1.36g、10mmol)及び塩化イソニコチン塩酸塩(1.78g、10mmol)を20mLの無水ピリジン中に溶解し、室温にて15時間、窒素下で撹拌した。水(20mL)を、添加し、4NのHClを用いてpH6に中和した。形成された固体を濾過して取り出し、水で洗浄し、乾燥させて、イソニコチン酸-2-アセチルフェニルエステルを白色粉末として得た(2.32g、96%)。イソニコチン酸-2-アセチルフェニルエステル(2.2g、9.12mmol)の20mLの無水ピリジン溶液に対し、粉末化された水酸化カリウム(1.54g、27.36mmol)を添加し、室温にて15時間、窒素下で撹拌した。水(50mL)を添加し、pHを4NのHClによりpH6へと調整した。形成された固体を濾過により取り出し、水で洗浄し、乾燥させて、黄色の粉末(0.66g)を得た。水層を、EtOAcを用いて抽出した。有機層を塩水で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>にて乾燥させ、濃縮して、黄色の固体(1.32g、60%)を得た。化合物(0.64g、2.654mmol)を6mLの水酢酸中に懸濁した。3滴の濃HClを添加し、混合物を110℃にて3時間撹拌した。混合物を室温へと冷却し、水(20mL)を添加し、2NのNaOH溶液にてpH6~7に混合物を中和した。形成された白色沈殿を濾過により取り出し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、2-ピリジン-4-イル-クロメン-4-オン(0.56g、94.5%)を得た。MS (ESI) m/z : 224.89 (M+1)、223.92 (M)；MP 144~145℃。

20

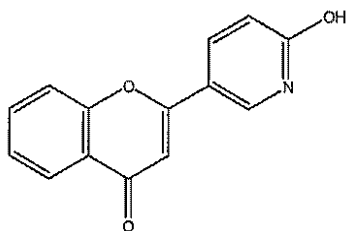
30

【0214】

実施例13：2-(6-ヒドロキシピリジン-3-イル)-クロメン-4-オン

【0215】

【化51】



40

冷却器及びマグネチックスターラーを備えた100mL容の丸底フラスコ中に、2'-ヒドロキシアセトフェノン(2.0g、14.69mmol)、2-メトキシ-5-ピリジンカルボン酸(2.0g、14.69mmol)及びピリジン(20mL)を入れた。POCl<sub>3</sub>(2.25g、14.69mmol)を冷却しながらゆっくりと添加した。反応混合物を、24時間窒素下で室温にて撹拌した。反応混合物を氷水へと注ぎ込み、EtOAcで抽出した。有機層を水で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、生成物を得た(2.82g、70%)。この生成物(2.8g、10.33mmol)のTHF(50mL)溶液に対し、カリウムt-ブトキシド(1.51g、12.4mmol)を添加し、反応混合物を3時間、窒素下で室温にて撹拌した。反応混合物をNH<sub>4</sub>Clの飽和水溶液へと注ぎ込

50



んだ。有機層を分離し、水で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、粗ジケトン（2.8 g、99%）を得た。ジケトン（2.8 g、10.33 mmol）を36%のHCl（2 mL）及びAcOH（25 mL）の混合物中に溶解し、100℃にて1時間加熱した。反応混合物を室温へと冷却し、水で希釈し、EtOAcにて抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、環化された粗生成物を得た（1.96 g、74%）。この環化された生成物（500 mg、1.97 mmol）及びピリジニウム塩酸塩（5 g）の混合物を190℃にて1時間加熱した。反応混合物を室温へと冷却し、水で希釈し、NaHCO<sub>3</sub>を用いて中和し、濾過して、2-（6-ヒドロキシピリジン-3-イル）-クロメン-4-オンを得た（480 mg、98%）。MS（ES）m/z：240.92（M+1）、239.89（M）；MP 296~297℃。

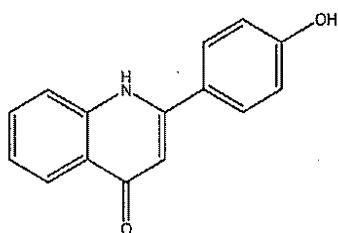
10

【0216】

実施例14：2-（4-ヒドロキシ-フェニル）-1H-キノリン-4-オン

【0217】

【化52】



20

冷却器及びマグネチックスターラーを備えた50 mL容の丸底フラスコ中に、2-アミノアセトフェノン（1.0 g、7.4 mmol）、THF（15 mL）及びEt<sub>3</sub>N（2.39 g、23.6 mmol）を入れた。この溶液に対し、p-メトキシ塩化ベンゾイル（1.32 g、7.76 mmol）のTHF（15 mL）溶液を0℃にてゆっくりと添加し、0℃にて30分間撹拌した。次いで、反応混合物を、24時間窒素下で室温にて撹拌した。反応混合物を氷水へと注ぎ込んだ。沈殿を回収し、25%の酢酸エチルのヘキサン溶液を用いたカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製して、1.865 gの生成物を得た（収率93%）。この生成物（0.865 g、3.2 mmol）のt-ブタノール懸濁液（12 mL）に対し、カリウムt-ブトキシド（1.57 g、12.8 mmol）を添加し、反応混合物を、70℃まで、24時間まで、窒素下で加熱した。混合物を次いで室温へと冷却し、30 mLのNH<sub>4</sub>Clの飽和溶液へと注ぎ込んだ。固体を回収し、10%のメタノールのジクロロメタン溶液を用いたカラムクロマトグラフィーにより精製して、398 mgの生成物を得た（収率49%）。このメトキシ化合物（375 mg、1.5 mmol）を48%のHBr（15 mL）の中に入れ、16時間還流した。溶媒を減圧下で除去した。固体を水中に入れ、NaHCO<sub>3</sub>を用いて中和した。固体を回収し、5%のメタノールのジクロロメタン溶液を用いたカラムクロマトグラフィーにより精製して、350 mgの生成物を得た（収率98%）。MS（ES）：m/z：238.1（M+1）。

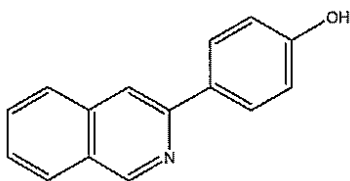
30

【0218】

実施例15：4-イソキノリン-3-イル-フェノール

【0219】

【化53】



40

2-ブロモベンズアルデヒド（1.85 g、10 mmol）及び4-メトキシフェニルアセチレン（1.58 g、12 mmol）の40 mLのトリエチルアミン溶液に対し、ジ

50

クロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(140 mg、2 mmol)及びヨウ化銅(I)(20 mg、1 mmol)を添加した。反応混合物を、50℃にて窒素下で3時間加熱した。反応混合物を室温へと冷却し、アンモニウム塩を濾過により除去した。濾液を減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 230-400メッシュ; 10%の酢酸エチルのヘキサン溶液を溶離液とする)による粗化合物の精製により、2-(4-メトキシフェニルエチニル)ベンズアルデヒド(2.1 g、89%)が得られた。

#### 【0220】

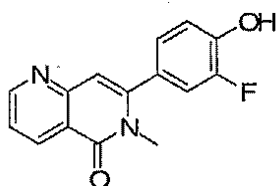
2-(4-メトキシフェニルエチニル)ベンズアルデヒド(2.06 g、8.73 mmol)及びt-ブチルアミン(3.83 g、52.4 mmol)を、窒素下で24時間、室温にて攪拌した。得られた混合物をエーテルで抽出し、有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>にて乾燥させ、濃縮して、イミン(2.4 g、94%)を得、これを、さらなる精製を行うことなく、次のステップに使用した。このイミン(2.39 g、8.2 mmol)の100 mLの無水DMF溶液に対し、ヨウ化銅(I)(0.156 g、0.82 mmol)を添加し、窒素を流した。反応混合物を、100℃にて4時間加熱した。混合物を室温へと冷却し、エーテル(200 mL)で希釈した。有機層を塩化アンモニウム(3×100 mL)の飽和水溶液で洗浄した。有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>にて乾燥させ、濃縮して、暗色の固体の粗化合物を得た。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 230-400メッシュ; 10%の酢酸エチルのヘキサン溶液を溶離液とする)による粗化合物の精製により、3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン(1.064 g、55%)が白色の固体として得られた。この3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン(1.05 g、4.47 mmol)を、30 mLのヨウ化水素酸中に懸濁し、12 mLの酢酸を添加した。反応混合物を、110℃にて2時間攪拌し、次いで室温へと冷却した。形成された沈殿を濾過により取り出し、酢酸(2×5 mL)により洗浄し、真空下で乾燥させ、黄色の固体を得た。粗化合物を、5%のメタノールを用いた粉砕により精製し、4-イソキノリン-3-イル-フェノール(0.83 g、84%)を白色の粉末として得た。MS(ESI)m/z: 222.89(M+1)、221.86(M); MP 218~219℃。

#### 【0221】

実施例16: 7-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-6-メチル-1,6-ナフチリジン-5(6H)-オン

#### 【0222】

#### 【化54】



2-メチルニコチン酸(1.5 g、10.94 mmol)のDCM中への懸濁液(30 mL)、トリエチルアミン(1.16 g、11.48 mmol)及び塩化オキザリル(2.77 g、21.87 mmol)を、室温にて16時間攪拌した。溶媒及び過剰の塩化オキザリルを減圧下で除去した。固体をDCM(10 mL)中に溶解し、メチルアミン塩酸塩(1.02 g、32.81 mmol)を冷却しながら添加し、次いで室温にて4時間攪拌した。溶媒を除去し、粗生成物を5%のメタノールのDCM溶液を用いたクロマトグラフィーにより精製して、1.4 gのアミド生成物(95%)を得た。このアミド(1.35 g、8.99 mmol)のTHF(25 mL)溶液に対し、n-ブチルリチウム(8.3 mL、20.68 mmol、ヘキサン中、2.5 M溶液)を、窒素下で、温度を20℃に維持して冷却しながら(氷-塩浴)ゆっくりと添加した。添加後、混合物を1時間、0℃にて攪拌した。混合物を-50℃へと冷却し、4-メトキシ-3-フルオロベンズニトリル(1.63 g、10.79 mmol)のTHF(10 mL)溶液を迅速に添加した。

冷却用のバスを外し、混合物が室温へと温まるようにした。飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液を冷却しながら添加し、層を分離した。有機層を水、塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  にて乾燥させた。濃縮後、粗生成物を、5%のメタノールの  $\text{DCM}$  溶液を用いたクロマトグラフィーにより精製して、918 mg のエナミンを得た (34%)。このエナミン (400 mg、1.33 mmol) の  $\text{EtOH}$  中への懸濁液 (15 mL) に対し、濃塩酸 (2 mL) を添加した。混合物を 80 にて2時間加熱した。反応混合物を室温へと冷却し、溶媒を除去して、400 mg の粗メトキシ化合物を得た (94%)。50 mL 容のフラスコ中に、このメトキシ化合物 (400 mg、1.40 mmol) 及びピリジニウム塩酸塩 (6 g) を入れ、次いでこの混合物を 190 にて4時間加熱した。フラスコを次いで室温へと冷却し、水で希釈し、 $\text{NaHCO}_3$  を用いて中和し、固体を濾過して、160 mg の 7 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 6 - メチル - 1, 6 - ナフチリジン - 5 (6H) - オンを得た (42%)。MS (ES)  $m/z$ : 271.97 ( $M+1$ )、270.96 ( $M$ ) ; MP 182 ~ 184 。

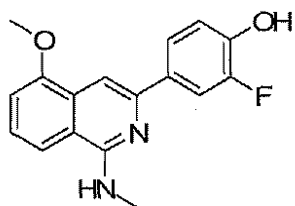
10

## 【0223】

実施例 17 : 2 - フルオロ - 4 - (5 - メトキシ - 1 - (メチルアミノ) イソキノリン - 3 - イル) フェノール

## 【0224】

## 【化55】



20

2 - メチル - 3 - メトキシ安息香酸 (2.0 g、12.03 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) 中への懸濁液に対し、塩化オキザリル (3.05 g、24.07 mmol) を添加し、室温にて16時間撹拌した。溶媒及び過剰の塩化オキザリルを減圧下で除去した。固体を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) 中に溶解し、メチルアミン (1.12 g、36.1 mmol) を冷却しながら添加し、混合物を室温にて4時間撹拌した。溶媒を除去し、粗生成物を、5%のメタノールの  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液を用いたクロマトグラフィーにより精製し、アミド生成物 (1.67 g、78%) を得た。このアミド (946 mg、5.28 mmol) の  $\text{THF}$  (20 mL) 溶液に対し、 $n$  - ブチルリチウム (4.85 mL、12.14 mmol、ヘキサン中、2.5 M 溶液) を、窒素下で、温度を -20 に維持して冷却しながら (氷 - 塩浴) ゆっくりと添加した。添加の完了後、混合物を1時間、0 にて撹拌し、次いで混合物を -50 へと冷却し、4 - O - TBDMS - 3 - フルオロベンゾニトリル (1.46 g、5.8 mmol) の  $\text{THF}$  (10 mL) 溶液を迅速に添加した。冷却用のバスを外し、混合物が室温へと温まるようにした。飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液を冷却しながら添加した。有機層を水、塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  にて乾燥させて、濃縮後、粗生成物を得、5%のメタノールの  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液を用いたクロマトグラフィーにより精製して、2つの生成物：エナミン (260 mg) 及び、環化された生成物 (450 mg) を得た。エナミン (400 mg、1.33 mmol) の  $\text{EtOH}$  中への懸濁液 (15 mL) に対し、濃塩酸 (2 mL) を添加し、80 にて2時間加熱した。反応混合物を室温へと冷却し、溶媒を除去して、 $\text{NaHCO}_3$  により中和して、2 - フルオロ - 4 - (5 - メトキシ - 1 - (メチルアミノ) イソキノリン - 3 - イル) フェノール (150 mg、83%) を得た。MS (ES)  $m/z$ : 300.01 ( $M+1$ )、299.00 ( $M$ ) ; MP 185 ~ 187 。

30

40

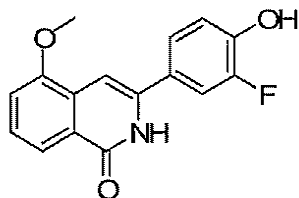
## 【0225】

実施例 18 : 3 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 5 - メトキシイソキノリン - 1 (2H) - オン

## 【0226】

50

## 【化 5 6】



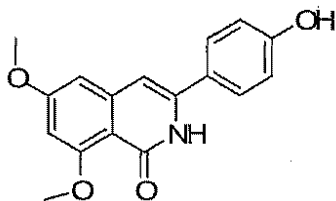
2 - メチル - 3 - メトキシ安息香酸 ( 2 . 0 g 、 1 2 . 0 3 m m o l ) の D C M ( 3 0 m L ) 中への懸濁液に対し、塩化オキザリル ( 3 . 0 5 g 、 2 4 . 0 7 m m o l ) を添加し、室温にて 1 6 時間撹拌した。溶媒及び過剰の塩化オキザリルを減圧下で除去した。固体を D C M ( 1 0 m L ) 中に溶解し、メチルアミン ( 1 . 1 2 g 、 3 6 . 1 m m o l ) を冷却しながら添加し、混合物を室温にて 4 時間撹拌した。溶媒を除去し、粗生成物を、5 % のメタノールの D C M 溶液を用いたクロマトグラフィーにより精製し、アミド生成物 ( 1 . 6 7 g 、 7 8 % ) を得た。このアミド ( 9 4 6 m g 、 5 . 2 8 m m o l ) の T H F ( 2 0 m L ) 溶液に対し、n - ブチルリチウム ( 4 . 8 5 m L 、 1 2 . 1 4 m m o l 、ヘキサン中、2 . 5 M 溶液 ) を、窒素下で、温度を - 2 0 に維持して冷却しながら ( 氷 - 塩浴 ) 、ゆっくりと添加した。添加の完了後、混合物を 1 時間、0 にて撹拌し、次いで混合物を - 5 0 へと冷却し、4 - O - T B D M S - 3 - フルオロ ベンゾニトリル ( 1 . 4 6 g 、 5 . 8 m m o l ) の T H F ( 1 0 m L ) 溶液を迅速に添加した。冷却用のバスを外し、混合物が室温へと温まるようにした。飽和  $NH_4Cl$  溶液を冷却しながら添加した。有機層を水、塩水で洗浄し、 $Na_2SO_4$  にて乾燥させて、濃縮後、粗生成物を得、5 % のメタノールの D C M 溶液を用いたクロマトグラフィーにより精製して、2 つの生成物 : エナミン ( 2 6 0 m g ) 及び、環化された生成物 ( 4 5 0 m g ) を得た。環化された生成物 ( 4 5 0 m g 、 1 . 1 m m o l ) の E t O H 中への懸濁液 ( 5 m L ) に対し、濃塩酸 ( 2 m L ) を添加し、6 0 にて 3 時間加熱した。反応混合物を室温へと冷却し、溶媒を除去し、5 % のメタノールの D C M 溶液を用いたクロマトグラフィーにより精製して、8 5 m g の生成物 ( 2 6 % ) を得た。MS ( ES ) m / z : 2 8 6 . 1 1 ; MP 2 8 9 ~ 2 9 1 。

## 【 0 2 2 7 】

実施例 1 9 : 3 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - 6 , 8 - ジメトキシイソキノリン - 1 ( 2 H ) - オン

## 【 0 2 2 8 】

## 【化 5 7】



2 - メチル - 4 , 6 - ジメトキシ安息香酸 ( 2 . 8 g 、 1 4 . 2 7 m m o l ) の  $CH_2Cl_2$  ( 3 0 m L ) 中への懸濁液に対し、塩化オキザリル ( 3 . 6 2 g 、 2 8 . 5 4 m m o l ) を添加し、室温にて 1 6 時間撹拌した。溶媒及び過剰の塩化オキザリルを減圧下で除去した。固体を  $CH_2Cl_2$  ( 1 0 m L ) 中に溶解し、メチルアミン塩酸塩 ( 1 . 3 3 g 、 4 2 . 8 1 m m o l ) を冷却しながら添加し、混合物を室温にて 4 時間撹拌した。溶媒を除去し、粗生成物を、5 % のメタノールの  $CH_2Cl_2$  溶液を用いたクロマトグラフィーにより精製し、1 . 3 g のアミド中間体を収率 4 3 % で得た。アミド中間体 ( 1 . 2 9 g 、 6 . 1 6 m m o l ) の T H F ( 3 0 m L ) 溶液に対し、n - ブチルリチウム ( 5 . 6 m L 、 1 4 . 1 8 m m o l 、ヘキサン中、2 . 5 M 溶液 ) を、窒素下で、温度を - 2 0 に維持して冷却しながら ( 氷 - 塩浴 ) ゆっくりと添加した。混合物を 1 時間、0 にて

攪拌し、次いで混合物を  $-50^{\circ}\text{C}$  へと冷却し、4 - O - T B D M S - ベンゾニトリル (1.58 g、6.78 mmol) の T H F (10 mL) 溶液を迅速に添加した。冷却用のバスを外し、混合物が室温へと温まるようにした。飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液を冷却しながら添加し、層分離を行った。有機層を水、塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  にて乾燥させて、濃縮後、粗生成物を得、5%のメタノールの  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液を用いたクロマトグラフィーにより精製して、2つの生成物：(1) 678 mg のイソキノリンを収率 26% で、及び (2) 780 mg のキナロン生成物を収率 27% で得た。上記のキナロン生成物 (2) (780 mg、1.65 mmol) の E t O H 中への懸濁液 (20 mL) に対し、濃塩酸 (2 mL) を添加し、 $70^{\circ}\text{C}$  にて 2 時間加熱した。反応混合物を室温へと冷却し、溶媒を除去して、5%のメタノールの  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液を用いたクロマトグラフィーにより精製し、3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 6, 8 - ジメトキシイソキノリン - 1 (2 H) - オン (215 mg、44%) を得た。MS (E S) m/z : 297.93 (M) ; MP  $245 \sim 247^{\circ}\text{C}$ 。

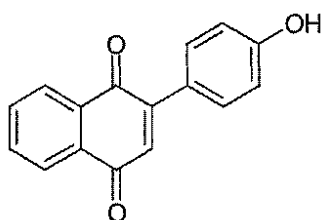
10

【0229】

実施例 20 : 2 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - [1, 4] ナフトキノ

【0230】

【化 58】



20

例示化合物である 2 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - [1, 4] ナフトキノを以下  
 の方法で合成した。2 - ブロモ - 1, 4 - ナフトキノ (1.0 g、4.22 mmol) 、  
 4 - ヒドロキシフェニルボロン酸 (640 mg、4.64 mmol) 、リン酸カリウム  
 (3.135 g、14.76 mmol) 、トリシクロヘキシルホスフィン (118 mg、  
 0.422 mmol) 、トルエン (20 mL) 及び水 (1 mL) の混合物に対し、パラジ  
 ウムアセテート (47 mg、0.21 mmol) を、窒素下で添加した。反応混合物を、  
 $100^{\circ}\text{C}$  へと、3 時間加熱し、次いで室温へと冷却した。水を添加し、混合物を酢酸エ  
 チルで抽出した。有機層を分離し、水、塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、粗生成物を得  
 て、10%の酢酸エチルのヘキサン溶液を用いたカラムクロマトグラフィーにより精製し  
 て、2 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - [1, 4] ナフトキノを得た (480 mg、  
 収率 45%) ; MS (E S) m/z : 251.03 (M + 1)。

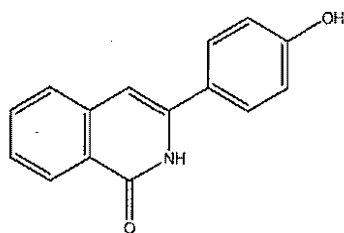
30

【0231】

実施例 21 : 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 H - イソキノリン - 1 - オン

【0232】

【化 59】



40

n - メチル - o - トルアミド (2.0 g、13.4 mmol) の T H F (30 mL) 溶  
 液に対し、n - ブチルリチウム (12.3 mL、30.8 mmol、ヘキサン中、2.5  
 M 溶液) を、窒素下で、温度を  $20^{\circ}\text{C}$  に維持して冷却しながら (氷 - 塩浴) ゆっくりと添  
 加した。添加後、混合物を 1 時間、 $0^{\circ}\text{C}$  にて攪拌し、次いで混合物を  $-50^{\circ}\text{C}$  へと冷却し

50

た。4 - メトキシベンゾニトリル ( 2 . 1 4 g、1 6 . 0 8 m m o l ) の T H F ( 5 m L ) 溶液を迅速に添加した。冷却用のバスを外し、混合物が室温へと温まるようにした。飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液を冷却しながら添加し、固体を濾過により単離して、メトキシ化合物 ( 2 . 2 g、6 5 % ) を得た。メトキシ化合物 ( 7 5 0 m g、2 . 9 8 m m o l ) を 5 0 m L 容のフラスコ中で溶解し、ピリジニウム塩酸塩 ( 1 0 g ) を添加した。混合物を 1 9 0 にて 2 時間加熱し、次いで室温へと冷却した。反応物を次いで水で希釈し、 $\text{NaHCO}_3$  を用いて中和し、固体を濾過により単離して、6 0 0 m g の 3 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - 2 H - イソキノリン - 1 - オンを得た ( 8 4 % )。MS ( ES ) m / z : 2 3 8 . 9 2 ( M + 1 )、2 3 7 . 8 9 ( M ) ; MP 2 3 9 ~ 2 4 1 。

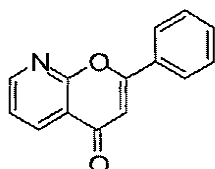
【 0 2 3 3 】

10

実施例 2 2 : 2 - フェニル - 4 H - ピラノ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - オン

【 0 2 3 4 】

【 化 6 0 】



還流冷却器及びマグネチックスターラーを備えた 2 5 0 m L 容の乾燥丸底フラスコ中に、2 - クロロ - 3 - エチルニコチネート ( 1 2 . 0 g、6 4 . 7 m m o l ) のメタノール ( 2 0 0 m L ) 溶液を入れ、 $\text{CH}_3\text{ONa}$  ( 2 1 m L、9 7 . 0 m m o l、メタノール中、2 5 % ) をゆっくりと添加し、反応混合物を 1 6 時間還流した。反応物を室温までさまし、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液の添加により、反応停止して、酢酸エチルを用いて抽出した。合わせた有機溶媒相を水、塩水でよく洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  にて乾燥させて濃縮し、2 - メトキシ - 3 - メチルニコチネート ( 1 0 . 0 g、収率 9 3 % ) を得た。乾燥した 5 0 0 m L の丸底フラスコ中に水素化ナトリウム ( ミネラルオイル中、6 0 %、5 4 9 m g、1 3 . 7 m m o l ) を、DMF ( 1 0 m L ) 中に添加した。アセトフェノン ( 1 . 5 g、1 2 . 5 m m o l ) の乾燥 DMF ( 1 0 m L ) 溶液を、0 にて、3 0 分間にわたり滴下添加した。反応混合物を 1 時間、室温にて攪拌した。乾燥 DMF ( 1 0 m L ) 中に溶解した 2 - メトキシ - 3 - ニコチン酸メチル ( 2 . 0 8 g、1 2 . 5 m m o l ) を、冷却しながらゆっくりと添加した。添加後、この混合物を 1 6 時間室温で攪拌した。反応混合物を、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液を添加して反応停止し、水で希釈した。固体を濾過により取り出し、水で洗浄して乾燥させ、ジケト生成物 ( 2 . 9 4 g、9 2 % ) を得た。ポリリン酸 ( 1 5 . 0 g ) を 9 0 に加熱し、このジケト化合物 ( 1 . 5 g、3 . 5 0 m m o l ) をゆっくりと添加し、9 0 にて 1 時間加熱した。反応混合物を室温へと冷却し、水で希釈した。固体を濾過により分離し、水で洗浄し、乾燥させて、純粋な 2 - フェニル - 4 H - ピラノ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - オン ( 6 5 5 m g、5 0 % ) を得た ; MS ( ES ) m / z : 2 2 4 . 9 4 ( M + 1 )、2 2 3 . 9 5 ( M ) ; MP 1 0 3 ~ 1 0 5 。

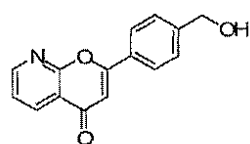
【 0 2 3 5 】

実施例 2 3 : 2 - ( 4 - ( ヒドロキシメチル ) フェニル ) - 4 H - ピラノ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - オン

40

【 0 2 3 6 】

【 化 6 1 】



還流冷却器及びマグネチックスターラーを備えた 2 5 0 m L 容の乾燥丸底フラスコ中に、2 - クロロ - 3 - エチルニコチネート ( 1 2 . 0 g、6 4 . 7 m m o l ) のメタノール

50

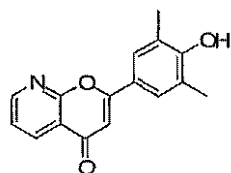
(200 mL) 溶液を入れ、 $\text{CH}_3\text{ONa}$  (21 mL、97.0 mmol、メタノール中、25%) をゆっくりと添加し、反応混合物を16時間還流した。反応物を室温までさまし、飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液の添加により、反応停止して、酢酸エチルを用いて抽出した。合わせた有機溶媒相を水、塩水でよく洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ にて乾燥させて濃縮し、2-メトキシ-3-メチルニコチネート (10.0 g、収率93%) を得た。乾燥した500 mLの丸底フラスコ中に水素化ナトリウム (ミネラルオイル中、60%、1.68 g、41.0 mmol) を、DMF (20 mL) 中に添加した。4'-メチルアセトフェノン (5 g、37.3 mmol) の乾燥DMF (10 mL) 溶液を、0 にて、30分間にわたり滴下添加した。反応混合物を1時間、室温にて攪拌した。乾燥DMF (10 mL) 中に溶解した2-メトキシ-3-ニコチン酸メチル (6.23 g、37.3 mmol) を、冷却しながらゆっくりと添加した。添加後、この混合物を16時間室温で攪拌した。反応混合物を、飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液を添加して反応停止し、水で希釈した。固体を濾過により取り出し、水で洗浄して乾燥させ、ジケト生成物 (9.36 g、92.5%) を得た。ポリリン酸 (30.0 g) を90 に加熱し、このジケト化合物 (4.36 g、16.1 mmol) をゆっくりと添加し、90 にて1時間加熱した。反応混合物を室温へと冷却し、水で希釈した。固体を濾過により分離し、水で洗浄し、乾燥させて、2-p-トリル-4H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-4-オン (3.38 g、89%) を得た。2-p-トリル-4H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-4-オン (1.0 g、4.2 mmol) の $\text{CCl}_4$  (50 mL) 溶液に対し、NBS (788 mg、4.44 mmol) を窒素下で添加し、600wの光の存在下で、4時間還流しながら加熱した。反応混合物を室温へと冷却し、濾過した。固体を乾燥させ、水で洗浄して、臭化化合物 (698 mg、52%) を得た。臭化化合物 (698 mg、2.20 mmol) のDMF (20 mL) 溶液に対し、酢酸カリウム (649 mg、6.62 mmol) を添加した。混合物を100 にて1時間加熱した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機溶媒層を水、塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ にて乾燥させて、濃縮し、粗アセチルフラボンを得た (597 mg、92%)。アセチルフラボン (597 mg、2.0 mmol) のメタノール (15 mL) 溶液に対し、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (840 mg、6.07 mmol) を添加し、2時間、室温にて攪拌した。溶媒を除去し、生成物を水中に加え、希釈 $\text{HCl}$ により中和した。濾過により固体を単離し、水で洗浄し、5%の $\text{MeOH}$ のジクロロメタン溶液を用いたクロマトグラフィーにより精製して、2-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)-4H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-4-オン (300 mg、59%) を得た；MS (ES) m/z: 254.89 (M+1)、253.88 (M)；MP 218~219。

【0237】

実施例24：2-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)-4H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-4-オン

【0238】

【化62】



エチル-2-クロロニコチネート (11.134 g、60 mmol) を、無水メタノール (60 mL) 溶液中に溶解した。ナトリウムメトキシド (18 mL、25 wt% のメタノール溶液) を、室温にて窒素下で、ゆっくりと添加した。反応混合物を15時間、還流しながら攪拌した。メタノールを減圧下で除去した。残渣を酢酸エチル (200 mL) 中に溶解した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (1 x 100 mL) 及び塩水 (50 mL) で洗浄した。無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ にて乾燥させた。溶媒を除去し、エチル-2-メトキシニコチネートを黄色のオイルとして得た (9.88 g、91%) を得た。3,5-ジメチル-4-ヒドロキシアセトフェノン (2.46 g、15 mmol) の無水DMF (75

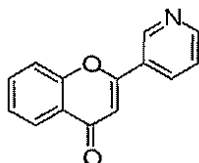
mL) 溶液に対し、イミダゾール (3.27 g、48 mmol) 及び tert - ブチルジメチルシリルクロリド (2.71 g、18 mmol) を添加した。反応混合物を、窒素下で室温にて15時間撹拌した。水 (200 mL) を添加した。混合物を酢酸エチル (200 mL) で抽出した。有機層を水 (2 × 100 mL) 及び塩水 (100 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  にて乾燥させた。溶媒を除去して、3, 5 - デメチル - 4 - tert - ブチルジメチルシリルオキシアセトフェノンを、無色のオイルとして定量的な収率で得た (4.4 g)。撹拌された 3, 5 - デメチル - 4 - tert - ブチルジメチルシリルオキシアセトフェノン (1.58 g、5.6 mmol) の無水 THF (15 mL) 溶液に対し、リチウムビス (トリメチルシリル) アミド (6.8 mL、THF 中、1.0 M 溶液) を、-40 にて15分間かけて、窒素下で添加した。撹拌を -40 にて15分間継続した。エチル - 2 - メトキシニコチネートの無水 THF (15 mL) 溶液をゆっくりと添加した。撹拌を -40 にて10分間継続した。混合物を室温へと温めた。撹拌を室温にて15時間継続した。反応混合物を酢酸エチル (200 mL) を用いて希釈した。飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 mL) 水溶液を添加した。有機層を分離し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  にて乾燥させた。溶媒を除去し、所望の粗化合物 (2.4 g) を得て、精製を行うことなく次のステップに使用した。上記の化合物 (2.31 g、5.6 mmol) 及びピリジニウム塩酸塩 (6.47 g、56 mmol) を共に混合し、190 にて3時間撹拌した。混合物を室温へと冷却し、水 (100 mL) を添加した。固体を濾過により取り出し、水で洗浄し、真空下で乾燥させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 230 - 400 メッシュ; 2% のメタノールの  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液を溶離液とする) により精製し、2 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 4 H - ピラノ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - オン (0.598 g、2 ステップにわたる収率 40%) を得た; MS (ES) m/z : 268.91 (M + 1)、267.88 (M); MP 295 ~ 297。

【0239】

実施例 25 : 2 - (ピリジン - 3 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン

【0240】

【化63】



ニコチン酸塩酸塩 (0.5 g、3.1 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 mL) 溶液に対し、室温にて塩化オキザリル (0.42 mL、4.8 mmol) 及び3滴の DMF を添加した。反応混合物を室温にて1時間撹拌し、次いで、ロータリーエバポレーターを用いて濃縮した。得られた残渣をトルエン (50 mL) 中に再溶解し、次いで再度ロータリーエバポレーターを用いて濃縮し、ニコチン酸クロリド塩酸塩 (0.5 g、90%) を得た。2' - ヒドロキシアセトフェノン (0.38 g、2.8 mmol) の THF (50 mL) 溶液に対し、ニコチン酸クロリド塩酸塩 (0.5 g、2.8 mmol) 及びトリエチルアミン (1.2 mL、8.6 mmol) を室温にて添加した。反応混合物を室温にて2時間撹拌した。反応を水 (50 mL) により停止し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 × 100 mL) を用いて抽出し、ロータリーエバポレーターを用いて濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル 2 : 1) により精製し、相当するエステル (0.42 g、62%) を得た。上記エステル (0.42 g、1.73 mmol) の THF (50 mL) 溶液を、t - BuOK (0.25 g、2.25 mmol) と混合し、室温にて16時間撹拌した。反応を水 (50 mL) により停止し、水性部分を、HCl (0.5 N) にて pH = 6 となるよう酸性化した。反応混合物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 × 100 mL) を用いて抽出し、ロータリーエバポレーターを用いて濃縮し、ヘキサン中で粉碎して、固体を得た。この固体を濾過により回収し、ヘキサンを用いて洗浄して、ジケトン (0.3 g、71%) を得た。上述のジケトン (0.3 g、1.25 mmol) の HOAc (50 mL) 及び H



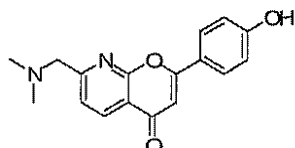
C1 (濃塩酸、1 mL) 溶液を、2 時間還流しながら攪拌した。ロータリーエバポレーターを用いて溶媒を除去した。残渣をカラム (ヘキサン : 酢酸エチル : MeOH 3 : 3 : 1) により精製し、2 - (ピリジン - 3 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オンを、淡黄色の固体 (0.202 g, 73%) として得た ; MS (ES) m/z : 224.90 (M + 1)、223.92 (M) ; MP 122.8 ~ 124.0。

【0241】

実施例 26 : 7 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 H - ピラノ [2,3-b]ピリジン - 4 - オン ジヒドロクロリド

【0242】

【化64】



還流冷却器及びマグネチックスターラーを備えた 250 mL 容の乾燥した丸底フラスコ中に、2 - クロロ - 6 - メチル - 3 - メチルニコチネート (5.3 g、28.6 mmol) の乾燥メタノール (30 mL) 溶液、及び  $\text{CH}_3\text{ONa}$  (9.2 mL、42.8 mmol、メタノール中、25%) をゆっくりと添加し、反応混合物を 16 時間還流した。反応混合物を室温まで冷却し、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液の添加により、反応停止して、酢酸エチルを用いて抽出した。合わせた有機溶媒相を水、塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  にて乾燥させて濃縮し、2 - メトキシ - 6 - メチル - 3 - メチルニコチネート (4.37 g、収率 84%) を得た。乾燥した 250 mL の丸底フラスコ中に水素化ナトリウム (ミネラルオイル中、60%、637 mg、26.5 mmol) を、DMF (20 mL) 中に添加した。4' - メトキシアセトフェノン (3.62 g、24.1 mmol) の乾燥 DMF (10 mL) 溶液を、0 にて、30 分間にわたり滴下添加した。反応混合物を 1 時間、室温にて攪拌した。乾燥 DMF (10 mL) 中に溶解した 2 - メトキシ - 6 - メチル - 3 - メチルニコチネート (4.37 g、24.1 mmol) を、冷却しながらゆっくりと添加した。添加後、この混合物を 16 時間室温で攪拌した。反応混合物を、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液を添加して反応停止し、水で希釈した。固体を濾過により取り出し、水で洗浄して乾燥させ、ジケト生成物 (6.18 g、86%) を得た。50 mL 容のフラスコ中に、上記のジケト化合物 (3.0 g、10.1 mmol) 及びピリジニウム塩酸塩 (25 g) を入れ、この混合物を 190 にて 4 時間加熱した。フラスコを室温へと冷却し、水で希釈して、 $\text{NaHCO}_3$  を用いて中和した。固体を濾過により取り出し、乾燥させ、5% の MeOH の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液を用いたクロマトグラフィーにより精製して、所望の中間体 (1.15 g、46%) を得た。冷却器及びマグネチックスターラーを備えた 50 mL 容の丸底フラスコ中に、所望の中間体 (1.05 g、4.13 mmol)、 $\text{Ac}_2\text{O}$  (463 mg、4.54 mmol)、ピリジン (10 mL) を添加した。反応混合物を室温で 16 時間還流した。反応混合物を水の中に注ぎ込んだ。固体を濾過して取り除き、水で洗浄して、乾燥させ、アセチル化された生成物 (1.157 g、96%) を得た。アセチル生成物 (1.16 g、3.92 mmol) の  $\text{CCl}_4$  (50 mL) 溶液に、NBS (732 mg、4.11 mmol) を窒素下で添加し、反応混合物を、600 W の光の存在下で、4 時間還流しながら加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、濾過した。固体を乾燥させ、水で十分に洗浄した。粗生成物を、25% 酢酸エチルのジクロロメタン溶液を用いるカラムクロマトグラフィーにより精製し、臭化物化合物を得た (375 mg、25%)。上記の臭化物化合物 (375 mg、1.00 mmol) の  $\text{CH}_3\text{CN}$  (10 mL) 溶液に、ジメチルアミン (THF 中、2 M 溶液、181 mg、4.02 mmol、) 中に添加した。混合物を 1 時間室温で攪拌した。溶媒を除去し、粗生成物を、5% MeOH のジクロロメタン溶液を用いるカラムクロマトグラフィーにより精製し、遊離塩基を得た。遊離塩基をジクロロメタン (10 mL) に溶かし HCl のエーテル (1 N、5 mL) 溶液を添加した。溶媒を

10

20

30

40

50

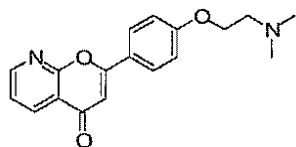
除去し、固体を乾燥させて、7 - ( (ジメチルアミノ)メチル) - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 H - ピラノ[2, 3 - b]ピリジン - 4 - オンを、ジヒドロクロリドとして得た(275 mg、74%)。MS (ES) m/z : 296.94 (M); MP 205、分解時。

【0243】

実施例27: 2 - (4 - (2 - (ジメチルアミノ)エトキシ)フェニル) - 4 H - ピラノ[2, 3 - b]ピリジン - 4 - オン ジヒドロクロリド

【0244】

【化65】



10

還流冷却器及びマグネチックスターラーを備えた500 mL容の乾燥丸底フラスコ中に、2 - クロロ - 3 - エチル - 3 - メチルニコチネート(40.0 g、215.5 mmol)のメタノール(200 mL)溶液、及びCH<sub>3</sub>ONa(65 mL、301.7 mmol、メタノール中、25%)をゆっくりと添加し、反応混合物を16時間還流した。反応物を室温までさまし、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液の添加により、反応停止して、酢酸エチルを用いて抽出した。合わせた有機溶媒相を水、塩水でよく洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>にて乾燥させて濃縮し、2 - メトキシ - 6 - メチル - 3 - メチルニコチネート(35 g、収率97%)を得た。乾燥した500 mLの丸底フラスコ中に水素化ナトリウム(ミネラルオイル中、60%、9.21 g、230.3 mmol)を、DMF(100 mL)中に添加した。4' - メトキシアセトフェノン(31.5 g、209 mmol)の乾燥DMF(50 mL)溶液を、0 にて、30分間にわたり滴下添加した。反応混合物を1時間、室温にて撹拌した。乾燥DMF(50 mL)中に溶解した2 - メトキシ - 6 - メチル - 3 - メチルニコチネート(35 g、209 mmol)を、冷却しながらゆっくりと添加した。添加後、この混合物を16時間室温で撹拌した。反応混合物を、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液を添加して反応停止し、水で希釈した。固体を濾過により取り出し、水で洗浄して乾燥させ、ジケト生成物(56.7 g、95%)を得た。1000 mL容の丸底フラスコ中に、上記のジケト化合物(56.7 g、199 mmol)及びピリジニウム塩酸塩(345 g)を入れ、この混合物を190 にて5時間加熱した。反応物を室温へと冷却し、水で希釈した。固体を濾過により取り出し、5%のMeOHのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液を用いたクロマトグラフィーにより精製して、2 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - ピラノ[2, 3 - b]ピリジン - 4 - オン(23.25 g、48.8%)を得た。2 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - ピラノ[2, 3 - b]ピリジン - 4 - オン(0.48 g、2.0 mmol)を無水THF(25 mL)中に懸濁した。トリフェニルホスフェン(0.577 g、2.2 mmol)、N, N - ジメチルアミノエタノール(0.213 g、2.4 mmol)及びN, N - ジイソプロピルエチルアミン(0.37 g、3.0 mmol)を添加した。この撹拌された溶液に対し、ジエチルアゾジカルボン酸塩(0.383 g、2.2 mmol)を添加した。DEADの添加後、反応混合物は透明な溶液となった。反応混合物を室温にて一晩撹拌した。さらなるトリフェニルホスフェン(0.288 g、1.1 mmol)、N, N - ジメチルアミノエタノール(0.107 g、1.2 mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン(0.185 g、1.5 mmol)及びジエチルアゾジカルボン酸塩(0.191 g、1.1 mmol)を添加し、撹拌を15時間連続的に行った。溶媒を真空下で除去した。粗物質をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 230 - 400メッシュ; 2 - 5%のメタノールのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液を溶離液とする)により精製し、2 - [4 - (2 - ジメチルアミノエトキシ)フェニル]ピラノ[2, 3 - b]ピリジン - 4 - オンを、白色の固体として得た(0.445 g、72%)。上記の化合物(0.2 g、0.644 mmol)を無水ジクロロメタン(10 mL)中に溶解した。HClのエーテル(3 mL、1

20

30

40

50

0 M) 溶液を滴下添加した。黄色の沈殿が形成された。反応混合物を室温にて、窒素下で 30 分間撹拌した。溶媒を除去し、粗化合物をエーテル中で粉碎し、2 - (4 - (2 - (ジメチルアミノ)エトキシ)フェニル) - 4 H - ピラノ[2, 3 - b]ピリジン - 4 - オンジヒドロクロリド (0.24 g, 97%) を、淡黄色の固体として得た。MS (ES) m/z : 311.98 (M + 1), 310.94 (M); MP 236 ~ 238。

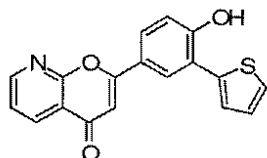
【0245】

実施例 28 : 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - (チオフェン - 2 - イル)フェニル) - 4 H - ピラノ[2, 3 - b]ピリジン - 4 - オン

【0246】

【化 66】

10



4 - ヒドロキシアセトフェノン (4.0 g, 30 mmol) の 50% (v/v) 水酸化アンモニウム (250 mL) 溶液に対し、ヨウ化カリウム (24.2 g, 146 mmol) 及びヨウ素 (7.66 g, 30 mmol) の水 (300 mL) 溶液を迅速に添加した。得られた混合物を室温にて 14 時間撹拌し、次いで、セライトのパッドを通過させた。濾液を 10 まで冷却し、HCl (12 N) を用いてゆっくりと pH = 1 まで酸性化した。濾過により黄色の沈殿を回収し、水で洗浄し、4 - ヒドロキシ - 3 - ヨードアセトフェノン (6.3 g, 80%) を得た。4 - ヒドロキシ - 3 - ヨードアセトフェノン (3 g, 11.5 mmol) 及び 2 - チオフェニルボロン酸 (1.46 g, 11.5 mmol) の DMF (50 mL) の溶液を、炭酸カリウム (3.16 g, 22.9 mmol) 及び Pd(dppf)<sub>2</sub> (0.25 g, 0.344 mmol) と混合した。混合物を 90 にて 14 時間撹拌し、室温へと冷却し、セライトのパッドを通過させた。濾液を水で希釈し、EtOAc (3 × 100 mL) により抽出した。濃縮後の残渣をカラム (SiO<sub>2</sub>、ヘキサン類 / EtOAc = 4 : 1) により精製して、4 - ヒドロキシ - 3 - (2 - チオフェニル)アセトフェノン (1.1 g, 44%) を淡黄色の固体として得た。4 - ヒドロキシ - 3 - (2 - チオフェニル)アセトフェノン (0.5 g, 2.29 mmol) の THF (50 mL) 溶液に対し、-78 にて、ヘプタン - THF (2.6 mL, 4.7 mmol) 溶液中の LDA を添加し、この溶液を 1 時間撹拌した。2 - クロロ塩化ニコチニル (0.202 g, 1.15 mmol) を添加し、得られた混合物を -78 にて 1 時間、室温にて 1 時間撹拌した。反応を HCl 水溶液 (0.5 N) を用いて停止し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> を用いて抽出した (× 3 × 100 mL)。濃縮後の残渣をカラム (SiO<sub>2</sub>、ヘキサン類 / EtOAc = 2 : 1) により精製し、相当するジケトン (0.31 g, 76%) を得た。上記のジケトン (0.28 g, 0.78 mmol) を HOAc (50 mL) 中に溶解し、110 にて 2 時間撹拌した。それを氷水へと注ぎ込んだ。固体を濾過により回収し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> を用いて洗浄して、2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - (チオフェン - 2 - イル)フェニル) - 4 H - ピラノ[2, 3 - b]ピリジン - 4 - オン (0.146 g, 58%) を、灰色の固体として得た; MS (ES) m/z : 322.93 (M + 1), 321.93 (M); MP 273.5 ~ 275。

【0247】

実施例 29 : 2 - (2, 6 - ジメチル - 4 - (4 - オキソ - 4 H - ピラノ[2, 3 - b]ピリジン - 2 - イル)フェノキシ)酢酸

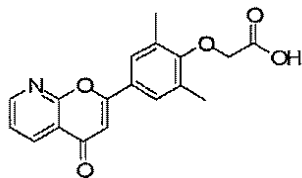
【0248】

20

30

40

## 【化 67】



エチル 2 - クロロニコチネート ( 11 . 14 g、60 mmol ) を、無水メタノール ( 60 mL ) 中に溶解した。ナトリウムメトキシド ( 18 mL、メタノール中、25 wt % ) を、窒素下で室温にて、ゆっくりと添加した。反応混合物を 15 時間、還流しながら攪拌した。メタノールを真空下で除去した。残渣を酢酸エチル ( 200 mL ) 中に溶解した。有機層を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (  $1 \times 100 \text{ mL}$  ) 及び塩水 ( 50 mL ) を用いて洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  にて乾燥させた。溶媒の除去により、エチル - 2 - メトキシニコチネート ( 9 . 88 g、91 % ) を黄色のオイルとして得た。3, 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシアセトフェノン ( 2 . 46 g、15 mmol ) の無水 DMF ( 75 mL ) 溶液に対し、イミダゾール ( 3 . 27 g、48 mmol ) 及び *tert* - ブチルジメチルシリルクロリド ( 2 . 7 g、18 mmol ) を添加した。反応混合物を窒素下で室温にて 15 時間攪拌した。水 ( 200 mL ) を添加した。混合物を酢酸エチル ( 200 mL ) で抽出した。有機層を水 (  $2 \times 100 \text{ mL}$  ) 及び塩水 ( 100 mL ) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  にて乾燥させた。溶媒の除去により、3, 5 - デメチル - 4 - *tert* - ブチルジメチルシリルオキシアセトフェノンを無色のオイルとして、定量的に得た ( 4 . 4 g )。攪拌された 3, 5 - デメチル - 4 - *tert* - ブチルジメチルシリルオキシアセトフェノン ( 1 . 58 g、5 . 6 mmol ) の無水 THF ( 15 mL ) 溶液に対し、リチウムビス (トリメチルシリル) アミド ( 6 . 8 mL、THF 中、1 . 0 M 溶液 ) を、- 40 ° にて、窒素下で、15 分間にわたり添加した。攪拌は - 40 ° にて 15 分間継続した。エチル - 2 - メトキシニコチネートの無水 THF ( 15 mL ) 溶液を、ゆっくりと添加した。攪拌を - 40 ° にて 10 分間継続した。次いで、室温へと温めた。攪拌を室温にてさらに 15 時間継続した。反応混合物を酢酸エチル ( 200 mL ) を用いて希釈した。飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 ( 50 mL ) を添加した。有機層を分離し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  にて乾燥させた。溶媒の除去により、所望の粗化合物 ( 2 . 4 g ) を得、精製を行うことなく次のステップに使用した。上記の化合物 ( 2 . 31 g、5 . 6 mmol ) 及びピリジニウム塩酸塩 ( 6 . 47 g、56 mmol ) を共に混合し、190 ° にて 3 時間攪拌した。混合物を室温へと冷却した。水 ( 100 mL ) を添加した。固体を単離し、水で洗浄し、真空下で乾燥させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル 230 - 400 メッシュ ; 2 % のメタノールの  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液を溶離液とする ) により精製し、所望の中間体 ( 0 . 598 g、2 ステップにわたり 40 % ) と、灰色がかった白色の固体として得た。この所望の中間体 ( 0 . 53 g、2 . 0 mmol ) の無水 DMF ( 10 mL ) 溶液に対し、水素化ナトリウム ( 0 . 88 g、2 . 2 mmol ) を小分けにして添加した。反応混合物を室温にて 10 分間攪拌した。エチル - 2 - プロモアセテート ( 0 . 367 g、2 . 2 mmol ) を添加し、攪拌を室温にて 15 時間、窒素下で継続した。水 ( 30 mL ) を添加し、固体を濾過により取り出し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、[ 2, 6 - ジメチル - 4 - ( 4 - オキソ - 4 H - ピラノ [ 2, 3 - b ] ピリジン - 2 - イル ) フェノキシ ] 酢酸エチルエステル ( 0 . 69 g、97 % ) を得た。上記の化合物 ( 0 . 35 g、1 . 0 mmol ) を THF ( 10 mL ) 中に懸濁した。水酸化ナトリウム ( 0 . 08 g、2 . 0 mmol ) 水 ( 1 mL ) 溶液を添加し、混合物を室温にて 24 時間攪拌した ( 反応の進行は TLC によりモニターした )。溶媒を蒸発させ、乾燥させた。粗化合物を THF により洗浄した。残渣を水 ( 10 mL ) に溶解し、pH ~ 2 まで酸性化した。形成された沈殿を濾過して取り出し、真空下で乾燥させ、粗化合物をカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル 230 - 400 メッシュ ; 5 % の MeOH の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液を溶離液とする ) により精製し、2 - ( 2, 6 - ジメチル - 4 - ( 4 - オキソ - 4 H - ピラノ [ 2, 3 - b ] ピリジン - 2 -

10

20

30

40

50

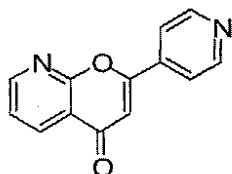
イル)フェノキシ)酢酸(0.21g、64%)を、淡黄色の固体として得た; MS (ES) m/z: 326.91 (M+1)、325.90 (M); MP 280、分解時。

【0249】

実施例30: 2-(ピリジン-4-イル)-4H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-4-オン塩酸塩

【0250】

【化68】



10

乾燥した250mLの丸底フラスコ中で、NaH(519mg、12.98mmol、ミネラルオイル中、60%)をDMF(10mL)中に添加した。4-アセチルピリジン(1.43g、11.8mmol)の乾燥DMF(5mL)溶液を、0にて30分間にわたり滴下添加した。反応混合物を、1時間、室温にて攪拌した。乾燥DMF(5mL)中に溶解したメチル2-メトキシニコチネート(1.98g、11.8mmol)を、冷却しながらゆっくりと添加した。添加後に、混合物を16時間、室温にて攪拌した。反応混合物を、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液の添加により反応停止し、水で希釈した。生成物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機溶媒層を水、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>にて乾燥させて濃縮し、350mgの粗ジケトンを得た。このジケトン(350mg、1.36mmol)及びポリリン酸(5g)を50mL容のフラスコに入れ、混合物を100にて1時間加熱した。反応物のフラスコを室温へと冷却し、混合物を水で希釈し、1NのNaOH溶液を用いて中和して、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機溶媒層を水、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>にて乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中に溶解し、2NのHClのエーテル溶液を用いて処理した。固体をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL)及び2NのHClのエーテル溶液中に溶解した。その固体を濾過し、乾燥させて、2-(ピリジン-4-イル)-4H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-4-オン塩酸塩(134mg、38%)を得た; MS (ES) m/z: 224.90 (M); MP 248~250。

20

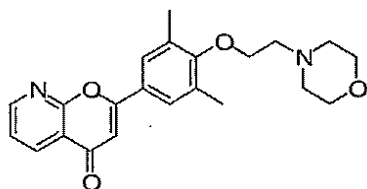
30

【0251】

実施例31: 2-(3,5-ジメチル-4-(2-モルホリノエトキシ)フェニル)-4H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-4-オン塩酸塩

【0252】

【化69】



40

エチル-2-クロロニコチネート(11.1g、60mmol)を、無水メタノール(60mL)中に溶解した。ナトリウムメトキシド(18mL、メタノール中、25wt%)を、窒素下で室温にて、ゆっくりと添加した。反応混合物を、15時間還流しながら攪拌した。メタノールを真空下で除去した。残渣を酢酸エチル(200mL)中に入れた。有機層を飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(1×100mL)及び塩水(50mL)を用いて洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>にて乾燥させた。溶媒の除去により、エチル-2-メトキシニコチネート(9.9g、91%)を黄色いオイルとして得た。3,5-ジメチル-4-ヒドロキシアセトフェノン(2.5g、15mmol)の無水DMF(75mL)溶液に対し、イミダゾール(3.3g、48mmol)及びtert-ブチルジメチルシリルク

50

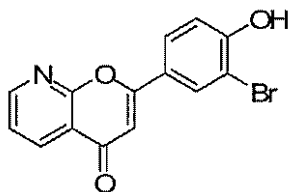
ロリド (2.7 g、18 mmol) を添加した。反応混合物を、窒素下、室温にて15時間撹拌した。水 (200 mL) を添加した。混合物を酢酸エチル (200 mL) で抽出した。有機層を水 (2 × 100 mL)、塩水 (100 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  にて乾燥させた。溶媒の除去により、無色のオイルを、定量的な収率 (4.4 g) で得た。撹拌された 3, 5 - ジメチル - 4 - tert - ブチルジメチルシリルオキシアセトフェノン (1.6 g、5.6 mmol) の無水 THF (15 mL) 溶液に対し、リチウムビス (トリメチルシリル) アミド (6.8 mL、THF 中、1.0 M 溶液) を、-40 °C にて、15 分間にわたり窒素下で添加した。撹拌を -40 °C にて15時間継続した。エチル - 2 - メトキシニコチネートの無水 THF (15 mL) 溶液をゆっくりと添加した。撹拌を、-40 °C にて10時間継続した。次いで、室温へと温め、さらに15時間室温にて撹拌した。反応混合物を酢酸エチル (200 mL) を用いて希釈した。飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (50 mL) を添加した。有機層を分離し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  にて乾燥させた。溶媒の除去により、粗生成物 (2.4 g) を得、精製を行うことなく次のステップに使用した。上記の化合物 (2.31 g、5.6 mmol) 及びピリジニウム塩酸塩 (6.5 g、56 mmol) を共に混合し、190 °C にて3時間撹拌した。混合物を室温へと冷却し、水 (100 mL) を添加した。固体を濾過により分離し、水で洗浄し、真空下で乾燥させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 230 - 400 メッシュ; 2 % のメタノールの  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液を溶離液とする) により精製して、所望の中間体 (0.6 g、2 ステップで収率 40 %) を、灰色がかった白色の固体として得た。所望の中間体 (0.86 g、3.2 mmol) の無水 DMF (20 mL) 溶液に対し、小分けにした水素化ナトリウム (0.180 g、4.49 mmol、ミネラルオイル中、60 % の懸濁液) を添加し、15 分間窒素下で撹拌した。1 - クロロ - 2 - ヨードエタン (0.765 g、4.02 mmol) の無水 DMF (5 mL) 溶液を滴下添加した。反応混合物を3日間撹拌した (反応混合物中の進行を TLC によりモニターした)。水 (100 mL) を添加した。混合物を THF 及び酢酸エチル (1 : 2、150 mL) を用いて抽出した。有機層を塩水 (50 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  にて乾燥させた。粗物質をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 230 - 400 メッシュ; 2 - 5 % の MeOH の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液を溶離液とする) により精製して、2 - [ - (2' - クロロエトキシ) - 3, 5 - ジメチルフェニル ] ピラノ [ 2, 3 - b ] ピリジン - 4 - オン (0.4 g、38 %) を淡黄色の固体として得た。上記の化合物 (0.19 g、0.58 mmol) を無水 DMSO (5 mL) 中に溶解した。モルホリン (0.25 g、2.9 mmol) 及びトリエチルアミン (0.29 g、2.9 mmol) を添加し、反応混合物を110 °C にて15時間撹拌した。反応混合物を室温へと冷却し、水 (20 mL) を添加した。固体を沈殿させ、濾過により単離した。それを水で洗浄し、真空下で乾燥させた。粗化合物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 230 - 400 メッシュ; 2 - 5 % の MeOH の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液を溶離液とする) により精製し、2 - [ 3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - ホルホルン - 4 - イル - エトキシ) フェニル ] ピラノ [ 2, 3 - b ] ピリジン - 4 - オン (0.11 g、50 %) を淡黄色の固体として得た。上記の化合物 (0.098 g、0.26 mmol) の無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) 溶液に対し、塩化水素 (1 mL、エーテル中、1.0 M 溶液) を滴下添加した。反応混合物を室温にて2時間撹拌した。溶媒を除去し、10 % のメタノールのエーテル溶液を用いて固体を粉碎し、2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - モルホリノエトキシ) フェニル) - 4 H - ピラノ [ 2, 3 - b ] ピリジン - 4 - オン (0.09 g、77 %) を、塩酸塩として得た; MS (ES) m/z : 381.03 (M + 1); MP 276 ~ 278 °C。

【0253】

実施例 32 : 2 - (3 - ブロモ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 4 H - ピラノ [ 2, 3 - 6 ] ピリジン - 4 - オン

【0254】

## 【化 70】



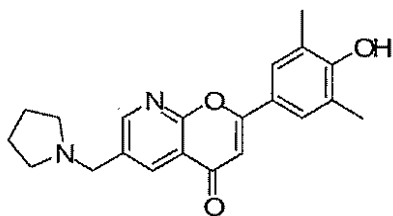
ナトリウムメトキシド（18 mL、メタノール中、25 wt %）を、エチル - 2 - クロロニコチネート（11.14 g、60 mmol）の無水メタノール（60 mL）溶液へとゆっくりと添加した。反応混合物を、還流しながら15時間攪拌し、次いで室温へと冷却した。メタノールを減圧下で除去した。残渣をEtOAc（200 mL）中に溶解し、飽和塩化アンモニウム（50 mL）溶液を添加した。有機層を分離し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>にて乾燥させた。溶媒の除去により、エチル - 2 - メトキシニコチネート（8.58 g、79 %）を黄色のオイルとして得た。水素化ナトリウム（0.21 g、ミネラルオイル中、60 %、5.16 mmol）を無水DMF（5 mL）と混合した。3' - ブロモ - 4' - メトキシアセトフェノン（0.99 g、4.3 mmol）の無水DMF（3 mL）溶液を、0 °Cにて窒素下で滴下添加した。混合物を0 °Cにて5分間、次いで室温にて30分間攪拌した。混合物を0 °Cへと冷却した。エチル 2 - メトキシニコチネート（1.81 g、10 mmol）の無水DMF（3 mL）溶液を、ゆっくりと添加した。アイスバスを除去し、攪拌を窒素下で、室温にて20時間継続した。水（20 mL）を添加し、混合物をEtOAc（2 × 100 mL）を用いて抽出した。有機層を塩水で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>にて乾燥させた。溶媒の除去により、暗色の固体を得た。エーテルを用いた粉碎により、黄色の固体（1.32 g、84 %）を得た。この固体（1.31 g、3.6 mmol）及びピリジニウム塩酸塩（6.24 g、54 mmol）を共に混合し、190 °Cにて3時間攪拌し、反応混合物を次いで室温へと冷却し、その後、水（200 mL）を添加した。濾過により固体を単離し、水で洗浄し、真空下で乾燥させた。粗化合物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 230 - 400メッシュ；5 : 4 : 1 ヘキサン類、EtOAc、及びメタノールを溶離液とする）により精製し、2 - (3 - ブロモ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 4 H - ピラノ[2,3-b]ピリジン - 4 - オン（0.453 g、40 %）の黄色の固体として得た。MS (ES) m/z : 317.84, 239.9 ; MP 267 ~ 272 °C。

## 【0255】

実施例 33 : 2 - (4 - ヒドロキシ - 3,5 - ジメチルフェニル) - 6 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 4 H - ピラノ[2,3-b]ピリジン - 4 - オンジヒドロクロリド

## 【0256】

## 【化 71】



反応混合物の温度が10 °Cを超えないように、塩化オキザリル（32.8 g、0.258 mol）の1,2 - ジクロロエタン（50 mL）溶液を、攪拌して冷却（0 °C）したジメチルホルムアミド（43.2 g、0.591 mol）の1,2 - ジクロロエタン（70 mL）溶液に対し、滴下添加した。得られた混合物を、0 ~ 5 °Cにてさらに1.75時間攪拌し、次いで室温へと達するようにした。この攪拌された混合物に対し、2 - メチルマロニル酸（14.0 g、0.118 mol）を添加した。混合物を還流温度にて6時間攪

拌し、次いで室温にて一晩攪拌した。(バスの温度を25以下に保ちながら)溶媒を蒸発させ、乾燥メタノールにて置換した。メチルシアノアセテート(12.9 g、0.130 mol)を添加し、混合物を攪拌した。反応混合物の温度が30を超えないようにしながら、ナトリウムメトキシド(86.6 mL、メタノール中、25%の)を添加した。冷却された混合物を、30分間攪拌し、次いで、室温にて3.5時間攪拌した。溶媒を蒸発させて除去し、ジクロロエタンに置換した。混合物を水で洗浄し、乾燥させて、蒸発させた。粗生成物を冷メタノール(30 mL)を用いて粉碎して、所望のメチル5-(N, N-ジメチルアミノ)-2-シアノ-4-メチルペント-2, 4-ジエノエート(17.0 g、66.0%)を黄色の固体として得た。MP 163~164。塩化水素ガスを、メチル5-(N, N-ジメチルアミノ)-2-シアノ-4-メチルペント-2, 4-ジエノエート(17.0 g、0.078 mol)の1, 2-ジクロロエタン懸濁液中で、6時間バブリングさせた。さらに、HClガスを用いて懸濁液を飽和させ、次いで室温にて一晩攪拌した。窒素ガスを用いて、反応混合物から過剰のHClをなくした。この混合物を水で洗浄し、乾燥させ、蒸発させた。得られたオイルを静置して結晶化して、オレンジ色の固体(14.4 g、99%)を得た。このオレンジ色の固体(14.0 g、0.0754 mol)の無水メタノール(40 mL)溶液を、還流冷却器を備えた250 mL容の乾燥フラスコに対して添加した。ナトリウムメトキシド(31 mL、0.14 mol、メタノール中、25%)をこの溶液へと添加し、一晩還流しながら反応を行った。混合物へと酢酸を添加してpHを7.0とし、メタノールを除去した。残渣を水へと注ぎ込み、ジクロロメタンを用いて抽出した。有機層をさらに水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥させ、ジクロロメタンを除去して所望の中間体(13.5 g、98.0%)を得た。中間体(8.65 g、0.048 mol)を乾燥四塩化炭素(80 mL)中に溶解し、NBS(8.95 g、0.050 mol)を添加した。反応混合物を光のもとで3時間、還流へと加熱した。冷却後、溶媒を除去し、残渣をさらに熱水で洗浄し、スクシンイミドを除去した。固体をカラム(DCM:酢酸エチル 30:1)により精製し、所望の中間体(7.77 g、62.2%)を得た。中間体(0.85 g、0.00327 mol)、ピロリジン(0.93 g、0.0131 mol)及び無水THF(10 mL)を加熱し、2時間還流した。溶媒を蒸発させた。残渣をカラム(酢酸エチルに対する酢酸エチル:MeOH 9:1)により精製し、所望のより上級の中間体(0.60 g、73.4%)を得た。3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシアセトフェノン(5.3 g、0.032 mol)及び乾燥DMF(12 mL)を、100 mL容のフラスコ中に入れた。水素化ナトリウム(1.28 g、0.032 mol、ミネラルオイル中、60%)を添加し、次いで臭化ベンジル(4.0 mL、0.032 mol)を添加し、反応混合物を一晩攪拌し続けた。反応混合物を水(150 mL)へと注ぎ込み、ジクロロメタン(150 mL)を添加した。有機溶媒層を分離し、さらに水、塩水で洗浄し(3×120 mL)、硫酸ナトリウムにて乾燥させた。DCMを除去し、所望の化合物を固体化し、さらにヘキサンで洗浄して所望の基礎成分(7.30 g、89.7%)を得た。上記の上級の中間体(0.60 g、0.0024 mol)及び上記の基礎成分(0.61 g、0.0024 mol)を、無水DMF(5 mL)と共に50 mL容のフラスコへと添加した。水素化ナトリウム(0.2 g、ミネラルオイル中、60%)を添加し、反応混合物を、室温にて一晩保った。混合物を水(80 mL)へと注ぎ込み、pHを7.0へと調整後に、DCM(3×80 mL)を用いて抽出した。有機溶媒層をさらに水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥させた。溶媒を蒸発させて、1.0 g(88.2%)の粗生成物が得られた。この粗生成物(1.0 g、0.0021 mol)及びピリジン塩化水素(2.0 g、0.0169 mol)を50 mL容のフラスコ中で混合し、190℃まで4時間加熱した。混合物を冷却し、メタノール(8 mL)へと注ぎ込み、次いで濾過した。回収した固体を、酢酸エチルを用いてさらに洗浄し、乾燥させて、塩酸塩である2-(4-ヒドロキシ-3, 5-ジメチルフェニル)-6-(ピロリジン-1-イルメチル)-4H-ピラノ[2, 3-b]ピリジン-4-オン ジヒドロクロリド(0.50 g、58.7%)を得た; MS(ES)m/z: 351.03(M); MP 337~338。

10

20

30

40

50

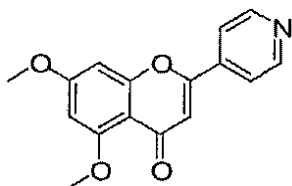


## 【 0 2 5 7 】

実施例 3 4 : 5 , 7 - ジメトキシ - 2 - ( ピリジン - 4 - イル ) - 4 H - クロメン - 4 - オン塩酸塩

## 【 0 2 5 8 】

## 【 化 7 2 】



10

2 - ヒドロキシ - 4 , 6 - ジメトキシアセトフェノン ( 2 . 0 0 g 、 1 0 . 2 m m o l ) 、 イソニコチン酸 ( 1 . 2 5 g 、 1 0 . 2 m m o l ) のピリジン ( 3 0 m L ) 溶液の混合物に対し、 $\text{POCl}_3$  ( 1 . 7 2 g 、 1 1 . 2 m m o l ) を、0 にてゆっくりと添加した。反応物を室温にて16時間撹拌した。水 ( 5 0 m L ) を添加し、固体を濾過により分離して、共に乾燥させて、イソニコチン酸 - 2 - アセチル - 3 , 5 - ジメトキシフェニルエステル ( 2 . 7 2 g 、 8 6 % ) を得た。

## 【 0 2 5 9 】

イソニコチン酸 - 2 - アセチル - 3 , 5 - ジメトキシフェニルエステル ( 2 . 7 2 g 、 9 . 0 3 m m o l ) の無水THF ( 5 0 m L ) 溶液に対し、カリウムtert - ブトシド ( 1 . 2 1 g 、 1 0 . 8 m m o l ) を小分けして添加した。反応混合物を室温にて24時間撹拌した。飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$  ( 2 0 m L ) 溶液を添加した。有機層を分離し、水性層を酢酸エチルで抽出した。 ( 1 0 0 m L ) 。合わせた有機溶媒層を水、塩水で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ にて乾燥させた。溶媒の除去により、1 - ( 2 - ヒドロキシ - 4 , 6 - ジメトキシフェニル ) - 3 - ピリジン - 4 - イル - プロパン - 1 , 3 - ジオン ( 2 . 4 g 、 8 8 % ) を得た。1 - ( 2 - ヒドロキシ - 4 , 6 - ジメトキシフェニル ) - 3 - ピリジン - 4 - イル - プロパン - 1 , 3 - ジオン ( 2 . 4 g 、 7 . 9 6 m m o l ) の酢酸 ( 1 0 m L ) 及びその濃縮 $\text{HCl}$  ( 1 m L ) を、1 0 0 にて、1時間加熱した。反応混合物を室温へと冷却し、水で希釈し、飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液を用いて中和した。固体を濾過して取り出し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 1 2 0 m L ) 中に溶解して、塩化水素のエーテル ( 5 m L 、 2 . 0 M 溶液 ) 溶液を添加した。形成された固体を濾過により単離し、1 0 % のメタノールのエーテル及びエーテルを用いて洗浄し、5 , 7 - ジメトキシ - 2 - ( ピリジン - 4 - イル ) - 4 H - クロメン - 4 - オン塩酸塩 ( 0 . 3 3 5 g 、 1 3 % ) を黄色の固体として得た ;  $\text{MS ( ES ) } m/z$  : 2 8 3 . 9 4 ( M ) ;  $\text{MP } 2 3 4 \sim 2 3 5$  。

20

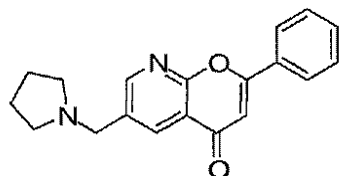
30

## 【 0 2 6 0 】

実施例 3 5 : 2 - フェニル - 6 - ( ピロリジン - 1 - イルメチル ) - 4 H - ピラノ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - オン塩酸塩

## 【 0 2 6 1 】

## 【 化 7 3 】



40

撹拌され、冷却 ( 0 ) されたジメチルホルムアミド ( 4 3 . 2 g 、 0 . 5 9 m o l ) の1 , 2 - ジクロロエタン ( 7 0 m L ) 溶液に対して、反応混合物の温度が1 0 を超えないように、塩化オキザリル ( 3 2 . 8 g 、 0 . 2 5 8 m o l ) の1 , 2 - ジクロロエタン ( 5 0 m L ) 溶液を滴下添加した。得られた混合物を0 - 5 にて1 . 7 5 時間撹拌し、次いで室温へと到達させた。この撹拌した混合物に対して、2 - メチルマロニル酸 ( 1

50

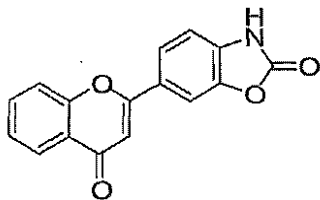
4.0 g、0.12 mol) を添加した。ガスの発生が止まったときに、混合物を還流温度にて6時間攪拌し、次いで室温にて一晩攪拌した。(バスの温度を25 以下に保ちながら) 溶媒を蒸発させ、乾燥メタノールで置換した。メチルシアノアセテート(12.86 g、0.130 mol) を添加し、混合物を攪拌した。反応混合物の温度が30 を超えないようにして、ナトリウムメトキシド(86.6 mL、メタノール中、25%) を添加した。冷却された混合物を30分間、次いで室温にて3.5時間攪拌した。溶媒を蒸発により除去し、ジクロロエタンで置換した。混合物を次いで水で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。粗生成物を冷メタノール(30 mL) を用いて粉碎して、メチル5-(N,N-ジメチルアミノ)-2-シアノ-4-メチルペン-2,4-ジエノエートを黄色の固体(17.0 g、66%) として得た。M.p. 163-164。メチル5-(N,N-ジメチルアミノ)-2-シアノ-4-メチルペン-2,4-ジエノエート(17.0 g、0.078 mol) の1,2-ジクロロエタン溶液の懸濁液を通して、塩化水素ガスを6時間バブリングさせた。さらに、HCl ガスを用いてこの懸濁液を飽和させ、次いで室温で一晩攪拌した。窒素ガスを用いて、この反応混合物から過剰のHCl ガスをなくした。混合物を水で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。得られたオイルを静置して結晶化させ、オレンジ色の固体(14.4 g、99%) を得た。このオレンジ色の固体(14.0 g、0.075 mol) を、還流冷却器を備えた250 mL 容の乾燥したフラスコ中の、無水メタノール(40 mL) 溶液中に溶解した。ナトリウムメトキシド(31 mL、0.143 mol、メタノール中、25%) をこの溶液に対して添加し、還流しながら一晩反応を行った。酢酸を添加し、混合物がpH 7.0 となるようにし、メタノールを除去した。残渣を水へと注ぎ込み、ジクロロメタンを用いて抽出した。有機層をさらに水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥させた。ジクロロメタンを除去し、所望の中間体(13.5 g、98.0%) を得た。この中間体(8.65 g、0.048 mol) を乾燥した四塩化炭素(80 mL) 中に溶解し、次いでNBS(8.95 g、0.050 mol) を添加した。反応混合物をランプのもと、還流しながら3時間加熱した。冷却後に溶媒を除去し、残渣をさらに熱水にて洗浄し、スクシンイミドを除いた。固体を次いでカラム(DCM: 酢酸エチル 30:1) により精製して、所望の中間体(7.77 g、62.2%) を得た。この中間体(4.4 g、0.017 mol)、ピロリジン(4.81 g、0.068 mol) 及び無水THF(20 mL) の混合物を、還流しながら2時間加熱した。溶媒を蒸発させた。残渣をカラム(酢酸エチルに対する酢酸エチル: MeOH 9:1) により精製し、所望の中間体(3.50 g、82.8%) を得た。無水DMF(4 mL) を入れた50 mL 容のフラスコに対し、中間体(0.50 g、0.002 mol) 及びアセトフェノン(0.24 g、0.002 mol) を添加した。水素化ナトリウム(0.16 g、ミネラルオイル中、60%) を添加し、反応混合物を一晩、室温に置いた。混合物を水(80 mL) へと注ぎ込み、pH を7.0 に調整した後に、DCM(3×80 mL) にて抽出した。有機層をさらに水及び塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥させ、濃縮して、所望の中間体(0.45 g、66.5%) を得た。50 mL のフラスコに中間体(0.45 g、0.00133 mol) 及びピリジン塩化水素(1.54 g、0.0133 mol) を入れ、190 にて1時間加熱した。混合物を冷却し、メタノール(4 mL) へと注ぎ込み、次いで濾過し、固体を回収してさらに酢酸エチルを用いて洗浄し、乾燥させて、2-フェニル-6-(ピロリジン-1-イルメチル)-4H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-4-オン(0.190 g、41.7%) を塩酸塩として得た。MS(E S) m/z: 306(M); MP 294~296。

【0262】

実施例36: 6-(4-オキソ-4H-クロメン-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン

【0263】

## 【化 7 4】



ステップ 1：丸底フラスコに対し、メチル 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシベンゾエート (4.0 g、23.9 mmol) を窒素下で添加した。乾燥ジクロロメタン (100 mL) を撹拌しながら添加した。トリエチルアミン (7.3 mL、52.6 mmol) を添加し、次いでトリホスゲン (2.84 g、9.56 mmol) をゆっくりと添加した。反応混合物を室温にて一晩撹拌した。溶媒を蒸発させ、酢酸エチルを用いて反応混合物を希釈した。有機層を、水、希釈された重炭酸ナトリウム、水、1 N の HCl、水、塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を、酢酸エチル及びヘキサンから結晶化して、3.4 g (81%) の所望の中間体を得た。

## 【0264】

ステップ 2：ステップ 1 の生成物 (1.64 g、8.47 mmol) を、メタノール (5 mL) 及び 5 mL のテトラヒドロフランの混合物中に溶解した。水酸化カリウム (1.25 g、22.28 mmol) の水 (6 mL) 溶液を添加した。70 °C にて 3 日間、及び 80 °C にて 2 日間、反応混合物を還流した。溶媒を減圧下で蒸発させた。水を添加し、反応混合物を 1 N の HCl を用いて酸性化 (pH 4 ~ 5) し、酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧下で蒸発させて、1.43 g (94%) の純粋な化合物を得た。化合物をさらなる精製を行うことなく、以下の反応に用いた。

## 【0265】

ステップ 3：ステップ 2 の生成物 (0.108 g、0.6 mmol) 及び 2 - ヒドロキシシアセトフェノン (0.09 g、0.66 mmol) を、丸底フラスコへと窒素下で添加した。無水ピリジン (5 mL) を撹拌しながら添加した。アイスバスを用いて反応混合物を冷却した。オキシ塩化リン (0.15 g、0.99 mmol) を添加し、反応混合物を室温にて一晩撹拌した。ピリジンを真空下で除去し、1 N の HCl を用いて残渣を酸性化 (pH 4 ~ 5) し、酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残った残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (15 g) により精製した。溶離液を酢酸エチル及びヘキサンの 1 : 1 の混合物とした。画分 1 を蒸発させて、純粋な化合物を得た (0.0192 g、11%)。

## 【0266】

ステップ 4：ステップ 3 の生成物 (0.25 g、0.84 mmol) を、窒素下で三叉丸底フラスコ中に入れた。無水テトラヒドロフラン (15 mL) を添加し、次いでカリウム tert - ブトキシド (0.142 g、1.26 mmol) を添加した。反応混合物を、室温にて 24 時間撹拌した。水 (20 mL) を添加し、1 N の HCl を用いて反応混合物を反応停止し、酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残った残渣を、グラジェント溶出を手法 (ヘキサン中、20% - 50% の酢酸エチル) を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィー (25 g) により精製して、所望の化合物 (0.183 g、73%) を得た。

## 【0267】

ステップ 5：ステップ 4 の生成物 (0.18 g、0.61 mmol) を酢酸 (30 mL) 中に溶解し、次いで濃 HCl (2 mL) を添加した。反応混合物を 2 時間還流した (バス温度 130 °C)。酢酸を減圧下で蒸発させ、水を添加した。固体を濾過により取り出し、真空下で乾燥させて、6 - (4 - オキソ - 4H - クロメン - 2 - イル) ベンゾ[d]オキサゾール - 2 (3H) - オン (0.119 g、70%) を得た；MS (ESI) m/z : 279.84 (M) ; MP 347.6 ~ 348.2 °C。

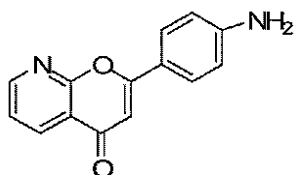
## 【0268】

10

20

30

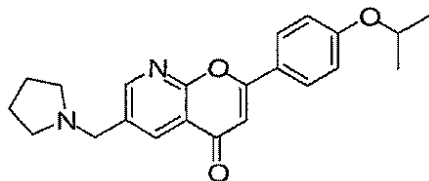
【化 7 6】



40

【 0 2 7 3 】

## 【化 77】



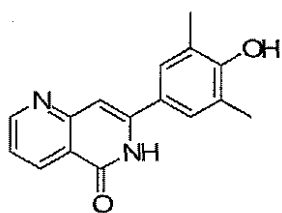
水素化ナトリウム（１．３２ｇ、３３ｍｍｏｌ、ミネラルオイル中、６０％の懸濁液）を、無水ＤＭＦ（２０ｍＬ）中に懸濁した。４－ヒドロキシアセトフェノン（４．０８ｇ、３０ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（２０ｍＬ）溶液を、室温して滴下添加した。反応混合物を室温にて３０分間撹拌した。２－ブロモプロパン（４．６１ｇ、３７．５ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液をゆっくりと添加した。反応混合物を室温にて一晩撹拌した。水（１００ｍＬ）を添加した。混合物を酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を水（３×５０ｍＬ）及び塩水（５０ｍＬ）で洗浄した。無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ にて乾燥させた。溶媒を除去し、１－（４－イソプロポキシフェニル）エタノンを淡黄色の固体（３．５２ｇ、６６％）として得た。撹拌された２－メトキシ－５－ピロリジン－１－イルメチルニコチン酸メチルエステル（０．５ｇ、２．０ｍｍｏｌ）及び１－（４－イソプロポキシフェニル）エタノンの無水ＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液に対し、水素化ナトリウム（９６ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ、ミネラルオイル中、６０％の懸濁液）を小分けして窒素下で添加した。反応混合物を一晩室温にて撹拌した。反応混合物を、８０℃にて１時間撹拌した。水（３０ｍＬ）を添加した。クロロホルム（１５０ｍＬ）を用いて混合物を抽出した。有機層を水（３０ｍＬ）及び塩水（３０ｍＬ）で洗浄した。無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ にて乾燥させた。溶媒を除去し、茶色の固体（０．６６ｇ）を得、さらなる精製を行うことなく次のステップに使用した。上記の固体（０．６２６ｇ、１．５８ｍｍｏｌ）及びピリジン塩酸塩（１．１８ｇ、１５．８ｍｍｏｌ）を共に混合し、１９０℃にて２０分間撹拌した。室温へと冷却した。水（１０ｍＬ）を添加し、 $\text{pH} \sim 9$ へと中和した。混合物をクロロホルム（２×１００ｍＬ）を用いて抽出した。有機層を塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させた（ $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ）。溶媒を除去し、２－（４－イソプロポキシフェニル）－６－ピロリジン－１－イルメチルピラノ〔２，３－ｂ〕ピリジン－４－オン（０．２３７ｇ、４１％）を黄色の固体として得た。上記の化合物の無水 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ （１０ｍＬ）に対し、１．０Ｍの塩化水素のエーテル溶液を滴下添加した。反応混合物を１０分間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣をヘキサン及びエーテルを用いて洗浄した。１０％のメタノールのエーテル溶液を用いて粉碎することにより精製して、２－（４－イソプロポキシフェニル）－６－（ピロリジン－１－イルメチル）－４Ｈ－ピラノ〔２，３－ｂ〕ピリジン－４－オン塩酸塩（０．２０ｇ、８３％）を黄色の固体として得た。MS（ES） $m/z$ ：２６４（M）；MP ２６１～２６３℃。

## 【0274】

実施例 40： ７－（４－ヒドロキシ－３，５－ジメチルフェニル）－１，６－ナフチリジン－５（６H）－オン塩酸塩

## 【0275】

## 【化 78】



２－メチルニコチン酸（１．５０ｇ、１０．９ｍｍｏｌ）の無水ジクロロメタン（２０ｍＬ）に対し、トリエチルアミン（１．６ｍＬ、１１．５ｍｍｏｌ）と共に塩化オキザリ

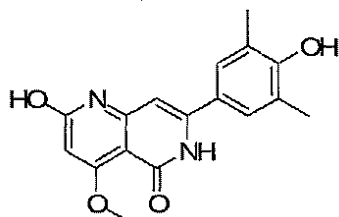
ル ( 1 . 9 0 m L 、 2 1 . 8 m m o l ) を添加し、反応混合物を室温にて一晩保ち、溶媒を除去した。残渣に対し T H F を添加し、アンモニアガスを 2 時間バブリングさせた。T H F を除去し、残渣をメタノール及び水中に溶解させて、炭酸カリウムにより p H を 1 0 . 0 へと調整し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー後に、所望のアミドを単離した ( 1 . 1 0 g 、 7 3 . 8 % ) 。 4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチルベンゾニトリル ( 1 . 5 0 g 、 1 0 m m o l ) の無水 D M F ( 8 m L ) 溶液に対し、N a H ( 0 . 4 2 8 g 、 1 0 . 7 m m o l 、 ミネラルオイル中、6 0 % ) を添加し、次いで臭化ベンジル ( 1 . 8 3 g 、 1 0 . 7 m m o l ) を添加し、反応を室温にて一晩保った。反応混合物を水へと注ぎ込み、固体を濾過し、さらにヘキサンを用いて洗浄し、所望のエーテル ( 2 . 0 g 、 8 4 . 3 % ) を得た。それを、さらなる精製を行うことなく、次のステップに使用した。上記のアミド ( 0 . 6 5 g 、 4 . 7 7 m m o l ) の無水 T H F ( 1 5 m L ) 溶液を、B u L i ( 7 . 5 m L 、 1 . 6 0 M ) に対し、- 2 0 にて滴下添加した。反応混合物を、この温度に 1 時間保ち、次いで上述のエーテル ( 1 . 1 3 g 、 4 . 7 7 m m o l ) の T H F ( 2 0 m L ) 溶液を、- 2 0 にて滴下添加し、反応をさらに 1 . 5 時間保った。反応温度を室温へと上昇させ、さらに 1 時間保った。水 ( 2 0 m L ) を添加し、混合物をしばらく攪拌して、溶媒を除去し、残渣をカラムにより精製して、所望の中間体 ( 0 . 5 0 g 、 2 9 . 4 % ) を得た。5 0 m L 容のフラスコに上述の中間体 ( 0 . 5 0 g 、 0 . 0 0 1 4 m o l ) 及びピリジン塩化水素 ( 2 . 4 g 、 0 . 0 1 4 m o l ) を入れ、この混合物を 1 8 0 にて 1 . 5 時間加熱した。混合物を冷却し、メタノール ( 4 m L ) 中へと注ぎ込み、次いで濾過した。固体を回収し、さらに酢酸エチルを用いて洗浄し、乾燥させて、7 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 ( 6 H ) - オン ( 3 5 0 m g 、 8 2 . 7 % ) を塩酸塩として得た ; M S ( E S ) m / z : 2 6 6 ( M ) ; M P > 3 5 0 。

【 0 2 7 6 】

実施例 4 1 : 2 - ヒドロキシ - 7 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル ) - 4 - メトキシ - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 ( 6 H ) - オン塩酸塩

【 0 2 7 7 】

【 化 7 9 】



マロニル酸 ( 2 0 g 、 1 9 2 m m o l ) 、 2 , 4 , 6 - トリクロロフェノール ( 7 2 g 、 3 6 5 m m o l ) 、 及びオキシ塩化リン ( 3 8 m L 、 4 0 3 . 2 m m o l ) の混合物を、還流しながら 1 2 時間攪拌した。反応混合物を 7 0 へと冷却し、氷水へと注ぎ込んだ。固体を濾過により回収し、水で洗浄し、空気乾燥させて、マロニル酸ビス - ( 2 , 4 , 6 - トリクロロ - フェニル ) エステル ( 8 5 g 、 9 5 % ) を得た。マロニル酸ビス - ( 2 , 4 , 6 - トリクロロ - フェニル ) エステル ( 8 5 g 、 1 8 3 . 6 m m o l ) 及びエチル - 3 - アミノクロトネート ( 2 6 . 1 g 、 2 0 2 m m o l ) のプロモベンゼン ( 1 0 0 m L ) 溶液を、還流しながら 5 0 分間攪拌した。反応混合物を 5 0 へと冷却し、E t O A c ( 2 6 0 m L ) を用いて希釈した。固体を濾過により回収し、水で洗浄し、空気乾燥させて 4 , 6 - ジヒドロキシ - 2 - メチルニコチン酸エチルエステル ( 3 1 g 、 8 6 % ) を得た。

【 0 2 7 8 】

4 , 6 - ジヒドロキシ - 2 - メチルニコチン酸エチルエステル ( 3 1 g 、 1 5 7 m m o l ) のオキシ塩化リン ( 6 0 m L 、 6 2 9 m m o l ) 溶液を、還流しながら 1 . 5 時間攪拌した。ロータリーエバポレーターを用いて余分のオキシ塩化リンを除去し、反応混合物

を冷水へと *purred* した。濾過に固体を除去した。濾液をジクロロメタン (3 × 100 mL) を用いて抽出し、ロータリーエバポレーターを用いて濃縮した。残渣をさらにカラム (SiO<sub>2</sub>、ヘキサン類/EtOAc = 5 : 1) により精製して、4, 6 - ジクロロ - 2 - メチルニコチン酸エチルエステル (16.9 g, 46%) を得た。4, 6 - ジクロロ - 2 - メチルニコチン酸エチルエステル (16.9 g, 71.3 mmol) の MeOH (60 mL) をナトリウムメトキシド (58 mL, 257 mmol) と混合し、還流しながら 12 時間撹拌した。反応を AcOH (50 mL) の添加により反応停止し、水 (200 mL) で希釈し、ジクロロメタン (3 × 100 mL) を用いて抽出し、ロータリーエバポレーターを用いて濃縮した。残渣をさらにカラム (SiO<sub>2</sub>、ヘキサン類/EtOAc = 6 : 1) により精製して、4, 6 - ジメトキシ - 2 - メチルニコチン酸メチルエステル (10 g, 67%) を得た。4, 6 - ジメトキシ - 2 - メチルニコチン酸メチルエステル (2.6 g, 12.3 mmol) 及び水酸化リチウム (1.06 g, 44.1 mmol) の水 (40 mL) 溶液、MeOH (30 mL) 及び THF (20 mL) を還流しながら 4 時間撹拌した。反応混合物を、ロータリーエバポレーターを用いて濃縮し、乾燥させた。HCl (濃塩酸) (20 mL) を用いて残渣を混合し、高真空にて再度濃縮し、乾燥させて粗 4, 6 - ジメトキシ - 2 - メチルニコチン酸を得た (定量的)。4, 6 - ジメトキシ - 2 - メチルニコチン酸 (2.5 g, 12.0 mmol) のジクロロメタン (50 mL) の溶液及び THF (50 mL) の溶液に対し、室温にて塩化オキザリル (2.57 mL, 29.4 mmol) 及び DMF (3 滴) を添加した。反応混合物を、室温にて 30 分間撹拌し、ロータリーエバポレーターを用いて濃縮して乾燥させ、4, 6 - ジメトキシ - 2 - メチルニコチン酸クロリド塩酸塩 (2.8 g) を得た。4, 6 - ジメトキシ - 2 - メチルニコチン酸クロリド塩酸塩 (8.5 g, 33.73 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 及び THF (20 mL) 溶液を、メチルアミンの THF (50 mL, 98 mmol) 溶液と室温にて混合、20 にて 1 時間撹拌した。反応混合物を水 (100 mL) で希釈し、ジクロロメタン (3 × 100 mL) を用いて抽出し、ロータリーエバポレーターを用いて濃縮し、4, 6 - ジメトキシ - 2, N - ジメチル - ニコチンアミド (4.2 g, 66%) を淡黄色の固体として得た。室温で、4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメチルベンゾニトリル (2 g, 13.6 mmol) の DMF (20 mL) 溶液を水素化ナトリウム (0.706 g, 17.6 mmol) と混合し、30 分間撹拌した。臭化ベンジル (1.62 mL, 13.59 mmol) を次いで添加し、反応混合物を室温にて 24 時間撹拌した。反応を水 (200 mL) の添加により反応停止し、EtOAc (3 × 100 mL) を用いて抽出して、ロータリーエバポレーターを用いて濃縮した。残渣をさらにカラム (SiO<sub>2</sub>、ヘキサン類/EtOAc = 6 : 1) により精製して、4 - ベンジルオキシ - 3, 5 - ジメチルベンゾニトリル (3.25 g, 100%) を白色の固体として得た。4, 6 - ジメトキシ - 2, N - ジメチル - ニコチンアミド (0.54 g, 2.57 mmol) の THF (50 mL) 溶液に対し、-20 にて n-BuLi (3.54 mL, 5.67 mmol) を添加した。反応物を -20 ~ 0 にて 2 時間撹拌し、次いで -78 に冷却した。-78 において、4 - ベンジルオキシ - 3, 5 - ジメチルベンゾニトリル (0.49 g, 2.057 mmol) を添加し、冷却バスを外し、反応物を徐々に室温へと温めた。室温にて 14 時間撹拌後、水 (100 mL) を添加して反応を停止し、ジクロロメタン (3 × 100 mL) を用いて抽出して、ロータリーエバポレーターを用いて濃縮した。残渣をさらにカラム (SiO<sub>2</sub>、ヘキサン類/EtOAc = 1 : 5) により精製して、7 - (4 - ベンジルオキシ - 3, 5 - ジメチル - フェニル) - 2, 4 - ジメトキシ - 6H - [1, 6] ナフチリジン - 5 - オン (0.32 g, 37%) を得た。7 - (4 - ベンジルオキシ - 3, 5 - ジメチル - フェニル) - 2, 4 - ジメトキシ - 6H - [1, 6] ナフチリジン - 5 - オン (0.25 g, 0.6 mmol) のジクロロメタン (100 mL) 溶液を BBr<sub>3</sub> (3 mL, 3 mmol) と混合し、室温にて 16 時間撹拌した。水 (20 mL) の添加により、反応を停止した。得られた固体を濾過により回収し、水及び DCM で洗浄し、淡黄色の固体を得た。この固体を HCl のエーテル (10 mL, 10 mmol) 溶液と混合し、1 時間撹拌し、濾過して、2 - ヒドロキシ - 7 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメ

10

20

30

40

50

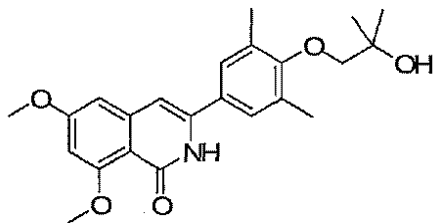
チルフェニル) - 4 - メトキシ - 1, 6 - ナフチリジン - 5 ( 6 H ) - オン ( 70 mg、37% ) を淡黄色のジヒドロクロリドとして得た。MS ( ES ) m / z : 312 ( M ) ; MP > 330 。

【 0279 】

実施例 42 : 3 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ ) - 3, 5 - ジメチルフェニル ) - 6, 8 - ジメトキシイソキノリン - 1 ( 2 H ) - オン

【 0280 】

【 化 80 】



10

4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメチルベンゾニトリル ( 2.00 g、13.5 mmol ) 及び 1 - クロロ - 2 - メチルプロパン - 2 - オール ( 8.85 g、81.5 mmol ) のエタノール ( 50 mL ) 溶液に対し、炭酸カリウム ( 7.5 g、54 mmol ) 及び水 ( 5 mL ) を添加した。反応混合物を還流しながら 24 時間撹拌した。室温へと冷却した。沈殿した固体を濾過により取り出し、水で洗浄した。固体を酢酸エチル ( 100 mL ) 中に溶解し、水 ( 50 mL )、塩水 ( 50 mL ) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  にて乾燥させた。溶媒の除去により、4 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ ) - 3, 5 - ジメチルベンゾニトリル ( 2.9 g、97% ) を白色の固体として得た。4 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ ) - 3, 5 - ジメチルベンゾニトリル ( 2.90 g、13.2 mmol ) の無水 DMF ( 20 mL ) 溶液に対し、イミダゾール ( 2.7 g、40 mmol ) 及び tert - ブチルジメチルシリルクロリド ( 2.19 g、14.6 mmol ) を添加した。反応混合物を窒素下、室温にて 3 日間撹拌した。水 ( 200 mL ) を添加し、混合物を酢酸エチル ( 200 mL ) で抽出した。有機層を水 ( 2 x 100 mL ) 及び塩水 ( 100 mL ) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  にて乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、粗化合物をカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル 230 - 400 メッシュ ; 10% の酢酸エチルのヘキサン溶液を溶離液とする ) により精製して、4 - [ 2 - ( tert - ブチルジメチルシリルオキシ ) - 2 - メチルプロポキシ ] - 3, 5 - ジメチルベンゾニトリル ( 2.24 g、54% ) を得た。2, 4 - ジメトキシ - 6 - N - ジメチルベンズアミド ( 0.9 g、4.3 mmol ) の無水 THF ( 10 mL ) 溶液に対して、n - ブチルリチウム ( 6.2 mL、6.6 mmol、ヘキサン中、1.6 M 溶液 ) を、- 10 にて、10 分間、窒素下で滴下添加した。撹拌を 0 にて 1 時間継続した。反応混合物を - 50 へと冷却した。4 - [ 2 - ( tert - ブチルジメチルシリルオキシ ) - 2 - メチルプロポキシ ] - 3, 5 - ジメチルベンゾニトリル ( 1.58 g、4.73 mmol ) の無水 THF ( 5 mL ) 溶液を迅速に添加した。冷却バスを外し、反応混合物を室温へと温めた。撹拌を室温にて 1 時間継続した。塩化アンモニウム水溶液 ( 10 mL ) を添加した。酢酸エチル ( 100 mL ) を添加した。有機層を分離し、水 ( 10 mL ) で洗浄し、乾燥させた (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  )。溶媒を減圧下で除去し、粗化合物をカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル 230 - 400 メッシュ ; 0 - 5% のメタノール  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液を溶離液とする ) により精製し、3 - { 4 - [ 2 - ( tert - ブチルジメチルシリルオキシ ) - 2 - メチルプロポキシ ] - 3, 5 - ジメチルフェニル } - 6, 8 - ジメトキシ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン ( 0.82 g、37% ) を白色の固体として得た。上記化合物 ( 0.42 g、0.82 mmol ) を無水 THF ( 20 mL ) 中に溶解した。テトラブチルアンモニウムフルオリド ( 4.1 mL、THF 中、1.0 M 溶液 ) を 0 にて添加した。反応混合物を 0 にて 10 分間撹拌し、次いで、室温にて 2 時間、次いで 70 にて 24 時間撹拌した。混合物を室温へと冷却した。飽和塩化アンモニウム水溶液 ( 30 mL ) を

20

30

40

50



添加した。有機溶媒層を分離し、水で洗浄し、塩水無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ にて乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 230-400メッシュ；0-4%のメタノールの $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶液を溶離液として用いる）により精製し、3-（4-（2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ）-3,5-ジメチルフェニル）-6,8-ジメトキシイソキノリン-1（2H）-オン（0.15g、46%）を白色の固体として得た。MS（ES） $m/z$ ：398.96（ $M+1$ ）；MP 252~254。

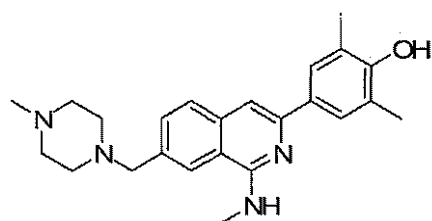
【0281】

実施例43：2,6-ジメチル-4-（1-（メチルアミノ）-7-（（4-メチルピペラジン-1-イル）メチル）イソキノリン-3-イル）フェノールトリヒドロクロリド

10

【0282】

【化81】



5-ブロモメチル-2,N-ジメチルベンズアミド（4.94g、24mmol）の無水THF（75mL）溶液に対し、N-メチルピペラジン（5.3mL、4.81g、48mmol）を添加した。白色の沈殿が形成された。撹拌を一晩継続した。水（100mL）を添加し、混合物を酢酸エチル（200mL）で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ にて乾燥させた。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル 230-400メッシュ；0-5%のメタノール（7.0Mのアンモニアを含有する）の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶液を溶離液とする）による精製により、2,N-ジメチル-5-（4-メチルピペラジン-1-イルメチル）ベンズアミド（2.4g、38%）を粘着性物質として得た。n-ブチルリチウム（9.1mL、14.64mmol、ヘキサン中、1.6M溶液）を、2,N-ジメチル-5-（4-メチルピペラジン-1-イルメチル）ベンズアミド（0.87g、3.33mmol）の無水THF（10mL）溶液に、-10℃にて10分間にわたり、窒素下で滴下添加した。色は橙赤色に変化した。撹拌を0℃にて1時間継続した。反応混合物を-50℃へと冷却した。4-（tert-ブチルジメチルシラニルオキシ）-3,5-ジメチルベンゾニトリル（1.09g、4.16mmol）の無水THF（5mL）溶液を、迅速に添加した。冷却バスを外し、反応混合物を室温へと温めた。撹拌を室温にて1時間継続した。反応混合物は暗色に変化した。塩化アンモニウム水溶液（20mL）を添加した。色は淡黄色に変化した。酢酸エチル（50mL）を添加した。有機層を分離し、水（10mL）で洗浄し、乾燥させた（ $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ）。溶媒を除去し、黄色い粘着性物質を得て、さらなる精製を行うことなく、次のステップに使用した。上記の化合物（1.87g）を無水THF（10mL）中に溶解した。テトラブチルアンモニウムフルオリド（6.8mL、THF中、1.0M溶液）を0℃にて添加した。反応混合物を0℃にて30分間撹拌し、次いで室温にて1時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液（30mL）を添加した。混合物を酢酸エチル（100mL）で抽出し、有機層を分離して、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ にて乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 230-400メッシュ；0-5%のメタノール（7.0Mのアンモニアを含有する）の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ を溶離液とする）により精製し、2,6-ジメチル-4-[1-メチルアミノ-7-（4-メチルピペラジン-1-イルメチル）イソキノリン-3-イル]フェノール（0.487g、33%）を紫色の固体として得た。上記化合物（0.17g、0.43mmol）の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ （10mL）溶液に対し、塩化水素のエーテル（2.0mL、1.0M溶液）溶液を窒素下で滴下添加した。黄色の沈殿が形成された。反応混合物を室温にて1時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、真空下で

20

30

40

50

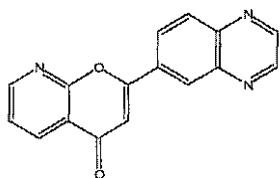
乾燥させて、2,6-ジメチル-4-(1-(メチルアミノ)-7-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)イソキノリン-3-イル)フェノール(0.178 g、97%)をトリヒドロクロリドとして得た; MS(ES) m/z: 391.10 (M+1); MP 264 ~ 266。

【0283】

実施例44: 2-(キノキサリン-6-イル)-4H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-4-オン

【0284】

【化82】



キノキサリン-6-カルボン酸(2 g、11.49 mmol)及び塩化チオニル(30 mL)の混合物を、還流しながら2時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、ロータリーエバポレーターを用いて乾燥して、キノキサリン-6-カルボン酸クロリド(粗定量的)を得た。上記の酸クロリド(11.49 mmol)のDCM(50 mL)及びピリジン(20 mL)溶液を、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(2.24 g、23 mmol)と混合し、室温にて12時間撹拌した。HCl水溶液(50 mL、1 N)を添加して反応を停止し、DCM(3 x 100 mL)を用いて抽出し、ロータリーエバポレーターを用いて濃縮した。残渣をさらに、カラム(SiO<sub>2</sub>、ヘキサン類/EtOAc = 1:3)により精製して、キノキサリン-6-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド(2 g、80%)を得た。上記のワインライヒアミド(2.0 g、9.2 mmol)のTHF(30 mL)溶液に対し、0 にてメチルマグネシウムブロミド(3.9 mL、11.6 mmol)を添加した。反応混合物を、0 にて2時間、次いで1時間室温にて撹拌し、HCl水溶液(20 mL、1 N)により反応停止し、DCM(3 x 100 mL)を用いて抽出し、ロータリーエバポレーターを用いて濃縮した。残渣をさらに、カラム(SiO<sub>2</sub>、ヘキサン類/EtOAc = 1:3)により精製して、6-アセチルキノキサリン(1.17 g、74%)を得た。2-クロロニコチン酸エチルエステル(5.0 g、27 mmol)のMeOH(25 mL)溶液を、ナトリウムメトキシド(25.6 mL、112.5 mmol)と混合し、還流しながら12時間撹拌した。水(100 mL)を添加することにより反応を停止し、DCM(3 x 100 mL)を用いて抽出し、ロータリーエバポレーターを用いて濃縮して、2-メトキシニコチン酸メチルエステル(3.2 g、71%)を得た。6-アセチルキノキサリン(0.62 g、3.6 mmol)、2-メトキシニコチン酸メチルエステル(0.64 g、3.8 mmol)、及び水素化ナトリウム(0.46 g、11.4 mmol)のTHF(100 mL)溶液を室温にて16時間撹拌した。水(100 mL)及びAcOH(20 mL)を添加して、反応を停止し、ジクロロメタン(3 x 100 mL)を用いて抽出し、ロータリーエバポレーターを用いて濃縮した。残渣をDCM(5 mL)及びMeOH(3 mL)中に再溶解し、ヘキサンs(50 mL)で希釈した。固体を濾過により除去し、濾液を濃縮して、ジケトン化合物(0.7 g、60%)を得た。上記のジケトン(0.4 g、1.3 mmol)のAcOH(50 mL)溶液及び硫酸(濃硫酸、15滴)を、還流しながら1時間撹拌した。ほとんどの溶媒を、ロータリーエバポレーターを用いて除去した。残渣をMeOH中に再溶解し、炭酸カリウムを用いて中和してpH = 8とした。固体残渣を濾過により除去し、MeOH及びDCMを用いて洗浄した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3 x 100 mL)を用いて濾液を抽出し、ロータリーエバポレーターを用いて濃縮した。固体残渣を(SiO<sub>2</sub>、ヘキサン類/EtOAc/MeOH = 2:2:1)により精製して、2-(キノキサリン-6-イル)-4H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-4-オン(90 mg、24%)を得た; MS(ES) m/z: 276 (M+1); MP

10

20

30

40

50

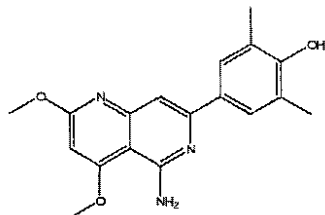
272.3 ~ 274.8。

【0285】

実施例45：4-(5-アミノ-2,4-ジメトキシ-1,6-ナフチリジン-7-イル)-2,6-ジメチルフェノール

【0286】

【化83】



10

マロン酸(20g、192mmol)、2,4,6-トリクロロフェノール(72g、365mmol)、オキシ塩化リン(38mL、403.2mmol)の混合物を、還流しながら12時間撹拌した。反応混合物を70℃に冷却し、氷水へと注ぎ込んだ。固体を濾過により回収し、水で洗浄し、空気乾燥させて、マロン酸ビス-(2,4,6-トリクロロフェニル)エステル(85g、95%)を得た。マロン酸ビス-(2,4,6-トリクロロフェニル)エステル(85g、184mmol)及びエチル 3-アミノクロトネート(26.08g、202mmol)のプロモベンゼン(100mL)溶液を、還流しながら50分間撹拌した。反応混合物を50℃に冷却し、EtOAc(260mL)を用いて希釈した。固体を濾過により回収し、水で洗浄し、空気乾燥させ、4,6-ジヒドロキシ-2-メチルニコチン酸エチルエステル(31g、86%)を得た。4,6-ジヒドロキシ-2-メチルニコチン酸エチルエステル(31.0g、157mmol)のオキシ塩化リン(60.0mL、629mmol)溶液を、還流しながら1.5時間撹拌した。ロータリーエバポレーターを用いて、余分なオキシ塩化リンを除去し、反応混合物を氷水へと注ぎ込んだ。固体を濾過により除去した。濾液をジクロロメタン(3×100mL)を用いて抽出し、ロータリーエバポレーターを用いて濃縮した。残渣をさらにカラム(SiO<sub>2</sub>、ヘキサン類/EtOAc=5:1)により精製して、4,6-ジクロロ-2-メチルニコチン酸エチルエステル(16.9g、46%)を得た。4,6-ジクロロ-2-メチルニコチン酸エチルエステル(16.9g、71.3mmol)のMeOH(60mL)溶液をナトリウムメトキシド(58mL、257mmol)と混合し、還流しながら12時間撹拌した。AcOH(50mL)を添加することにより、反応を停止し、水で希釈し、(200mL)、ジクロロメタン(3×100mL)を用いて抽出し、ロータリーエバポレーターを用いて濃縮した。残渣をさらに、カラム(SiO<sub>2</sub>、ヘキサン類/EtOAc=6:1)により精製して、4,6-ジメトキシ-2-メチルニコチン酸メチルエステル(10g、67%)を得た。4,6-ジメトキシ-2-メチルニコチン酸メチルエステル(2.6g、12.3mmol)及び水酸化リチウム(1.06g、44.1mmol)の水(40mL)溶液、MeOH(30mL)及びTHF(20mL)を、還流しながら4時間撹拌した。反応混合物を、ロータリーエバポレーターを用いて濃縮し、乾燥させた。残渣を濃塩酸(20mL)と混合し、高真空で再濃縮して乾燥させ、粗4,6-ジメトキシ-2-メチルニコチン酸を得た。4,6-ジメトキシ-2-メチルニコチン酸(2.5g、12.0mmol)のジクロロメタン(50mL)溶液及びTHF(50mL)に対し、室温で塩化オキザリル(2.57mL、29.4mmol)及びDMF(3滴)を添加した。反応混合物を室温にて、30分間撹拌し、ロータリーエバポレーターを用いて濃縮して、粗4,6-ジメトキシ-2-メチルニコチン酸クロリド塩酸塩(2.8g)を得た。4,6-ジメトキシ-2-メチルニコチン酸クロリド塩酸塩(4.8g、23.5mmol)のジクロロメタン(100mL)溶液を室温で、水酸化アンモニウム(200mL)のピーカーへと注ぎ込んだ。反応混合物を、室温にて1時間撹拌し、ジクロロメタン(3×100mL)を用いて抽出し、ロータリーエバポレーターを用いて濃

20

30

40

50

縮して、4,6-ジメトキシ-2-メチル-ニコチンアミド(2.4 g、52%)を淡黄色の固体として得た。4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルベンゾニトリル(2 g、13.6 mmol)のDMF(20 mL)溶液を、水素化ナトリウム(0.706 g、17.6 mmol)と室温にて混合し、30分間撹拌した。臭化ベンジル(1.62 mL、13.6 mmol)を次いで添加し、反応混合物を室温にて24時間撹拌した。水(200 mL)を添加して反応を停止し、EtOAc(3×100 mL)を用いて抽出し、ロータリーエバポレーターを用いて濃縮した。残渣をさらに、カラム(SiO<sub>2</sub>、ヘキサン類/EtOAc=6:1)により精製して、4-ベンジルオキシ-3,5-ジメチルベンゾニトリル(3.25 g、100%)を白色の固体として得た。4,6-ジメトキシ-2-メチル-ニコチンアミド(1 g、5.1 mmol)のTHF(120 mL)溶液に対し、-20

10

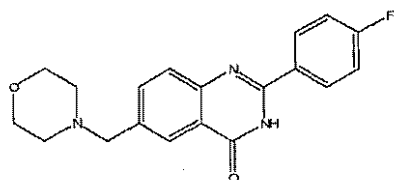
にてn-BuLi(9.6 mL、15.3 mmol)を添加した。反応物を-20 ~ 0にて2.5時間撹拌し、次いで-78に冷却した。-78において、4-ベンジルオキシ-3,5-ジメチルベンゾニトリル(1.21 g、5.1 mmol)を添加し、冷却バスを除去し、反応物を徐々に室温まで温めた。室温にて20時間撹拌後、水(100 mL)を添加することにより、反応を停止し、ジクロロメタン(3×100 mL)を用いて抽出し、ロータリーエバポレーターを用いて濃縮した。カラム(SiO<sub>2</sub>、ヘキサン類/EtOAc/MeOH=3:2:1)により精製して、7-(4-ベンジルオキシ-3,5-ジメチル-フェニル)-2,4-ジメトキシ-[1,6]ナフチリジン-5-イルアミン(0.4 g、19%)及び7-(4-ベンジルオキシ-3,5-ジメチル-フェニル)-2,4-ジメトキシ-6H-[1,6]ナフチリジン-5-オン(0.34 g、16%)を得た。7-(4-ベンジルオキシ-3,5-ジメチル-フェニル)-2,4-ジメトキシ-[1,6]ナフチリジン-5-イルアミン(0.4 g、0.96 mmol)のDMF(100 mL)溶液及びMeOH(50 mL)を、パラジウム/炭素(0.1 g)と混合し、水素化(50 psi)へと2時間供した。混合物を、セライドパッドを通じて濾過した。濾液を高真空で濃縮し、4-(5-アミノ-2,4-ジメトキシ-1,6-ナフチリジン-7-イル)-2,6-ジメチルフェノール(0.31 g、100%)を得た。; MS(ES)m/z: 326(M+1); MP 163.2~165.5。

【0287】

実施例46: 2-(4-フルオロフェニル)-6-(モルホリノメチル)キナゾリン-4(3H)-オン

【0288】

【化84】



2-アミノ-5-メチルベンズアミド(1.0 g、6.7 mmol)、4-フルオロベンズアルデヒド(0.83 g、6.7 mmol)、ヨウ素(2.03 g、8.0 mmol)及び炭酸カリウム(1.38 g、10 mmol)のDMF(50 mL)溶液の混合物を、80にて16時間撹拌した。反応混合物を20に冷却し、氷水へと注ぎ込んだ。固体を濾過により回収し、水で洗浄し、空気乾燥させて、2-(4-フルオロ-フェニル)-6-メチル-3H-キナゾリン-4-オン(1.41 g、83%)を得た。2-(4-フルオロ-フェニル)-6-メチル-3H-キナゾリン-4-オン(1.4 g、5.5 mmol)、NBS(0.98 g、5.6 mmol)、及び過酸化ベンゾイル(67.0 mg、0.276 mmol)を含むAcOH(150 mL)及びクロロホルム(150 mL)溶液を80にて、光のもとで5時間撹拌した。反応混合物を20に冷却し、ロータリーエバポレーターを用いて濃縮し、粗臭化物を得た。上記の粗臭化物のDMF(20 mL)溶液及び1,4-ジオキサン(100 mL)をモルホリン(10 mL)と混合し、

40

50

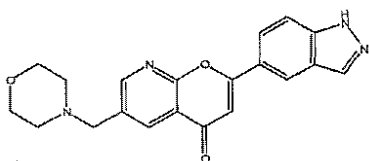
80 にて4時間撹拌した。水(200 mL)を添加することにより、反応を停止し、ジクロロメタン(3×100 mL)を用いて抽出し、ロータリーエバポレーターを用いて濃縮した。残渣をさらに、カラム(SiO<sub>2</sub>、ヘキサン類/EtOAc/MeOH=4:3:1)により精製して、2-(4-フルオロ-フェニル)-6-モルホリン-4-イルメチル-3H-キナゾリン-4-オン(0.89 g、2ステップにわたり48%)。2-(4-フルオロ-フェニル)-6-モルホリン-4-イルメチル-3H-キナゾリン-4-オン(0.89 g、2.62 mmol)のジクロロメタン(100 mL)溶液及びMeOH(50 mL)をHClのエーテル(8 mL、16 mmol)溶液と混合し、1時間撹拌した。ロータリーエバポレーターを用いて、反応物を濃縮した。DCM(50 mL)及びMeOH(5 mL)を用いて固体をすすぎ、濾過により回収して、DCM-MeOH(10:1)を用いて洗浄し、2-(4-フルオロフェニル)-6-(モルホリノメチル)キナゾリン-4(3H)-オン(0.82 g、76%)を、灰色がかった白色の固体として得た; MS(ES)m/z: 340 (M+1); MP 321.8~323.3。

【0289】

実施例47: 2-(1H-インダゾール-5-イル)-6-(モルホリノメチル)-4H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-4-オン

【0290】

【化85】



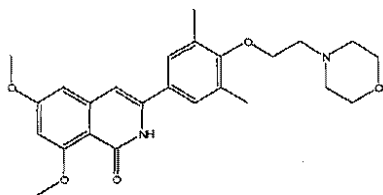
メチル2-メトキシ-5-(モルホリノメチル)ニコチネート(0.413 g、1.55 mmol)及び1-(2-(4-メトキシベンジル)-2H-インダゾール-5-イル)エタノン(0.436 g、1.55 mmol)を無水DMF(5 mL)中に窒素下で溶解した。室温にて撹拌しながら、水素化ナトリウム(0.093 g、2.3 mmol)を添加した。反応混合物の色は無色から茶色となりオレンジ色に変化した。水(100 mL)へと注ぎ込む前に、反応混合物を室温にて一晩撹拌し、酢酸を用いてpHを~7に調整した。混合物を1時間撹拌し、固体(0.1 g)を濾過により取り出し、水及びヘキサンで洗浄した。母液を酢酸エチルで抽出し、蒸発させて乾燥させた。2つの固体を合わせ、2-5%のメタノールのジクロロメタン溶液を溶離液として用いたシリカゲル(50 g)カラムクロマトグラフィーにより精製して、所望のジケト化合物(0.2704 g)を得た。このジケト化合物(0.270 g、0.525 mmol)を丸底フラスコへと入れた。氷酢酸(50 mL)添加し、次いで、濃塩酸(2 mL)を添加した。反応混合物を2時間(バス温度130)還流した。酢酸を減圧下で蒸発させ、メタノールを添加した。溶媒を減圧下で除去し、水を添加し、NaHCO<sub>3</sub>を用いて塩基化し、酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗生成物(0.218 g、86%)を得て、さらなる精製を行うことなく、次のステップに使用した。上記由来の化合物(0.218 g、0.45 mmol)をトリフルオロ酢酸(10 mL)へと入れ、反応混合物を24時間還流した(バス温度80)。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をNaOH(20 mL、0.25 N)中に溶解し、酢酸を用いて酸性化した。形成された固体を濾過して取り出し、水及びヘキサンで洗浄した。純度の低い物質をさらに、2-5%のメタノールのヘキサン/酢酸エチル溶液を溶離液として用いたシリカゲル(25 g)カラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の中間体(0.2359 g)を得た。上記の化合物を、5%のメタノールのジクロロメタン溶液中に溶解した。塩化水素のジエチルエーテル溶液を滴下添加した。フラスコを0.5時間静置し、固体を濾過して取り出し、乾燥させて、2-(1時間-インダゾール-5-イル)-6-(モルホリノメチル)-4H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-4-オン(0.1217 g、34%)を得た。MS(ES)m/z: 363 (M+1); MP 293.1~293.2。

## 【0291】

実施例48：3-(3,5-ジメチル-4-(2-モルホリノエトキシ)フェニル)-6,8-ジメトキシイソキノリン-1(2H)-オン

## 【0292】

## 【化86】



10

(3,5-ジメトキシ-フェニル)-酢酸(10.0 g、50.96 mmol)を無水メタノール(100 mL)中に溶解し、 $\text{H}_2\text{SO}_4$ (1 mL)を滴下添加した。反応混合物を一晩還流した。室温へと冷却した。溶媒を除去し、残渣を酢酸エチル中に溶解し、飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液、水を用いて洗浄し、乾燥させた( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。溶媒を減圧下で蒸発させて、(3,5-ジメトキシ-フェニル)-酢酸メチルエステル(10.4 g、97%)を得た。(3,5-ジメトキシ-フェニル)-酢酸メチルエステル(10.4 g、49.5 mmol)のジメチルホルムアミド(40 mL)溶液に対し、 $\text{POCl}_3$ (5.4 mL、59.4 mmol)を55℃にて添加した。添加後、反応混合物を100℃にて10分間加熱し、次いで室温にて一晩撹拌した。反応混合物を氷水へと注ぎ込み、酢酸エチルで抽出し、水、塩水で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ にて乾燥させて、減圧下で蒸発させて、(2-ホルミル-3,5-ジメトキシ-フェニル)-酢酸メチルエステル(10.0 g、85%)を得た。(2-ホルミル-3,5-ジメトキシ-フェニル)-酢酸メチルエステル(5.0 g、21.0 mmol)を $\text{CH}_3\text{CN}$ (100 mL)中に溶解し、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ (0.655 g、5.46 mmol)の水(2 mL)溶液及び $\text{H}_2\text{O}_2$ (2.3 mL、20.99 mmol、30%)を添加した。反応混合物を0℃に冷却し、 $\text{NaO}_2\text{Cl}$ (2.65 g、29.4 mmol)の水(5 mL)溶液をゆっくりと添加した。 $\text{Na}_2\text{SO}_3$ 溶液を添加して反応を停止する前に、反応混合物を室温にて4時間撹拌した。2Nの $\text{HCl}$ を用いて混合物を酸性化し、酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧下で蒸発させて、2,4-ジメトキシ-6-メトキシカルボニルメチル-安息香酸(5.25 g、98%)を得た。2,4-ジメトキシ-6-メトキシカルボニルメチル-安息香酸(5.25 g、20.6 mmol)のメタノール(50 mL)溶液に対し、 $\text{NaOH}$ (4.12 g、103 mmol)の水(20 mL)溶液を添加し、反応混合物を室温にて3時間撹拌した。溶媒を除去し、水で希釈し、2Nの $\text{HCl}$ を用いて酸性化した。化合物を酢酸エチルで抽出し、水、塩水で洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ にて乾燥させ、減圧下で蒸発させて、2-カルボキシメチル-4,6-ジメトキシ-安息香酸(4.65 g、94%)を得た。2-カルボキシメチル-4,6-ジメトキシ-安息香酸(4.65 g、19.36 mmol)のトルエン中懸濁液(50 mL)及び無水酢酸(2.01 mL、21.3 mmol)に対し、2時間還流した。0℃に冷却後、沈殿した固体を濾過して取り出し、ヘプタン及びヘキサンを用いて洗浄して、6,8-ジメトキシ-イソクロマン-1,3-ジオン(3.56 g、83%)を得た。

20

30

40

## 【0293】

3,5-ジメチル-4-ヒドロキシ-安息香酸(3.0 g、18.05 mmol)のピリジン(7 mL)溶液に対し、無水酢酸(2.05 mL、21.66 mmol)を添加し、反応混合物を室温にて16時間撹拌した。水を添加し、化合物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、塩水無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ にて乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させ、4-アセトキシ-3,5-ジメチル-安息香酸(3.52 g、94%)を得た。4-アセトキシ-3,5-ジメチル-安息香酸(6.02 g、28.91 mmol)の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (80 mL)溶液に対し、塩化オキザリル(5.04 mL、57.83 mmol)をゆっくりと添加し、次いでジメチルホルムアミドを滴下した。反応混合物を室温にて2時間撹拌した

50

。溶媒を除去し、固体の酸クロリドを真空下で乾燥させた(6.37 g、97%)。N, N, N - テトラメチルグアニジン(2.77 mL、22.078 mmol)のCH<sub>3</sub>CN(50 mL)溶液に対し、6, 8 - ジメトキシ - イソクロマン - 1, 3 - ジオン(4.46 g、20.1 mmol)のCH<sub>3</sub>CN(100 mL)溶液を< 0 にて(バス温度、- 20 ) 30分間にわたり、ゆっくりと添加した。Et<sub>3</sub>N(1等量)を1度に加え、次いで酢酸4 - クロロカルボニル - 2, 6 - ジメチル - フェニルエステル(6.37 g、28.1 mmol)のCH<sub>3</sub>CN(50 mL)溶液を添加して、30分間、< 0 にて撹拌した。反応混合物を、3時間還流する前に、室温にて16時間撹拌した。室温へと冷却後、1 NのHClを添加して反応を停止した。沈殿した固体を濾過して取り出し、酢酸4 - (6, 8 - ジメトキシ - 1, 3 - ジオキソ - イソクロマン - 4 - カルボニル) - 2, 6 - ジメチル - フェニルエステル及び酢酸4 - (6, 8 - ジメトキシ - 1 - オキソ - 1時間 - イソロメン - 3 - イル) - 2, 6 - ジメチル - フェニルエステル(合わせて6.0 g)の混合物を得た。上記の化合物の混合物(6.0 g)を30%のH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(30 mL)中に溶解し、100 にて2時間加熱した。反応混合物を室温へと冷却し、沈殿した固体を濾過して取り出し、酢酸4 - (6, 8 - ジメトキシ - 1 - オキソ - 1h - イソクロメン - 3 - イル) - 2, 6 - ジメチル - フェニルエステル及び3 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメチル - フェニル) - 6, 8 - ジメトキシ - イソクロメン - 1 - オン(5.5 g)の混合物を得た。上記の混合物(5.5 g)をメタノール(30 mL)中に溶解し、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.09 g、22.4 mmol)及び水(10 mL)を添加した。反応混合物を、室温にて6時間撹拌した。溶媒を除去し、混合物を、希釈HClを用いて酸性化した。化合物を酢酸エチルで抽出した。水、塩水で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>にて乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル、230 - 250メッシュ; 2%のメタノールのジクロロメタン溶液)により精製して3 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメチル - フェニル) - 6, 8 - ジメトキシ - イソクロメン - 1 - オン(1.46 g)を得た。化合物3 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメチル - フェニル) - 6, 8 - ジメトキシ - イソクロメン - 1 - オン(0.875 g、2.68 mmol)のDMF(5 mL)溶液に対して、NaH(0.129 g、3.22 mmol)を添加し、混合物を1時間撹拌した。反応混合物に対して、1 - クロロ - 2 - ヨード - エタン(1.23 mL、13.4 mmol)を添加し、混合物を室温にて16時間撹拌した。反応混合物を、1 NのHClを室温で用いて反応停止させる前に80 で加熱した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、230 - 250メッシュ; 2%のメタノールのジクロロメタン溶液)により精製して、3 - [4 - (2 - hloro - エトキシ) - 3, 5 - ジメチル - フェニル] - 6, 8 - ジメトキシ - イソクロメン - 1 - オン(0.36 g、35%)を得た。化合物3 - [4 - (2 - hloro - エトキシ) - 3, 5 - ジメチル - フェニル] - 6, 8 - ジメトキシ - イソクロメン - 1 - オン(0.36 g、0.93 mmol)をDMSO(5 mL)中に溶解し、モルホリン(0.4 mL、4.63 mmol)及びEt<sub>3</sub>N(0.64 mL、4.63 mmol)を添加した。反応混合物を、室温へと冷却する前に、110 にて16時間加熱した。水を添加し、化合物を酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル、230 - 250メッシュ)により精製して、3 - [3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - フェニル] - 6, 8 - ジメトキシ - イソクロメン - 1 - オン(0.13 g、31%)を得た。化合物3 - [3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - フェニル] - 6, 8 - ジメトキシ - イソクロメン - 1 - オン(0.13 g、0.29 mmol)及びNH<sub>3</sub>(エタノール中、2.0 M溶液、30 mL)をスチール製のポンプの中で混合し、130 にて16時間加熱した。溶媒を除去し、粗化合物をクロマトグラフィー(シリカゲル、230 - 250メッシュ)により精製した。化合物を次いで、HClのエーテル溶液を用いた塩へと変換し、3 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - モルホリノエトキシ)フェニル) - 6, 8 - ジメトキシイソキノリン - 1(2H) - オン(80 mg、59%)を得た; MS(ES)m/z: 349(M+1); MP 196 ~ 198 。

【0294】

10

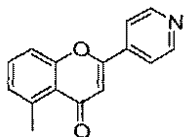
20

30

40

50

実施例 49 : 5 - メチル - 2 - ( ピリジン - 4 - イル ) - 4 H - クロメン - 4 - オン  
 【 0 2 9 5 】  
 【 化 8 7 】



2 - メトキシ - 6 - メチル安息香酸エチルエステル ( 5 g、25.77 mmol ) 及び NaOH ( 6.18 g、154.64 mmol ) を含む EtOH ( 100 mL ) 及び水 ( 40 mL ) の溶液中、24 時間還流した。次いで、ロータリーエバポレーターを用いて EtOH を除去し、水性部を HCl ( 1 N ) を用いて pH = 4 に酸性化した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 3 × 100 mL ) を用いて抽出し、次いでロータリーエバポレーターを用いて濃縮して、4.25 g の 2 - メトキシ - 6 - メチル安息香酸 ( 100 % ) を白色の固体として得た。2 - メトキシ - 6 - メチル安息香酸 ( 1.66 g、10 mmol ) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 80 mL ) に対して、室温にて BBr<sub>3</sub> の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 20 mL、20 mmol ) 溶液を添加した。反応混合物を室温にて 20 時間攪拌し、次いでロータリーエバポレーターを用いて濃縮した。得られた残渣を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 50 mL ) 中に再溶解し、HCl ( 0.5 N ) を用いて希釈し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 3 × 100 mL ) を用いて抽出し、ロータリーエバポレーターにより濃縮して、1.52 g の 2 - ヒドロキシ - 6 - メチル安息香酸 ( 100 % ) を得た。2 - ヒドロキシ - 6 - メチル安息香酸 ( 1.52 g、10 mmol ) の THF ( 50 mL ) 溶液に対し、CH<sub>3</sub>Li のエーテル ( 22 mL、35 mmol ) 溶液を室温にてゆっくりと添加し、その懸濁液を 60 にて 6 時間攪拌した。HCl 水溶液 ( 0.5 N ) を用いて反応を停止し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 3 × 100 mL ) を用いて抽出した。ロータリーエバポレーターを用いた濃縮により、1 g の 2' - ヒドロキシ - 6' - メチルアセトフェノン ( 67 % ) を茶色のオイルとして得た。2' - ヒドロキシ - 6' - メチルアセトフェノン ( 1.0 g、6.67 mmol ) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 50 mL ) 溶液を、室温にて、イソニコチノイルクロリド塩酸塩 ( 2.136 g、12 mmol ) 及びトリエチルアミン ( 3.9 mL、28 mmol ) と、順次混合した。得られた混合物を室温にて 2 時間攪拌し、水を用いて反応停止し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 3 × 100 mL ) を用いて抽出した。ロータリーエバポレーターを用いて容積を最小量に減らし、ヘキサンを用いて粉碎した。固体を濾過により回収し、1.2 g の相当するイソニコチン酸アリールエステル ( 70 % ) を得た。上記のイソニコチン酸アリールエステル ( 1.2 g、4.70 mmol ) の THF ( 50 mL ) 溶液をカリウム tert - ブトキシド ( 2.24 g、20 mmol ) と混合し、65 にて 2 時間攪拌した。水を用いて反応を停止し、HCl ( 0.5 N ) を用いて pH = 6 へと酸性化した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 3 × 100 mL ) を用いた抽出、及び、それに続くロータリーエバポレーターを用いた濃縮により、黄色の固体残渣を得た。それをカラム ( SiO<sub>2</sub>、ヘキサン類 / EtOAc = 1 : 1 ) により精製して、0.72 g のジケトン ( 60 % ) を得た。上記のジケトン ( 0.7 g、2.745 mmol ) の HOAc ( 50 mL ) 溶液を、還流しながら 2 時間攪拌した。ロータリーエバポレーターを用いて全ての溶媒を除去し、固体残渣を得た。次いでそれを水で希釈し、NaOH ( 0.5 N ) を用いて中和し、pH = 8 とした。固体を濾過により回収し、水、ヘキサン類を用いて順次で洗浄し、0.32 g の 5 - メチル - 2 - ( ピリジン - 4 - イル ) - 4 H - クロメン - 4 - オンを淡黄色の固体 ( 49 % ) として得た。

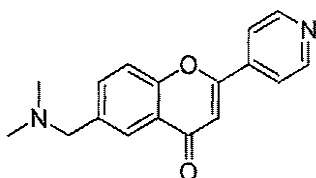
【 0 2 9 6 】

実施例 50 : 6 - ( ( ジメチルアミノ ) メチル ) - 2 - ( ピリジン - 4 - イル ) - 4 H - クロメン - 4 - オン

【 0 2 9 7 】



## 【化 8 8】



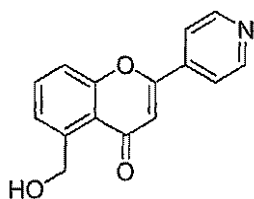
2'-ヒドロキシアセトフェノン(10 g、73.53 mmol)の12 NのHCl(160 mL)溶液中に、室温にてパラホルムアルデヒド(2.43 g、80.88 mmol)を混合し、40℃にて8時間撹拌した。反応物を水で希釈し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×100 mL)を用いて抽出し、ロータリーエバポレーターを用いて濃縮して、13 gの5'-クロロメチル-2'-ヒドロキシアセトフェノン(98%)を得た。5'-クロロメチル-2'-ヒドロキシアセトフェノン(4 g、21.74 mmol)のTHF(50 mL)溶液に対して、室温にてジメチルアミンのTHF(13 mL、26 mmol)溶液を添加した。反応混合物を60℃にて6時間撹拌した。それを、水を用いて反応停止し、炭酸カリウムを用いて中和し、pH = 8とした。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×100 mL)を用いた抽出、次いでロータリーエバポレーターを用いた濃縮により、3.86 gの5'-(N,N-ジメチルアミノメチル)-2'-ヒドロキシアセトフェノン(92%)を得た。5'-(N,N-ジメチルアミノメチル)-2'-ヒドロキシアセトフェノン(1.4 g、7.25 mmol)及びエチルイソニコチネート(1.1 g、7.25 mmol)のTHF(100 mL)溶液を室温にてNaH(1.02 g、25.375 mmol)と混合し、還流しながら6時間撹拌した。水により反応を停止し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×100 mL)を用いて抽出した。ロータリーエバポレーターを用いて容積を最小量に減らし、ヘキサン類を用いて粉碎した。固体を濾過により回収し、1.85 gの相当するジケトン(86%)を得た。上記のジケトン(1.85 g、~6.19 mmol)のHOAc(100 mL)溶液を、還流しながら2時間撹拌した。全ての溶媒を、ロータリーエバポレーターを用いて除去し、固体残渣を得た。それを次いでCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中に再溶解し、水で希釈し、炭酸カリウムを用いてpH = 8へと中和して、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×100 mL)を用いて抽出し、ロータリーエバポレーターを用いて濃縮した。固体残渣をカラム(SiO<sub>2</sub>、ヘキサン類/EtOAc/MeOH = 2:2:1)により精製して、1.4 gの中間体(80%)を得た。上記の中間体(0.7 g、2.34 mmol)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20 mL)溶液を、HClのエーテル(10 mL、20 mmol)溶液と混合し、室温にて30分間撹拌した。固体を濾過により回収し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>及びMeOHで順次洗浄し、灰色がかった白色の固体として0.48 gの6-((ジメチルアミノ)メチル)-2-(ピリジン-4-イル)-4H-クロメン-4-オン塩酸塩(60%)を得た。

## 【0298】

実施例51: 5-(ヒドロキシメチル)-2-(ピリジン-4-イル)-4H-クロメン-4-オン

## 【0299】

## 【化 8 9】



2-メトキシ-6-メチル安息香酸エチルエステル(5 g、25.77 mmol)及びNaOH(6.18 g、154.64 mmol)を含むEtOH(100 mL)及び水(40 mL)の溶液中、24時間還流しながら撹拌した。次いで、ロータリーエバポレーターを用いてEtOHを除去し、水性部をHCl(1 N)を用いてpH = 4に酸性化した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×100 mL)を用いて抽出し、次いでロータリーエバポレーターを用い

て濃縮して、4.25 gの2-メトキシ-6-メチル安息香酸(100%)を白色の固体として得た。2-メトキシ-6-メチル安息香酸(3.5 g、21 mmol)の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (100 mL)に対して、室温にて $\text{BBr}_3$ の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (42 mL、42 mmol)溶液を添加した。反応混合物を室温にて14時間攪拌し、次いでロータリーエバポレーターを用いて濃縮した。得られた残渣を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50 mL)中に再溶解し、 $\text{HCl}$ (0.5 N)を用いて希釈し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3×100 mL)を用いて抽出し、ロータリーエバポレーターにより濃縮して、3.3 gの2-ヒドロキシ-6-メチル安息香酸(100%)を得た。2-ヒドロキシ-6-メチル安息香酸(3.3 g、21.7 mmol)の $\text{THF}$ (200 mL)溶液に対し、 $\text{CH}_3\text{Li}$ のエーテル(47 mL、76 mmol)溶液を室温にてゆっくりと添加し、その懸濁液を60℃にて6時間攪拌した。 $\text{HCl}$ 水溶液(0.5 N)を用いて反応を停止し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3×100 mL)を用いて抽出した。ロータリーエバポレーターを用いた濃縮により、油状の残渣を得た。カラム( $\text{SiO}_2$ 、ヘキサン類/ $\text{EtOAc}$  = 4 : 1)により精製して、3 gの2'-ヒドロキシ-6'-メチルアセトフェノン(92%)を淡黄色のオイルとして得た。2'-ヒドロキシ-6'-メチルアセトフェノン(1.5 g、10 mmol)の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50 mL)溶液を、室温にて、イソニコチノイルクロリド塩酸塩(2.0 g、11 mmol)及びトリエチルアミン(4.9 mL、35 mmol)と、順次混合した。得られた混合物を室温にて14時間攪拌し、水を用いて反応停止し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3×100 mL)を用いて抽出した。ロータリーエバポレーターを用いて濃縮して固体残渣を得た。カラム( $\text{SiO}_2$ 、ヘキサン類/ $\text{EtOAc}$  = 3 : 1)により精製して、1.5 gの対応するイソニコチン酸アリールエステル(59%)を淡黄色の固体として得た。上記のイソニコチン酸アリールエステル(1.5 g、5.88 mmol)の $\text{THF}$ (100 mL)溶液をカリウムtert-ブトキシド(1.384 g、12.35 mmol)と混合し、還流しながら2時間攪拌した。水を用いて反応を停止し、 $\text{HCl}$ (0.5 N)を用いて $\text{pH} = 6$ へと酸性化した。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3×100 mL)を用いた抽出、及び、それに続くロータリーエバポレーターを用いた濃縮により、黄色の固体残渣を得た。それをカラム( $\text{SiO}_2$ 、ヘキサン類/ $\text{EtOAc}$  = 1 : 1)により精製して、1.2 gのジケトン(80%)を得た。上記のジケトン(1.2 g、24.71 mmol)の $\text{HOAc}$ (100 mL)溶液を、還流しながら2時間攪拌した。ロータリーエバポレーターを用いて全ての溶媒を除去し、固体残渣を得た。次いでそれを水で希釈し、 $\text{NaOH}$ (0.5 N)を用いて中和し、 $\text{pH} = 8$ とした。固体を濾過により回収し、水、ヘキサン類を用いて順次洗浄し、1 gの5-メチル-2-(ピリジン-4-イル)-4H-クロメン-4-オンを淡黄色の固体(89%)として得た。5-メチル-2-(ピリジン-4-イル)-4H-クロメン-4-オン(0.85 g、3.59 mmol)の無水四塩化炭素(250 mL)溶液を、 $\text{NBS}$ (0.67 g、3.77 mmol)及びベンジルペルオキシド(0.1 g、0.422 mmol)と混合した。反応混合物を還流しながら6時間攪拌した。冷却後、溶媒を除去し、残渣をさらに熱水で洗浄して、スクシンイミドを取り除いた。その固体を次いでカラム( $\text{SiO}_2$ 、ヘキサン類/ $\text{EtOAc}$  = 1 : 1)により精製して、0.61 gの臭化物(54%)を得た。上記の臭化物(0.61 g、1.93 mmol)及び $\text{NaOAc}$ (1.82 g、22.15 mmol)の $\text{HOAc}$ (50 mL)溶液を還流しながら6時間攪拌した。ロータリーエバポレーターを用いて全ての溶媒を除去し、固体残渣を得た。次いでそれを水で希釈し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3×100 mL)を用いて抽出し、ロータリーエバポレーターを用いて濃縮した。その固体をカラム( $\text{SiO}_2$ 、ヘキサン類/ $\text{EtOAc}$  /  $\text{MeOH}$  = 2 : 2 : 1)により精製して、0.3 gの対応するアセテート(53%)を得た。上記のアセテート(0.3 g、1.01 mmol)及び炭酸カリウム(0.414 g、3.0 mmol)を含む $\text{MeOH}$ (30 mL)及び水(3 mL)の溶液を、室温にて48時間攪拌した。 $\text{MeOH}$ を、ロータリーエバポレーターを用いて除去し、得られた混合物をさらに水(25 mL)で希釈することにより懸濁液を得た。固体を濾過により回収し、水及びヘキサンで洗浄することにより、淡黄色の固体として0.16 gの5-ヒドロキシメチル中間体(65%)を得た。上記の中間体(0.114 g、0.45 mmol)を含むエチル

10

20

30

40

50

エーテル(10 mL)の懸濁液を、HClを含むエーテル(10 mL、20 mmol)と混合し、その混合物を室温にて2時間攪拌することにより、より細かい懸濁液を得た。固体を濾過により回収し、ヘキサンを用いて洗浄することにより、淡黄色の固体として0.126 gの5-(ヒドロキシメチル)-2-(ピリジン-4-イル)-4H-クロメン-4-オン(96%)を得た。

#### 【0300】

本発明の化合物がVCAM-1、MCP-1及び/又はSMCの増殖を抑制する能力、又は宿主の疾患を処置する能力は、以下に記載されるものを含む、当業者に公知の方法を用いて調べることができる。

#### 【0301】

##### 実施例52 MCP-1及びVCAM-1分析

化合物をDMSO中に溶解し、小分けして-20℃にて保存した。培養ヒト血管内皮細胞(HUVEC)を、完全EGM-2培地(100 µL/ウェル)中で96ウェルプレート中に撒いた；細胞は $2 \sim 3 \times 10^5$ 個/mLで撒き、8~12代継代したものから得た。細胞を一晩インキュベートした。翌日、細胞を、DMSO中に溶解した化合物の存在下又は非存在下で、TNF-アルファ(1 ng/mL)を用いて刺激する。各試験毎に、3連でウェルを使用した。投与量曲線及びIC<sub>50</sub>を確立するために、2倍~5倍に徐々に増加する複数の濃度を使用した。細胞を約16時間、TNF-アルファ及び化合物に曝した。翌日、光学顕微鏡を介して、毒性に関する視覚的な徴候に関し、細胞を視覚的に調べた。細胞培地は、MCP-1 ELISAを用いて分析した。細胞に(-100 µL/well)20%のCell Titer 96 Aqueous One Cell Proliferation Solution(Promega)、80%のEGM-2培地を再供給した。1時間後に、培地の吸光度(490 nm)を調べた。プレートを吸引し、細胞溶解液を調製し、VCAM-1 ELISAを用いて、これらの溶解液を試験した。

#### 【0302】

表2において、陽性の結果(+)は、ELISAで調べた場合に、MCP-1又はVCAM-1のタンパク質レベルの少なくとも50%の阻害を示すものとして定義した。比較のために、天然のポリフェノールであるレスベラトールは、MCP-1の47%の阻害を示し、VCAM-1の54%の阻害を示した。

#### 【0303】

##### 実施例53 平滑筋細胞増殖プロトコル

化合物をDMSO中に溶解し、小分けして-20℃にて保存した。培養ヒト冠動脈平滑筋細胞(CASMIC)を、96ウェルプレート中に撒き、SmBM-2培地中で生育させた。1~2時間後、培地を吸引し、対照以外は、血清を含有しないME/F12培地に置き換えた。細胞をさらに48時間インキュベートした。化合物を、10%のFBSを含有するDME/F12中で希釈した。培地をプレートから吸引除去プレートを吸引し、10%のFBSを含有するDME/F12を混合した。条件毎に6つのウェルを用い、2連のプレートを使用した。細胞をさらに72時間インキュベートした。プレートのセットの1枚から培地を吸引した；それらの細胞に(-100 µL/well)20%のCell Titer 96 Aqueous One Cell Proliferation Solution(Promega)、80%のEGM-2培地を再供給した。3~4時間後に、培地の吸光度(490 nm)を調べた。プレートのセットの2枚目に、血清を含有しないDME/F12培地(20 µL)を各ウェルに添加した。上清の一部(50 µL)を除去し、ELISAプレート中に移して、一時的に4℃にて保管した。プレートのセットの2枚目の中の残りの培地及び細胞を、4サイクル凍結融解した。溶解液及び上清を混合し、遠心分離した。上清の一部(50 µL)を除去し、ELISAプレート中に移した。ELISAプレート上でPromega Cytotoxアッセイを実行した。上清+細胞溶解液のODに対する、上清のODの割合を調べた。

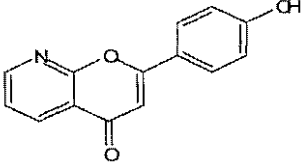
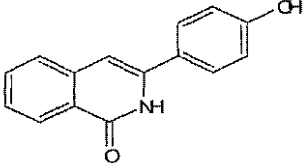
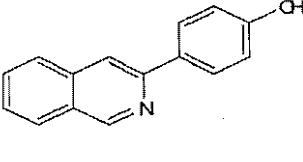
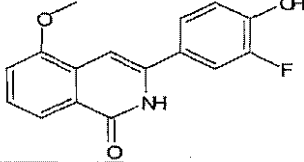
#### 【0304】

表2において、陽性の結果(+)は、このアッセイで調べた場合に、少なくとも40%のSMCの増殖阻害を示すものとして定義した。比較のために、公知のSMCの増殖阻害剤であるラパマイシンは、43%の阻害を示した。

【0305】

【化90】

表2

化合物名	構造	濃度	VCAM-1 (%阻害濃度)	MCP-1 (%阻害濃度)	SMC増殖発現の 阻害(%)
比較化合物					
レスベラトロール		50 $\mu$ M	54	47	n/a
プロブコール		10 $\mu$ M	19	15	n/a
AGI1067		5 $\mu$ M	68	60	n/a
タキソール		100 nM	n/a	n/a	19
ラパマイシン		50 $\mu$ M	n/a	n/a	43
本発明の化合物					
実施例1		50 $\mu$ M	+	-	-
実施例21		50 $\mu$ M	+	+	+
実施例15		50 $\mu$ M	+	-	-
実施例18		50 $\mu$ M	+	+	+

【0306】

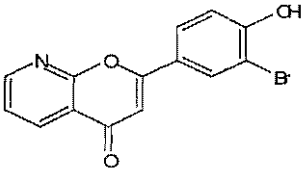
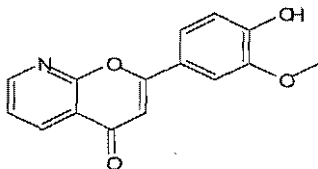
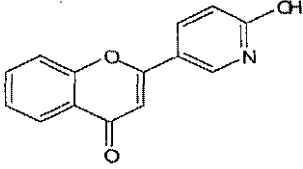
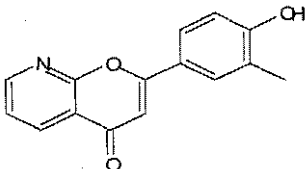
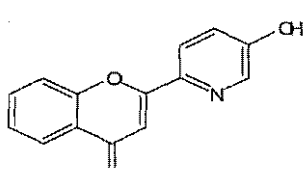
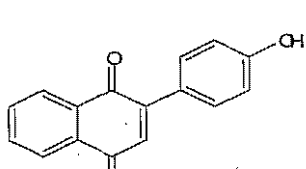
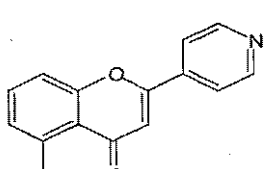
10

20

30

40

## 【化 9 1】

化合物名	構造	濃度	VCAM -1 (%阻害 濃度)	MCP- 1 (%阻害 濃度)	SMC増 殖発現 の阻害( %)
実施例32		50 $\mu$ M	+	-	+
実施例8		50 $\mu$ M	+	-	-
実施例13		50 $\mu$ M	+	-	+
実施例5		10 $\mu$ M	-	-	-
実施例11		50 $\mu$ M	-	-	-
実施例20		10 $\mu$ M	+	-	-
実施例49		10 $\mu$ M	-	-	-

10

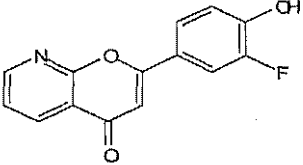
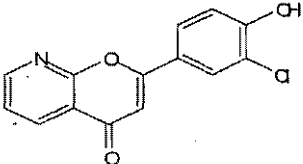
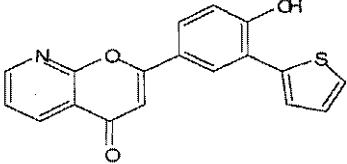
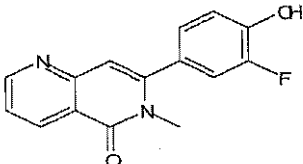
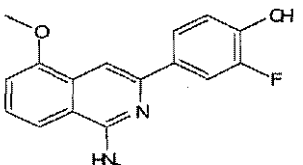
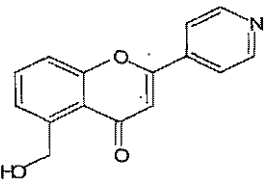
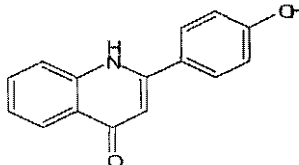
20

30

40

## 【 0 3 0 7 】

## 【化 9 2】

化合物名	構造	濃度	VCAM -1 (%阻害 濃度)	MCP- 1 (%阻害 濃度)	SMC増 殖発現 の阻害 (%)
実施例4		50 $\mu$ M	+	-	-
実施例7		50 $\mu$ M	+	+	+
実施例28		50 $\mu$ M	+	-	-
実施例16		50 $\mu$ M	-	-	-
実施例17		50 $\mu$ M	+	+	-
実施例51		50 $\mu$ M	-	-	-
実施例14		50 $\mu$ M	+	+	-

## 【 0 3 0 8 】

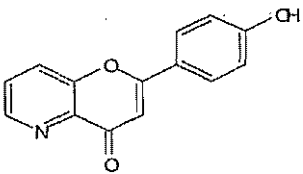
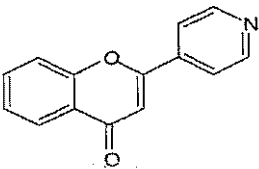
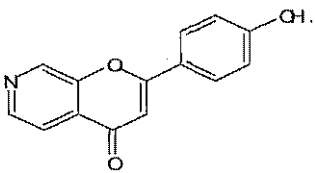
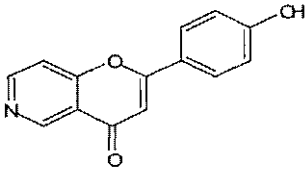
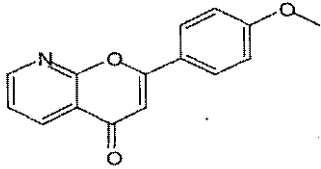
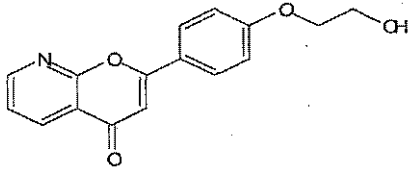
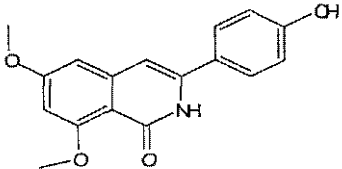
10

20

30

40

【化 9 3】

化合物名	構造	濃度	VCAM -1 (%阻害 濃度)	MCP- 1 (%阻害 濃度)	SMC増 殖発現 の阻害( %)
実施例2		50 $\mu$ M	-	-	+
実施例12		50 $\mu$ M	+	+	+
実施例3		50 $\mu$ M	-	-	+
実施例6		50 $\mu$ M	+	-	+
実施例9		50 $\mu$ M	-	-	+
実施例10		50 $\mu$ M	-	-	+
実施例19		50 $\mu$ M	-	+	+

10

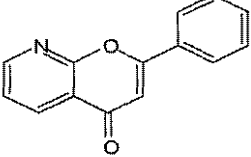
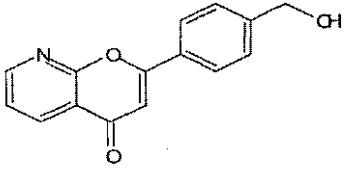
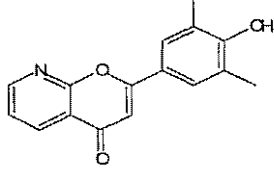
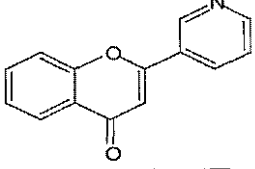
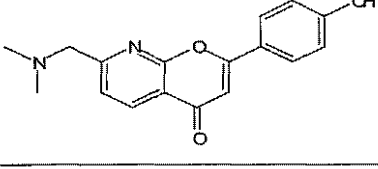
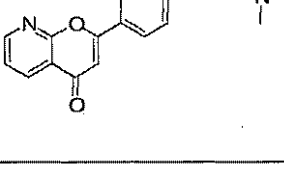
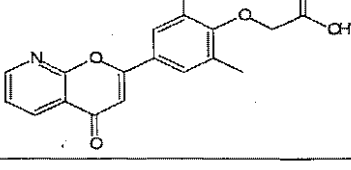
20

30

40

【 0 3 0 9 】

## 【化 9 4】

化合物名	構造	濃度	VCAM -1 (%阻害 濃度)	MCP- 1 (%阻害 濃度)	SMC増 殖発現 の阻害 (%)
実施例22		50 $\mu$ M	-	-	+
実施例23		50 $\mu$ M	-	-	+
実施例24		50 $\mu$ M	+	+	+
実施例25		50 $\mu$ M	-	-	+
実施例26		50 $\mu$ M	-	-	+
実施例27		50 $\mu$ M	-	-	+
実施例29		50 $\mu$ M	-	-	+

10

20

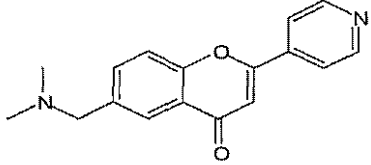
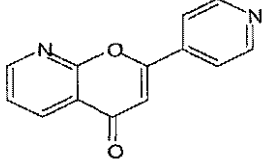
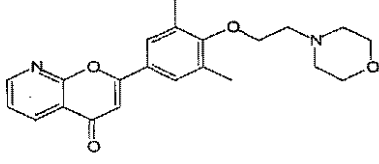
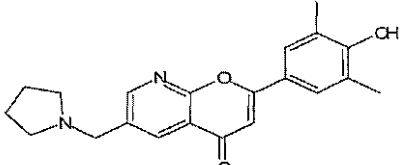
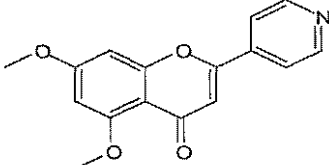
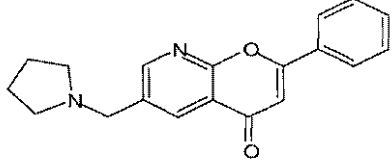
30

40

## 【 0 3 1 0 】



## 【化 9 5】

化合物名	構造	濃度	VCAM -1 (%阻害 濃度)	MCP- 1 (%阻害 濃度)	SMC増 殖発現 の阻害( %)
実施例50		50 $\mu$ M	-	-	+
実施例30		50 $\mu$ M	-	-	+
実施例31		50 $\mu$ M	+	-	+
実施例33		50 $\mu$ M	-	+	+
実施例34		50 $\mu$ M	-	-	+
実施例35		50 $\mu$ M	-	-	+

10

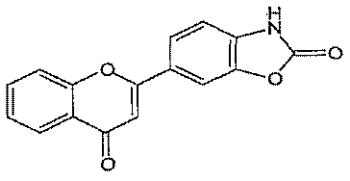
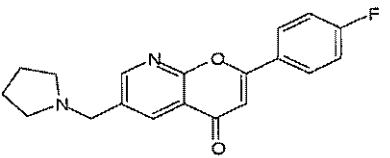
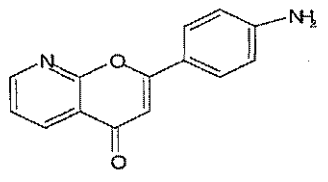
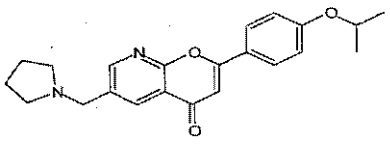
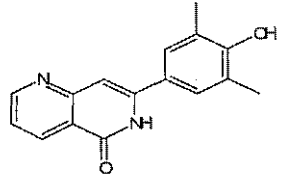
20

30

40

## 【 0 3 1 1 】

## 【化 9 6】

化合物名	構造	濃度	VCAM -1 (%阻害 濃度)	MCP- 1 (%阻害 濃度)	SMC増 殖発現 の阻害( %)
実施例36		50 $\mu$ M	+	-	+
実施例37		50 $\mu$ M	+	-	+
実施例38		50 $\mu$ M	-	-	+
実施例39		50 $\mu$ M	+	+	+
実施例40		50 $\mu$ M	-	-	+

10

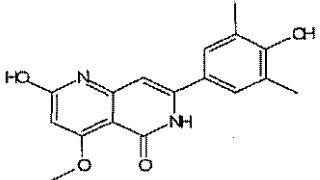
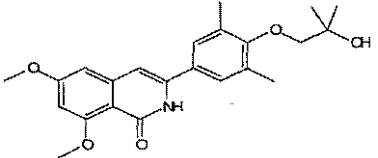
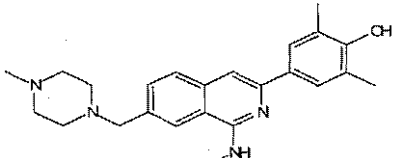
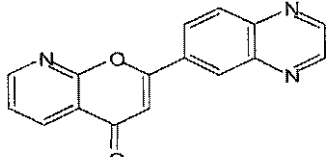
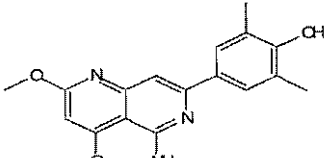
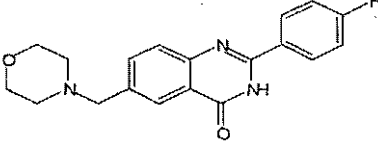
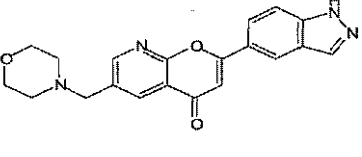
20

30

40

## 【 0 3 1 2 】

## 【化 9 7】

化合物名	構造	濃度	VCAM -1 (%阻害 濃度)	MCP- 1 (%阻害 濃度)	SMC増 殖発現 の阻害( %)
実施例41		50 $\mu$ M	+	+	+
実施例42		50 $\mu$ M	+	-	+
実施例43		50 $\mu$ M	+	+	+
実施例44		50 $\mu$ M	+	-	+
実施例45		50 $\mu$ M	+	-	+
実施例46		50 $\mu$ M	-	-	+
実施例47		50 $\mu$ M	-	-	+

10

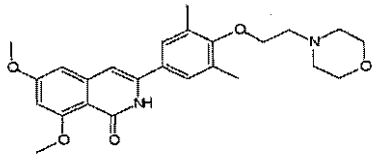
20

30

40

## 【 0 3 1 3 】

## 【化 9 8】

化合物名	構造	濃度	VCAM -1 (%阻害 濃度)	MCP- 1 (%阻害 濃度)	SMC増 殖発現の 阻害(%)
実施例48		50 $\mu$ M	+	-	+

10

疾患を処置する化合物及び方法に関する本発明の改変及び変形は、前述の本発明の詳細な説明から、当業者にとって明白である。このような改変及び変形は、添付の特許請求の範囲内であることが意図される。本発明の実践は、別に示されない限り、当業者の有機化学及び医薬品化学、細胞培養及び組織培養、及び畜産に関する従来の方法を利用する。このような技術は文献中に完全に説明されている。本明細書に引用される全ての刊行物、特許、及び特許出願は、その全文を参照により本明細書中に組み入れるものとする。本開示が国際出願第PCT/US2005/038048号及び/又は米国特許仮出願第60/704,035号の開示に相反する範囲内では、本出願はそれらの開示に優先する。明細書及び実施例は単に例示的なものであり、本発明の真の範囲及び精神は、以下の特許請求の範囲により示されることが意図される。

20

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 405/04	(2006.01)	C 0 7 D 405/04	
C 0 7 D 413/04	(2006.01)	C 0 7 D 413/04	
C 0 7 D 471/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 1 3
C 0 7 D 491/052	(2006.01)	C 0 7 D 491/052	
A 6 1 K 31/122	(2006.01)	A 6 1 K 31/122	
A 6 1 K 31/472	(2006.01)	A 6 1 K 31/472	
A 6 1 K 31/436	(2006.01)	A 6 1 K 31/436	
A 6 1 K 31/47	(2006.01)	A 6 1 K 31/47	
A 6 1 K 31/4433	(2006.01)	A 6 1 K 31/4433	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/423	(2006.01)	A 6 1 K 31/423	
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/498	(2006.01)	A 6 1 K 31/498	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 9/02	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 3
A 6 1 P 9/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/02	
A 6 1 P 7/00	(2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 11/02	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 11/02	
		A 6 1 P 11/00	
		A 6 1 P 13/12	

(72)発明者 ハンセン, ヘンリク シー.

カナダ国 ティー2エル 1イー6 アルバータ, カルガリー, カーニー ロード エヌダブリュー 4903

(72)発明者 キアッキア, ファブリーツォ エス.

カナダ国 ティー2イー 0エヌ4 アルバータ, カルガリー, 7ティーエイチ アベニュー エヌイー 603, 130

(72)発明者 ウォン, ノーマン シー.ダブリュー.

カナダ国 ティー3エー 2ケー8 アルバータ, カルガリー, エッジモント ベイ エヌダブリュー 616

審査官 光本 美奈子

- (56)参考文献 国際公開第00/044362 (WO, A1)  
 国際公開第02/074307 (WO, A1)  
 欧州特許出願公開第00633022 (EP, A1)  
 欧州特許出願公開第00564350 (EP, A1)  
 独国特許出願公開第03601417 (DE, A1)  
 仏国特許出願公開第02244493 (FR, A1)  
 国際公開第04/112710 (WO, A1)  
 米国特許出願公開第2004/0001834 (US, A1)  
 国際公開第01/000554 (WO, A1)  
 国際公開第05/034960 (WO, A1)  
 国際公開第96/031206 (WO, A1)  
 国際公開第05/042712 (WO, A1)  
 特表2004-511502 (JP, A)  
 WOELLE JOACHIM, ARTERIOSCLEROSIS THROMBOSIS AND VASCULAR BIOLOGY, 1996年, V16 N1  
 2, P1501-1508  
 MIDDLETON E, INTERNATIONAL ARCHIVES OF ALLERGY AND IMMUNOLOGY, 1995年 5月 1日  
 , V107 N1/3, P435-436  
 GERRITSEN M E, AMERICAN JOURNAL OF PATHOLOGY, 米国, 1995年 8月 1日, V147 N2, P  
 278-292  
 WURM G, PHARMAZIE, 1997年, V52 N10, P739-743  
 HAZRA B, MEDICAL SCIENCE RESEARCH, 英国, ELSEVIER APPLIED SCIENCE, 1994年, V22 N5  
 , P351-353  
 YARDLEY V, PHYTOTHERAPY RESEARCH, 英国, JOHN WILEY & SONS LTD, 1996年11月, V10 N  
 7, P559-562  
 JIN YONG-RI, VASCULAR PHARMACOLOGY, 2004年 2月, V41 N1, P35-41  
 MECKES, PHYTOMEDICINE, ドイツ, GUSTAV FISCHER VERLAG, 1998年, V5 N6, P459-463  
 LIN A J, JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 1976年11月, V19 N11, P1336-1338  
 CHAKRABARTY SUTAPA, CANCER LETTERS, 米国, 2002年12月15日, V188 N1-2, P85-93  
 HAZRA B, IRCS MEDICAL SCIENCE, 1986年, V14 N1, P35-36  
 WURM G, ARCHIV DER PHARMAZIE, ドイツ, VCH VERLAGSGESELLSCHAFT MBH, 1991年, V324 N8  
 , P491-495

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 215/22  
 A61K 31/00~31/327  
 A61K 31/33~33/44  
 Caplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)