

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-521044
(P2018-521044A)

(43) 公表日 平成30年8月2日(2018.8.2)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 311/22 (2006.01)	C07D 311/22 CSP	4C062
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00 111	4C063
A61P 35/00 (2006.01)	A61P 43/00 105	4C086
A61P 11/00 (2006.01)	A61P 35/00	
A61P 1/16 (2006.01)	A61P 11/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 155 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-566120 (P2017-566120)
 (86) (22) 出願日 平成28年7月18日 (2016.7.18)
 (85) 翻訳文提出日 平成29年12月26日 (2017.12.26)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/042826
 (87) 国際公開番号 W02017/015221
 (87) 国際公開日 平成29年1月26日 (2017.1.26)
 (31) 優先権主張番号 62/196,203
 (32) 優先日 平成27年7月23日 (2015.7.23)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 516079800
 ファーマケア, インク.
 アメリカ合衆国 92109 カリフォル
 ニア州 サンディエゴ バンカー・ヒル・
 ストリート 3030 스위트 300
 (74) 代理人 100082072
 弁理士 清原 義博
 (72) 発明者 ローボトム, マーティン ダブリュ.
 アメリカ合衆国 92127 カリフォル
 ニア州 サンディエゴ レーガン・グレン
 8389
 (72) 発明者 ハッチンソン, ジョン ハワード
 アメリカ合衆国 92103 カリフォル
 ニア州 サンディエゴ ユーパス・ストリ
 ート 1262

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 リシルオキシダーゼ様2阻害剤とその使用

(57) 【要約】

本明細書には、LOXL2阻害剤である化合物、そのような化合物を作る方法、そのような化合物を含む医薬組成物および薬物、およびLOXL2活性に関係する疾病、疾患、または障害の処置におけるそのような化合物を使用する方法が記載される。

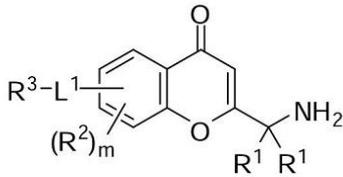
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物であって、

【化 1】



式 (I)

10

式中、

R¹ はそれぞれ独立して、H、D、またはFであり、

R² はそれぞれ独立して、H、D、ハロゲン、-CN、-OH、C₁-C₆アルキル、-OC₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、-OC₁-C₆フルオロアルキル、あるいはC₁-C₆ヘテロアルキルであり、

mは0、1、または2であり、

L¹ は、-X¹-L²-、-L²-X¹-、置換または非置換のC₂-C₆アルケニル、置換または非置換のC₂-C₆アルキニル、置換または非置換のC₂-C₆ヘテロシクロアルキレン、置換または非置換のフェニレン、あるいは置換または非置換のヘテロアリーレンであり、

X¹ は -S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-S(=O)₂NR⁴-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-OC(=O)O-、-C(=O)NR⁴-、-OCH₂-C(=O)NR⁴-、-NR⁴C(=O)-CH₂O-、-NR⁴C(=O)-、-OC(=O)NR⁴-、-NR⁴C(=O)O-、-NR⁴C(=O)NR⁴-、-NR⁴S(=O)₂-、あるいは-NR⁴-であり、

L² は存在しないか、置換または非置換のC₁-C₄アルキレンであり、

R³ は、置換または非置換のC₁-C₆アルキル、置換または非置換のC₂-C₆アルケニル、置換または非置換のC₂-C₆アルキニル、置換または非置換のC₁-C₆ヘテロアルキル、置換または非置換のC₃-C₈シクロアルキル、置換または非置換のC₂-C₈ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリーールであり、ここで、R³ が置換される場合、R³ は1つ以上のR⁵ で置換され、あるいは、

-L¹-R³ は、D、-O-（置換または非置換のC₃-C₆アルキル）、置換または非置換のC₂-C₆アルケニル、-O-（置換または非置換のC₂-C₆アルケニル）、置換または非置換のC₂-C₆アルキニル、-O-（置換または非置換のC₂-C₆アルキニル）、-O-(C₁-C₂アルキレン)-CN、-O-(C₁-C₂アルキレン)-OR⁷、-O-(C₁-C₂アルキレン)-S(=O)₂N(R⁷)₂、-O-(C₁-C₂アルキレン)-CO₂R⁷、-O-(C₁-C₂アルキレン)-N(R⁷)₂、-O-(C₁-C₂アルキレン)-C(=O)N(R⁷)₂、置換または非置換のC₃-C₆シクロアルキル、-O-（置換または非置換のC₃-C₆シクロアルキル）、置換または非置換のベンジル、-O-（置換または非置換のベンジル）、置換または非置換のC₂-C₈ヘテロシクロアルキル、-O-（置換または非置換のC₂-C₈ヘテロシクロアルキル）、-O-(C₁-C₂アルキレン)-（置換または非置換のC₂-C₈ヘテロシクロアルキル）、置換されたアリール、-O-（置換または非置換のアリール）、-O-(C₁-C₂アルキレン)-置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリーール、あるいは-O-（置換または非置換のヘテロアリーール）、あるいは-O-(C₁-C₂アルキレン)-（置換または非置換のヘテロアリーール）であり、ここで、-L¹-R³ が置換される場合、-L¹-R³ は1つ以上のR⁵ で置換され、

R⁴ は、H、置換または非置換のC₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、あ

50

るいは $C_1 - C_6$ ジュウテロアルキルであり、あるいは、
 R^3 と R^4 は、それらが結合する N 原子と一体となって、環 A を形成し、ここで、環 A は置換または非置換の N 含有複素環を形成し、ここで、環 A が置換される場合、環 A は 1 - 3 の R^5 で置換され、

R^5 はそれぞれ独立して、H、D、ハロゲン、CN、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-S(=O)$
 R^6 、 $-S(=O)_2R^6$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)_2$ 、 $-NR^7S(=O)_2R^6$ 、
 $-C(=O)R^6$ 、 $-OC(=O)R^6$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-OCO_2R^6$ 、 $-N(R^7)$
 $_2$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^7)_2$ 、 $-NHC(=O)R^6$ 、
 $-NHC(=O)OR^6$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C$
 $_6$ ジュウテロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_{10}$ シクロ
 クロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換
 のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリールであり、あるいは、

同じ炭素原子に結合する 2 つの R^5 基は、それらが結合する炭素原子と一体となって、置換または非置換の炭素環あるいは置換または非置換の複素環のいずれかを形成し、

R^6 はそれぞれ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ジュウ
 テロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_{10}$ シクロアル
 キル、置換または非置換の $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリ
 ール、および置換または非置換のヘテロアリールから独立して選択され、

R^7 はそれぞれ、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ジ
 ユウテロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_{10}$ シクロ
 アルキル、置換または非置換の $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換の
 アリール、および置換または非置換のヘテロアリールから独立して選択され、あるいは、
 同じ N 原子上の 2 つの R^7 は、それらが結合している N 原子と一体となって、置換または
 非置換の N 含有複素環を形成する、化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶
 媒和物。

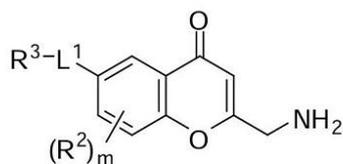
【請求項 2】

R^1 はそれぞれ H である、請求項 1 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 3】

化合物は式 (II) の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩を有する、請求項 1 または 2 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【化 2】

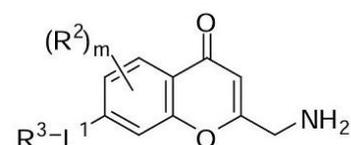


式 (II).

【請求項 4】

化合物は式 (III) の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩を有する、請求項 1 または 2 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【化 3】



式 (III).

10

20

30

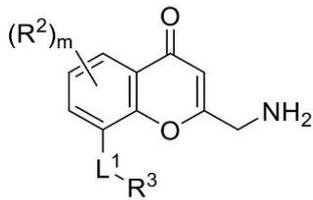
40

50

【請求項 5】

化合物は式 (IV) の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩を有する、請求項 1 または 2 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【化 4】



式 (IV).

10

【請求項 6】

L^1 は $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^4-$ 、 $-NR^4-$ 、 $-CH_2C(=O)NR^4-$ 、 $-OCH_2-C(=O)NR^4-$ 、あるいは $-C(=O)NR^4-CH_2-$ である、請求項 1 - 5 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 7】

L^1 は $-C(=O)NR^4-$ 、 $-CH_2C(=O)NR^4-$ 、 $-OCH_2-C(=O)NR^4-$ 、あるいは $-C(=O)NR^4-CH_2-$ である、請求項 1 - 6 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

20

【請求項 8】

L^1 は置換または非置換のフェニレン、あるいは置換または非置換のヘテロアリーレンである、請求項 1 - 5 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

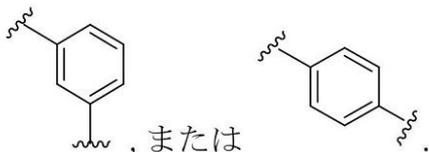
【請求項 9】

L^1 は置換または非置換のフェニレンである、請求項 1 - 5 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 10】

L^1 は、

【化 5】



30

である、請求項 1 - 5 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 11】

L^1 は、1 - 4 の N 原子と 0 または 1 つの O または S 原子を含む置換または非置換の単環式 $C_1 - C_5$ ヘテロアリーレン、あるいは 0 - 4 の N 原子と 1 つの O または S 原子を含む置換または非置換の単環式 $C_1 - C_5$ ヘテロアリーレンである、置換または非置換のヘテロアリーレンである、請求項 1 - 5 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

40

【請求項 12】

L^1 は、置換または非置換のフラニレン、置換または非置換のチエニレン、置換または非置換のピロリレン、置換または非置換のオキサゾリレン、置換または非置換のチアゾリレン、イミダゾリレン、置換または非置換のピラゾリレン、置換または非置換のトリアゾリレン、置換または非置換のテトラゾリレン、置換または非置換のイソオキサゾリレン、置換または非置換のイソチアゾリレン、置換または非置換のオキサジアゾリレン、置換ま

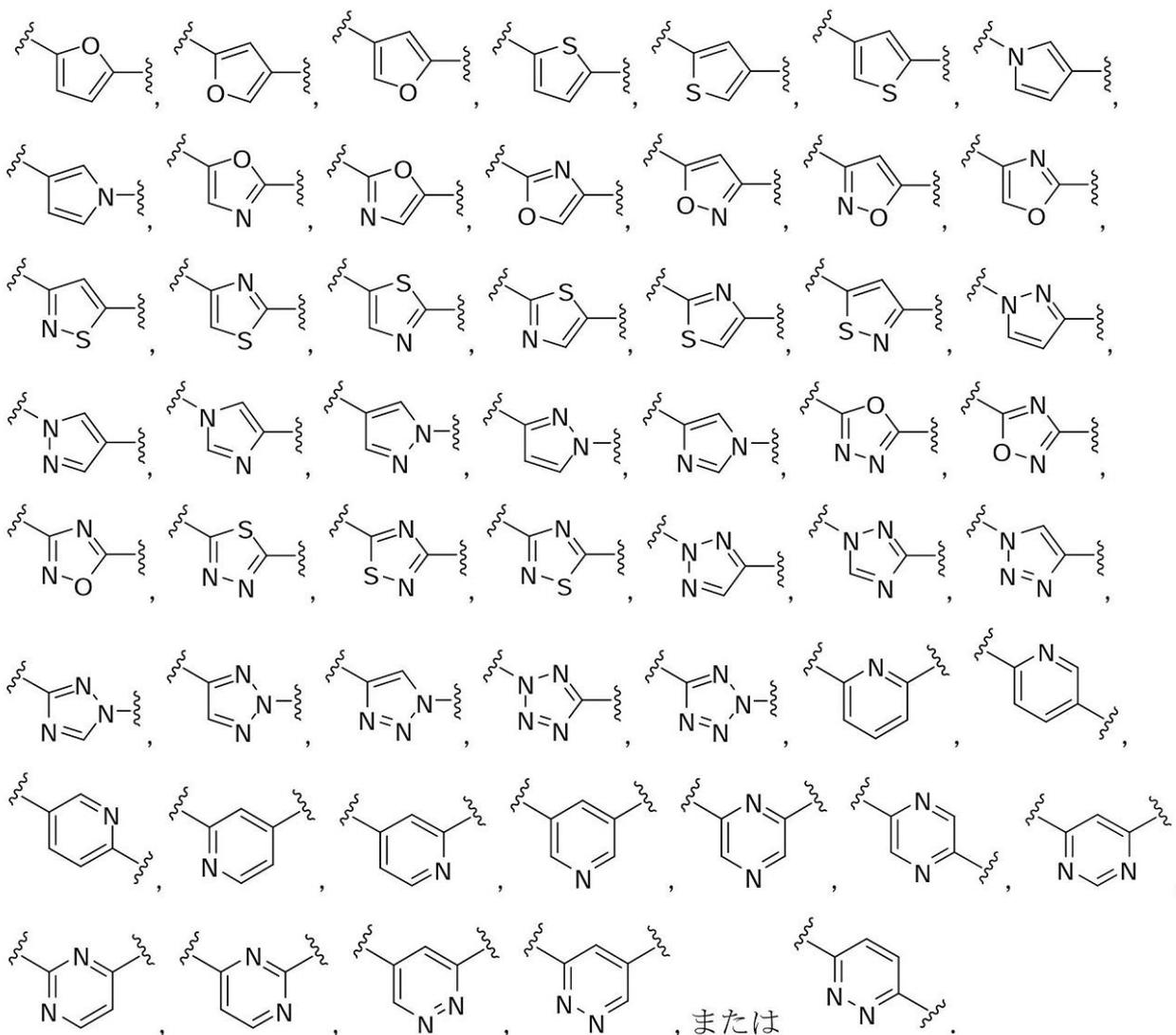
50

たは非置換のチアジアゾリレン、置換または非置換のピリジニレン、置換または非置換のピリミジニレン、置換または非置換のピラジニレン、置換または非置換のピリダジニレン、あるいは置換または非置換のトリアジニレンである、置換または非置換のヘテロアリーレンである、請求項 1 1 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 3】

L¹ は、以下である置換または非置換のヘテロアリーレンである、請求項 1 1 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【化 6】



10

20

30

【請求項 1 4】

L¹ は、置換または非置換のピロリジノニル、置換または非置換のオキサゾリジノニル、置換または非置換のピペリジニル、置換または非置換のモルホリニル、置換または非置換のチオモルホリニル、置換または非置換のピペラジニル、置換または非置換のアジリジニル、置換または非置換のアゼチジニル、置換または非置換のオキセタニル、置換または非置換のチエタニル、置換または非置換のホモピペリジニル、置換または非置換のオキセパニル、置換または非置換のチエパニル、置換または非置換のオキサゼピニル、置換または非置換のジアゼピニル、置換または非置換のチアゼピニル、あるいは置換または非置換の、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニルである、置換または非置換の C₂ - C₆ ヘテロシクロアルキレンである、請求項 1 - 5 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

40

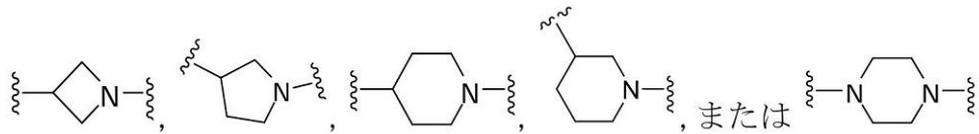
【請求項 1 5】

L¹ は、以下である置換または非置換の C₂ - C₆ ヘテロシクロアルキレンである、請

50

求項 14 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【化 7】



【請求項 16】

L¹ は、置換または非置換のシクロプロピレン、置換または非置換のシクロブチレン、置換または非置換のシクロペンチレン、あるいは置換または非置換のシクロヘキシルエンである、置換または非置換の C₃ - C₆ シクロアルキレンである、請求項 1 - 5 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

10

【請求項 17】

R³ は、置換または非置換の C₁ - C₆ アルキル、置換または非置換の C₃ - C₆ シクロアルキル、置換または非置換の C₂ - C₈ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、あるいは置換または非置換のヘテロアリールであり、ここで、R³ が置換される場合、R³ は 1 つ以上の R⁵ で置換され、あるいは、

R³ と R⁴ は、それらが結合する N 原子と一体となって環 A を形成し、ここで、環 A は、置換または非置換の単環式の N 含有複素環、あるいは置換または非置換の二環式の N 含有複素環であり、環 A が置換される場合、環 A は 1 - 3 の R⁵ で置換される、請求項 1 - 16 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

20

【請求項 18】

L¹ は -C(=O)NR⁴ -、-CH₂C(=O)NR⁴ -、-OCH₂-C(=O)NR⁴ -、あるいは -C(=O)NR⁴-CH₂- であり、R³ は、置換または非置換の C₁ - C₆ アルキル、置換または非置換のフェニル、あるいは置換または非置換のヘテロアリールであり、ここで、R³ が置換される場合、R³ は 1 つ以上の R⁵ で置換され、あるいは、

R³ と R⁴ は、それらが結合する N 原子と一体となって環 A を形成し、ここで、環 A は、置換または非置換の単環式の N 含有複素環、あるいは置換または非置換の二環式の N 含有複素環であり、環 A が置換される場合、環 A は 1 - 3 の R⁵ で置換される、請求項 1 - 17 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

30

【請求項 19】

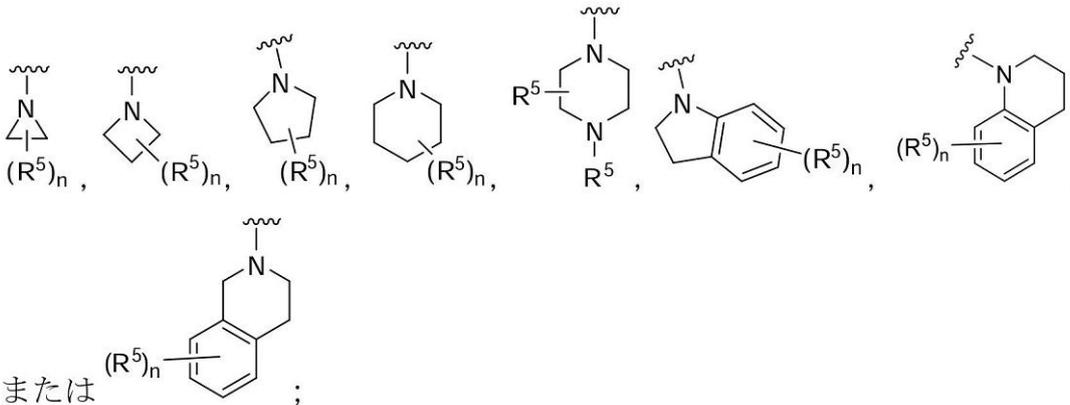
R³ と R⁴ は、それらが結合する N 原子と一体となって環 A を形成し、ここで、環 A は、置換または非置換のアジリジニル、置換または非置換のアゼチジニル、置換または非置換のピロリジニル、置換または非置換のピロリジノニル、置換または非置換のピペリジニル、置換または非置換のピペリジノニル、置換または非置換のモルホリニル、置換または非置換のチオモルホリニル、置換または非置換のピペラジニル、置換または非置換のピペラジノニル、置換または非置換のインドリニル、置換または非置換のインドリノニル、置換または非置換の 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニル、置換または非置換の 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリニル、置換または非置換の 3, 4 - ジヒドロ - 2 (1 H) - キノリノニルであり、環 A が置換される場合、環 B は 1 - 3 の R⁵ で置換される、請求項 18 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

40

【請求項 20】

R³ と R⁴ は、それらが結合する N 原子と一体となって以下を形成し、

【化 8】



10

n は 0、1、または 2 である、請求項 18 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 21】

R^3 は、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換または非置換のフェニル、あるいは置換または非置換の単環式のヘテロアリールであり、ここで、 R^3 が置換される場合、 R^3 は 1 つあるいは 2 つの R^5 で置換される、請求項 1 - 18 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

20

【請求項 22】

- $L^1 - R^3$ は、D、-O-（置換または非置換の $C_3 - C_6$ アルキル）、置換または非置換の $C_2 - C_6$ アルケニル、-O-（置換または非置換の $C_2 - C_6$ アルケニル）、置換または非置換の $C_2 - C_6$ アルキニル、-O-（置換または非置換の $C_2 - C_6$ アルキニル）、-O-（ $C_1 - C_2$ アルキレン）-S(=O)₂N(R^7)₂、-O-（ $C_1 - C_2$ アルキレン）-CO₂ R^7 、-O-（ $C_1 - C_2$ アルキレン）-C(=O)N(R^7)₂、-O-（置換または非置換のベンジル）、置換または非置換の $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル、-O-（置換または非置換の $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル）、-O-（ $C_1 - C_2$ アルキレン）-（置換または非置換の $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル）、置換されたアリール、-O-（置換または非置換のアリール）、-O-（ $C_1 - C_2$ アルキレン）-置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、あるいは -O-（置換または非置換のヘテロアリール）、あるいは -O-（ $C_1 - C_2$ アルキレン）-（置換または非置換のヘテロアリール）であり、ここで、- $L^1 - R^3$ が置換される場合、- $L^1 - R^3$ は 1 つ以上の R^5 で置換される、請求項 1 - 5 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

30

【請求項 23】

- $L^1 - R^3$ は D、-O-（置換または非置換の $C_3 - C_6$ アルキル）、-O-（ $C_1 - C_2$ アルキレン）-CO₂ R^7 、-O-（ $C_1 - C_2$ アルキレン）-C(=O)N(R^7)₂、-O-（置換または非置換のベンジル）、置換または非置換の $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル、置換されたフェニル、-O-（置換または非置換のフェニル）、-O-（ $C_1 - C_2$ アルキレン）-（置換または非置換のフェニル）、-O-（ $C_1 - C_2$ アルキレン）-（置換または非置換のナフチル）、置換または非置換の単環式のヘテロアリール、あるいは -O-（置換または非置換の単環式のヘテロアリール）、-O-（ $C_1 - C_2$ アルキレン）-（置換または非置換の単環式のヘテロアリール）、あるいは -O-（ $C_1 - C_2$ アルキレン）-（置換または非置換の二環式のヘテロアリール）であり、ここで、- $L^1 - R^3$ が置換される場合、- $L^1 - R^3$ は 1 つ以上の R^5 で置換される、請求項 1 - 5 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

40

【請求項 24】

2 - (アミノメチル) - 6 - エチニル - 4H - クロメン - 4 - オン ;

2 - (アミノメチル) - 6 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルプト - 1 - イン - 1 - イル)

50

- 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 6 - (3 - メチルプト - 3 - エン - 1 - イン - 1 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 6 - (ピリジン - 2 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 6 - (ピリジン - 3 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 6 - (キノリン - 3 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 6 - (1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 6 - (1 - フェニル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 6 - (1 - ベンジル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 6 - (1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (4 - (2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - イル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - N, N - ジメチルアセトアミド ;
- 2 - (アミノメチル) - N, N - ジメチル - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ;
- 2 - (アミノメチル) - 6 - (ピペリジン - 1 - カルボニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- (S) - 2 - (アミノメチル) - 6 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- N - (2 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)エチル) - 2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ;
- 2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - N - (2 - スルファモイルエチル) - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ;
- (R) - 2 - (アミノメチル) - 6 - (3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- メチル(R) - 1 - (2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボニル)ピロリジン - 3 - カルボン酸塩 ;
- ラセミ体 - トランス - 2 - (アミノメチル) - 6 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - N - (2 - (メチルスルホニル)エチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - (ベンジルオキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 6 - (ベンジルオキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - エチニル - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - ((2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 7 - イル)オキシ) - N, N - ジメチルアセトアミド ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - (1 - フェニル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - ((2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - イル)オキシ)酢酸 ;
- 2 - ((2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - イル)オキシ) - N

- , N - ジメチルアセトアミド ;
- メチル (S) - 1 - (2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 3 - カルボン酸塩 ;
- (R) または (S) - 1 - (2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 3 - カルボン酸 ;
- (R) または (S) - 1 - (2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 3 - カルボン酸 ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - (1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - (4 - ベンゾイルピペラジン - 1 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - (3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - イソプトキシ - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - (プロブ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - (2 - フェノキシエトキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - ((1 - フェニル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) メトキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 3 - (((2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 7 - イル) オキシ) メチル) - N - フェニルベンズアミド ;
- 3 - ((2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 7 - イル) アミノ) - N - フェニルベンズアミド ;
- 2 - (アミノメチル) - 8 - プロモ - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 8 - エチニル - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 8 - ヒドロキシ - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 8 - (プロブ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 8 - (ベンジルオキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 8 - フェネトキシ - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 8 - (2 - フェノキシエトキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - ((2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 8 - イル) オキシ) - N - フェニルアセトアミド ;
- 3 - (((2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 8 - イル) オキシ) メチル) - N - フェニルベンズアミド ;
- 2 - (アミノメチル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ;
- 2 - (アミノメチル) - 6 - ((3 S , 4 S) - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 6 - ((3 R , 4 R) - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - ((4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - ((3 - フェニルプロブ - 2 - イン - 1 - イル) オキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - (キノリン - 2 - イルメトキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;

ン；

2 - (アミノメチル) - 7 - (ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イルメトキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン；

2 - (アミノメチル) - 7 - (3 - (トリフルオロメチル)フェノキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン；

2 - (アミノメチル) - 7 - フェノキシ - 4 H - クロメン - 4 - オン；

2 - (アミノメチル) - 7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 4 H - クロメン - 4 - オン；

2 - (アミノメチル) - 7 - ((1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ) - 4 H - クロメン - 4 - オン；

である、化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 25】

請求項 1 - 24 のいずれか 1 つに記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物、および少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 26】

医薬組成物は、静脈内投与、皮下投与、経口投与、吸入、経鼻投与、皮膚投与、または経眼投与による哺乳動物への投与のために製剤される、請求項 25 に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

医薬組成物は、錠剤、丸剤、カプセル、液体、懸濁剤、ゲル、分散剤、溶液、エマルジョン、軟膏、またはローション剤の形態である、請求項 25 に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

リシルオキシダーゼ様 - 2 (L O X L 2) 活性の阻害または減少から利益を得ることになる哺乳動物中の疾患または疾病を処置する方法であって、置換または非置換の 2 - (アミノメチル) - 4 H - クロメン - 4 - オン化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を、必要としている哺乳動物へ投与する工程を含む、方法。

【請求項 29】

疾患または疾病は線維症または癌である、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

線維症は肺線維症、肝線維症、腎線維症、心線維症、腹膜線維症、目の線維症、あるいは皮膚の線維症を含む、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

線維症は骨髄線維症である、請求項 29 に記載の方法。

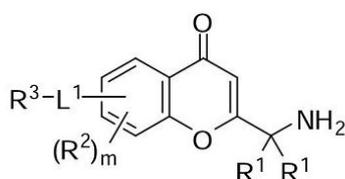
【請求項 32】

置換または非置換の 2 - (アミノメチル) - 4 H - クロメン - 4 - オン化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物は、リシルオキシダーゼ様 - 2 (L O X L 2) 阻害剤である、請求項 28 - 31 に記載の方法。

【請求項 33】

置換または非置換の 2 - (アミノメチル) - 4 H - クロメン - 4 - オン化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物は、式 (I) の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【化 9】



式 (I)

式中、

R¹ はそれぞれ独立して、H、D、または F であり、

10

20

30

40

50

R² はそれぞれ独立して、H、D、ハロゲン、-CN、-OH、C₁-C₆アルキル、-OC₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、-OC₁-C₆フルオロアルキル、C₁-C₆ヘテロアルキル、-SR⁷、-S(=O)R⁶、-S(=O)₂R⁶、-S(=O)₂N(R⁷)₂、-NR⁷S(=O)₂R⁶、-C(=O)R⁶、-OC(=O)R⁶、-CO₂R⁷、-OCO₂R⁶、-N(R⁷)₂、-OC(=O)N(R⁷)₂、-NR⁷C(=O)R⁶、-NR⁷C(=O)OR⁶、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、C₁-C₆ジュウテロアルキル、C₁-C₆ヘテロアルキル、置換または非置換のC₃-C₁₀シクロアルキル、置換または非置換のC₂-C₁₀ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアルケニル、置換または非置換のアルキニル、置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリールであり、

mは0、1、または2であり、

L¹は存在せず、-X¹-L²-、-L²-X¹-、置換または非置換のC₁-C₄アルキレン、置換または非置換のC₃-C₆シクロアルキレン、置換または非置換のC₂-C₆ヘテロシクロアルキレン、置換または非置換のフェニレン、あるいは置換または非置換のヘテロアリーレンであり、

X¹は-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-S(=O)₂NR⁴-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-OC(=O)O-、-C(=O)NR⁴-、-OCH₂-C(=O)NR⁴-、-NR⁴C(=O)-、-OC(=O)NR⁴-、-NR⁴C(=O)O-、-NR⁴C(=O)NR⁴-、-NR⁴S(=O)₂-、あるいは-NR⁴-であり、

L²は存在しないか、置換または非置換のC₁-C₄アルキレンであり、

R³は、H、D、置換または非置換のC₁-C₆アルキル、置換または非置換のアルケニル、置換または非置換のアルキニル、置換または非置換のC₁-C₆ヘテロアルキル、置換または非置換のC₃-C₈シクロアルキル、置換または非置換のC₂-C₈ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリールであり、ここで、R³が置換される場合、R³は1つ以上のR⁵で置換され、

R⁴は、H、置換または非置換のC₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、あるいはC₁-C₆ジュウテロアルキルであり、あるいは、

R³とR⁴は、それらが結合するN原子と一体となって環Aを形成し、ここで、環Aは置換または非置換のN含有複素環であり、ここで、環Aが置換される場合、環Aは1-3のR⁵で置換され、

R⁵はそれぞれ独立して、H、D、ハロゲン、CN、-OR⁷、-SR⁷、-S(=O)R⁶、-S(=O)₂R⁶、-S(=O)₂N(R⁷)₂、-NR⁷S(=O)₂R⁶、-C(=O)R⁶、-OC(=O)R⁶、-CO₂R⁷、-OCO₂R⁶、-N(R⁷)₂、-C(=O)N(R⁷)₂、-OC(=O)N(R⁷)₂、-NHC(=O)R⁶、-NHC(=O)OR⁶、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、C₁-C₆ジュウテロアルキル、C₁-C₆ヘテロアルキル、置換または非置換のC₃-C₁₀シクロアルキル、置換または非置換のC₂-C₁₀ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリールであり、あるいは、

同じ炭素原子に結合する2つのR⁵基は、それらが結合する炭素原子と一体となって、置換または非置換の炭素環あるいは置換または非置換の複素環のいずれかを形成し、

R⁶はそれぞれ、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、C₁-C₆ジュウテロアルキル、C₁-C₆ヘテロアルキル、置換または非置換のC₃-C₁₀シクロアルキル、置換または非置換のC₂-C₁₀ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、および置換または非置換のヘテロアリールから独立して選択され、

R⁷はそれぞれ、H、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、C₁-C₆ジュウテロアルキル、C₁-C₆ヘテロアルキル、置換または非置換のC₃-C₁₀シクロアルキル、置換または非置換のC₂-C₁₀ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、および置換または非置換のヘテロアリールから独立して選択され、あるいは、同じN原子上の2つのR⁷は、それらが結合しているN原子と一体となって、置換または

10

20

30

40

50

非置換の N 含有複素環を形成する、請求項 28 - 32 のいずれか 1 つに記載の方法。

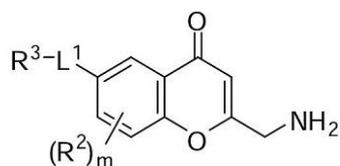
【請求項 34】

R¹ はそれぞれ H である、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 35】

化合物は式 (II) の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩を有する、請求項 33 または 34 に記載の方法。

【化 10】



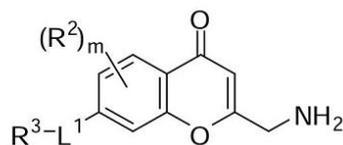
式 (II).

10

【請求項 36】

化合物は式 (III) の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩を有する、請求項 33 または 34 に記載の方法。

【化 11】



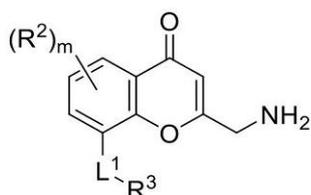
式 (III).

20

【請求項 37】

化合物は式 (IV) の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩を有する、請求項 33 または 34 に記載の方法。

【化 12】



式 (IV).

30

【請求項 38】

L¹ は存在しないか、-CH₂-、-O-、-CH₂-O-、-O-CH₂-、-C(=O)-、-C(=O)NR⁴-、-OCH₂-C(=O)NR⁴-、-NR⁴-、-CH₂-C(=O)-NR⁴、あるいは -C(=O)NR⁴-CH₂- である、請求項 33 - 37 のいずれか 1 つに記載の方法。

40

【請求項 39】

L¹ は -C(=O)NR⁴-、-OCH₂-C(=O)NR⁴-、-CH₂-C(=O)NR⁴-、あるいは -C(=O)NR⁴-CH₂- である、請求項 33 - 38 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 40】

L¹ は、存在しないか、置換または非置換のフェニレン、あるいは置換または非置換のヘテロアリーレンである、請求項 33 - 37 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 41】

50

L¹ は置換または非置換のフェニレンである、請求項 3 3 - 3 7 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 4 2】

L¹ は以下である、請求項 4 1 に記載の方法。

【化 1 3】



10

【請求項 4 3】

L¹ は、1 - 4 の N 原子と 0 または 1 つの O または S 原子を含む置換または非置換の単環式 C₁ - C₅ ヘテロアリーレン、あるいは 0 - 4 の N 原子と 1 つの O または S 原子を含む置換または非置換の単環式 C₁ - C₅ ヘテロアリーレンである、置換または非置換のヘテロアリーレンである、請求項 3 3 - 3 7 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 4 4】

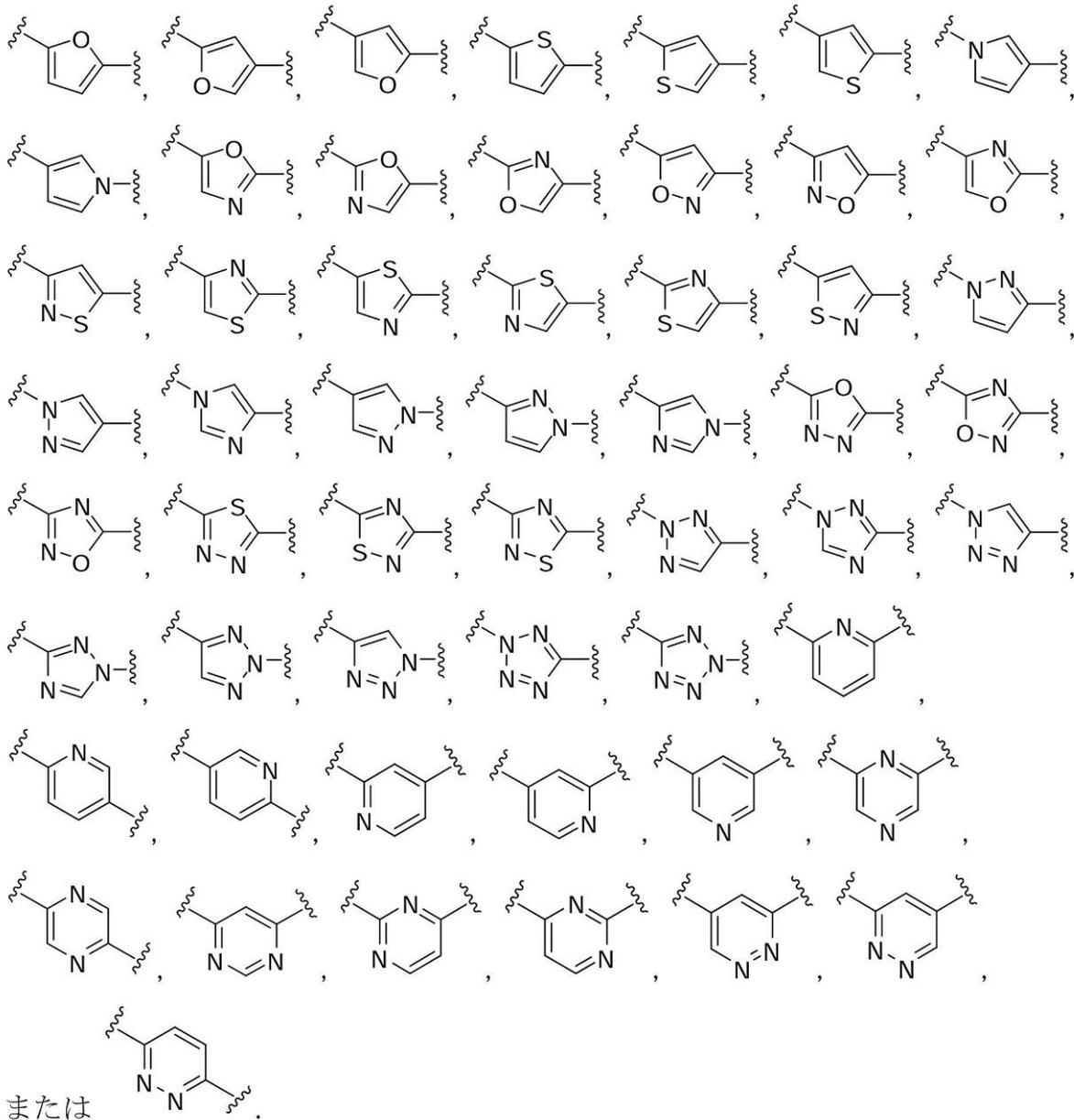
L¹ は、置換または非置換のフラニレン、置換または非置換のチエニレン、置換または非置換のピロリレン、置換または非置換のオキサゾリレン、置換または非置換のチアゾリレン、イミダゾリレン、置換または非置換のピラゾリレン、置換または非置換のトリアゾリレン、置換または非置換のテトラゾリレン、置換または非置換のイソオキサゾリレン、置換または非置換のイソチアゾリレン、置換または非置換のオキサジアゾリレン、置換または非置換のチアジアゾリレン、置換または非置換のピリジニレン、置換または非置換のピリミジニレン、置換または非置換のピラジニレン、置換または非置換のピリダジニレン、あるいは置換または非置換のトリアジニレンである置換または非置換のヘテロアリーレンである、請求項 4 3 に記載の方法。

20

【請求項 4 5】

L¹ は、以下である置換または非置換のヘテロアリーレンである、請求項 4 3 に記載の方法。

【化 1 4】



10

20

30

【請求項 4 6】

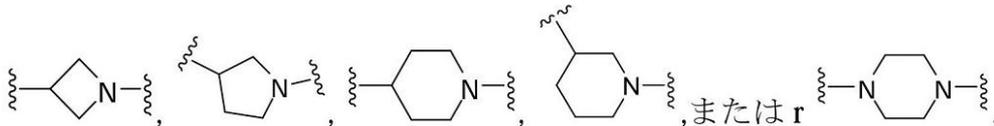
L^1 は、置換または非置換のピロリジノニル、置換または非置換のオキサゾリジノニル、置換または非置換のピペリジニル、置換または非置換のモルホリニル、置換または非置換のチオモルホリニル、置換または非置換のピペラジニル、置換または非置換のアジリジニル、置換または非置換のアゼチジニル、置換または非置換のオキセタニル、置換または非置換のチエタニル、置換または非置換のホモピペリジニル、置換または非置換のオキセパニル、置換または非置換のチエパニル、置換または非置換のオキサゼピニル、置換または非置換のジアゼピニル、置換または非置換のチアゼピニル、あるいは置換または非置換の、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニルである、置換または非置換の $C_2 - C_6$ ヘテロシクロアルキレンである、請求項 3 3 - 3 7 のいずれか 1 つに記載の方法。

40

【請求項 4 7】

L^1 は、以下である置換または非置換の $C_2 - C_6$ ヘテロシクロアルキレンである、請求項 4 6 に記載の方法。

【化 15】



【請求項 48】

L¹ は、置換または非置換のシクロプロピレン、置換または非置換のシクロブチレン、置換または非置換のシクロペンチレン、あるいは置換または非置換のシクロヘキシルエンである、置換または非置換の C₃ - C₆ シクロアルキレンである、請求項 33 - 37 のいずれか 1 つに記載の方法。

10

【請求項 49】

R³ は、H、置換または非置換の C₁ - C₆ アルキル、置換または非置換の C₃ - C₆ シクロアルキル、置換または非置換の C₂ - C₈ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、あるいは置換または非置換のヘテロアリールであり、ここで、R³ が置換される場合、R³ は 1 つ以上の R⁵ で置換され、あるいは、

R³ と R⁴ は、それらが結合する N 原子と一体となって環 A を形成し、ここで、環 A は、置換または非置換の単環式の N 含有複素環、あるいは置換または非置換の二環式の N 含有複素環であり、環 A が置換される場合、環 A は 1 - 3 の R⁵ で置換される、請求項 33 - 48 のいずれか 1 つに記載の方法。

20

【請求項 50】

L¹ は -C(=O)NR⁴ -、-OCH₂-C(=O)NR⁴ -、-CH₂-C(=O)NR⁴ -、あるいは -C(=O)NR⁴-CH₂- であり、

R³ は、置換または非置換の C₁ - C₆ アルキル、置換または非置換のフェニル、あるいは置換または非置換のヘテロアリールであり、ここで、R³ が置換される場合、R³ は 1 つ以上の R⁵ で置換され、あるいは、

R³ と R⁴ は、それらが結合する N 原子と一体となって環 A を形成し、ここで、環 A は、置換または非置換の単環式の N 含有複素環、あるいは置換または非置換の二環式の N 含有複素環であり、環 A が置換される場合、環 A は 1 - 3 の R⁵ で置換される、請求項 33 - 37 のいずれか 1 つに記載の方法。

30

【請求項 51】

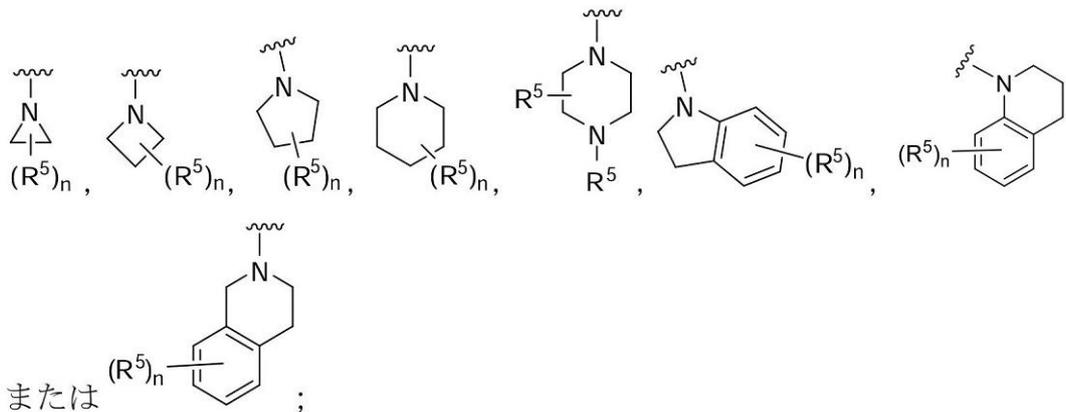
R³ と R⁴ は、それらが結合している N 原子と一体となって環 A を形成し、ここで、環 A は、置換または非置換のアジリジニル、置換または非置換のアゼチジニル、置換または非置換のピロリジニル、置換または非置換のピロリジノニル、置換または非置換のピペリジニル、置換または非置換のピペリジノニル、置換または非置換のモルホリニル、置換または非置換のチオモルホリニル、置換または非置換のピペラジニル、置換または非置換のピペラジノニル、置換または非置換のインドリニル、置換または非置換のインドリノニル、置換または非置換の 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニル、置換または非置換の 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリニル、置換または非置換の 3, 4 - ジヒドロ - 2 (1H) - キノリノニルであり、環 A が置換される場合、環 B は 1 - 3 の R⁵ で置換される、請求項 50 に記載の方法。

40

【請求項 52】

R³ と R⁴ は、それらが結合する N 原子と一体となって以下を形成し、

【化 16】



10

n は 0、1、または 2 である、請求項 50 に記載の方法。

【請求項 53】

R³ は、置換または非置換の C₁ - C₆ アルキル、置換または非置換のフェニル、あるいは置換または非置換の単環式のヘテロアリアルであり、ここで、R³ が置換される場合、R³ は 1 つあるいは 2 つの R⁵ で置換される、請求項 33 - 50 のいずれか 1 つに記載の方法。

20

【請求項 54】

式 (I) の化合物は：

- 2 - (アミノメチル) - 6 - ブロモ - 4 H - クロメン - 4 - オン；
- 2 - (アミノメチル) - 7 - ブロモ - 4 H - クロメン - 4 - オン；
- 2 - (アミノメチル) - 6 - エチニル - 4 H - クロメン - 4 - オン；
- 2 - (アミノメチル) - 6 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブト - 1 - イン - 1 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン；
- 2 - (アミノメチル) - 6 - (3 - メチルブト - 3 - エン - 1 - イン - 1 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン；
- 2 - (アミノメチル) - 6 - フェニル - 4 H - クロメン - 4 - オン；
- 2 - (アミノメチル) - 6 - (ピリジン - 2 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン；
- 2 - (アミノメチル) - 6 - (ピリジン - 3 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン；
- 2 - (アミノメチル) - 6 - (キノリン - 3 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン；
- 2 - (アミノメチル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン；
- 2 - (アミノメチル) - 7 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン；
- 2 - (アミノメチル) - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン；
- 2 - (アミノメチル) - 6 - (1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン；
- 2 - (アミノメチル) - 6 - (1 - フェニル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン；
- 2 - (アミノメチル) - 6 - (1 - ベンジル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン；
- 2 - (アミノメチル) - 6 - (1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン；
- 2 - (4 - ((2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - イル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - N, N - ジメチルアセトアミド；
- 2 - (アミノメチル) - N, N - ジメチル - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド；

30

40

50

2 - (アミノメチル) - 6 - (ピペリジン - 1 - カルボニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;

(S) - 2 - (アミノメチル) - 6 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;

N - (2 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) エチル) - 2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ;

2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - N - (2 - スルファモイルエチル) - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ;

(R) - 2 - (アミノメチル) - 6 - (3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;

メチル (R) - 1 - (2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 3 - カルボン酸塩 ;

ラセミ体 - トランス - 2 - (アミノメチル) - 6 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;

2 - (アミノメチル) - N - (2 - (メチルスルホニル) エチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ;

2 - (アミノメチル) - 6 - メトキシ - 4 H - クロメン - 4 - オン ;

2 - (アミノメチル) - 7 - メトキシ - 4 H - クロメン - 4 - オン ;

2 - (アミノメチル) - 7 - (ベンジルオキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;

2 - (アミノメチル) - 6 - (ベンジルオキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;

2 - (アミノメチル) - 7 - エチニル - 4 H - クロメン - 4 - オン ;

2 - ((2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 7 - イル) オキシ) - N , N - ジメチルアセトアミド ;

2 - (アミノメチル) - 7 - (1 - フェニル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;

2 - ((2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - イル) オキシ) 酢酸 ;

2 - ((2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - イル) オキシ) - N , N - ジメチルアセトアミド ;

メチル (S) - 1 - (2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 3 - カルボン酸塩 ;

1 - (2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 3 - カルボン酸 ;

(R) - 1 - (2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 3 - カルボン酸 ;

(S) - 1 - (2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 3 - カルボン酸 ;

2 - (アミノメチル) - 7 - (1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;

2 - (アミノメチル) - 7 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;

2 - (アミノメチル) - 7 - (4 - ベンゾイルピペラジン - 1 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;

2 - (アミノメチル) - 7 - (3, 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;

2 - (アミノメチル) - 7 - ヒドロキシ - 4 H - クロメン - 4 - オン ;

2 - (アミノメチル) - 7 - イソブトキシ - 4 H - クロメン - 4 - オン ;

2 - (アミノメチル) - 7 - (プロブ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;

2 - (アミノメチル) - 7 - (2 - フェノキシエトキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;

10

20

30

40

50

- 2 - (アミノメチル) - 7 - ((1 - フェニル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) メトキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 3 - (((2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 7 - イル) オキシ) メチル) - N - フェニルベンズアミド ;
- 3 - ((2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 7 - イル) アミノ) - N - フェニルベンズアミド ;
- 2 - (アミノメチル) - 8 - プロモ - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 8 - エチニル - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 8 - ヒドロキシ - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 8 - (プロブ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 8 - (ベンジルオキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 8 - フェネトキシ - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 8 - (2 - フェノキシエトキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - ((2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 8 - イル) オキシ) - N - フェニルアセトアミド ;
- 3 - (((2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 8 - イル) オキシ) メチル) - N - フェニルベンズアミド ;
- 2 - (アミノメチル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ;
- 2 - (アミノメチル) - 6 - ((3 S , 4 S) - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 6 - ((3 R , 4 R) - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - ((4 - (トリフルオロメチル)ベンジル) オキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - ((3 - フェニルプロブ - 2 - イン - 1 - イル) オキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - (キノリン - 2 - イルメトキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - (ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イルメトキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - (3 - (トリフルオロメチル)フェノキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - フェノキシ - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - ((1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;

あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物である、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 5 5】

化合物は静脈内投与、皮下投与、経口投与、吸入、経鼻投与、皮膚投与、または経眼投与によって哺乳動物に投与される、請求項 2 8 - 5 4 のいずれか 1 つに記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

< 関連出願 >

本出願は、2015年7月23日に提出された米国仮特許出願 62 / 196 , 203号

10

20

30

40

50

の利益を主張するものであり、当該文献は参照により全体として本明細書に組み込まれる。

【0002】

本明細書では、リシルオキシダーゼ様2 (LOXL2) 阻害剤である化合物、そのような化合物を作る方法、そのような化合物を含む医薬組成物と薬物、およびLOXL2 活性に関連する疾病、疾患、または障害の処置におけるそのような化合物を使用する方法が記載されている。

【背景技術】

【0003】

リシルオキシダーゼ様2 (LOXL2) は細胞外マトリックスタンパク質の架橋を触媒するアミノキシターゼ酵素である。LOXL2 も、細胞の上皮間葉転換を媒介するような細胞内のプロセスにも関与する。LOXL2 シグナル伝達は例えば線維性疾患と癌に関与している。

【発明の概要】

【0004】

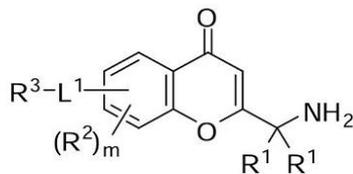
1つの態様において、本明細書には、LOXL2 阻害剤とその使用が記載されている。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるLOXL2 阻害剤は、式(I)の構造、またはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【0005】

1つの態様において、式(I)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が本明細書に記載され、

【0006】

【化1】



式 (I)

式中、

R¹ はそれぞれ独立してH、D、またはFであり、

R² はそれぞれ、独立してH、D、ハロゲン、-CN、-OH、C₁-C₆アルキル、-OC₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、-OC₁-C₆フルオロアルキル、あるいはC₁-C₆ヘテロアルキルであり、

mは0、1、または2であり、

L¹ は、-X¹-L²-、-L²-X¹-、置換または非置換のC₂-C₆アルケニル、置換または非置換のC₂-C₆アルキニル、置換または非置換のC₂-C₆ヘテロシクロアルキレン、置換または非置換のフェニレン、あるいは置換または非置換のヘテロアリーレンであり、

X¹ は -S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-S(=O)₂NR⁴-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-OC(=O)O-、-C(=O)NR⁴-、-OCH₂-C(=O)NR⁴-、-NR⁴C(=O)-CH₂O-、-NR⁴C(=O)-、-OC(=O)NR⁴-、-NR⁴C(=O)O-、-NR⁴C(=O)NR⁴-、-NR⁴S(=O)₂-、あるいは-NR⁴-であり、

L² は存在しないか、置換または非置換のC₁-C₄アルキレンであり、

R³ は、置換または非置換のC₁-C₆アルキル、置換または非置換のC₂-C₆アルケニル、置換または非置換のC₂-C₆アルキニル、置換または非置換のC₁-C₆ヘテロアルキル、置換または非置換のC₃-C₈シクロアルキル、置換または非置換のC₂-C₈ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘ

10

20

30

40

50

テロアリアルであり、ここで、 R^3 が置換される場合、 R^3 は1つ以上の R^5 で置換され、あるいは、

- $L^1 - R^3$ は、D、-O-（置換または非置換の $C_3 - C_6$ アルキル）、置換または非置換の $C_2 - C_6$ アルケニル、-O-（置換または非置換の $C_2 - C_6$ アルケニル）、置換または非置換の $C_2 - C_6$ アルキニル、-O-（置換または非置換の $C_2 - C_6$ アルキニル）、-O-（ $C_1 - C_2$ アルキレン）-CN、-O-（ $C_1 - C_2$ アルキレン）-O R^7 、-O-（ $C_1 - C_2$ アルキレン）-S(=O) $_2$ N(R^7) $_2$ 、-O-（ $C_1 - C_2$ アルキレン）-CO $_2$ R^7 、-O-（ $C_1 - C_2$ アルキレン）-N(R^7) $_2$ 、-O-（ $C_1 - C_2$ アルキレン）-C(=O)N(R^7) $_2$ 、置換または非置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキル、-O-（置換または非置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキル）、置換または非置換のベンジル、-O-（置換または非置換のベンジル）、置換または非置換の $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル、-O-（置換または非置換の $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル）、-O-（ $C_1 - C_2$ アルキレン）-（置換または非置換の $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル）、置換されたアリアル、-O-（置換または非置換のアリアル）、-O-（ $C_1 - C_2$ アルキレン）-置換または非置換のアリアル、置換または非置換のヘテロアリアル、あるいは-O-（置換または非置換のヘテロアリアル）、あるいは-O-（ $C_1 - C_2$ アルキレン）-（置換または非置換のヘテロアリアル）であり、ここで、- $L^1 - R^3$ が置換される場合、- $L^1 - R^3$ は1つ以上の R^5 で置換され、

R^4 は、H、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、あるいは $C_1 - C_6$ ジュウテロアルキルであり、あるいは、

R^3 と R^4 は、それらが結合するN原子と一体となって、環Aを形成し、ここで、環Aは置換または非置換のN含有複素環を形成し、ここで、環Aが置換される場合、環Aは1-3の R^5 で置換され、

R^5 はそれぞれ独立して、H、D、ハロゲン、CN、-OR 7 、-SR 7 、-S(=O) R^6 、-S(=O) $_2$ R^6 、-S(=O) $_2$ N(R^7) $_2$ 、-NR 7 S(=O) $_2$ R^6 、-C(=O) R^6 、-OC(=O) R^6 、-CO $_2$ R^7 、-OCO $_2$ R^6 、-N(R^7) $_2$ 、-C(=O)N(R^7) $_2$ 、-OC(=O)N(R^7) $_2$ 、-NHC(=O) R^6 、-NHC(=O)OR 6 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリアル、あるいは置換または非置換のヘテロアリアルであり、あるいは、

同じ炭素原子に結合する2つの R^5 基は、それらが結合する炭素原子と一体となって、置換または非置換の炭素環あるいは置換または非置換の複素環のいずれかを形成し、

R^6 はそれぞれ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリアル、および置換または非置換のヘテロアリアルから独立して選択され、

R^7 はそれぞれ、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリアル、および置換または非置換のヘテロアリアルから独立して選択され、あるいは、同じN原子上の2つの R^7 は、それらが結合しているN原子と一体となって、置換または非置換のN含有複素環を形成する。

【0007】

ありとあらゆる実施形態について、置換基は列挙される代替物の部分集合の中から選択されている。例えば、いくつかの実施形態では、 R^1 はそれぞれ独立してH、D、またはFである。他の実施形態では、 R^1 はそれぞれ独立してHまたはDである。他のいくつかの実施形態では、 R^1 はそれぞれHである。

【0008】

いくつかの実施形態において、化合物は式(I I)の構造、あるいはその薬学的に許容

10

20

30

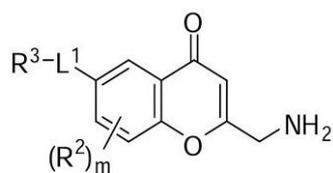
40

50

可能な塩を有する。

【0009】

【化2】



式 (II).

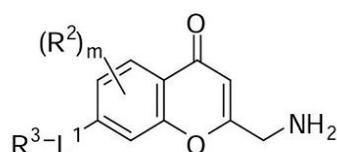
10

【0010】

いくつかの実施形態において、化合物は式 (III) の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【0011】

【化3】



式 (III).

20

【0012】

いくつかの実施形態において、化合物は式 (IV) の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【0013】

【化4】



式 (IV).

30

【0014】

いくつかの実施形態において、 L^1 は $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^4-$ 、 $-NR^4-$ 、 $-CH_2C(=O)NR^4-$ 、 $-OCH_2-C(=O)NR^4-$ 、あるいは $-C(=O)NR^4-CH_2-$ である。

【0015】

いくつかの実施形態において、 L^1 は $-C(=O)NR^4-$ 、 $-CH_2C(=O)NR^4-$ 、 $-OCH_2-C(=O)NR^4-$ 、あるいは $-C(=O)NR^4-CH_2-$ である。

40

【0016】

いくつかの実施形態において、 L^1 は置換または非置換のフェニレン、あるいは置換または非置換のヘテロアリーレンである。

【0017】

いくつかの実施形態において、 L^1 は置換または非置換のフェニレンである。

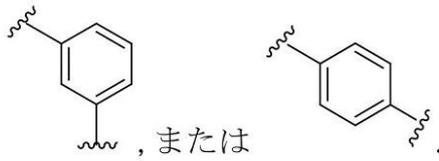
【0018】

いくつかの実施形態において、 L^1 は、

50

【 0 0 1 9 】

【 化 5 】



である。

【 0 0 2 0 】

いくつかの実施形態において、 L^1 は、1 - 4 の N 原子と 0 または 1 つの O または S 原子を含む置換または非置換の単環式 $C_1 - C_5$ ヘテロアリーレン、あるいは 0 - 4 の N 原子と 1 つの O または S 原子を含む置換または非置換の単環式 $C_1 - C_5$ ヘテロアリーレンである、置換または非置換のヘテロアリーレンである。

10

【 0 0 2 1 】

いくつかの実施形態において、 L^1 は、置換または非置換のフラニレン、置換または非置換のチエニレン、置換または非置換のピロリレン、置換または非置換のオキサゾリレン、置換または非置換のチアゾリレン、イミダゾリレン、置換または非置換のピラゾリレン、置換または非置換のトリアゾリレン、置換または非置換のテトラゾリレン、置換または非置換のイソオキサゾリレン、置換または非置換のイソチアゾリレン、置換または非置換のオキサジアゾリレン、置換または非置換のチアジアゾリレン、置換または非置換のピリジニレン、置換または非置換のピリミジニレン、置換または非置換のピラジニレン、置換または非置換のピリダジニレン、あるいは置換または非置換のトリアジニレンである、置換または非置換のヘテロアリーレンである。

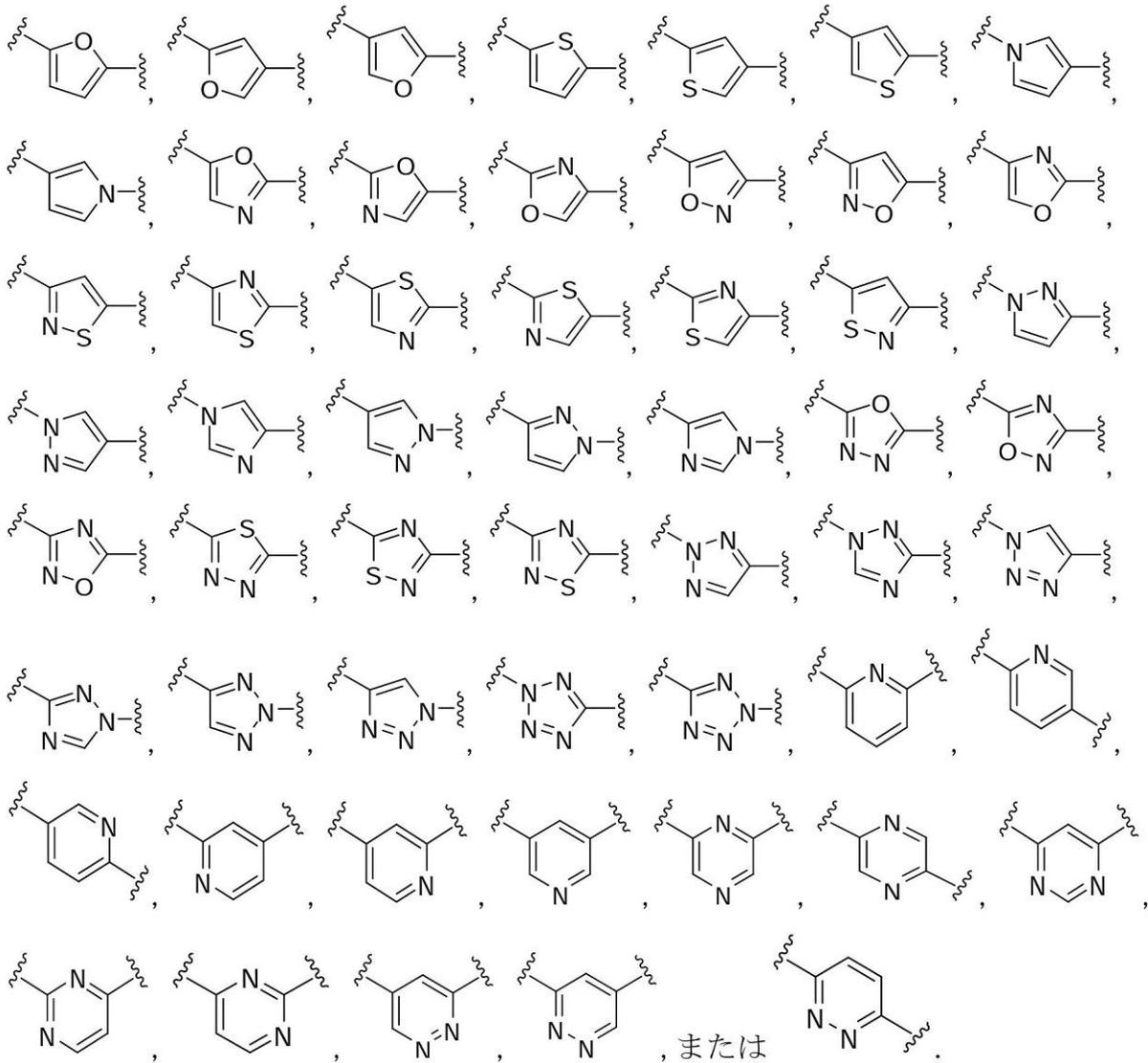
20

【 0 0 2 2 】

いくつかの実施形態において、 L^1 は、以下である置換または非置換のヘテロアリーレンである。

【 0 0 2 3 】

【化6】



10

20

30

【0024】

いくつかの実施形態において、 L^1 は、置換または非置換のピロリジニル、置換または非置換のオキサゾリジニル、置換または非置換のピペリジニル、置換または非置換のモルホリニル、置換または非置換のチオモルホリニル、置換または非置換のピペラジニル、置換または非置換のアジリジニル、置換または非置換のアゼチジニル、置換または非置換のオキセタニル、置換または非置換のチエタニル、置換または非置換のホモピペリジニル、置換または非置換のオキセパニル、置換または非置換のチエパニル、置換または非置換のオキサゼピニル、置換または非置換のジアゼピニル、置換または非置換のチアゼピニル、あるいは置換または非置換の、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニルである、置換または非置換の $C_2 - C_6$ ヘテロシクロアルキレンである。

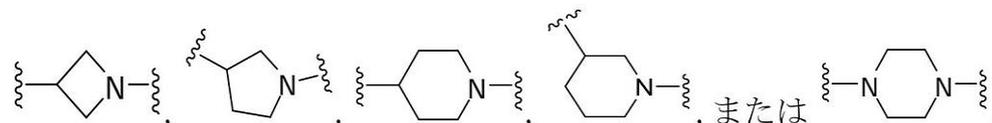
40

【0025】

いくつかの実施形態において、 L^1 は、以下である置換または非置換の $C_2 - C_6$ ヘテロシクロアルキレンである。

【0026】

【化7】



50

【0027】

いくつかの実施形態において、 L^1 は、置換または非置換のシクロプロピレン、置換または非置換のシクロブチレン、置換または非置換のシクロペンチレン、あるいは置換または非置換のシクロヘキシレンである、置換または非置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキレンである。

【0028】

いくつかの実施形態において、 R^3 は、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換または非置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、あるいは置換または非置換のヘテロアリールであり、ここで、 R^3 が置換される場合、 R^3 は1つ以上の R^5 で置換され、あるいは、 R^3 と R^4 は、それらが結合するN原子と一体となって環Aを形成し、ここで、環Aは、置換または非置換の単環式のN含有複素環、あるいは置換または非置換の二環式のN含有複素環であり、環Aが置換される場合、環Aは1 - 3の R^5 で置換される。

10

【0029】

いくつかの実施形態において、 L^1 は $-C(=O)NR^4-$ 、 $-CH_2C(=O)NR^4-$ 、 $-OCH_2-C(=O)NR^4-$ 、あるいは $-C(=O)NR^4-CH_2-$ であり、 R^3 は、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換または非置換のフェニル、あるいは置換または非置換のヘテロアリールであり、ここで、 R^3 が置換される場合、 R^3 は1つ以上の R^5 で置換され、

20

【0030】

あるいは、 R^3 と R^4 は、それらが結合するN原子と一体となって環Aを形成し、ここで、環Aは、置換または非置換の単環式のN含有複素環、あるいは置換または非置換の二環式のN含有複素環であり、環Aが置換される場合、環Aは1 - 3の R^5 で置換される。

【0031】

いくつかの実施形態において、 R^3 と R^4 は、それらが結合するN原子と一体となって環Aを形成し、ここで、環Aは、置換または非置換のアジリジニル、置換または非置換のアゼチジニル、置換または非置換のピロリジニル、置換または非置換のピロリジノニル、置換または非置換のピペリジニル、置換または非置換のピペリジノニル、置換または非置換のモルホリニル、置換または非置換のチオモルホリニル、置換または非置換のピペラジニル、置換または非置換のピペラジノニル、置換または非置換のインドリニル、置換または非置換のインドリノニル、置換または非置換の1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、置換または非置換の1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、置換または非置換の3, 4-ジヒドロ-2(1H)-キノリノニルであり、環Aが置換される場合、環Bは1 - 3の R^5 で置換される。

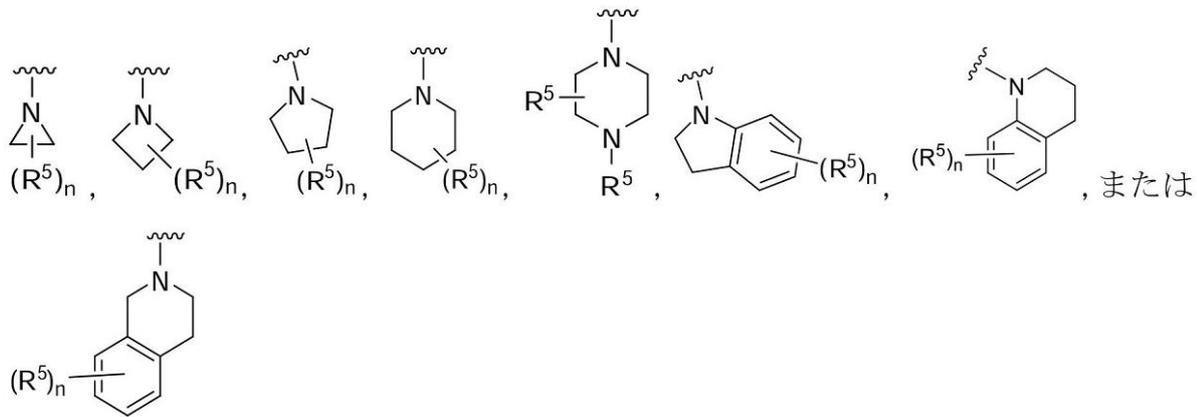
30

【0032】

いくつかの実施形態において、 R^3 と R^4 は、それらが結合するN原子と一体となって以下を形成し、

【0033】

【化 8】



10

n は 0、1、または 2 である。

【0034】

いくつかの実施形態において、 R^3 は、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換または非置換のフェニル、あるいは置換または非置換の単環式のヘテロアリアルであり、ここで、 R^3 が置換される場合、 R^3 は 1 つあるいは 2 つの R^5 で置換される。

【0035】

いくつかの実施形態において、化合物は以下のとおりである：

20

2 - (アミノメチル) - 6 - プロモ - 4 H - クロメン - 4 - オン；

2 - (アミノメチル) - 7 - プロモ - 4 H - クロメン - 4 - オン；

2 - (アミノメチル) - 6 - エチニル - 4 H - クロメン - 4 - オン；

2 - (アミノメチル) - 6 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブト - 1 - イン - 1 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン；

2 - (アミノメチル) - 6 - (3 - メチルブト - 3 - エン - 1 - イン - 1 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン；

2 - (アミノメチル) - 6 - フェニル - 4 H - クロメン - 4 - オン；

2 - (アミノメチル) - 6 - (ピリジン - 2 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン；

2 - (アミノメチル) - 6 - (ピリジン - 3 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン；

30

2 - (アミノメチル) - 6 - (キノリン - 3 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン；

2 - (アミノメチル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン；

2 - (アミノメチル) - 7 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン；

2 - (アミノメチル) - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン；

2 - (アミノメチル) - 6 - (1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン；

2 - (アミノメチル) - 6 - (1 - フェニル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン；

40

2 - (アミノメチル) - 6 - (1 - ベンジル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン；

2 - (アミノメチル) - 6 - (1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン；

2 - (4 - ((2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - イル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - N, N - ジメチルアセトアミド；

2 - (アミノメチル) - N, N - ジメチル - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド；

2 - (アミノメチル) - 6 - (ピペリジン - 1 - カルボニル) - 4 H - クロメン - 4 - オ

50

ン；

(S) - 2 - (アミノメチル) - 6 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン；

N - (2 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) エチル) - 2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド；

2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - N - (2 - スルファモイルエチル) - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド；

(R) - 2 - (アミノメチル) - 6 - (3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン；

メチル (R) - 1 - (2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 3 - カルボン酸塩；

ラセミ体 - トランス - 2 - (アミノメチル) - 6 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン；

2 - (アミノメチル) - N - (2 - (メチルスルホニル) エチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド；

2 - (アミノメチル) - 6 - メトキシ - 4 H - クロメン - 4 - オン；

2 - (アミノメチル) - 7 - メトキシ - 4 H - クロメン - 4 - オン；

2 - (アミノメチル) - 7 - (ベンジルオキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン；

2 - (アミノメチル) - 6 - (ベンジルオキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン；

2 - (アミノメチル) - 7 - エチニル - 4 H - クロメン - 4 - オン；

2 - ((2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 7 - イル) オキシ) - N, N - ジメチルアセトアミド；

2 - (アミノメチル) - 7 - (1 - フェニル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン；

2 - ((2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - イル) オキシ) 酢酸；

2 - ((2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - イル) オキシ) - N, N - ジメチルアセトアミド；

メチル (S) - 1 - (2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 3 - カルボン酸塩；

1 - (2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 3 - カルボン酸；

(R) - 1 - (2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 3 - カルボン酸；

(S) - 1 - (2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 3 - カルボン酸；

2 - (アミノメチル) - 7 - (1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン；

2 - (アミノメチル) - 7 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン；

2 - (アミノメチル) - 7 - (4 - ベンゾイルピペラジン - 1 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン；

2 - (アミノメチル) - 7 - (3, 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン；

2 - (アミノメチル) - 7 - ヒドロキシ - 4 H - クロメン - 4 - オン；

2 - (アミノメチル) - 7 - イソプトキシ - 4 H - クロメン - 4 - オン；

2 - (アミノメチル) - 7 - (プロブ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン；

2 - (アミノメチル) - 7 - (2 - フェノキシエトキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン；

2 - (アミノメチル) - 7 - ((1 - フェニル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 -

10

20

30

40

50

- イル)メトキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
 3 - (((2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 7 - イル)オキシ)メチル) - N - フェニルベンズアミド ;
 3 - (((2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 7 - イル)アミノ) - N - フェニルベンズアミド ;
 2 - (アミノメチル) - 8 - プロモ - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
 2 - (アミノメチル) - 8 - エチニル - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
 2 - (アミノメチル) - 8 - ヒドロキシ - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
 2 - (アミノメチル) - 8 - (プロブ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
 2 - (アミノメチル) - 8 - (ベンジルオキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
 2 - (アミノメチル) - 8 - フェネトキシ - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
 2 - (アミノメチル) - 8 - (2 - フェノキシエトキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
 2 - ((2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 8 - イル)オキシ) - N - フェニルアセトアミド ;
 3 - (((2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 8 - イル)オキシ)メチル) - N - フェニルベンズアミド ;
 2 - (アミノメチル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド ;
 2 - (アミノメチル) - 6 - ((3 S , 4 S) - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
 2 - (アミノメチル) - 6 - ((3 R , 4 R) - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
 2 - (アミノメチル) - 7 - ((4 - (トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
 2 - (アミノメチル) - 7 - ((3 - フェニルプロブ - 2 - イン - 1 - イル)オキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
 2 - (アミノメチル) - 7 - ((4 - メトキシベンジル)オキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
 2 - (アミノメチル) - 7 - (キノリン - 2 - イルメトキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
 2 - (アミノメチル) - 7 - (ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イルメトキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
 2 - (アミノメチル) - 7 - (3 - (トリフルオロメチル)フェノキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
 2 - (アミノメチル) - 7 - フェノキシ - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
 2 - (アミノメチル) - 7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
 2 - (アミノメチル) - 7 - ((1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)アミノ) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;
- あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物。

【 0 0 3 6 】

様々な変数について上に記載された基の任意の組み合わせが本明細書で企図される。明細書全体にわたって、基とその置換基は安定した部分と化合物を提供するために当業者によって選択される。

【 0 0 3 7 】

1つの態様において、本明細書に記載される化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物、および少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物が本明細書に記載される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、静脈内投与、皮下投与、経口投与、吸入、経鼻投与、皮膚投与、または経眼投与による哺乳動物への投与のた

10

20

30

40

50

めに製剤される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は静脈内投与、皮下投与、または経口投与によって哺乳動物への投与のために製剤される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は経口投与によって哺乳動物への投与のために製剤される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、錠剤、丸剤、カプセル、液体、懸濁剤、ゲル、分散剤、溶液、エマルジョン、軟膏、またはローション剤の形態である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、錠剤、丸剤、またはカプセルの形態をしている。

【0038】

別の態様において、リシルオキシダーゼ様2 (LOXL2) 活性の阻害または減少から利益を得ることになる哺乳動物中の疾患または疾病を処置する方法が本明細書に記載され、該方法は、置換または非置換の2 - (アミノメチル) - 4 H - クロメン - 4 - オン化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を、必要としている哺乳動物へ投与する工程を含む。

10

【0039】

いくつかの実施形態において、疾患または疾病は線維症または癌である。

【0040】

いくつかの実施形態において、線維症は肺線維症、肝線維症、腎線維症、心線維症、腹膜線維症、目の線維症、あるいは皮膚の線維症を含む。

【0041】

いくつかの実施形態において、線維症は骨髄線維症である。

【0042】

いくつかの実施形態において、置換または非置換の2 - (アミノメチル) - 4 H - クロメン - 4 - オン化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物は、リシルオキシダーゼ様2 (LOXL2) 阻害剤である。

20

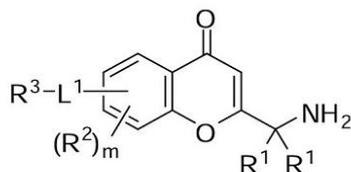
【0043】

いくつかの実施形態において、置換または非置換の2 - (アミノメチル) - 4 H - クロメン - 4 - オン化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物は、式(I)の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【0044】

【化9】

30



式(I)

式中、

R¹ はそれぞれ独立してH、D、またはFであり、

R² はそれぞれ独立して、H、D、ハロゲン、-CN、-OH、C₁-C₆アルキル、-OC₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、-OC₁-C₆フルオロアルキル、C₁-C₆ヘテロアルキル、-SR⁷、-S(=O)R⁶、-S(=O)₂R⁶、-S(=O)₂N(R⁷)₂、-NR⁷S(=O)₂R⁶、-C(=O)R⁶、-OC(=O)R⁶、-CO₂R⁷、-OCO₂R⁶、-N(R⁷)₂、-OC(=O)N(R⁷)₂、-NR⁷C(=O)R⁶、-NR⁷C(=O)OR⁶、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、C₁-C₆ジュウテロアルキル、C₁-C₆ヘテロアルキル、置換または非置換のC₃-C₁₀シクロアルキル、置換または非置換のC₂-C₁₀ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアルケニル、置換または非置換のアルキニル、置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリールであり、

40

mは0、1、または2であり、

50

L^1 は存在せず、 $-X^1-L^2-$ 、 $-L^2-X^1-$ 、置換または非置換の C_1-C_4 アルキレン、置換または非置換の C_3-C_6 シクロアルキレン、置換または非置換の C_2-C_6 ヘテロシクロアルキレン、置換または非置換のフェニレン、あるいは置換または非置換のヘテロアリーレンであり、

X^1 は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NR^4-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)O-$ 、 $-C(=O)NR^4-$ 、 $-OCH_2-C(=O)NR^4-$ 、 $-NR^4C(=O)-CH_2O-$ 、 $-NR^4C(=O)-$ 、 $-OC(=O)NR^4-$ 、 $-NR^4C(=O)O-$ 、 $-NR^4C(=O)NR^4-$ 、 $-NR^4S(=O)_2-$ 、あるいは $-NR^4-$ であり、

L^2 は存在しないか、置換または非置換の C_1-C_4 アルキレンであり、

R^3 は、H、D、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、置換または非置換のアルケニル、置換または非置換のアルキニル、置換または非置換の C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_8 ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリールであり、ここで、 R^3 が置換される場合、 R^3 は1つ以上の R^5 で置換され、

R^4 は、H、置換または非置換の C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、あるいは C_1-C_6 ジュウテロアルキルであり、あるいは、

R^3 と R^4 は、それらが結合する N 原子と一体となって環 A を形成し、ここで、環 A は置換または非置換の N 含有複素環であり、ここで、環 A が置換される場合、環 A は 1 - 3 の R^5 で置換され、

R^5 はそれぞれ独立して、H、D、ハロゲン、CN、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-S(=O)R^6$ 、 $-S(=O)_2R^6$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)_2$ 、 $-NR^7S(=O)_2R^6$ 、 $-C(=O)R^6$ 、 $-OC(=O)R^6$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-OCO_2R^6$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^7)_2$ 、 $-NHC(=O)R^6$ 、 $-NHC(=O)OR^6$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、 C_1-C_6 ジュウテロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_3-C_{10} シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリールであり、あるいは、

同じ炭素原子に結合する2つの R^5 基は、それらが結合する炭素原子と一体となって、置換または非置換の炭素環あるいは置換または非置換の複素環のいずれかを形成し、

R^6 はそれぞれ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、 C_1-C_6 ジュウテロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_3-C_{10} シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、および置換または非置換のヘテロアリールから独立して選択され、

R^7 はそれぞれ、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、 C_1-C_6 ジュウテロアルキル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換または非置換の C_3-C_{10} シクロアルキル、置換または非置換の C_2-C_{10} ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、および置換または非置換のヘテロアリールから独立して選択され、あるいは、同じ N 原子上の2つの R^7 は、それらが結合している N 原子と一体となって、置換または非置換の N 含有複素環を形成する。

【0045】

いくつかの実施形態において、 R^1 はそれぞれ H である。

【0046】

いくつかの実施形態において、化合物は式 (I I) の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩を有する：

【0047】

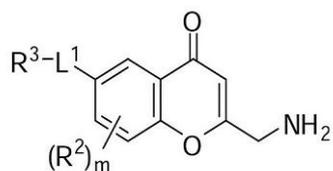
10

20

30

40

【化10】



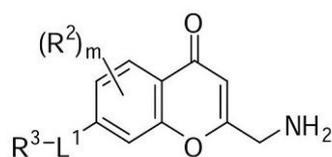
式(II).

【0048】

いくつかの実施形態において、化合物は式(III)の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩を有する：

【0049】

【化11】



式(III).

20

【0050】

いくつかの実施形態において、化合物は式(IV)の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩を有する：

【0051】

【化12】



式(IV).

30

【0052】

いくつかの実施形態において、L¹は存在しないか、-CH₂-、-O-、-CH₂-O-、-O-CH₂-、-C(=O)-、-C(=O)NR⁴-、-NR⁴-、-CH₂-C(=O)-NR⁴、あるいは-C(=O)NR⁴-CH₂-である。

【0053】

いくつかの実施形態において、L¹は-C(=O)NR⁴-、-CH₂-C(=O)NR⁴-、あるいは-C(=O)NR⁴-CH₂-である。

40

【0054】

いくつかの実施形態において、L¹は、存在しないか、置換または非置換のフェニレン、あるいは置換または非置換のヘテロアリーレンである。

【0055】

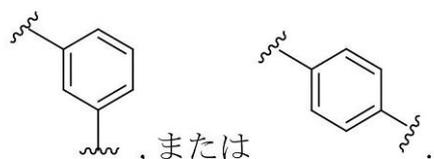
いくつかの実施形態において、L¹は置換または非置換のフェニレンである。

【0056】

いくつかの実施形態において、L¹は以下である。

【0057】

【化 1 3】



【0058】

いくつかの実施形態において、 L^1 は、1 - 4 の N 原子と 0 または 1 つの O または S 原子を含む置換または非置換の単環式 $C_1 - C_5$ ヘテロアリーレン、あるいは 0 - 4 の N 原子と 1 つの O または S 原子を含む置換または非置換の単環式 $C_1 - C_5$ ヘテロアリーレンである、置換または非置換のヘテロアリーレンである。

10

【0059】

いくつかの実施形態において、 L^1 は、置換または非置換のフラニレン、置換または非置換のチエニレン、置換または非置換のピロリレン、置換または非置換のオキサゾリレン、置換または非置換のチアゾリレン、イミダゾリレン、置換または非置換のピラゾリレン、置換または非置換のトリアゾリレン、置換または非置換のテトラゾリレン、置換または非置換のイソオキサゾリレン、置換または非置換のイソチアゾリレン、置換または非置換のオキサジアゾリレン、置換または非置換のチアジアゾリレン、置換または非置換のピリジニレン、置換または非置換のピリミジニレン、置換または非置換のピラジニレン、置換または非置換のピリダジニレン、あるいは置換または非置換のトリアジニレンである置換または非置換のヘテロアリーレンである。

20

【0060】

いくつかの実施形態において、 L^1 は、以下である置換または非置換のヘテロアリーレンである。

【0061】

【 0 0 6 5 】

いくつかの実施形態において、 L^1 は、置換または非置換のシクロプロピレン、置換または非置換のシクロブチレン、置換または非置換のシクロペンチレン、あるいは置換または非置換のシクロヘキシレンである、置換または非置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキレンである。

【 0 0 6 6 】

いくつかの実施形態において、 R^3 は、 H 、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換または非置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、あるいは置換または非置換のヘテロアリールであり、ここで、 R^3 が置換される場合、 R^3 は1つ以上の R^5 で置換され、あるいは、 R^3 と R^4 は、それらが結合する N 原子と一体となって環 A を形成し、ここで、環 A は、置換または非置換の単環式の N 含有複素環、あるいは置換または非置換の二環式の N 含有複素環であり、環 A が置換される場合、環 A は 1 - 3 の R^5 で置換される。

10

【 0 0 6 7 】

いくつかの実施形態において、 L^1 は $-C(=O)NR^4-$ 、 $-CH_2-C(=O)NR^4-$ 、あるいは $-C(=O)NR^4-CH_2-$ であり、 R^3 は、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換または非置換のフェニル、あるいは置換または非置換のヘテロアリールであり、ここで、 R^3 が置換される場合、 R^3 は1つ以上の R^5 で置換され、あるいは、 R^3 と R^4 は、それらが結合する N 原子と一体となって環 A を形成し、ここで、環 A は、置換または非置換の単環式の N 含有複素環、あるいは置換または非置換の二環式の N 含有複素環であり、環 A が置換される場合、環 A は 1 - 3 の R^5 で置換される。

20

【 0 0 6 8 】

いくつかの実施形態において、 R^3 と R^4 は、それらが結合している N 原子と一体となって環 A を形成し、ここで、環 A は置換または非置換のアジリジニル、置換または非置換のアゼチジニル、置換または非置換のピロリジニル、置換または非置換のピロリジノニル、置換または非置換のピペリジニル、置換または非置換のモルホリニル、置換または非置換のチオモルホリニル、置換または非置換のピペラジニル、置換または非置換のインドリニル、置換または非置換のインドリノニル、置換または非置換の 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニル、置換または非置換の 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリニル、置換または非置換の 3, 4 - ジヒドロ - 2 (1H) - キノリノニルであり、環 A が置換される場合、環 B は 1 - 3 の R^5 で置換される。

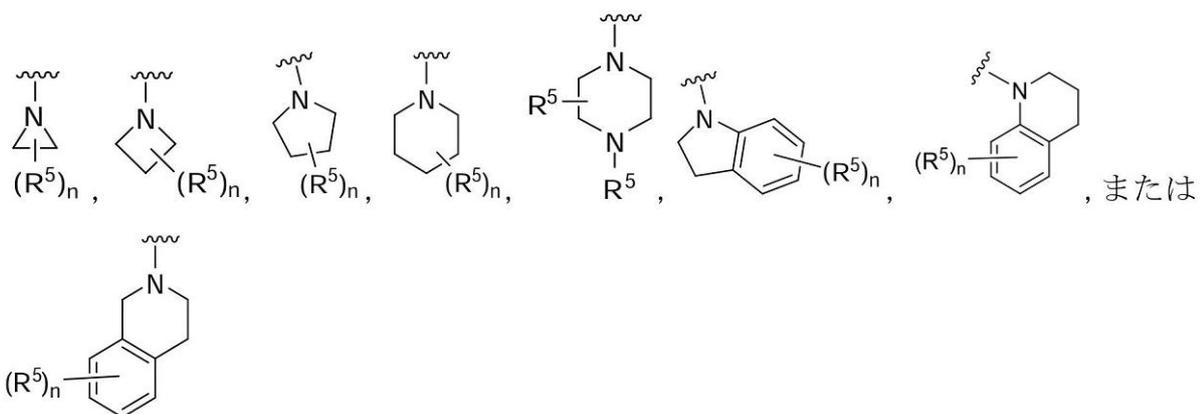
30

【 0 0 6 9 】

いくつかの実施形態において、 R^3 と R^4 は、それらが結合する N 原子と一体となって以下を形成し、

【 0 0 7 0 】

【 化 1 6 】



40

n は 0、1、または 2 である。

【 0 0 7 1 】

50

いくつかの実施形態において、 R^3 は、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換または非置換のフェニル、あるいは置換または非置換の単環式のヘテロアリアルであり、ここで、 R^3 が置換される場合、 R^3 は1つあるいは2つの R^5 で置換される。

【0072】

いくつかの実施形態において、化合物は、静脈内投与、皮下投与、経口投与、吸入、経鼻投与、経皮投与、あるいは眼の投与によって哺乳動物に投与される。

【0073】

1つの態様では、本明細書では、治療上有効な量の本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、または溶媒和物を、それを必要としている哺乳動物に投与する工程を含む、本明細書に記載される疾患または疾病の任意の1つを処置するまたは予防する方法が記載されている。

10

【0074】

1つの態様では、本明細書では、治療上有効な量の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは溶媒和物を、それを必要としている哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物の線維症の処置または予防のための方法が記載されている。他の実施形態では、線維症は $LOXL2$ 阻害剤を用いる処置に適している。いくつかの実施形態では、線維症は肺線維症である。いくつかの実施形態では、方法は、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物に加えて、哺乳動物に第2の治療剤を投与する工程をさらに含む。

【0075】

20

前述の態様のいずれかにおいて、有効な量の本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩が：(a) 哺乳動物に全身に投与され、および/または、(b) 哺乳動物に経口で投与され、および/または、(c) 哺乳動物に静脈内投与され、および/または、(d) 吸入によって投与され、および/または、(e) 経鼻投与によって投与され、あるいは、および/または、(f) 哺乳動物へ注入によって投与され、および/または、(g) 哺乳動物に局所的に投与され、および/または、(h) 点眼によって投与され、および/または、(i) 哺乳動物に直腸で投与され、および/または、(j) 哺乳動物に非全身的に、または局所的に投与される、さらなる実施形態がある。

【0076】

前述の態様のいずれかにおいて、有効な量の化合物の単回投与を含むさらなる実施形態は、化合物が哺乳動物へ一日に一度投与されるか、または化合物が1日のスパンにわたって哺乳動物に複数回投与されるさらなる実施形態を含んでいる。いくつかの実施形態では、化合物は連続的な投薬スケジュールで投与される。いくつかの実施形態では、化合物は連続的な毎日の投薬スケジュールで投与される。

30

【0077】

疾患または疾病の処置に関する前述の態様のいずれかにおいて、本明細書に記載される式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の投与に加えて、少なくとも1つの追加の薬剤の投与を含む、さらなる実施形態がある。様々な実施形態では、それぞれの薬剤は同時を含む任意の順に投与される。

【0078】

40

本明細書に開示された実施形態のいずれかにおいて、哺乳動物はヒトである。

【0079】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物はヒトに投与される。

【0080】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は経口で投与される。

【0081】

包装材料と、包装材料内に本明細書に記載される化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩と、化合物または組成物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に活性な代謝物、薬学的に許容可能なプロドラッグ、あるいは薬学的に許容可能な溶媒和物が $LOXL2$ の活性を阻害するために、あるいは $LOXL2$ 活性の阻害または減少から利益を得る

50

ことになる疾患または疾病の1つ以上の症状の処置、予防、あるいは改善のために使用されることを示すラベルとを含む製品が提供される。

【0082】

本明細書に記載される化合物、方法、および組成物の他の目標、特徴、および利点は、以下の詳細な記載から明らかとなる。しかしながら、本開示の精神と範囲内の様々な変化と修飾が詳細な記載から当業者に明らかとなるため、詳細な記載と特定の実施例は特定の実施形態を示しつつも一例として与えられるものに過ぎないことが理解されよう。

【発明を実施するための形態】

【0083】

リシルオキシダーゼ様2 (LOXL2) はリシルオキシダーゼ (LOX) ファミリーのメンバーであり、これはCu²⁺とリジンチロシルキノン (tyrosylquinone) (LTQ) 依存性のアミノキシターゼを含む。このファミリーは5つの遺伝子を含む: lox (LOX)、lox11 (リシルオキシダーゼ様1、LOXL1)、lox12 (LOXL2)、lox13 (リシルオキシダーゼ様3、LOXL3)、およびlox14 (リシルオキシダーゼ様4、LOXL4)。LOXファミリーは、コラーゲンとエラスチン中のリジンとヒドロキシリシンの - アミノ基の酸化脱アミノを触媒して、これらの分子の架橋を促すことで知られている。コラーゲンとエラスチンの架橋は細胞間マトリックスの抗張力の維持にとって必要不可欠である。

10

【0084】

LOXL² は細胞間マトリックスのリモデリングにおけるその役割に加えて細胞内機能を有することが実証されている。LOXL² は、上皮間葉転換 (EMT) トランスデューサー (Snail1) の安定性と機能的な活性を促進することにより、Snail1を正に調節する。LOXL² は、接着斑キナーゼ (FAK) シグナル伝達経路の活性化に正に寄与し、接着斑複合体の組織化に関与する。LOXL2 遺伝子のサイレンシングにより上皮細胞極性が再獲得され、乳腺細胞株の移動および侵襲能力が減少する。細胞接着と細胞極性の調節は細胞内のLOXL2によって媒介することが報告されている。LOXL² は、Snail1 依存性のメカニズムとSnail1から独立したメカニズムによって、密着結合と細胞極性の遺伝子と同様に、転写的にE-カドヘリンを抑制する。LOXL² は最近では染色質に関連付けられると説明されており、LOXL2の触媒性ドメインに依存する機能であるヒストンH2脱アミノに関与することが報告されている。

20

30

【0085】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示された方法は細胞内のLOXL2を阻害する方法である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示された方法は細胞外の(分泌された)LOXL2を阻害する方法である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示された方法は細胞外および細胞内のLOXL2を阻害する方法である。

【0086】

線維症

LOXL² は、線維形成プロセスに関与することが示されている。線維形成プロセスは、コラーゲンのような細胞外マトリックス成分の過剰な沈着を含み、これは、不完全な臓器機能と臓器不全をもたらす身体的、生化学的、および生体力学的なマトリックス特性を変える。組織線維症も細胞形質転換と転移を直接的に促すことによって癌の進行に関与している。腫瘍は一般に正常組織より堅く、腫瘍の硬さは腫瘍の転移に影響を及ぼす。

40

【0087】

過剰なLOXL2酵素活性は腫瘍の硬さの増大に関与している。高いLOXL² は、ウィルソン病や原発性胆汁性肝硬変に苦しむ患者の肝臓由来の線維症の病変にも関与している。さらに、LOXL2に特異的なモノクローナル抗体AB0023の投与は、線維症のモデルにおいて疾患を減少させるのに効果的であった。AB0023は成長因子および架橋コラーゲンマトリックスとTGFベータのシグナル伝達の産生を阻害することが示された。

【0088】

50

いくつかの実施形態において、本明細書で開示された化合物で線維症を処置する方法で本明細書において開示される。

【0089】

「線維症」は、本明細書で使用されるように、外傷、炎症、組織修復、免疫反応、細胞過形成、および腫瘍形成後に生じる細胞間マトリックス成分の蓄積を指す。

【0090】

いくつかの実施形態において、線維症を減少させるかまたは阻害するのに十分な量の、本明細書に開示される化合物に線維症の細胞または組織を接触させる工程を含む、組織中の線維症を減少させる方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態では、線維症は線維性疾患を含む。

10

【0091】

いくつかの実施形態では、線維症は肺線維症、肝線維症、腎線維症、心線維症、腹膜線維症、目の線維症、または皮膚の線維症を含む。いくつかの実施形態では、線維症は肺線維症を含む。いくつかの実施形態では、線維症は肝線維症を含む。いくつかの実施形態では、線維症は腎線維症を含む。いくつかの実施形態では、線維症は心線維症を含む。いくつかの実施形態では、線維症は腹膜線維症を含む。いくつかの実施形態では、線維症は目の線維症を含む。いくつかの実施形態では、線維症は皮膚の線維症を含む。

【0092】

いくつかの実施形態では、線維症を減らすこと、または線維性の疾患の処置は、以下の1つ以上を減少させるか阻害することを含んでいる：細胞外マトリックスタンパク質の形成または沈着；前線維症性の細胞タイプの数（例えば、線維芽細胞または免疫細胞の数）；線維症の病変内の細胞のコラーゲンまたはヒドロキシプロリンの含有物；線維形成タンパク質の発現または活性；あるいは、炎症反応に関連する線維症の減少を含む。

20

【0093】

いくつかの実施形態では、線維症の疾患は肺の線維症の疾患である。

【0094】

いくつかの実施形態では、線維症の疾患は肝臓の線維症の疾患である。

【0095】

いくつかの実施形態では、線維症の疾患は心臓の線維症の疾患である。

【0096】

いくつかの実施形態では、線維症の疾患は腎臓の線維症の疾患である。

30

【0097】

いくつかの実施形態では、線維症の疾患は皮膚の線維症の疾患である。

【0098】

いくつかの実施形態では、線維症の疾患は目の線維症の疾患である。

【0099】

いくつかの実施形態では、線維症の疾患は胃腸管の線維症の疾患である。

【0100】

いくつかの実施形態では、線維症の疾患は骨髄の線維症の疾患である。

【0101】

いくつかの実施形態では、線維症の疾患は特発性である。いくつかの実施形態では、線維性の疾患は、疾患（例えば、感染症、炎症性疾患、自己免疫疾患、悪性または癌の疾患、および/または、結合性疾患）；毒素；発作（例えば環境ハザード（例えばアスベスト、炭塵、多環式芳香族炭化水素）、たばこの煙、創傷）；医学的処置（例えば、外科的切開、化学療法、または放射線）、あるいはこれらの組み合わせに関連付けられる（例えば、これらに続発する）。

40

【0102】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるLOXL2阻害剤、またはその薬学的に許容可能な塩を、それを必要としている哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物の線維症の処置または予防のための方法が本明細書で開示される。

50

【0103】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるLOXL2阻害剤、またはその薬学的に許容可能な塩を、それを必要としている哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物の肺機能を改善する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態では、哺乳動物は肺線維症を患っていると診断された。

【0104】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるLOXL2阻害剤、またはその薬学的に許容可能な塩を、それを必要としている哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物の特発性肺線維症を処置する方法が本明細書で開示される。

【0105】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるLOXL2阻害剤、またはその薬学的に許容可能な塩を、それを必要としている哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物の組織中の細胞、フィブロネクチン、コラーゲン、または増大した線維芽細胞動員の異常な蓄積または活性化を制御する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態では、組織中の細胞、フィブロネクチン、コラーゲン、または増大した線維芽細胞動員の異常な蓄積または活性化は、線維症を生じさせる。

10

【0106】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるLOXL2阻害剤、またはその薬学的に許容可能な塩を、それを必要としている哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物中の強皮症の処置または予防のための方法が本明細書で開示される。

20

【0107】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるLOXL2阻害剤、またはその薬学的に許容可能な塩を、それを必要としている哺乳動物に投与する工程を含む、含む哺乳動物における望ましくないまたは異常な皮膚の肥厚を減らす方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態では、皮膚の肥厚は強皮症に関連付けられる。

【0108】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるLOXL2阻害剤、またはその薬学的に許容可能な塩を、それを必要としている哺乳動物に投与する工程を含む、哺乳動物の組織中の細胞、フィブロネクチン、コラーゲン、または増大した線維芽細胞動員の異常な蓄積または活性化を制御する方法である。いくつかの実施形態では、真皮組織中の細胞、フィブロネクチン、コラーゲンあるいは増大した線維芽細胞動員の異常な蓄積または活性化は、線維症を生じさせる。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるLOXL2阻害剤、またはその薬学的に許容可能な塩を、それを必要としている哺乳動物に投与する工程を含む、線維症を患う哺乳動物の組織中のヒドロキシプロリン含有物を減少させる方法が本明細書に記載される。

30

【0109】

癌

LOXL²は、癌細胞の増殖、接着、運動、および浸潤に関連してシグナル伝達に関与することが示されている。具体的には、LOXL²は、腫瘍浸潤を促すために細胞の上皮間葉転換(EMT)を引き起こす。LOXL²はさらに腫瘍細胞の浸潤を増強する低酸素性の腫瘍環境下でアップレギュレートされる。LOXL²は低酸素性の腫瘍環境下で血管新生を促すことが示されている。

40

【0110】

LOXL2発現の増加は、結腸、食道腫瘍、口の扁平上皮細胞癌、喉頭の扁平上皮細胞癌、および頭頸部扁平上皮癌を抱える患者の予後不良に関与している。LOXL²は乳癌、結腸癌、胃癌、頭頸部癌、肺癌、および黒色腫に関与すると提唱されている。

【0111】

いくつかの実施形態において、本明細書で開示される化合物を用いて癌を処置する方法が本明細書で開示される。

【0112】

50

用語「癌」は、本明細書で使用されるように、制御できない方法で増殖する、例によっては、転移する（拡散する）傾向のある細胞の成長異常を指す。癌のタイプとしては、限定されないが、固形腫瘍（膀胱腫瘍、腸腫瘍、脳腫瘍、乳腫瘍、子宮内膜腫瘍、心臓腫瘍、腎臓腫瘍、肺腫瘍、肝臓腫瘍、子宮腫瘍、リンパ組織腫瘍（リンパ腫）、卵巣腫瘍、膵臓腫瘍、または他の内分泌器官（甲状腺）腫瘍、前立腺腫瘍、皮膚腫瘍（黒色腫または基底細胞癌）、または転移のあるまたは転移のない疾患の任意の段階の血液の腫瘍（白血病とリンパ腫など）が挙げられる。

【0113】

化合物

その薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、活性代謝物、および薬学的に許容可能な溶媒和物を含む、本明細書に記載される化合物は、LOXL2阻害剤である。

10

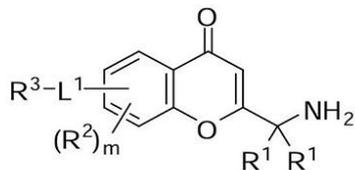
【0114】

1つの態様において、本明細書に記載される化合物は、必要としている哺乳動物に対する置換または非置換の2-(アミノメチル)-4H-クロメン-4-オン化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物である。いくつかの実施形態において、置換または非置換の2-(アミノメチル)-4H-クロメン-4-オン化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物は、式(I)の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を有し、

【0115】

【化17】

20



式(I)

式中、

R¹ はそれぞれ独立してH、D、またはFであり、

R² はそれぞれ独立して、H、D、ハロゲン、-CN、-OH、C₁-C₆アルキル、-OC₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、-OC₁-C₆フルオロアルキル、C₁-C₆ヘテロアルキル、-SR⁵、-S(=O)R⁴、-S(=O)₂R⁴、-S(=O)₂N(R⁵)₂、-NR₂S(=O)₂R⁴、-C(=O)R⁴、-OC(=O)R⁴、-CO₂R⁵、-OCO₂R⁴、-N(R⁵)₂、-OC(=O)N(R⁵)₂、-NR₂C(=O)R⁴、-NR₂C(=O)OR⁴、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、C₁-C₆ジュウテロアルキル、C₁-C₆ヘテロアルキル、置換または非置換のC₃-C₁₀シクロアルキル、置換または非置換のC₂-C₁₀ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアルケニル、置換または非置換のアルキニル、置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリールであり、

30

mは0、1、または2であり、

40

L¹ は存在せず、-X¹-L²-、-L²-X¹-、置換または非置換のC₁-C₄アルキレン、置換または非置換のC₃-C₆シクロアルキレン、置換または非置換のC₂-C₆ヘテロシクロアルキレン、置換または非置換のフェニレン、あるいは置換または非置換のヘテロアリーレンであり、

X¹ は-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-S(=O)₂NR⁴-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-OC(=O)O-、-C(=O)NR⁴-、-NR⁴C(=O)-、-OC(=O)NR⁴-、-NR⁴C(=O)O-、-NR⁴C(=O)NR⁴-、-NR⁴S(=O)₂-、あるいは-NR⁴-であり、

L² は存在しないか、置換または非置換のC₁-C₄アルキレンであり、

50

R³ は、H、置換または非置換の C₁ - C₆ アルキル、置換または非置換のアルケニル、置換または非置換のアルキニル、置換または非置換の C₁ - C₆ ヘテロアルキル、置換または非置換の C₃ - C₈ シクロアルキル、置換または非置換の C₂ - C₈ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリールであり、ここで、R³ が置換される場合、R³ は1つ以上の R⁵ で置換され、

R⁴ は、H、置換または非置換の C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ フルオロアルキル、あるいは C₁ - C₆ ジュウテロアルキルであり、あるいは、

R³ と R⁴ は、それらが結合する N 原子と一体となって環 A を形成し、ここで、環 A は置換または非置換の N 含有複素環であり、ここで、環 A が置換される場合、環 A は 1 - 3 の R⁵ で置換され、

R⁵ はそれぞれ独立して、H、D、ハロゲン、CN、-OR⁷、-SR⁷、-S(=O)₂R⁶、-S(=O)₂N(R⁷)₂、-NR⁷S(=O)₂R⁶、-C(=O)R⁶、-OC(=O)R⁶、-CO₂R⁷、-OCO₂R⁶、-N(R⁷)₂、-OC(=O)N(R⁷)₂、-NHC(=O)R⁶、-NHC(=O)OR⁶、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ フルオロアルキル、C₁ - C₆ ジュウテロアルキル、C₁ - C₆ ヘテロアルキル、置換または非置換の C₃ - C₁₀ シクロアルキル、置換または非置換の C₂ - C₁₀ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリールであり、あるいは、

同じ炭素原子に結合する2つの R⁵ 基は、それらが結合する炭素原子と一体となって、置換または非置換の炭素環あるいは置換または非置換の複素環のいずれかを形成し、

R⁶ はそれぞれ、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ フルオロアルキル、C₁ - C₆ ジュウテロアルキル、C₁ - C₆ ヘテロアルキル、置換または非置換の C₃ - C₁₀ シクロアルキル、置換または非置換の C₂ - C₁₀ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、および置換または非置換のヘテロアリールから独立して選択され、

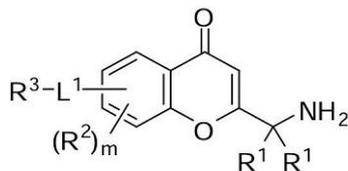
R⁷ はそれぞれ、H、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ フルオロアルキル、C₁ - C₆ ジュウテロアルキル、C₁ - C₆ ヘテロアルキル、置換または非置換の C₃ - C₁₀ シクロアルキル、置換または非置換の C₂ - C₁₀ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、および置換または非置換のヘテロアリールから独立して選択され、あるいは、同じ N 原子上の2つの R⁷ は、それらが結合している N 原子と一体となって、置換または非置換の N 含有複素環を形成する。

【0116】

1つの態様において、式(I)の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物が本明細書に記載され、

【0117】

【化18】



式(I)

式中、

R¹ はそれぞれ独立して H、D、または F であり、

R² はそれぞれ、独立して H、D、ハロゲン、-CN、-OH、C₁ - C₆ アルキル、-OC₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ フルオロアルキル、-OC₁ - C₆ フルオロアルキル、あるいは C₁ - C₆ ヘテロアルキルであり、

m は 0、1、または 2 であり、

L¹ は、-X¹-L²-、-L²-X¹-、置換または非置換の C₂ - C₆ アルケニル、置換または非置換の C₂ - C₆ アルキニル、置換または非置換の C₂ - C₆ ヘテロシクロ

10

20

30

40

50

アルキレン、置換または非置換のフェニレン、あるいは置換または非置換のヘテロアリーレンであり、

X^1 は $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NR^4-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)O-$ 、 $-C(=O)NR^4-$ 、 $-OCH_2C(=O)NR^4-$ 、 $-NR^4C(=O)-$ 、 $-OC(=O)NR^4-$ 、 $-NR^4C(=O)O-$ 、 $-NR^4C(=O)NR^4-$ 、 $-NR^4S(=O)_2-$ 、あるいは $-NR^4-$ であり、

L^2 は存在しないか、置換または非置換の $C_1 - C_4$ アルキレンであり、

R^3 は、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換または非置換の $C_2 - C_6$ アルケニル、置換または非置換の $C_2 - C_6$ アルキニル、置換または非置換の $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリールであり、ここで、 R^3 が置換される場合、 R^3 は 1 つ以上の R^5 で置換され、あるいは、

$-L^1 - R^3$ は、置換または非置換の $C_2 - C_6$ アルケニル、置換または非置換の $C_2 - C_6$ アルキニル、置換または非置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキレン、 $-O-$ (置換または非置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキレン)、置換または非置換のベンジル、 $-O-$ (置換または非置換のベンジル)、置換または非置換の $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $-O-$ (置換または非置換の $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル)、置換されたアリール、 $-O-$ (置換または非置換のアリール)、置換または非置換のヘテロアリール、あるいは $-O-$ (置換または非置換のヘテロアリール) であり、ここで、 $-L^1 - R^3$ が置換される場合、 $-L^1 - R^3$ は 1 つ以上の R^5 で置換され、

R^4 は、H、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、あるいは $C_1 - C_6$ ジュウテロアルキルであり、あるいは、

R^3 と R^4 は、それらが結合する N 原子と一体となって環 A を形成し、ここで、環 A は置換または非置換の N 含有複素環であり、ここで、環 A が置換される場合、環 A は 1 - 3 の R^5 で置換され、

R^5 はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、CN、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-S(=O)R^6$ 、 $-S(=O)_2R^6$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)_2$ 、 $-NR^7S(=O)_2R^6$ 、 $-C(=O)R^6$ 、 $-OC(=O)R^6$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-OCO_2R^6$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^7)_2$ 、 $-NHC(=O)R^6$ 、 $-NHC(=O)OR^6$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリールであり、あるいは、

同じ炭素原子に結合する 2 つの R^5 基は、それらが結合する炭素原子と一体となって、置換または非置換の炭素環あるいは置換または非置換の複素環のいずれかを形成し、

R^6 はそれぞれ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、および置換または非置換のヘテロアリールから独立して選択され、

R^7 はそれぞれ、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、および置換または非置換のヘテロアリールから独立して選択され、あるいは、同じ N 原子上の 2 つの R^7 は、それらが結合している N 原子と一体となって、置換または非置換の N 含有複素環を形成する。

【0118】

任意のあるいはすべての実施形態について、置換基は列挙された代替物の部分集合の中から選択される。例えば、いくつかの実施形態では、 R^1 はそれぞれ独立して H、D、ま

10

20

30

40

50

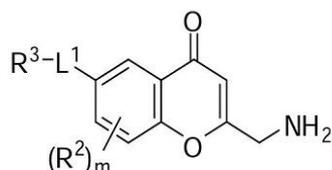
たはFである。他の実施形態では、 R^1 はそれぞれ独立してHまたはDである。他のいくつかの実施形態では、 R^1 はそれぞれHである。

【0119】

いくつかの実施形態において、化合物は式(II)の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【0120】

【化19】



式(II).

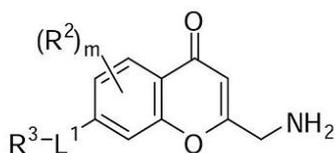
10

【0121】

いくつかの実施形態において、化合物は式(III)の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【0122】

【化20】



式(III).

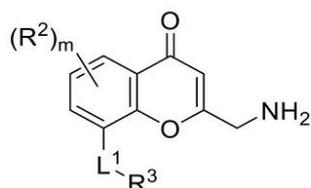
20

【0123】

いくつかの実施形態において、化合物は式(IV)の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【0124】

【化21】



式(IV).

30

【0125】

いくつかの実施形態において、 L^1 は $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^4-$ 、 $-NR^4-$ 、 $-CH_2-C(=O)NR^4-$ 、あるいは $-C(=O)NR^4-CH_2-$ である。

【0126】

いくつかの実施形態において、 L^1 は $-C(=O)NR^4-$ 、 $-CH_2-C(=O)NR^4-$ 、あるいは $-C(=O)NR^4-CH_2-$ である。

【0127】

いくつかの実施形態において、 L^1 は置換または非置換のフェニレン、あるいは置換または非置換のヘテロアリーレンである。

【0128】

いくつかの実施形態において、 L^1 は置換または非置換のフェニレンである。

40

50

【 0 1 2 9 】

いくつかの実施形態において、 L^1 は

【 0 1 3 0 】

【 化 2 2 】



である。

10

【 0 1 3 1 】

いくつかの実施形態において、 L^1 は、1 - 4 の N 原子と 0 または 1 つの O または S 原子を含む置換または非置換の単環式 $C_1 - C_5$ ヘテロアリーレン、あるいは 0 - 4 の N 原子と 1 つの O または S 原子を含む置換または非置換の単環式 $C_1 - C_5$ ヘテロアリーレンである、置換または非置換のヘテロアリーレンである。

【 0 1 3 2 】

いくつかの実施形態において、 L^1 は、置換または非置換のフラニレン、置換または非置換のチエニレン、置換または非置換のピロリレン、置換または非置換のオキサゾリレン、置換または非置換のチアゾリレン、イミダゾリレン、置換または非置換のピラゾリレン、置換または非置換のトリアゾリレン、置換または非置換のテトラゾリレン、置換または非置換のイソオキサゾリレン、置換または非置換のイソチアゾリレン、置換または非置換のオキサジアゾリレン、置換または非置換のチアジアゾリレン、置換または非置換のピリジニレン、置換または非置換のピリミジニレン、置換または非置換のピラジニレン、置換または非置換のピリダジニレン、あるいは置換または非置換のトリアジニレンである置換または非置換のヘテロアリーレンである。

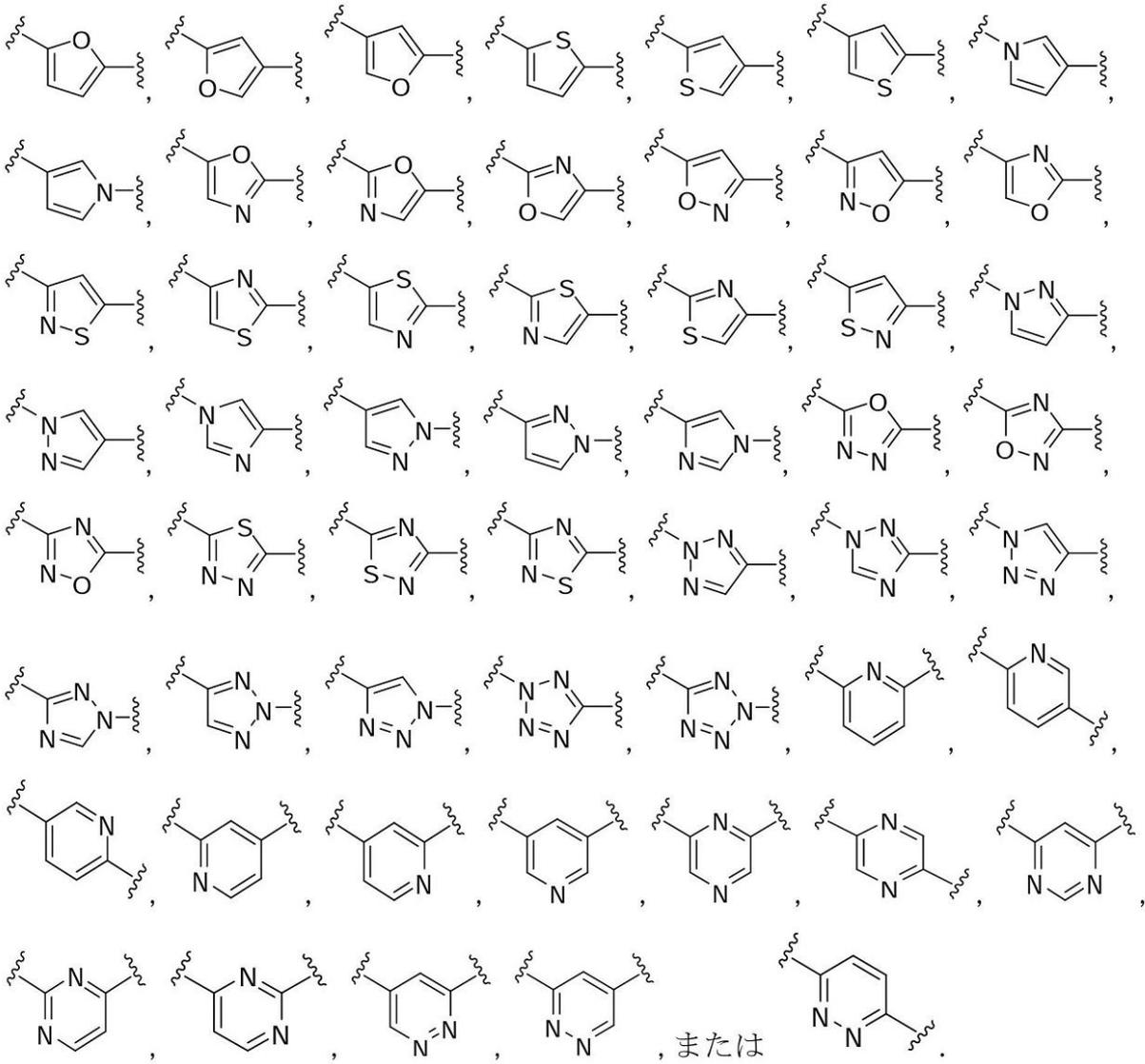
20

【 0 1 3 3 】

いくつかの実施形態において、 L^1 は、以下である置換または非置換のヘテロアリーレンである。

【 0 1 3 4 】

【化 2 3】

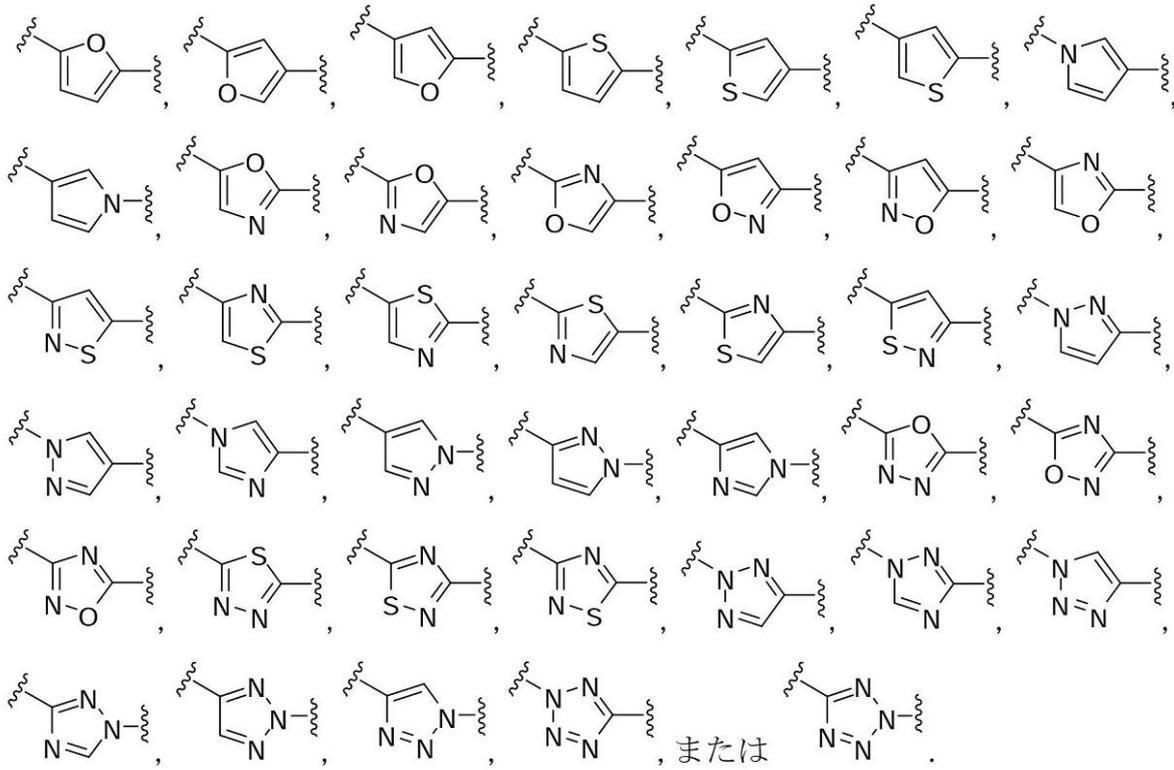


【0135】

いくつかの実施形態において、 L^1 は、以下である置換または非置換のヘテロアリーレンである。

【0136】

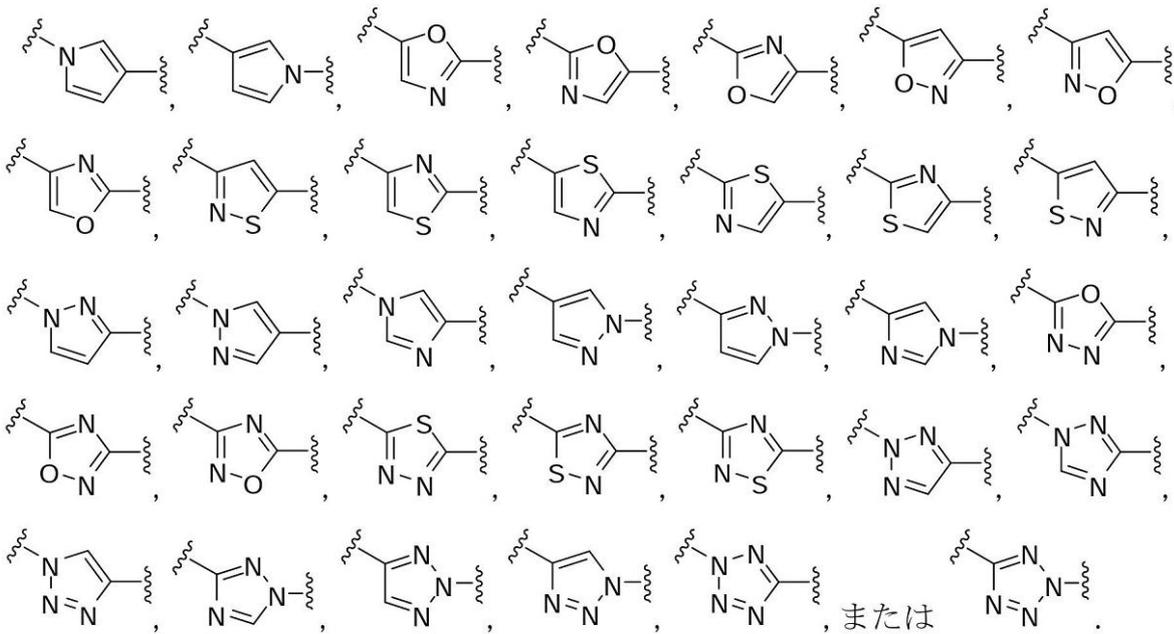
【化24】



いくつかの実施形態において、 L^1 は、以下である置換または非置換のヘテロアリーレンである。

【0137】

【化25】

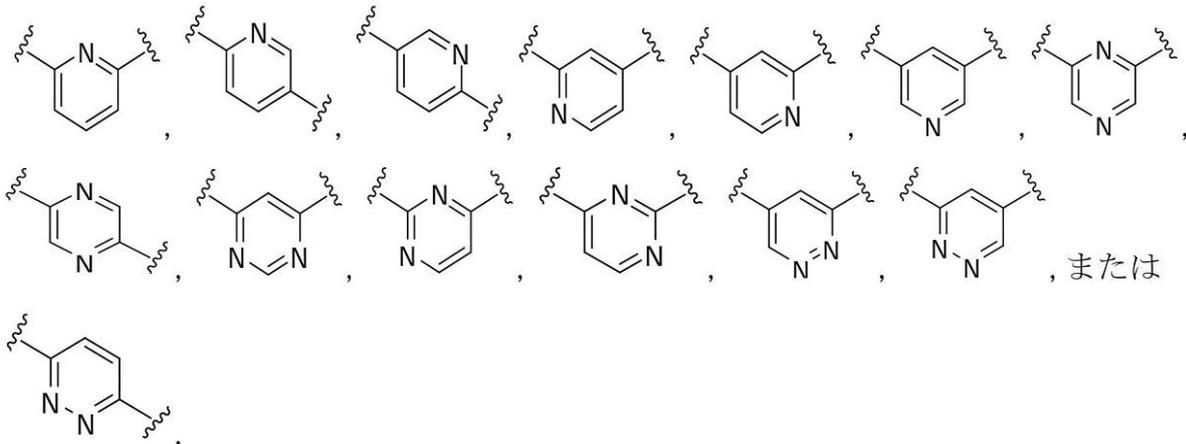


【0138】

いくつかの実施形態において、 L^1 は、以下である置換または非置換のヘテロアリーレンである。

【0139】

【化 2 6】



10

【0140】

いくつかの実施形態において、 L^1 は、置換または非置換のピロリジノニル、置換または非置換のオキサゾリジノニル、置換または非置換のピペリジニル、置換または非置換のモルホリニル、置換または非置換のチオモルホリニル、置換または非置換のピペラジニル、置換または非置換のアジリジニル、置換または非置換のアゼチジニル、置換または非置換のオキセタニル、置換または非置換のチエタニル、置換または非置換のホモピペリジニル、置換または非置換のオキセパニル、置換または非置換のチエパニル、置換または非置換のオキサゼピニル、置換または非置換のジアゼピニル、置換または非置換のチアゼピニル、あるいは置換または非置換の、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニルである、置換または非置換の $C_2 - C_6$ ヘテロシクロアルキレンである。

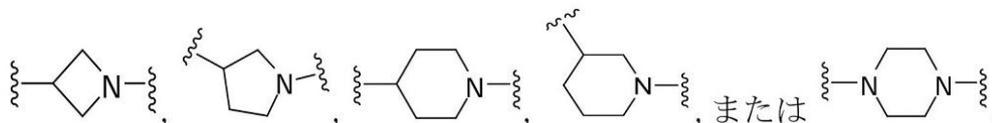
20

【0141】

いくつかの実施形態において、 L^1 は、以下である置換または非置換の $C_2 - C_6$ ヘテロシクロアルキレンである。

【0142】

【化 2 7】



30

【0143】

いくつかの実施形態において、 L^1 は、置換または非置換のシクロプロピレン、置換または非置換のシクロブチレン、置換または非置換のシクロペンチレン、あるいは置換または非置換のシクロヘキシレンである、置換または非置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキレンである。

【0144】

いくつかの実施形態において、 R^3 は、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換または非置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、あるいは置換または非置換のヘテロアリアルであり、ここで、 R^3 が置換される場合、 R^3 は1つ以上の R^5 で置換され、あるいは、 R^3 と R^4 は、それらが結合するN原子と一体となって環Aを形成し、ここで、環Aは、置換または非置換の単環式のN含有複素環、あるいは置換または非置換の二環式のN含有複素環であり、環Aが置換される場合、環Aは1 - 3の R^5 で置換される。

40

【0145】

いくつかの実施形態において、 $-L^1 - R^3$ は、置換または非置換のベンジル、 $-O-$ (置換または非置換のベンジル)、置換されたフェニル、 $-O-$ (置換または非置換のフ

50

フェニル)であり、ここで、 $-L^1 - R^3$ が置換される場合、 $-L^1 - R^3$ は1つ以上の R^5 で置換される。

【0146】

いくつかの実施形態において、 $-L^1 - R^3$ は置換されたフェニルであり、ここで、 $-L^1 - R^3$ が置換される場合、 $-L^1 - R^3$ は1つ以上の R^5 で置換される。

【0147】

いくつかの実施形態において、 $-L^1 - R^3$ は、置換または非置換のシクロプロピレン、置換または非置換のシクロブチレン、置換または非置換のシクロペンチレン、置換または非置換のシクロヘキシレンである、置換または非置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキレンである。

10

【0148】

いくつかの実施形態において、 $-L^1 - R^3$ は、1 - 4のN原子と0または1つのOまたはS原子を含む置換または非置換の単環式 $C_1 - C_5$ ヘテロアリーレン、あるいは0 - 4のN原子と1つのOまたはS原子を含む置換または非置換の単環式 $C_1 - C_5$ ヘテロアリーレンである、置換または非置換のヘテロアリーレンであり、ここで、 $-L^1 - R^3$ が置換される場合、 $-L^1 - R^3$ は1つ以上の R^5 で置換される。

【0149】

いくつかの実施形態において、 $-L^1 - R^3$ は、置換または非置換のフラニレン、置換または非置換のチエニレン、置換または非置換のピロリレン、置換または非置換のオキサゾリレン、置換または非置換のチアゾリレン、イミダゾリレン、置換または非置換のピラゾリレン、置換または非置換のトリアゾリレン、置換または非置換のテトラゾリレン、置換または非置換のイソオキサゾリレン、置換または非置換のイソチアゾリレン、置換または非置換のオキサジアゾリレン、置換または非置換のチアジアゾリレン、置換または非置換のピリジニレン、置換または非置換のピリミジニレン、置換または非置換のピラジニレン、置換または非置換のピリダジニレン、あるいは置換または非置換のトリアジニレンである、置換または非置換のヘテロアリーレンであり、ここで、 $-L^1 - R^3$ が置換される場合、 $-L^1 - R^3$ は1つ以上の R^5 で置換される。

20

【0150】

いくつかの実施形態において、 L^1 は $-X^1 - L^2 -$ 、 $-L^2 - X^1 -$ 、置換または非置換の $C_2 - C_6$ アルケニル、置換または非置換の $C_2 - C_6$ アルキニル、置換または非置換の $C_2 - C_6$ ヘテロシクロアルキレン、置換または非置換のフェニレン、あるいは置換または非置換のヘテロアリーレンであり、 X^1 は $-C(=O)NR^4 -$ 、 $-OCH_2 - C(=O)NR^4 -$ 、 $-NR^4C(=O) - CH_2O -$ 、 $-NR^4C(=O) -$ 、あるいは $-NR^4 -$ であり、 R^3 は、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換または非置換の $C_2 - C_6$ アルケニル、置換または非置換の $C_2 - C_6$ アルキニル、置換または非置換の $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリールであり、ここで、 R^3 が置換される場合、 R^3 は1つ以上の R^5 で置換され、あるいは、 $-L^1 - R^3$ はD、 $-O -$ (置換または非置換の $C_3 - C_6$ アルキル)、置換または非置換の $C_2 - C_6$ アルケニル、 $-O -$ (置換または非置換の $C_2 - C_6$ アルケニル)、置換または非置換の $C_2 - C_6$ アルキニル、 $-O -$ (置換または非置換の $C_2 - C_6$ アルキニル)、 $-O - (C_1 - C_2$ アルキレン) $-CN$ 、 $-O - (C_1 - C_2$ アルキレン) $-OR^7$ 、 $-O - (C_1 - C_2$ アルキレン) $-CO_2R^7$ 、 $-O - (C_1 - C_2$ アルキレン) $-N(R^7)_2$ 、 $-O - (C_1 - C_2$ アルキレン) $-C(=O)N(R^7)_2$ 、置換または非置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $-O -$ (置換または非置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキル)、置換または非置換のベンジル、 $-O -$ (置換または非置換のベンジル)、置換または非置換の $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $-O -$ (置換または非置換の $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル)、 $-O - (C_1 - C_2$ アルキレン) $-$ (置換または非置換の $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル)、置換されたアリール、 $-O -$ (置換または非置換のアリール)、 $-O - (C_1 - C_2$ アルキレン) $-$ 置換また

30

40

50

は非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、あるいは - O - (置換または非置換のヘテロアリール)、あるいは - O - (C₁ - C₂アルキレン) - (置換または非置換のヘテロアリール)であり、ここで、- L¹ - R³が置換される場合、- L¹ - R³は1つ以上のR⁵で置換される。

【0151】

いくつかの実施形態において、L¹は - X¹ - L² - あるいは - L² - X¹ - であり、X¹は - C(=O)NR⁴ - 、 - OCH₂ - C(=O)NR⁴ - 、 - NR⁴C(=O) - CH₂O - 、 - NR⁴C(=O) - 、あるいは - NR⁴ - であり、R³は、置換または非置換のC₁ - C₆アルキル、置換または非置換のC₂ - C₆アルケニル、置換または非置換のC₂ - C₆アルキニル、置換または非置換のC₁ - C₆ヘテロアルキル、置換または非置換のC₃ - C₈シクロアルキル、置換または非置換のC₂ - C₈ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリールであり、ここで、R³が置換される場合、R³は1つ以上のR⁵で置換され、あるいは、- L¹ - R³はD、- O - (置換または非置換のC₃ - C₆アルキル)、置換または非置換のC₂ - C₆アルケニル、- O - (置換または非置換のC₂ - C₆アルケニル)、置換または非置換のC₂ - C₆アルキニル、- O - (置換または非置換のC₂ - C₆アルキニル)、- O - (C₁ - C₂アルキレン) - CN、- O - (C₁ - C₂アルキレン) - OR⁷、- O - (C₁ - C₂アルキレン) - CO₂R⁷、- O - (C₁ - C₂アルキレン) - N(R⁷)₂、- O - (C₁ - C₂アルキレン) - C(=O)N(R⁷)₂、置換または非置換のC₃ - C₆シクロアルキル、- O - (置換または非置換のC₃ - C₆シクロアルキル)、置換または非置換のベンジル、- O - (置換または非置換のベンジル)、置換または非置換のC₂ - C₈ヘテロシクロアルキル、- O - (置換または非置換のC₂ - C₈ヘテロシクロアルキル)、- O - (C₁ - C₂アルキレン) - (置換または非置換のC₂ - C₈ヘテロシクロアルキル)、置換されたアリール、- O - (置換または非置換のアリール)、- O - (C₁ - C₂アルキレン) - 置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、あるいは - O - (置換または非置換のヘテロアリール)、あるいは - O - (C₁ - C₂アルキレン) - (置換または非置換のヘテロアリール)であり、ここで、- L¹ - R³が置換される場合、- L¹ - R³は1つ以上のR⁵で置換される。

10

20

【0152】

いくつかの実施形態において、L¹は - X¹ - L² - あるいは - L² - X¹ - であり、X¹は - C(=O)NR⁴ - 、 - OCH₂ - C(=O)NR⁴ - 、 - NR⁴C(=O) - CH₂O - 、 - NR⁴C(=O) - 、あるいは - NR⁴ - であり、R³は、置換または非置換のC₁ - C₆アルキル、置換または非置換のC₂ - C₆アルケニル、置換または非置換のC₂ - C₆アルキニル、置換または非置換のC₁ - C₆ヘテロアルキル、置換または非置換のC₃ - C₈シクロアルキル、置換または非置換のC₂ - C₈ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、あるいは置換または非置換のヘテロアリールであり、ここで、R³が置換される場合、R³は1つ以上のR⁵で置換され、あるいは、- L¹ - R³はD、- O - (置換または非置換のC₃ - C₆アルキル)、- O - (C₁ - C₂アルキレン) - OR⁷、- O - (C₁ - C₂アルキレン) - CO₂R⁷、- O - (C₁ - C₂アルキレン) - N(R⁷)₂、- O - (C₁ - C₂アルキレン) - C(=O)N(R⁷)₂、置換または非置換のベンジル、- O - (置換または非置換のベンジル)、置換または非置換のC₂ - C₈ヘテロシクロアルキル、- O - (置換または非置換のC₂ - C₈ヘテロシクロアルキル)、- O - (C₁ - C₂アルキレン) - (置換または非置換のC₂ - C₈ヘテロシクロアルキル)、置換されたアリール、- O - (置換または非置換のアリール)、- O - (C₁ - C₂アルキレン) - (置換または非置換のアリール)、置換または非置換のヘテロアリール、あるいは - O - (置換または非置換のヘテロアリール)、あるいは - O - (C₁ - C₂アルキレン) - (置換または非置換のヘテロアリール)であり、ここで、- L¹ - R³が置換される場合、- L¹ - R³は1つ以上のR⁵で置換される。

30

40

【0153】

いくつかの実施形態では、- L¹ - R³が置換される場合、- L¹ - R³は1つのR⁵

50

で置換される。いくつかの実施形態では、 $-L^1 - R^3$ が置換される場合、 $-L^1 - R^3$ は1つあるいは2つの R^5 で置換される。いくつかの実施形態において、 $-L^1 - R^3$ が置換される場合、 $-L^1 - R^3$ は1つ、2つ、あるいは3つの R^5 で置換される。いくつかの実施形態において、 $-L^1 - R^3$ が置換される場合、 $-L^1 - R^3$ は1つ、2つ、3つ、あるいは4つの R^5 で置換される。

【0154】

いくつかの実施形態において、 R^5 はそれぞれ独立して、ハロゲン、CN、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-S(=O)R^6$ 、 $-S(=O)_2R^6$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)_2$ 、 $-NR^7S(=O)_2R^6$ 、 $-C(=O)R^6$ 、 $-OC(=O)R^6$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-OCO_2R^6$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^7)_2$ 、 $-NHC(=O)R^6$ 、 $-NHC(=O)OR^6$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、あるいは置換または非置換の単環式のヘテロアリールである。

10

【0155】

いくつかの実施形態において、 R^5 はそれぞれ独立して、ハロゲン、CN、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-S(=O)R^6$ 、 $-S(=O)_2R^6$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)_2$ 、 $-NR^7S(=O)_2R^6$ 、 $-C(=O)R^6$ 、 $-OC(=O)R^6$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-OCO_2R^6$ 、 $-N(R^7)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^7)_2$ 、 $-NHC(=O)R^6$ 、 $-NHC(=O)OR^6$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$ ジュウテロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、置換または非置換の $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、置換または非置換の $C_2 - C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換または非置換のフェニル、あるいは置換または非置換の単環式のヘテロアリールである。

20

【0156】

いくつかの実施形態において、 L^1 は $-C(=O)NR^4$ 、 $-CH_2 - C(=O)NR^4$ 、あるいは $-C(=O)NR^4 - CH_2 -$ であり、 R^3 は、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換または非置換のフェニル、あるいは置換または非置換のヘテロアリールであり、ここで、 R^3 が置換される場合、 R^3 は1つ以上の R^5 で置換され、あるいは、 R^3 と R^4 は、それらが結合するN原子と一体となって環Aを形成し、ここで、環Aは、置換または非置換の単環式のN含有複素環、あるいは置換または非置換の二環式のN含有複素環であり、環Aが置換される場合、環Aは1-3の R^5 で置換される。

30

【0157】

いくつかの実施形態において、 R^3 と R^4 は、それらが結合するN原子と一体となって環Aを形成し、ここで、環Aは置換または非置換のアジリジニル、置換または非置換のアゼチジニル、置換または非置換のピロリジニル、置換または非置換のピロリジノニル、置換または非置換のピペリジニル、置換または非置換のモルホリニル、置換または非置換のチオモルホリニル、置換または非置換のピペラジニル、置換または非置換のインドリニル、置換または非置換のインドリノニル、置換または非置換の1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、置換または非置換の1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、置換または非置換の3,4-ジヒドロ-2(1H)-キノリノニルであり、環Aが置換される場合、環Bは1-3の R^5 で置換される。

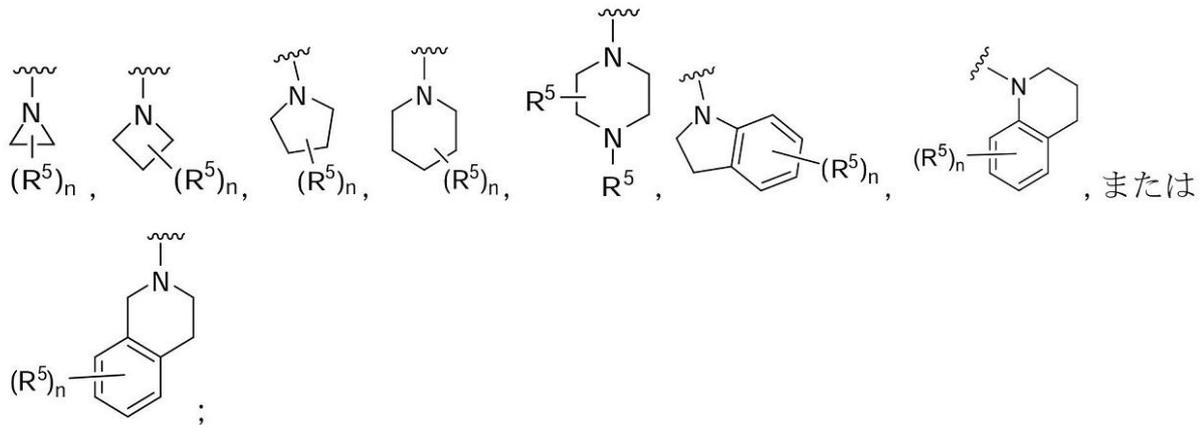
40

【0158】

いくつかの実施形態において、 R^3 と R^4 は、それらが結合するN原子と一体となって以下を形成し、

【0159】

【化 2 8】



10

n は 0、1、または 2 である。

【0160】

いくつかの実施形態において、 R^3 は、置換または非置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換または非置換のフェニル、あるいは置換または非置換の単環式のヘテロアリールであり、ここで、 R^3 が置換される場合、 R^3 は 1 つあるいは 2 つの R^5 で置換される。

【0161】

いくつかの実施形態において、 $-L^1 - R^3$ は D、 $-O-$ （置換または非置換の $C_3 - C_6$ アルキル）、置換または非置換の $C_2 - C_6$ アルケニル、 $-O-$ （置換または非置換の $C_2 - C_6$ アルケニル）、置換または非置換の $C_2 - C_6$ アルキニル、 $-O-$ （置換または非置換の $C_2 - C_6$ アルキニル）、 $-O-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - S(=O)_2 N(R^7)_2$ 、 $-O-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - CO_2 R^7$ 、 $-O-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-O-$ （置換または非置換のベンジル）、置換または非置換の $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $-O-$ （置換または非置換の $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル）、 $-O-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) -$ （置換または非置換の $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル）、置換されたアリール、 $-O-$ （置換または非置換のアリール）、 $-O-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) -$ 置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、あるいは $-O-$ （置換または非置換のヘテロアリール）、あるいは $-O-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) -$ （置換または非置換のヘテロアリール）であり、ここで、 $-L^1 - R^3$ が置換される場合、 $-L^1 - R^3$ は 1 つ以上の R^5 で置換される。

20

30

【0162】

いくつかの実施形態において、 $-L^1 - R^3$ は D、 $-O-$ （置換または非置換の $C_3 - C_6$ アルキル）、 $-O-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - CO_2 R^7$ 、 $-O-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-O-$ （置換または非置換のベンジル）、置換または非置換の $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル、置換されたフェニル、 $-O-$ （置換または非置換のフェニル）、 $-O-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) -$ （置換または非置換のフェニル）、 $-O-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) -$ （置換または非置換のナフチル）、置換または非置換の単環式のヘテロアリール、あるいは $-O-$ （置換または非置換の単環式のヘテロアリール）、 $-O-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) -$ （置換または非置換の単環式のヘテロアリール）、あるいは $-O-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) -$ （置換または非置換の二環式のヘテロアリール）であり、ここで、 $-L^1 - R^3$ が置換される場合、 $-L^1 - R^3$ は 1 つ以上の R^5 で置換される。

40

【0163】

いくつかの実施形態において、 $-L^1 - R^3$ は D、 $-O-$ （置換または非置換の $C_3 - C_6$ アルキル）、 $-O-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - CO_2 R^7$ 、 $-O-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) - C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-O-$ （置換または非置換のベンジル）、置換または非置換の単環式の $C_2 - C_8$ ヘテロシクロアルキル、置換されたフェニル、 $-O-$ （置換または非置換のフェニル）、 $-O-(C_1 - C_2 \text{ アルキレン}) -$ （置換または非置換

50

のフェニル)、置換または非置換の単環式のヘテロアリール、あるいは - O - (置換または非置換の単環式のヘテロアリール)、- O - (C₁ - C₂アルキレン) - (置換または非置換の単環式のヘテロアリール)、あるいは - O - (C₁ - C₂アルキレン) - (置換または非置換の二環式のヘテロアリール)であり、ここで、- L¹ - R³が置換される場合、- L¹ - R³は1つ以上のR⁵で置換される。

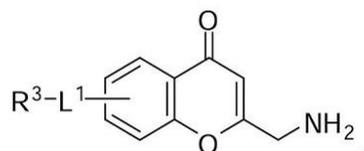
【0164】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は以下の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩を有する。

【0165】

【化29】

10



【0166】

いくつかの実施形態において、- L¹ - R³は表1に記載されるようなRである。

【0167】

いくつかの実施形態において、- L¹ - R³は本明細書に記載される通りである。

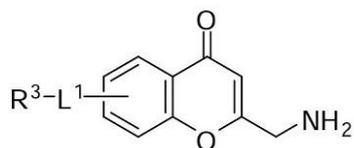
20

【0168】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は以下の構造、あるいはその薬学的に許容可能な塩を有し、

【0169】

【化30】



30

式中、- L¹ - R³は表1に記載されるようなRである。

【0170】

様々な変数について上に記載された基の任意の組み合わせが本明細書で企図される。明細書全体にわたって、基とその置換基は安定した部分と化合物を提供するために当業者によって選択される。

【0171】

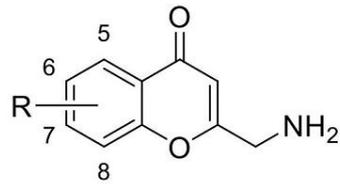
いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、限定されないが、表1に記載されるものを含む。

【0172】

40

【表 1 - 1】

表 1



化合物番号	位置	R
1-1	C-6	Br
1-2	C-7	Br
1-3	C-6	エチニル
1-4	C-6	
1-5	C-6	
1-6	C-6	フェニル
1-7	C-6	ピリジン-2-イル
1-8	C-6	ピリジン-3-イル
1-9	C-6	キノリン-3-イル
1-10	C-6	
1-11	C-7	
1-12	C-6	
1-13	C-6	
1-14	C-6	
1-15	C-6	
1-16	C-6	
1-17	C-6	
1-18	C-6	

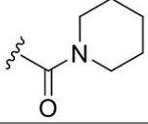
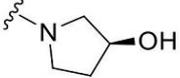
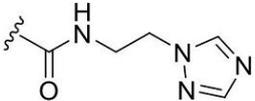
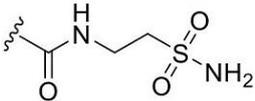
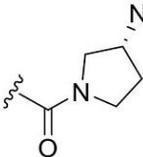
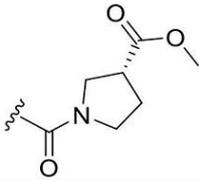
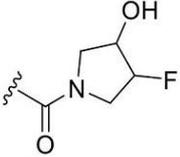
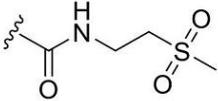
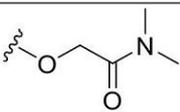
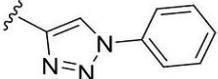
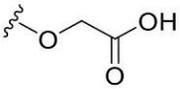
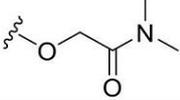
10

20

30

40

【表 1 - 2】

化合物 番号	位置	R
1-19	C-6	
1-20	C-6	
1-21	C-6	
1-22	C-6	
1-23	C-6	
1-24	C-6	
1-25 (ラセミ体- トランス)	C-6	
1-26	C-6	
1-27	C-6	OMe
1-28	C-7	OMe
1-29	C-7	OBn
1-30	C-6	OBn
1-31	C-7	エチニル
1-32	C-7	
1-33	C-7	
1-34	C-6	
1-35	C-6	

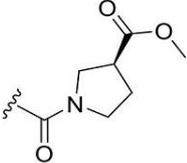
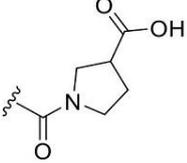
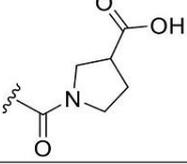
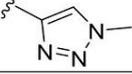
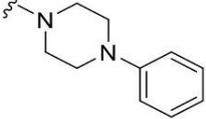
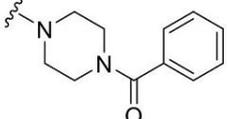
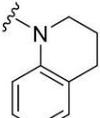
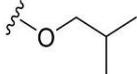
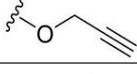
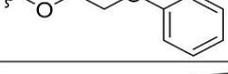
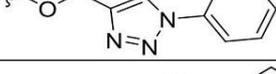
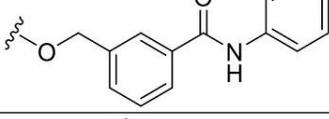
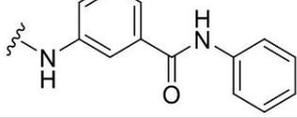
10

20

30

40

【表 1 - 3】

化合物 番号	位置	R
1-36	C-6	
1-37 (エナント- 1)	C-6	
1-38 (エナント- 2)	C-6	
1-39	C-7	
1-40	C-7	
1-41	C-7	
1-42	C-7	
1-43	C-7	OH
1-44	C-7	
1-45	C-7	
1-46	C-7	
1-47	C-7	
1-48	C-7	
1-49	C-7	

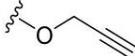
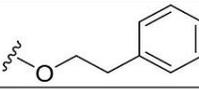
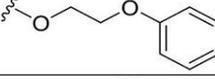
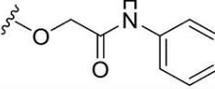
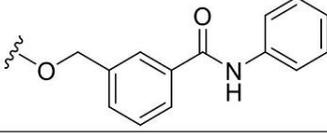
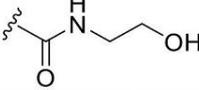
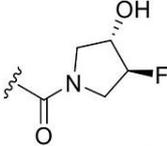
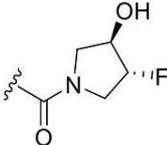
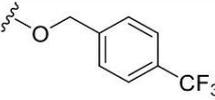
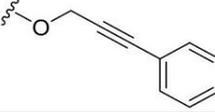
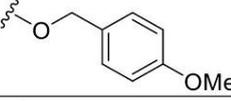
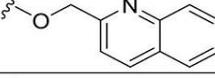
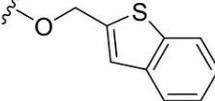
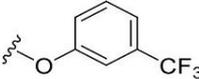
10

20

30

40

【表 1 - 4】

化合物 番号	位置	R
1-50	C-8	Br
1-51	C-8	エチニル
1-52	C-8	OH
1-53	C-8	
1-54	C-8	OBn
1-55	C-8	
1-56	C-8	
1-57	C-8	
1-58	C-8	
1-59	C-6	
1-60	C-6	
1-61	C-6	
1-62	C-7	
1-63	C-7	
1-64	C-7	
1-65	C-7	
1-66	C-7	
1-67	C-7	

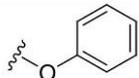
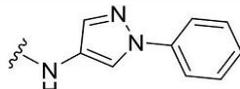
10

20

30

40

【表 1 - 5】

化合物 番号	位置	R
1-68	C-7	
1-69	C-6 C-7	OMe OBn
1-70	C-7	

10

【 0 1 7 7 】

表 1 中の化合物は以下のように命名される：

- 2 - (アミノメチル) - 6 - プロモ - 4 H - クロメン - 4 - オン (化合物 1 - 1) ;
 2 - (アミノメチル) - 7 - プロモ - 4 H - クロメン - 4 - オン (化合物 1 - 2) ;
 2 - (アミノメチル) - 6 - エチニル - 4 H - クロメン - 4 - オン (化合物 1 - 3) ;
 2 - (アミノメチル) - 6 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルプト - 1 - イン - 1 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン (化合物 1 - 4) ;
 2 - (アミノメチル) - 6 - (3 - メチルプト - 3 - エン - 1 - イン - 1 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン (化合物 1 - 5) ;
 2 - (アミノメチル) - 6 - フェニル - 4 H - クロメン - 4 - オン (化合物 1 - 6) ;
 2 - (アミノメチル) - 6 - (ピリジン - 2 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン (化合物 1 - 7) ;
 2 - (アミノメチル) - 6 - (ピリジン - 3 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン (化合物 1 - 8) ;
 2 - (アミノメチル) - 6 - (キノリン - 3 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン (化合物 1 - 9) ;
 2 - (アミノメチル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン (化合物 1 - 10) ;
 2 - (アミノメチル) - 7 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン (化合物 1 - 11) ;
 2 - (アミノメチル) - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン (化合物 1 - 12) ;
 2 - (アミノメチル) - 6 - (1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン (化合物 1 - 13) ;
 2 - (アミノメチル) - 6 - (1 - フェニル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン (化合物 1 - 14) ;
 2 - (アミノメチル) - 6 - (1 - ベンジル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン (化合物 1 - 15) ;
 2 - (アミノメチル) - 6 - (1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン (化合物 1 - 16) ;
 2 - (4 - (2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - N , N - ジメチルアセトアミド (化合物 1 - 17) ;
 2 - (アミノメチル) - N , N - ジメチル - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド (化合物 1 - 18) ;
 2 - (アミノメチル) - 6 - (ピペリジン - 1 - カルボニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン (化合物 1 - 19) ;
 (S) - 2 - (アミノメチル) - 6 - (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン (化合物 1 - 20) ;

20

30

40

50

- N - (2 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) エチル) - 2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド (化合物 1 - 2 1) ;
- 2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - N - (2 - スルファモイルエチル) - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド (化合物 1 - 2 2) ;
- (R) - 2 - (アミノメチル) - 6 - (3 - アミノピロリジン - 1 - カルボニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン (化合物 1 - 2 3) ;
- メチル (R) - 1 - (2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 3 - カルボン酸塩 (化合物 1 - 2 4) ;
- ラセミ体 - トランス - 2 - (アミノメチル) - 6 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン (化合物 1 - 2 5) ;
- 2 - (アミノメチル) - N - (2 - (メチルスルホニル) エチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド (化合物 1 - 2 6) ;
- 2 - (アミノメチル) - 6 - メトキシ - 4 H - クロメン - 4 - オン (化合物 1 - 2 7) ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - メトキシ - 4 H - クロメン - 4 - オン (化合物 1 - 2 8) ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - (ベンジルオキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン (化合物 1 - 2 9) ;
- 2 - (アミノメチル) - 6 - (ベンジルオキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン (化合物 1 - 3 0) ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - エチニル - 4 H - クロメン - 4 - オン (化合物 1 - 3 1) ;
- 2 - ((2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 7 - イル) オキシ) - N , N - ジメチルアセトアミド (化合物 1 - 3 2) ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - (1 - フェニル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン (化合物 1 - 3 3) ;
- 2 - ((2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - イル) オキシ) 酢酸 (化合物 1 - 3 4) ;
- 2 - ((2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - イル) オキシ) - N , N - ジメチルアセトアミド (化合物 1 - 3 5) ;
- メチル (S) - 1 - (2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 3 - カルボン酸塩 (化合物 1 - 3 6) ;
- (R) あるいは (S) - 1 - (2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 3 - カルボン酸 (化合物 1 - 3 7) ;
- (R) あるいは (S) - 1 - (2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボニル) ピロリジン - 3 - カルボン酸 (化合物 1 - 3 8) ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - (1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン (化合物 1 - 3 9) ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン (化合物 1 - 4 0) ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - (4 - ベンゾイルピペラジン - 1 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン (化合物 1 - 4 1) ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - (3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン (化合物 1 - 4 2) ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - ヒドロキシ - 4 H - クロメン - 4 - オン (化合物 1 - 4 3) ;
- ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - イソプトキシ - 4 H - クロメン - 4 - オン (化合物 1 - 4 4) ;
- ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - (プロブ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン (化合物 1 - 4 5) ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - (2 - フェノキシエトキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン (化合物 1 - 4 6) ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - (1 - フェニル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イ

- ル) (メトキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン (化合物 1 - 47) ;
- 3 - ((2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 7 - イル) オキシ) メチル) - N - フェニルベンズアミド (化合物 1 - 48) ;
- 3 - ((2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 7 - イル) アミノ) - N - フェニルベンズアミド (化合物 1 - 49) ;
- 2 - (アミノメチル) - 8 - プロモ - 4 H - クロメン - 4 - オン (化合物 1 - 50) ;
- 2 - (アミノメチル) - 8 - エチニル - 4 H - クロメン - 4 - オン (化合物 1 - 51) ;
- 2 - (アミノメチル) - 8 - ヒドロキシ - 4 H - クロメン - 4 - オン (化合物 1 - 52) ;
- 2 - (アミノメチル) - 8 - (プロブ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン (化合物 1 - 53) ;
- 2 - (アミノメチル) - 8 - (ベンジルオキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン (化合物 1 - 54) ;
- 2 - (アミノメチル) - 8 - フェネトキシ - 4 H - クロメン - 4 - オン (化合物 1 - 55) ;
- 2 - (アミノメチル) - 8 - (2 - フェノキシエトキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン (化合物 1 - 56) ;
- 2 - ((2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 8 - イル) オキシ) - N - フェニルアセトアミド (化合物 1 - 57) ;
- 3 - (((2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 8 - イル) オキシ) メチル) - N - フェニルベンズアミド (化合物 1 - 58) ;
- 2 - (アミノメチル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド (化合物 1 - 59) ;
- 2 - (アミノメチル) - 6 - ((3 S , 4 S) - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン (化合物 1 - 60) ;
- 2 - (アミノメチル) - 6 - ((3 R , 4 R) - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン (化合物 1 - 61) ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - ((4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン (化合物 1 - 62) ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - ((3 - フェニルプロブ - 2 - イン - 1 - イル) オキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン (化合物 1 - 63) ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン (化合物 1 - 64) ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - (キノリン - 2 - イルメトキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン (化合物 1 - 65) ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - (ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イルメトキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン (化合物 1 - 66) ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - (3 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン (化合物 1 - 67) ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - フェノキシ - 4 H - クロメン - 4 - オン (化合物 1 - 68) ;
- 2 - (アミノメチル) - 7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 4 H - クロメン - 4 - オン (化合物 1 - 69) 2 - (アミノメチル) - 7 - ((1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 4 H - クロメン - 4 - オン (化合物 1 - 70) ;
- または、その薬学的に許容可能な塩が本明細書で提供される。

【 0 1 7 8 】

1つの態様において、本明細書に記載される化合物は、薬学的に許容可能な塩の形態である。同様に、同じタイプの活性を有するこうした化合物の活性代謝物は、本開示の範囲内に含まれている。加えて、本明細書に記載される化合物は、非溶媒和形態だけでなく、水、エタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒を備えた溶媒和形態で存在することができ

る。本明細書に提示の化合物の溶媒和形態は、同様に本明細書で開示されるものとみなされる。

【0179】

「薬学的に許容可能な」とは、本明細書で使用されるように、担体または希釈剤などの材料を指し、これは、化合物の生物学的活性あるいは特性を抑制せず、比較的無毒であり、つまり、この材料は望ましくない生物学的作用を引き起こすことなく、あるいはそれが含まれている組成物の成分のいずれかにも有害なやり方で相互作用することなく、個体に投与される。

【0180】

用語「薬学的に許容可能な塩」とは、適切なアニオンと組み合わせた治療上有効な薬剤のカチオンの形態、あるいは他の実施形態では、適切なカチオンと組み合わせた治療上有効な薬剤のアニオン形態からなる治療上有効な薬剤の形態を指す。Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002. S.M. Berge, L.D. Bighley, D.C. Monkhousse, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zuich: Wiley-VCH/VHCA, 2002. 医薬品の塩は一般に、非イオン性の種よりも胃液と腸液で可溶性が強く、かつ迅速に溶解可能であり、したがって、固体の剤形に役立つ。さらに、その溶解度がしばしばpHに応じたものであるため、消化管の1つまたは別の部分における選択的な溶解が可能であり、こうした能力は遅延放出および徐放の挙動の1つの態様として操作可能である。さらに、塩成形分子が中性の形態と平衡状態にあり得るため、生体膜の通過を調節することができる。

【0181】

いくつかの実施形態において、薬学的に許容可能な塩は、本明細書に記載される化合物を酸と反応させることにより得られる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物（つまり遊離塩基形態）は塩基性であり、有機酸または無機酸と反応させる。無機酸としては、限定されないが、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸、およびメタリン酸が挙げられる。有機酸としては、限定されないが、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸；2,2-ジクロロ酢酸；2-ヒドロキシエタンスルホン酸；2-オキシグルタル酸；4-アセトアミド安息香酸；4-アミノサリチル酸；酢酸；アジピン酸；アスコルビン酸（L）；アスパラギン酸（L）；ベンゼンスルホン酸；安息香酸；樟脳酸（+）；カンフル-10-スルホン酸（+）；カプリン酸（デカン酸）；カプロン酸（ヘキサン酸）；カプリル酸（オクタン酸）；炭酸；桂皮酸；クエン酸；シクラミン酸；ドデシル硫酸；エタン-1,2-ニスルホン酸；エタンスルホン酸；ギ酸；フマル酸；ガラクトール酸；ゲンチジン酸；グルコヘプトン酸（D）；グルコン酸（D）；グルクロン酸（D）；グルタミン酸；グルタル酸；グリセロリン酸；グリコール酸；馬尿酸；イソ酪酸；乳酸（DL）；ラクトピオン酸；ラウリン酸；マレイン酸；リンゴ酸（-L）；マロン酸；マンデル酸（DL）；メタンスルホン酸；フマル酸モノメチル、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸；ナフタレン-2-スルホン酸；ニコチン酸；オレイン酸；シュウ酸；バルミチン酸；パモ酸；リン酸；プロピオン酸；ピログルタミン酸（-L）；サリチル酸；セバシン酸；ステアリン酸；コハク酸；硫酸；酒石酸（+L）；チオシアン酸；トルエンスルホン酸（p）；および、ウンデシレン酸が挙げられる。

【0182】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、塩化物、硫酸塩、臭化物塩、メシレート塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、あるいはリン酸塩として調製される。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は塩酸塩として調製される。

【0183】

いくつかの実施形態において、薬学的に許容可能な塩は、本明細書に記載される化合物を塩基と反応させることにより得られる。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、酸性であり、塩基と反応させる。こうした状況下で、本明細書に記載される化合物の酸性プロトンは、金属イオン、例えばリチウムイオン、ナトリウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン、カルシウムイオン、アルミニウムイオンと取り替えられる。いくつかの場合、本明細書に記載される化合物は、限定されないが、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、メグルミン、N-メチルグルカミン、ジシクロヘキシルアミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミンなどの有機塩基と協調する。他の場合では、本明細書に記載される化合物は、アルギニン、リジンなどのアミノ酸とともに塩を形成する。酸性プロトンを含む化合物とともに塩を形成するために使用される許容可能な無機塩基は、限定されないが、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなどを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、ナトリウム塩、カルシウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、メグルミン塩、N-メチルグルカミン塩、またはアンモニウム塩として調製される。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、ナトリウム塩として調製される。

10

【0184】

薬学的に許容可能な塩に対する参照は、溶媒和物の付加形態を含むことを理解されたい。いくつかの実施形態では、溶媒和物は溶媒の化学量論または非化学量論のいずれかを含み、水、エタノールなどのような薬学的に許容可能な溶媒を用いる結晶化のプロセスの間に形成される。水和物は溶媒が水である場合に形成され、アルコールは溶媒がアルコールの際に形成される。本明細書に記載される化合物の溶媒和物は、本明細書に記載されるプロセスの間に都合よく調製されるか、または形成される。加えて、本明細書で提供される化合物は随意に、溶媒和形態と同様に非溶媒和形態で存在する。

20

【0185】

本明細書に記載される方法と製剤は、本明細書に記載される化合物のN-オキシド(適切な場合)、結晶形態(多形体としても知られている)、あるいは薬学的に許容可能な塩と同様に、同じタイプの活性を有するこれらの化合物の活性代謝物の使用を含む。

【0186】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物の有機ラジカル(例えばアルキル基、芳香族環)の部位は、様々な代謝反応に弱い。有機ラジカルへの適切な置換基の取り込みにより、この代謝経路は減らされ、最小限に抑えられ、または除去される。特定の実施形態では、代謝反応に対する芳香環の感受性を減らすまたは取り除くための適切な置換基は、一例として、ハロゲン、ジューテリウム、アルキル基、ハロアルキル基、またはジュウテロアルキル基である。

30

【0187】

別の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、同位体で(例えば、放射性同位元素で)、あるいは、限定されないが、発色団あるいは蛍光性の部分、生物発光標識、または化学発光標識の使用を含む他の手段によって、標識される。

40

【0188】

本明細書に記載される化合物は同位体標識された化合物を含み、これは、1つ以上の原子が自然界で通常見られる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子と取り替えられるという事実を除けば、様々な式と構造において詳述されるものと同一である。本化合物に組み入れることができる同位元素の例としては、例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl などの、水素、炭素、窒素、酸素、フッ素、および塩素の同位元素が挙げられる。1つの態様において、本明細書に記載される同位体標識された化合物、例えば、 ^3H と ^{14}C などの放射性同位元素が組み入れられる化合物は、薬物および/または基質組織分布アッセイに役立つ。1つの態様では、重水素のような同位元素を用いる置換は、例えば、インビボでの半減

50

期の増大または必要用量の減少などの一層の代謝安定性に起因する特定の治療上の利点を与えるものである。

【0189】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、1つ以上の立体中心を有し、各立体中心はRあるいはS配置のいずれかで独立して存在する。本明細書で提示される化合物は、すべてのジアステレオマー形態、エナンチオマー形態、アトロプ異性体、およびエピマー形態と、これらの適切な混合物を含む。本明細書で提供される化合物と方法は、すべてのシス(cis)、トランス(trans)、syn、anti、entgegen(E)、およびzusammen(Z)の異性体と、これらの適切な混合物を含む。

10

【0190】

個々の立体異性体は、必要に応じて、キラルクロマトグラフィーカラムによる立体選択的な合成および/または立体異性体の分離により得られる。ある実施形態では、本明細書に記載される化合物は、一对のジアステレオマー異性体化合物/塩を形成するために光学的に活性な分割剤に化合物のラセミ混合物を反応させ、ジアステレオマーを分離し、光学的に純粋なエナンチオマーを回復させることにより、その個々の立体異性体として調製される。いくつかの実施形態では、エナンチオマーの分解は、本明細書に記載される化合物の共有結合のジアステレオマー誘導体を用いて実行される。別の実施形態では、ジアステレオマーは溶解度の差に基づいて分離/分解技術によって分離される。他の実施形態では、立体異性体の分離は、クロマトグラフィーによって、またはジアステレオマー塩の分離、および再結晶化またはクロマトグラフィーまたはその任意の組み合わせによる分離によって、行なわれる。Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981. いくつかの実施形態では、立体異性体は立体選択的な合成によって得られる。

20

【0191】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物はプロドラッグとして調製される。「プロドラッグ」はインビボで親薬物に変換された薬剤を指す。状況によっては、プロドラッグは親薬物よりも投与しやすいため、役に立つことがしばしばある。プロドラッグは、例えば、経口投与により生物学的に利用可能であるが、親薬物はそうではない。プロドラッグは輸送体用の基質であってもよい。さらにまたは代替的に、プロドラッグは親薬物よりも医薬組成物中での溶解度が改善されている。いくつかの実施形態では、プロドラッグの設計は効果的な水溶解度を増大させる。プロドラッグの一例は、限定されないが、エステル(「プロドラッグ」)として投与されるが、その後代謝的に加水分解され活性な実体を与える本明細書に記載される化合物である。プロドラッグのさらなる例は、酸性基に結合される短ペプチド(ポリアミノ酸)であり、このペプチドは代謝されることで活性な部分を暴露する。ある実施形態では、インビボ投与後、プロドラッグは、化合物の生物学的、薬学的、または治療的に活性な形態に化学変換される。ある実施形態では、プロドラッグは、化合物の生物学的、薬学的、または治療的に活性な形態へと1つ以上の工程またはプロセスによって酵素で代謝される。

30

40

【0192】

本明細書に記載される化合物のプロドラッグとしては、限定されないが、エステル、エーテル、炭酸塩、チオ炭酸塩、N-アシル誘導体、N-アシルオキシアルキル誘導体、3級アミンの4級誘導体、N-Mannich塩基、シッフ塩基、アミノ酸抱合体、リン酸エステル、およびスルホン酸塩エステルが挙げられる。例えば、Design of Prodrugs, Bundgaard, A. Ed., Elsevier, 1985 and Method in Enzymology, Widder, K. et al., Ed.; Academic, 1985, vol. 42, p. 309-396; Bundgaard, H. "Design and Appli

50

cation of Prodrugs" in A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Ed., 1991, Chapter 5, p. 113-191; および、Bundgaard, H., Advanced Drug Delivery Review, 1992, 8, 1-38を参照。各文献とも参照により本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態において、本明細書で開示される化合物のヒドロキシル基はプロドラッグを形成するために用いられ、ヒドロキシル基はアシルオキシアルキルエステル、アルコキシカルボニルオキシアルキルエステル、アルキルエステル、アリールエステル、リン酸エステル、糖エステル、エーテルなどには組み入れられる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物中のヒドロキシル基はプロドラッグであり、ヒドロキシルはインピボで代謝されることでカルボン酸基が提供される。いくつかの実施形態では、カルボキシル基を用いてエステルまたはアミド（つまりプロドラッグ）を提供し、これはその後インピボで代謝されることでカルボン酸基が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、アルキルエステルプロドラッグとして調製される。

10

20

30

40

50

【0193】

プロドラッグが本明細書で説明されるように本明細書に記載される化合物を生成するためにインピボで代謝される、本明細書に記載されるプロドラッグ形態は、請求項の範囲内に含まれる。ある場合には、本明細書に記載される化合物のいくつかは別の誘導体または活性化合物のプロドラッグである。

【0194】

追加のまたはさらなる実施形態では、本明細書に記載される化合物は、必要としている生物への投与で代謝されることで代謝産物を生成し、これをその後使用して、所望の治療効果を含む所望の効果を生み出す。

【0195】

本明細書で開示される化合物の「代謝産物」は、化合物が代謝される際に形成されるその化合物の誘導体である。用語「活性代謝物」は、化合物が代謝される時に形成される、化合物の生物学的に活性な誘導体を指す。用語「代謝される」とは、本明細書で使用されるように、特別の物質が生物により変化するプロセス（限定されないが、酵素により触媒される加水分解反応と反応を含む）の合計を指す。従って、酵素は、化合物への特定の構造的変化をもたらし得る。例えば、シトクロムP450は様々な酸化反応や還元反応を触媒するが、その一方でウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼは、芳香族アルコール、脂肪族アルコール、カルボン酸、アミン、および遊離スルフヒドリル基への活性化グルクロン酸分子の移動を触媒している。本明細書で開示される化合物の代謝産物は、宿主に対する化合物の投与と宿主からの組織サンプルの分析によって、または、インピボでの肝細胞を用いる化合物のインキュベーションと結果として生じる化合物の分析によって同定される。

【0196】

化合物の合成

本明細書に記載される式(I)の化合物は、標準的な合成技術を用いて、あるいは本明細書に記載される方法と組み合わせて当該技術分野で知られている方法を使用して合成される。

【0197】

別段の定めのない限り、質量分光法、NMR、HPLC、タンパク質化学、生化学、組換えDNA技術、および薬理学の従来の方法が使用される。

【0198】

化合物は、例えば、March's Advanced Organic Chemistry, 6th Edition, John Wiley and Sons, Incに記載されるような標準的な有機化学技術を用いて調整される。溶媒、反応温度、反応時間の变化、および様々な化学試薬や他の反応条件などの本明細書に記載される合成

形質転換の代替的な反応条件が用いられることもある。出発物質は市販の供給源から入手可能であるか、または容易に調製される。

【0199】

クロモンは周知の合成ルート (Gaspar et al. Chem. Rev., 2014, 114, p4960-4992 および引用文献を参照) を使用して調製され、これらは様々な方法を使用して、置換されたクロモンを提供するためにさらに官能化される。

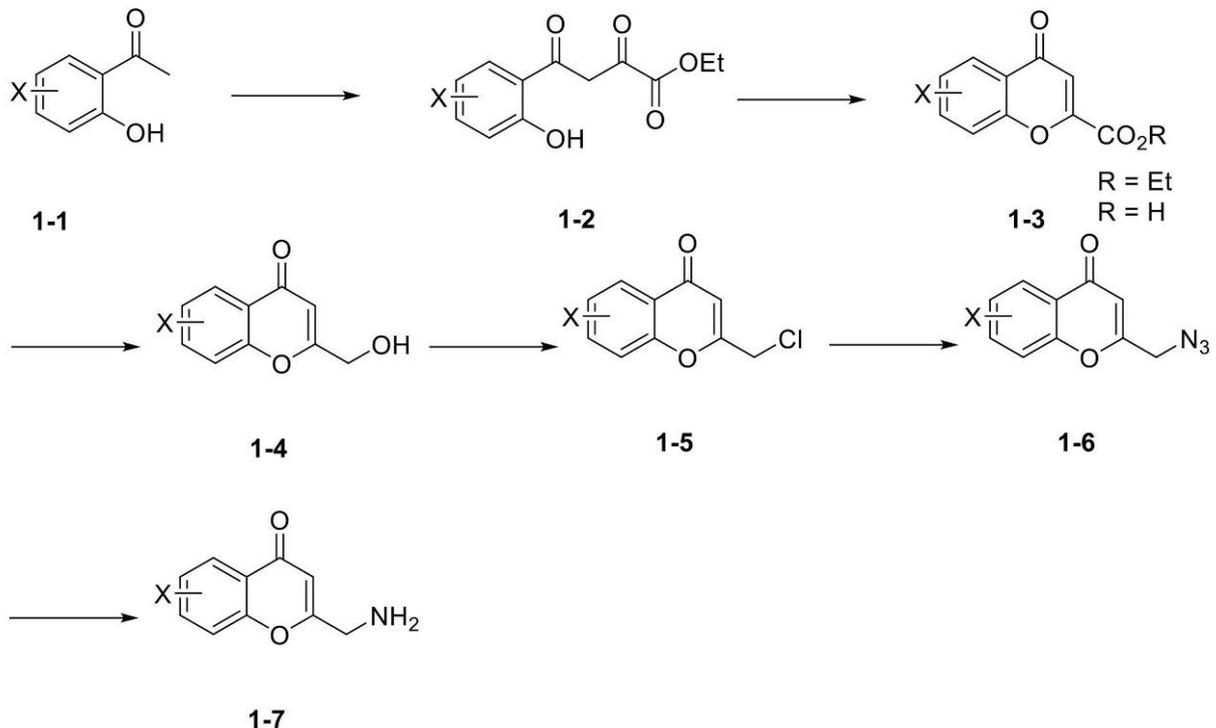
【0200】

いくつかの実施形態において、Kostanecki クロモン合成を使用して、模式図 1 に示されるように 2-アミノメチルクロモンを合成する。一般的な構造 1-1 のオルト (Ortho) 置換されたアセトフェノンを、NaOEt などの塩基のある状態で、例えば、ジエチルオキサレートで縮合することで、2,4-ジケトブタノアートエステル誘導体 1-2) を得ることができる。その後、酸触媒環化により、エステルまたは酸 (R = Et または H) としてクロモン 1-3 が得られ、これをアルコール 1-4 に還元することができる。還元は、例えば、Et₃N などの軽度の塩基のある状態で THF などの有機溶媒中においてクロロギ酸エチルで酸を処置することによる混合無水物の形成を用いて、達成されることもある。NaBH₄ などの還元剤を用いるその後の反応により、アルコール 1-4 が生成される。アルコール 1-4 のアミン 1-7 への形質転換は様々な方法を駆使して達成されてもよい。1つのルートは、(例えば、CH₂Cl₂ などの溶媒和物中の Et₃N と DMA P などの塩基がある状態での p-TsCl との反応によって) アルコールを 20 対応するクロール 1-5 に変換することであり、その後、アジ化物イオン (例えば、DMF などの極性溶媒中の NaN₃) を用いる置換により、1-6 が得られる。その後、シュタウディングー反応 (THF などの溶媒和物中の PPh₃ を用いる反応) を使用するアジドの還元により、アミン 1-7 が生成される。

【0201】

【化31】

模式図 1



【0202】

いくつかの実施形態において、Kostanecki - ロビンソン反応 (模式図 2) を

10

20

30

40

50

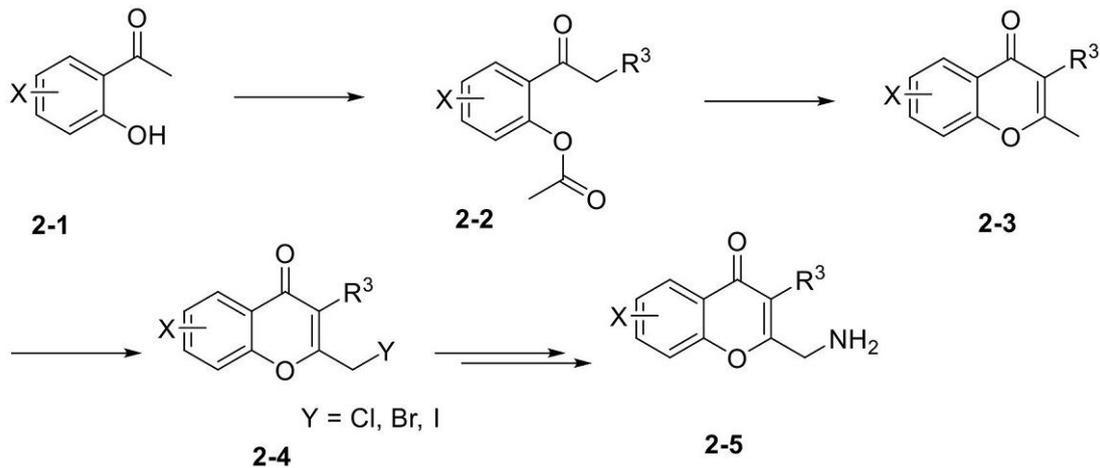
使用して、模式図 2 に示されるように 2 - アミノメチルクロモンを合成する。一般的な構造 2 - 1 のオルト置換されたアセトフェノンを、例えば、THFなどの溶媒中の Et_3N などの軽度の有機塩基のある状態で塩化アセチルまたは無水酢酸と反応させることで、エステル 2 - 2 が生成可能である。DBUなどの塩基を使用する分子内のアルドール閉環により、クロモン 2 - 3 が与えられる。様々な方法を使用して 2 - メチル置換基のハロゲン化を達成することにより、2 - 4 ($\text{Y} = \text{Cl}, \text{Br}$ あるいは I) を得ることができる。例えば、触媒として過酸化ベンゾイルを使用して CCl_4 中で NBS を用いて 2 - 3 を処置することで、2 - 4 が得られ、ここで $\text{Y} = \text{Br}$ である。化合物 2 - 4 は模式図 1 に記載されたルートを使用して、2 - アミノメチル誘導体 2 - 5 に形質転換可能である。

【0203】

【化32】

10

模式図 2



20

【0204】

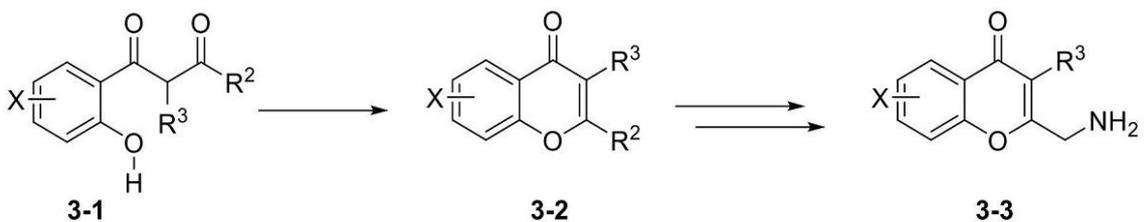
いくつかの実施形態において、模式図 3 に示されるように 2 - アミノメチルクロモンを合成する。一般的な構造 3 - 1 の 1, 3 - ジケトンが古典的クライゼン縮合を経験して、一般的な構造 3 - 2 のクロモンを与える。 R^2 がメチルである場合、模式図 1 と 2 に記載された手順を使用して、この化合物を 2 - アミノメチルクロモン 3 - 3 に形質転換させることがある。

30

【0205】

【化33】

模式図 3



40

【0206】

いくつかの実施形態において、模式図 4 に示されるように、2 - アミノメチルクロモンを合成する。一般的な構造 4 - 1 のフェノールは P_2O_5 がある状態で α -ケトエステルで縮合されることで、エノール・エーテル 4 - 2 (Simonis 反応) を介してクロモン 4 - 3 が生成されてもよい。関連する手法 (Ruhemann 反応) は、塩化ビニルジエステル 4 - 7 (クロロフマル酸を備えたアセチレンジカルボン酸誘導体から生成されることがある) とフェノール 4 - 1 を利用する。その後、中間体 4 - 4 を、 K_2CO_3 などの塩基性条件下で環化して、クロモン - 2 - カルボン酸 4 - 5 を得ることができる。両方

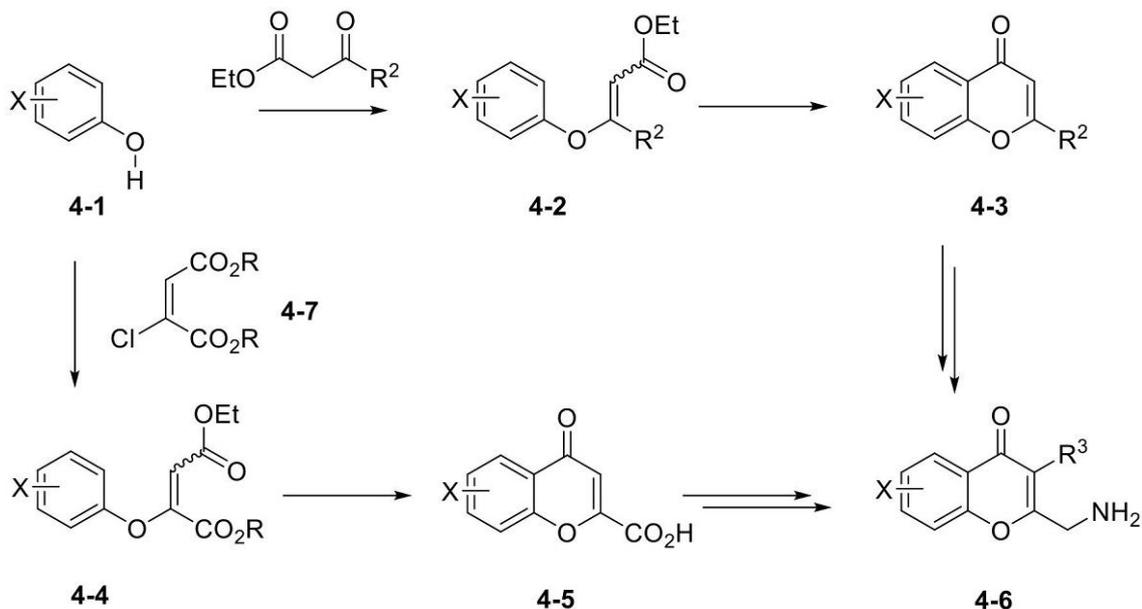
50

の 4 - 3 と 4 - 5 は、模式図 1 と 2 に記載された手順を用いて、2 - アミノメチルクロモン 4 - 6 に変換され得る。

【 0 2 0 7 】

【 化 3 4 】

模式図 4



10

20

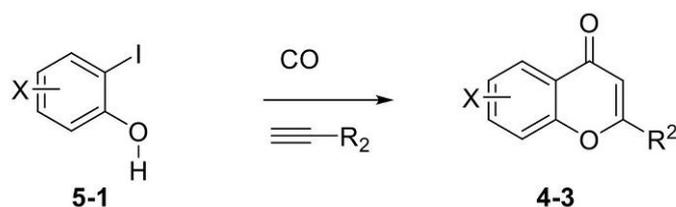
【 0 2 0 8 】

末端アセチレンがある状態での構造 5 - 1 のオルトヨードフェノールのパラジウム媒介性のカルボニル化により、一般的な構造 4 - 3 の 2 - 置換クロモンが得られる (模式図 5 ; Yang and Alper, J. Org. Chem., 2010, 75, p948)。

【 0 2 0 9 】

【 化 3 5 】

模式図 5



30

【 0 2 1 0 】

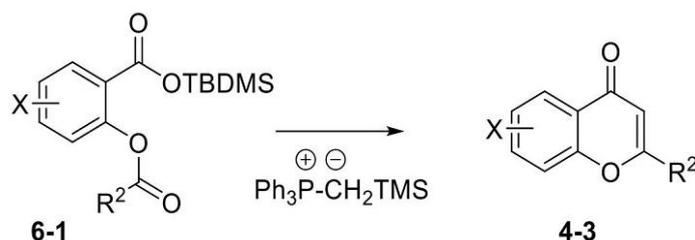
一般的な構造 6 - 1 (模式図 6) のサリチル酸誘導体を、(トリメチルシリル)メチレントリフェニルホスホランと反応させ、従って、分子内のウィッティヒ反応を始めることで、一般的な構造 4 - 3 の 2 - 置換クロモンが形成される (Kumar and Bodas, Org. Lett., 2000, 2, p3821 - 3823)。

40

【 0 2 1 1 】

【化36】

模式図 6



10

【0212】

いくつかの実施形態において、化合物は実施例に記載されるように調製される。

【0213】

特定の化学用語

別段の定めのない限り、本出願で使用される以下の用語は下に与えられる定義を有する。用語「含む (including)」に加えて、「含む (include)」、「含む (includes)」、および「含んだ (included)」などの他の形態の使用は、限定的なものではない。本明細書で使用される段落の表題は、組織化する目的のみのため、記載された主題を制限すると解釈されるものではない。

20

【0214】

本明細書で使用されるように、 $C_1 - C_x$ は $C_1 - C_2$ 、 $C_1 - C_3$ 、 \dots 、 $C_1 - C_x$ を含む。ほんの一例として、「 $C_1 - C_4$ 」として指定された基は、その部分に1乃至4の炭素原子があることを示す（すなわち、基は、1つの炭素原子、2つの炭素原子、3つの炭素原子、または4つの炭素原子を含有する）。したがって、ほんの一例として、「 $C_1 - C_4$ アルキル」は、アルキル基に1乃至4の炭素原子があることを示す（すなわち、アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、*n*-ブチル、イソ-ブチル、*sec*-ブチル、および *t*-ブチルから選択される）。

【0215】

「アルキル」基は脂肪族炭化水素基を指す。アルキル基は分枝鎖または直鎖である。いくつかの実施形態では、「アルキル」基は、1乃至10の炭素原子、すなわち、 $C_1 - C_{10}$ アルキルを有する。「1乃至10」などの数の範囲は、本明細書で出てくるときは常に、所定の範囲内の各整数を指す；例えば、「1乃至10の炭素原子」は、アルキル基が、1つの炭素原子、2つの炭素原子、3つの炭素原子などから最大で10の炭素原子までからなることを意味するが、本定義はさらに、数の範囲が指定されていない用語「アルキル」の出現も包含するものである。いくつかの実施形態では、アルキルは $C_1 - C_6$ アルキルである。1つの態様では、アルキルは、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、*n*-ブチル、イソ-ブチル、*sec*-ブチル、または *t*-ブチルである。典型的なアルキル基としては、限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、三級ブチル、ペンチル、ネオペンチル、またはヘキシルが挙げられる。

30

40

【0216】

「アルキレン」基は二価のアルキルラジカルを指す。上記の一価アルキル基のいずれかがアルキルからの第2の水素原子の除去によるアルキレンであってもよい。いくつかの実施形態では、アルキレンは $C_1 - C_6$ アルキレンである。他の実施形態では、アルキレンは $C_1 - C_4$ アルキレンである。典型的なアルキレン基は、限定されないが、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ などを含む。

【0217】

「ジュウテロアルキル」は、アルキルの1つ以上の水素原子が重水素と取り替えられた

50

アルキル基を指す。

【0218】

用語「アルケニル」は、少なくとも1つの炭素炭素二重結合が存在する、アルキル基の一種を指す。1つの実施形態では、アルケニル基は、式 $-C(R)=CR_2$ を有し、Rはアルケニル基の残りの部分を指し、それは同じこともあれば、異なることもある。いくつかの実施形態では、RはHまたはアルキルである。アルケニル基の非限定的な例としては、 $-CH=CH_2$ 、 $-C(CH_3)=CH_2$ 、 $-CH=CHCH_3$ 、 $-C(CH_3)=CHCH_3$ 、および $-CH_2CH=CH_2$ が挙げられる。

【0219】

用語「アルキニル」は、少なくとも1つの炭素炭素三重結合が存在する、アルキル基の一種を指す。1つの実施形態では、アルケニル基は式 $-C\equiv CR$ を有し、Rはアルキニル基の残りの部分を指す。いくつかの実施形態では、RはHまたはアルキルである。アルキニル基の非限定的な例としては、 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv CCH_3$ 、 $-C\equiv CCH_2CH_3$ 、 $-CH_2C\equiv CH$ が挙げられる。

10

【0220】

「アルコキシ」基は(アルキル)O-基であり、アルキルは本明細書で定義される通りである。

【0221】

用語「アルキルアミン」とは $-N(アルキル)_xH_y$ 基を指し、xが0で、yが2であるか、あるいはxが1で、yが1であるか、あるいは、xが2で、yが0である。

20

【0222】

用語「芳香族」は、 $4n+2$ 電子を含む、非局在化された π -電子系を有する平面の環を指し、nは整数である。用語「芳香族」は、炭素環式アリール(「アリール」、例えば、フェニル)と複素環式アリール(または「ヘテロアリール」または「複素環式芳香族」)基(例えばピリジン)の両方を含んでいる。この用語は単環式または縮合環の多環式(つまり、隣接する炭素原子対を共有する環)基を含んでいる。

【0223】

「炭素環式」または「炭素環」との用語は、環のバックボーンを形成する原子がすべて炭素原子である、環または環系を指す。したがって、該用語は、環骨格が炭素とは異なる少なくとも1つの原子を含有している「複素環式」または「複素環」と、炭素環式とを区別している。いくつかの実施形態では、二環式の炭素環の2つの環の少なくとも1つは、芳香族である。いくつかの実施形態では、二環式の炭素環の両方の環は、芳香族である。

30

【0224】

本明細書で使用されるように、用語「アリール」は、環を形成する原子の各々が炭素原子である芳香族環を指す。1つの態様では、アリールは、フェニルまたはナフチルである。いくつかの実施形態では、アリールはフェニルである。いくつかの実施形態では、アリールは C_6-C_{10} アリールである。構造によっては、アリール基はモノラジカルまたはジラジカル(つまり、アリーレン基)である。

【0225】

用語「シクロアルキル」は、単環式または多環式の脂肪族の非芳香族ラジカルを指し、環を形成する原子(つまり骨格原子)の各々は炭素原子である。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、スピロ環状化合物または架橋化合物である。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、随意に芳香環で縮合され、付着点は、芳香環炭素原子ではない炭素にある。シクロアルキル基は、3~10の環状原子を有する基を含む。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、スピロ[2.2]ペンチル、ノルボルニル、およびビスシクロ(bicyclic)[1.1.1]ペンチルから選択される。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、 C_3-C_6 シクロアルキルである。

40

【0226】

50

用語「ハロ」あるいは代替的に「ハロゲン」あるいは「ハロゲン化物」とは、フルオロ、クロロ、プロモ、あるいはヨードを意味する。いくつかの実施形態では、ハロはフルオロ、クロロ、またはプロモである。

【0227】

用語「フルオロアルキル」は、1つ以上の水素原子がフッ素原子と取り替えられたアルキルを指す。1つの態様では、フルオロアルキルはC₁ - C₆フルオロアルキルである。

【0228】

用語「ヘテロアルキル」は、アルキルの1つ以上の骨格原子が炭素以外の原子、例えば、酸素、窒素（例えば、-NH-、-N(アルキル)-、硫黄、あるいはこれらの組み合わせから選択されるアルキル基を指す。ヘテロアルキルはヘテロアルキルの炭素原子で分子の残りに付けられる。1つの態様では、ヘテロアルキルはC₁ - C₆ヘテロアルキルである。

【0229】

「複素環」あるいは「複素環式」との用語は、1~4つのヘテロ原子を含む芳香族複素環（ヘテロアリールとしても知られている）とヘテロシクロアルキル環（ヘテロ脂環式基としても知られている）を指し、環中のヘテロ原子はそれぞれO、SおよびNから選択され、各複素環基はその環系中に3~10の原子を有し、任意の環も2つの隣接するOまたはS原子を含まないとする。非芳香族複素環基（ヘテロシクロアルキルとしても知られる）は、その環系に3乃至10の原子を有する環を含み、芳香族複素環基は、その環系に5乃至10の原子を有する環を含む。複素環式基は、ベンゾ融合した環系を含む。非芳香族複素環基の例は、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、オキサゾリジノニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオキサニル、ピペラジニル、アジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル、ピロリン(pyrrolin)-2-イル、ピロリン(pyrrolin)-3-イル、インドリニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキサニル、1,3-ジオキサニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3-アザピシクロ[4.1.0]ヘプタニル、3H-インドリル、インドリン-2-オニル(onyl)、イソインドリン-1-オニル、イソインドリン-1,3-ジオニル、3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オニル、3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オニル、イソインドリン-1,3-ジチオニル、ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オニル、1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オニル、およびベンゾ[d]チアゾール-2(3H)-オニル、およびキノリジニルである。芳香族複素環式基の例は、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、およびフロピリジニルである。前述の基は、可能であれば、C結合される（またはC連結される）か、あるいはN結合される。例えば、ピロールに由来する基は、ピロール-1-イル(N結合された)またはピロール-3-イル(C結合された)を含む。さらに、イミダゾールに由来する基は、イミダゾール-1-イルまたはイミダゾール-3-イル(両方ともN結合された)またはイミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イルまたはイミダゾール-5-イル(すべてC結合された)を含む。複素環式基は、ベンゾ融合した環系を含む。非芳香族複素環は、ピロリジン-2-オンなどの、1つまたは2つのオキソ(=O)部分と随意に置換

10

20

30

40

50

される。いくつかの実施形態では、二環式の複素環の2つの環の少なくとも1つは芳香族である。いくつかの実施形態では、二環式の複素環の両方の環は芳香族である。

【0230】

「ヘテロアリアル」あるいは代替的に「複素環式芳香族」とは、窒素、酸素および硫黄から選択される1つ以上の環ヘテロ原子を含むアリアル基を指す。ヘテロアリアル基の実例となる例は、単環式のヘテロアリアルと二環式のヘテロアリアルを含む。単環式のヘテロアリアルは、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、ピリダジニル、トリアジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、およびフラザニルを含む。単環式のヘテロアリアルは、インドリジン、インドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インダゾール、ベンゾイミダゾール、プリン、キノリジン、キノリン、イソキノリン、シノリン、フタラジン、キナゾリン、キノキサリン、1,8-ナフチリジン、およびプテリジンを含む。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは環に0-4のN原子を含有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは環に1-4のN原子を含有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは環に0-4のN原子、0-1のO原子、および0-1のS原子を含有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは環に1-4のN原子、0-1のO原子、および0-1のS原子を含有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルはC₁-C₉ヘテロアリアルである。いくつかの実施形態では、単環式のヘテロアリアルはC₁-C₅ヘテロアリアルである。いくつかの実施形態では、単環式のヘテロアリアルは5-員または6-員のヘテロアリアルである。いくつかの実施形態では、二環式のヘテロアリアルはC₆-C₉ヘテロアリアルである。

10

20

【0231】

「ヘテロシクロアルキル」あるいは「ヘテロ脂環式」基は、窒素、酸素および硫黄から選択された少なくとも1つのヘテロ原子を含むシクロアルキル基を指す。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルはアリアルまたはヘテロアリアルで縮合される。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、オキサゾリジノニル、ピロリジニル、テトラヒドロフランニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ペペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ペペラジニル、ペペリジン-2-オニル、ピロリジン-2,5-ジチオニル、ピロリジン-2,5-ジオニル、ピロリジノニル、イミダゾリジニル、イミダゾリジン-2-オニル、またはチアゾリジン-2-オニルである。ヘテロ脂環式との用語は、限定されないが、単糖類、二糖類、および少糖類を含む、炭水化物の環状形態もすべて含んでいる。1つの態様では、ヘテロシクロアルキルはC₂-C₁₀ヘテロシクロアルキルである。別の態様では、ヘテロシクロアルキルはC₄-C₁₀ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは環に0-2のN原子を含有する。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは環に0-2のN原子、0-2のO原子、および0-1のS原子を含有する。

30

【0232】

「結合」あるいは「単結合」とは、結合によって連結された原子がより大きな下部構造の一部であると考えられるときの、2つの原子間、あるいは2つの部分間の化学結合を指す。1つの態様では、本明細書に記載される基が単結合であるときに、参照された基は存在せず、それによって、残りの特定された基の間での単結合の形成が可能になる。

40

【0233】

用語「部分」は、分子の特定のセグメントまたは官能基を指す。化学的部分は、分子に埋め込まれたまたは付加された化学物質と認識されることが多い。

【0234】

「随意に置換された」あるいは「置換された」との用語は、参照された基が、ハロゲン、-CN、-NH₂、-NH(アルキル)、-N(アルキル)₂、-OH、-CO₂H、-CO₂アルキル、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(アルキル)、-C(=O)N(アルキル)₂、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NH(アルキル)、-S(=

50

O) ₂ N (アルキル) ₂、アルキル、シクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、フルオロアルコキシ、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリーロキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホキシド、アリールスルホキシド、アルキルスルホン、およびアリールスルホンから個々におよび独立して選択される1つ以上の追加の基で随意に置換されることを意味する。他のいくつかの実施形態では、随意の置換基は、ハロゲン、-CN、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-OH、-CO₂H、-CO₂(C₁-C₄アルキル)、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(C₁-C₄アルキル)、-C(=O)N(C₁-C₄アルキル)₂、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NH(C₁-C₄アルキル)、-S(=O)₂N(C₁-C₄アルキル)₂、C₁-C₄アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、C₁-C₄フルオロアルキル、C₁-C₄ヘテロアルキル、C₁-C₄アルコキシ、C₁-C₄フルオロアルコキシ、-SC₁-C₄アルキル、-S(=O)C₁-C₄アルキル、および-S(=O)₂C₁-C₄アルキルから独立して選択される。いくつかの実施形態では、随意の置換基は、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-CH₃、-CH₂CH₃、-CF₃、-OCH₃、および-OCF₃から独立して選択される。いくつかの実施形態では、置換された基は、前述の基の1つまたは2つで置換される。いくつかの実施形態では、脂肪族炭素原子(非環式または環式)上の随意の置換基は、オキソ(=O)を含む。

10

【0235】

本明細書で使用されるように、製剤、組成物あるいは成分に関して「許容可能な」との用語は、処置されている被験体の健康状態に持続的な有害作用を持たないことを意味する。

20

【0236】

本明細書で使用されるように、「修飾する」との用語は、ほんの一例として、標的の活性を増強するか、標的の活性を阻害するか、標的の活性を制限するか、あるいは標的の活性を拡大するという目的を含む、標的の活性を変更するために標的に直接的あるいは間接的に相互作用することを意味する。

【0237】

本明細書で使用されるように、用語「モジュレーター」は、標的に直接的あるいは間接的に相互作用する分子を指す。相互作用は、限定されないが、アゴニスト、部分アゴニスト、インバースアゴニスト、アンタゴニスト、分解剤(degrader)、またはそれらの組み合わせの相互作用を含む。いくつかの実施形態では、修飾物質はアンタゴニストである。いくつかの実施形態では、修飾物質は分解剤である。

30

【0238】

用語は「投与する」、「投与すること」、「投与」などは、本明細書で使用されるように、生物学的作用の所望の部位への化合物あるいは組成物の送達を可能にするために使用され得る方法を指す。これらの方法は、限定されないが、経口経路、十二指腸内経路、非経口注入(静脈内、皮下、腹腔内、筋肉内、血管内、または点滴を含む)、局所投与、および直腸投与を含む。当業者は、本明細書に記載される化合物および方法を用いて使用され得る投与技術に精通している。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物および組成物は、経口で投与される。

40

【0239】

用語「同時投与」などは、本明細書で使用されるように、一人の患者への選択された治療薬の投与を包含することを意図しており、同じまたは異なる投与経路によって、あるいは同じまたは異なる時間に薬剤が投与される治療レジメンを含むことを意図している。

【0240】

「有効な量」、「治療上有効な量」という用語は、本明細書で使用されるように、処置されている疾患または疾病の症状の1つ以上をある程度まで軽減する、投与されている薬剤あるいは化合物の十分な量を指す。結果は、疾患の徴候、症状、または原因の減少および/または緩和、あるいは生体系の他の所望の変化を含む。例えば、治療用途のための「

50

有効な量」は、疾患症状の臨床的に有意な減少をもたらすのに必要とされる、本明細書に開示されるような化合物を含む組成物の量である。個々のケースでの適切な「有効な」量は、用量漸増試験などの技術を使用して随意に決定される。

【0241】

「増強する」あるいは「増強すること」との用語は、本明細書で使用されるように、効能または持続時間のいずれかにおいて所望の効果を増大させるかあるいは延長する手段を指す。従って、治療薬の効果を増強することに関して、用語「増強すること」は、効力または持続時間のいずれかで、系に対する他の治療薬の効果を増加または延長する能力を指す。「増強させる有効な量」は、本明細書で使用されるように、所望の系において別の治療薬の効果を増強するのに十分な量を指す。

10

【0242】

「医薬的な組み合わせ」との用語は、本明細書で使用されるように、1つを超える有効成分の混合または複合の結果として生じ、有効成分の組み合わせを固定したあるいは固定しない組み合わせを含む製品を意味する。用語「固定された組み合わせ」は、有効成分、例えば、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および助剤が、単一の実体または用量の形態で同時に患者に両方とも投与されることを意味する。用語「固定されていない組み合わせ」は、有効成分、例えば、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および助剤が、特定の介在する時間制限なく、同時に、同時発生的に、また連続して、別々の実体として患者に投与されることを意味し、こうした投与は、患者の身体に有効レベルの2つの化合物を提供する。後者の用語はカクテル療法、例えば、3以上の活性成分の投与にも当てはまる。

20

【0243】

「キット」および「製品」という用語は同義語として使用される。

【0244】

「被験体」あるいは「患者」という用語は哺乳動物を包含する。哺乳動物の例は、限定されないが、哺乳動物のクラスの任意のメンバーを含んでいる：ヒト、チンパンジーのようなヒト以外の霊長類、および他の類人猿並びにサル類；ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタなどの家畜；ウサギ、イヌ、およびネコなどの飼育動物；ラット、マウスおよびモルモットなどの、げっ歯類を含む実験動物を含む。1つの態様では、哺乳動物はヒトである。

30

【0245】

用語は「処置する」、「処置すること」、あるいは、「処置」は、本明細書で使用されるように、疾患または疾病の少なくとも1つの症状を緩和するか、軽減するか、改善すること、追加の症状を防ぐこと、疾患あるいは疾病を阻害すること、例えば、疾患または症状の発現を抑えること、疾患または疾病を軽減すること、疾患または疾病の退行を引き起こすこと、疾患または疾病によって引き起こされた状態を緩和すること、あるいは疾患または疾病の症状を予防的および/または治療的に留めることを含む。

【0246】

医薬組成物

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は医薬組成物へ製剤される。医薬組成物は、薬学的に使用される調製物への活性化合物の処理を促進する1つ以上の薬学的に許容可能な不活性成分を使用して、従来の方法で製剤される。適切な製剤は、選択される投与の経路に依存する。本明細書に記載される医薬組成物の要約は、例えば：The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N.Y., 1980; および Pharmaceutical Do

40

50

sage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999) (Lippincott Williams & Wilkins 1999) で見ることができ、これらの文献は、開示のために引用することで本明細書に組み込まれる。

【0247】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、医薬組成物中で、単独で、あるいは薬学的に許容可能な担体、賦形剤、あるいは希釈剤と組み合わせて投与される。本明細書に記載される化合物および組成物の投与は、作用部位への化合物の送達を可能にする方法によって達成され得る。こうした方法は、限定されないが、腸内経路（経口、胃、または十二指腸の栄養管、肛門坐剤、および直腸浣腸を含む）、非経口経路（動脈内、心臓内、皮内、十二指腸内、髄内、筋肉内、骨内、腹腔内、鞘内、血管内、静脈内、硝子体内、硬膜外および皮下を含む、注射または注入）、吸入、経皮、経粘膜、舌下、頬側、および局所（上皮、皮膚、浣腸、点眼、点耳、鼻腔内、膺を含む）の投与を介した送達を含むが、最も適切な経路は、例えばレシピエントの疾患および障害に依存することもある。ほんの一例として、本明細書に記載される化合物は、例えば、手術中の局所注入、クリーム剤または軟膏剤などの局所適用、注射、カテーテル、または移植によって、処置を必要としている領域へと局所的に投与され得る。投与は病変組織または臓器の部位での直接注射によるものでもあり得る。

10

【0248】

いくつかの実施形態において、経口投与に適した医薬組成物は、カプセル剤、カシエ剤、あるいはタブレットなどの不連続単位として提示され、各々は、粉末または顆粒として；水性液または非水性の液体中の溶液または懸濁液として；あるいは、水中油型エマルジョンまたは油液中の油中水型エマルジョンとして、あらかじめ決められた量の有効成分を含む。いくつかの実施形態では、有効成分は、ボラス剤（bolus）、舐剤あるいはペースト剤として提供される。

20

【0249】

経口的に使用することができる医薬組成物は、錠剤、ゼラチンで作られた押し込み型カプセル剤、さらにゼラチンで作られた密閉されたソフトカプセル、およびグリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤を含む。錠剤は、随意に1つ以上の副成分とともに、圧縮または成形によって作られてもよい。圧縮錠剤は、随意に結合剤、不活性希釈剤、平滑剤、表面活性剤または分散剤と混合して、粉末または顆粒などの自由流動形態で有効成分を適切な機械で圧縮することによって調製され得る。湿製錠剤は、不活性な液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を適切な機械で成形することによって作られ得る。いくつかの実施形態では、錠剤はコーティングされるかスコア化され、製剤されることで、その中の有効成分の遅延放出または制御放出をもたらす。経口投与のためのすべての製剤はこうした投与に適した量でなければならない。押し出し型のカプセル剤は、ラクトースなどの充填剤、デンプンなどの結合剤、および/または滑石またはステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、および随意に安定化剤と組み合わせて活性成分を含むことができる。ソフトカプセル剤において、活性化合物は、脂肪油、流動パラフィン、または液体のポリエチレングリコールなどの、適切な液体中に溶解または懸濁され得る。いくつかの実施形態では、安定剤が加えられる。糖衣錠コアは適切なコーティングと共に提供される。この目的のために、濃縮した糖溶液が使用されてもよく、これは随意に、アラビアゴム、滑石、ポリビニルピロリドン、カーボポールゲル、ポリエチレングリコール、および/または二酸化チタン、ラッカー溶液、および適切な有機溶媒または溶媒混合液を含有し得る。染料または色素は、識別のために、または活性化合物の投与量の様々な組み合わせを特徴付けるために、錠剤またはドラゼーコーティングに加えられ得る。

30

40

【0250】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は注射によって、例えば、ボラス注入または持続注入によって非経口投与のために製剤される。注入のための製剤は、追加の保存剤

50

とともに、単位剤形で、例えば、アンプルまたは複数回投与用容器で提供されてもよい。組成物は、油性または水性のビヒクル中で懸濁液、溶液、またはエマルジョンなどの形態をとってもよく、懸濁化剤、安定化剤、および/または分散剤などの調合剤を含有し得る。組成物は、単位投与用または複数回投与用の容器、例えば密封したアンプルおよびバイアル中に提供されてもよく、使用の直前に、粉末形態で、あるいは無菌の液体担体、例えば、生理食塩水または発熱性物質を含まない蒸留水の付加のみを必要とする冷凍乾燥（凍結乾燥）状態で保存され得る。即時の注射液および懸濁液は、以前に記載された種類の無菌の粉末、顆粒、および錠剤から調製されてよい。

【0251】

非経口投与用の医薬組成物は、製剤を対象のレシピエントの血液と等張にする、抗酸化剤、緩衝液、静菌薬および溶質を含み得る活性化合物の水性および非水性（油性）の無菌の注入溶液；および、懸濁化剤および増粘剤を含み得る水性および非水性の無菌の懸濁液を含む。適切な親油性溶媒またはビヒクルは、ごま油などの脂肪油、オレイン酸エチルまたはトリグリセリドなどの合成の脂肪酸エステル、またはリポソームを含む。水性の注射懸濁液は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、またはデキストランなどの、懸濁液の粘度を増加させる物質を含み得る。随意に、懸濁液は、高濃度の溶液の調製を可能にするために化合物の溶解度を増加させる適切な安定剤または薬剤も含んでもよい。

10

【0252】

医薬組成物はデポ製剤として製剤されることもある。そのような長時間作用型の製剤は、移植によって（例えば皮下または筋肉内）または筋肉内注射によって投与されてもよい。したがって、例えば、化合物は、適切な高分子材料または疎水性材料（例えば、許容可能な油中のエマルジョンとして）またはイオン交換樹脂で、あるいは難溶性誘導体として、例えば、難溶性塩として製剤されてもよい。

20

【0253】

頬側または舌下投与については、組成物は、従来の方法で製剤された錠剤、ロゼンジ、パステル剤、あるいはゲル剤の形態をとることがある。そのような組成物は、スクロースおよびアカシアまたはトラガントなどの香味をつけた（*flavored*）主成分中の有効成分を含み得る。

【0254】

医薬組成物は、ココアバター、ポリエチレングリコール、あるいは他のグリセリドなどの、例えば、従来の子剤基剤を含む子剤または保持浣腸剤などの直腸の組成物で製剤されてもよい。

30

【0255】

医薬組成物は局所的に投与に、すなわち、非全身的な投与によって投与されてもよい。これは、外部の表皮または頬腔への本発明の化合物の投与およびそのような化合物の耳、目、および鼻への滴下を含み、その結果、化合物は、血流に著しく入ることはない。対照的に、全身投与とは経口、静脈内、腹腔内、および筋肉内の投与を指す。

【0256】

局所性投与に適した医薬組成物は、ゲル剤、リニメント剤、ローション剤、クリーム剤、軟膏剤あるいはペースト剤などの皮膚を介した炎症部位への浸透に適した液体あるいは半液体状の製剤、および目、耳あるいは鼻への投与に適した液滴を含んでいる。有効成分は、局所投与のために製剤の0.001%乃至10%重量w/w、例えば、1%乃至2重量%を含み得る。

40

【0257】

吸入による投与のための医薬組成物は、注入器、噴霧器で加圧されたパック、あるいはエアロゾル噴霧を送達する他の便利な手段によって都合良く送達される。加圧されたパックは、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、または他の適切な気体などの、適切な噴霧剤（*propellant*）を含み得る。加圧されたエアロゾルの場合、投与単位は、測定された量を送達するた

50

めのバルブを設けることによって決定されてもよい。代替的に、吸入または通気による投与のために、製剤は、乾燥粉組成物、例えば、化合物の粉末混合物、およびラクトースまたはデンプンなどの適切な粉末基剤の形態をとってもよい。粉末組成物は、粉末が吸入器または注入器を用いて投与され得る単位剤形、例えば、カプセル剤、カートリッジ、ゼラチン、またはプリスターパックで提供され得る。

【0258】

とりわけ上記成分に加えて、本明細書に記載される化合物と組成物は、問題となっている製剤の種類を考慮して当該技術分野の従来他の薬剤を含んでもよく、例えば、経口投与に適したものは香料を含むことがあることを理解されたい。

【0259】

投薬方法と処置レジメン

1つの実施形態において、本明細書に記載される化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩は、L O X L 2 活性の阻害あるいは減少から利益を得ることになる哺乳動物の疾患あるいは疾病の処置のための薬物の調製時に使用される。そのような処置を必要としている哺乳動物において本明細書に記載される疾患または疾病のいずれかを処置するための方法は、本明細書に記載される少なくとも1つの化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、活性代謝物、プロドラッグ、または薬学的に許容可能な溶媒和物を、治療上有効な量で哺乳動物に投与する工程を含む。

【0260】

ある実施形態では、本明細書に記載される化合物を含む組成物は、予防的および/または治療的な処置のために投与される。特定の治療用途では、組成物は、疾患または疾病の症状の少なくとも1つを治癒するまたは少なくとも部分的に阻止するのに十分な量で、疾患または疾病に既に苦しんでいる患者に投与される。この使用に有効な量は、疾患または疾病の重症度および経過、以前の治療、患者の健康状態、体重、および薬物に対する反応、並びに処置する医師の判断に依存する。治療上有効な量は、限定されないが、用量漸増および/または投与量決定の臨床試験を含む方法によって随意に決定される。

【0261】

予防的な適用では、本明細書に記載される化合物を含む組成物は、特別の疾患、障害あるいは疾病にかかりやすいか、あるいはさもなければこれらのリスクのある患者に投与される。こうした量は「予防的に有効な量または投与量」であると定義される。この用途では、正確な量は患者の容態、体重などによって変わる。患者に使用される際、この使用のための有効な量は、疾患、障害、または疾病の重症度および経過、以前の治療、患者の健康状態および薬物に対する反応、並びに処置する医師の判断に依存する。1つの態様では、予防処置は、疾患または疾病の症状の再発を防ぐために、処置されている疾患の少なくとも1つの症状を以前に経験し、現在寛解期にある哺乳動物に、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容可能な塩を投与する工程を含む。

【0262】

患者の状態が改善しない実施形態では、患者の疾患または疾病の症状を改善、あるいはさもなければ管理または制限するために、医師の裁量で、化合物の投与は慢性的に、すなわち、患者の寿命期間を含む長期間にわたって施される。

【0263】

患者の状態が改善する特定の実施形態では、投与されている薬の投与量は一時的に減らされるか、あるいはある特定の長さのあいだ一時的に停止される（つまり「休薬日」）。特定の実施形態では、休薬期間の長さは、ほんの一例として、2日、3日、4日、5日、6日、7日、10日、12日、15日、20日、28日、または28日以上を含む、2日から1年の間である。休薬期間中の用量減少は、ほんの一例として、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、および100%を含む、ほんの一例として、10% - 100%である。

【0264】

10

20

30

40

50

いったん患者の状態の改善が生じると、必要に応じて維持量が投与される。続いて、具体的な実施形態では、投与の用量または頻度、あるいはその両方は、症状に応じて、改善された疾患、障害または疾病が保持されるレベルまで減少される。しかしながら、特定の実施形態では、患者は、症状の再発で長期間にわたって間欠処置を必要とする。

【0265】

そのような量に相当する所定の薬剤の量は、特定の化合物、疾患の状態およびその重症度、治療を必要とする被験体または宿主の同一性（例えば、体重、性別）などの因子に応じて変動するが、それにもかかわらず、例えば投与されている特定の薬剤、投与経路、処置されている疾病、処置されている被験体または宿主を含む、症例の周囲の特定の状況によって決定される。

【0266】

しかしながら、一般には、成人のヒトの処置のために使用される投与量は典型的には1日当たり0.01mg - 5000mgの範囲である。1つの態様では、成人のヒトの処置に利用される投与量は、1日当たり約1mg乃至約1000mgである。1つの実施形態では、所望の投与量は、単回投与で、あるいは、同時にまたは適切な間隔で投与される分割量で、例えば、1日当たり2、3、4回またはそれ以上のサブ用量として、好適に提供される。

【0267】

1つの実施形態では、本明細書に記載される化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩に適切な毎日の投与量は、体重1kg当たり約0.01-約50mgである。いくつかの実施形態において、剤形中の有効成分の毎日の投与量は、個々の処置レジメンに関する多くの変数に基づいて、本明細書に示される範囲より少なくなるかまたは高くなる。様々な実施形態では、毎日の投与量および単位用量は、限定されないが、使用される化合物の活性、処置される疾患または疾病、投与の様式、個々の被験体の必要条件、処置されている疾患または疾病の重症度、および開業医の判断を含む、多くの変数に依存して変更される。

【0268】

こうした治療レジメンの毒性と治療の有効性は、限定されないが、LD₅₀とED₅₀の測定を含む、細胞培養または実験動物中の標準的な製薬手順によって決定される。毒性と治療効果との間の用量比が治療指数であり、これはLD₅₀とED₅₀との間の比率として表される。特定の実施形態では、細胞培養アッセイと動物研究から得られたデータは、ヒトを含む哺乳動物で使用するための治療上有効な毎日の投与量範囲および/または治療上有効な単位用量の製剤で使用される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物の毎日の投与量は、最小限の毒性のED₅₀を含む血中濃度の範囲内にある。ある実施形態では、毎日の投与量範囲および/または単位用量は、使用される剤形および利用される投与経路に依存して、この範囲内で変動する。

【0269】

前述の態様のいずれかにおいて、本明細書に記載される化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩の有効な量が：(a)哺乳動物に全身に投与され、および/または、(b)哺乳動物に経口で投与され、および/または、(c)哺乳動物に静脈内投与され、および/または、(d)哺乳動物に注入によって投与される、および/または、(e)哺乳動物に局所的に投与される、および/または、(f)哺乳動物に非全身的または局所的に投与される、さらなる実施形態がある。

【0270】

前述の態様のいずれかにおいて、(i)化合物が一日に一度投与される、または、(ii)化合物が1日にわたって哺乳動物に複数回投与される、さらなる実施形態を含む、有効な量の化合物の単回投与を含むさらなる実施形態がある。

【0271】

前述の態様のいずれかにおいて、(i)化合物が継続的あるいは断続的に単回投与のように投与され；(ii)複数回投与の間隔が6時間ごとである、(iii)化合物が

10

20

30

40

50

8時間ごとに哺乳動物に投与される、(i v)化合物が12時間ごとに哺乳動物に投与される、(v)化合物が24時間ごとに哺乳動物に投与される、さらなる実施形態を含む、有効な量の化合物の複数回投与を含むさらなる実施形態がある。さらなるまたは代替的な実施形態において、方法は、休薬期間を含み、ここで、化合物の投与は一時的に中断されるか、または投与されている化合物の量は、一時的に減らされ、休薬期間の終わりに、化合物の投与が再開される。1つの実施形態において、休薬期間の長さは2日から1年と様々である。

【0272】

ある例では、少なくとも1つの本明細書に記載される化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩を、1つ以上の他の治療薬と組み合わせて投与することは適切である。ある実施形態では、医薬組成物はさらに1つ以上の抗癌剤を含む。

10

【0273】

1つの実施形態において、本明細書に記載される化合物の1つの治療有効性は、アジュバントの投与によって増強される(つまり、アジュバントはそれ自体では最小限の治療的な利点しか有していないが、別の治療薬と組み合わせると、患者への全体的な治療上の利点が増強される)。あるいは、いくつかの実施形態では、患者が受ける効果は、本明細書に記載される化合物の1つを、同様に治療効果を有する別の薬剤(これは治療レジメンも含む)とともに投与することによって増加される。

【0274】

1つの特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩は第2の治療薬と同時投与され、本明細書に記載される化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、および第2の治療薬は、処置されている疾患、障害、または疾病の様々な態様を調節し、それによって、いずれかの治療薬のみの投与よりも大きな全体的な利点を提供する。

20

【0275】

どんな場合でも、処置されている疾患、障害、または疾病にもかかわらず、患者が経験する全体的な利点は、2つの治療薬の相加的なものであり得るか、あるいは、患者は相乗的な利点を経験することがある。

【0276】

ある実施形態において、本明細書で開示される化合物の様々な治療上有効な量は、本明細書で開示される化合物が追加の治療上効果的な薬、アジュバントなどの1つ以上の追加の薬剤と組み合わせて投与される際に、医薬組成物を製剤する際におよび/または処置レジメンにおいて利用される。併用療法レジメンで使用される薬物および他の薬剤の治療上有効な量は、随意に、有効成分自体に対して上に明記された手段と類似した手段によって決定される。さらに、本明細書に記載される予防/処置の方法は、規則正しい(m e t r o n o m i c)投薬の使用を包含する、つまり、毒性の副作用を最小限に抑えるために、より頻繁且つ少ない投与量を提供する。いくつかの実施形態では、併用療法レジメンは、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の投与は本明細書に記載される第2の薬剤での処置の前に、最中、または後に始められ、第2の薬剤による処置の間または第2の薬剤による処置の終了後のあらゆる時点まで継続する処置レジメンを包含する。併用療法レジメンは、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および組み合わせて使用されている第2の薬剤が、同時にまたは異なる時間に、および/または処置期間の増減する間隔で投与される処置を含む。併用処置はさらに、患者の臨床管理を援助するために様々な時点で開始および停止される定期的処置も含む。

30

40

【0277】

救済が求められている疾患を処置、予防、または改善する投与計画は、様々な因子(例えば、被験体が苦しんでいる疾患、障害、または疾病;被験体の年齢、体重、性別、食事、および病状)に合わせて修正される。したがって、いくつかの例では、実際に利用される投与レジメンは変化し、いくつかの実施形態では、本明細書に明記される投与レジメンから逸脱する。

50

【0278】

本明細書に記載される併用療法について、同時投与される化合物の投与量は、使用される同時投与される薬の種類、使用される特定の薬、処置されている疾患または疾病などに応じて変わる。追加の実施形態では、1つ以上の他の治療剤と同時投与されたときに、本明細書に提供される化合物は、1つ以上の他の治療剤と同時に、または連続してのいずれかで投与される。

【0279】

併用療法では、複数の治療薬（そのうちの1つは本明細書に記載される化合物の1つである）は、任意の順序で、あるいは同時でも投与される。投与が同時である場合、複数の治療剤は、ほんの一例として、単一の統一した形態で、または複数の形態で（例えば、単一の丸剤、または2つの別個の丸剤として）提供される。

10

【0280】

本明細書に記載される化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩は、併用療法と同様に、疾患または疾病の発生の前、最中、または後に投与され、化合物を含む組成物を投与するタイミングは変わる。したがって、1つの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、疾患または疾病の発症を防ぐために予防薬として使用され、疾患または疾病にかかる傾向のある被験体に継続的に投与される。別の実施形態では、化合物および組成物は、症状の発症の間にまたはその後できるだけすぐに被験体に投与される。特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、疾患または疾病の発症が検知されたまたは疑われた後に実用可能となつてすぐに、および疾患の処置に必要な期間にわたって、投与される。いくつかの実施形態では、処置に必要な期間は様々であり、処置期間は各被験体の具体的なニーズに合わせて調節される。例えば、具体的な実施形態では、本明細書に記載される化合物または化合物を含有している製剤は、少なくとも2週間、約1か月から約5年間投与される。

20

【0281】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩は、化学療法、ホルモン阻害治療、放射線療法、モノクローナル抗体、あるいはこれらの併用を組み合わせ投与される。

【0282】

化学療法は抗癌剤の使用を含む。

30

【0283】

1つの態様において、本明細書に記載される化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩は1つ以上の抗癌剤と組み合わせ投与されるか製剤される。

【実施例】

【0284】

以下の実施例は、例示目的のためのみに提供され、本明細書で提供される請求項の範囲を制限するものではない。

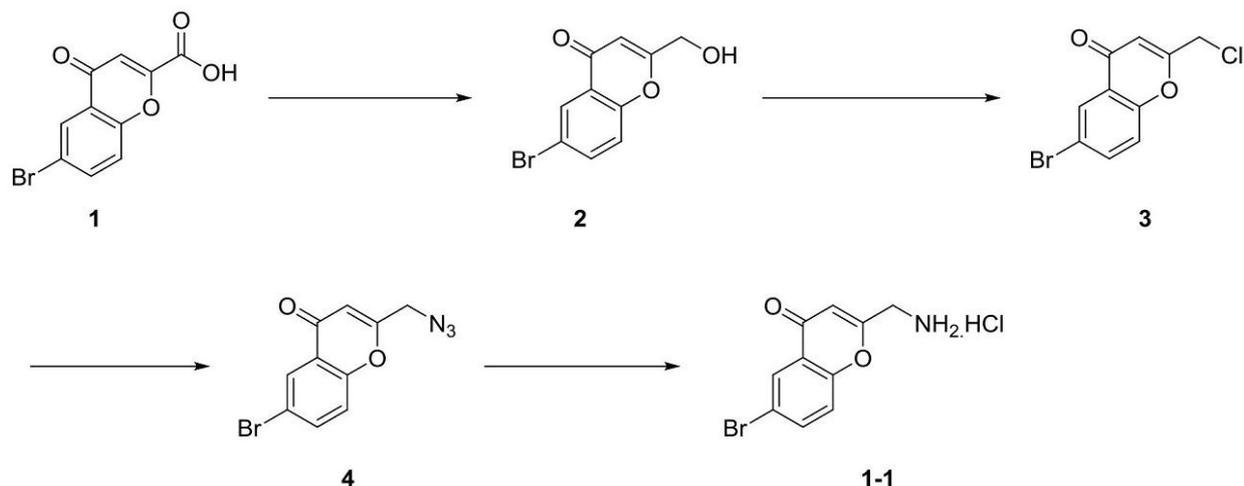
【0285】

実施例1：2 - (アミノメチル) - 6 - プロモ - 4 H - クロメン - 4 - オン塩酸塩（化合物1 - 1）

40

【0286】

【化37】



10

【0287】

工程1：6-ブロモ-2-(ヒドロキシメチル)-4H-クロメン-4-オン(2)の合成

THF (100 mL) 中の6-ブロモ-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸 1 (5 g、18.59 mmol) の攪拌溶液に、Arの下0 で、Et₃N (5.2 mL、37.17 mmol) とクロロギ酸エチル (2.1 mL、22.3 mmol) を加え；RTに暖め、2時間攪拌した。この反応混合物に、0 で30分ごとに、水 (30 mL) 中のNaBH₄ (1.41 g、37.17 mmol) の溶液を滴下で加え (毎時間に0.5当量)；RTに暖め、12時間攪拌した。混合物を水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製物をEt₂O (2 × 10 mL) とn-ペンタン (2 × 10 mL) で粉碎し、オフホワイト固形物として化合物2 (1 g、21%) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) : 8.09 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.83 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 6.1 Hz, 2H) ; LC-MS (ESI) : m/z 256.6 (M⁺ + 2)。

20

30

【0288】

工程2：6-ブロモ-2-(クロロメチル)-4H-クロメン-4-オン(3)の合成

CH₂Cl₂ (20 mL) 中の化合物2 (1 g、3.92 mmol) の攪拌溶液に、Arの下0 で、Et₃N (1.64 mL、11.76 mmol)、p-TsCl (1.87 g、9.8 mmol)、及びDMAP (cat.) を加え；RTに暖め、12時間攪拌した。混合物を水 (50 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (2 × 40 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物を精製し (シリカゲル；5-10%のEtOAc/ヘキサンを使用)、オフホワイト固形物として化合物3 (1 g、94%) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) : 8.10 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.79 (s, 2H) ; LC-MS (ESI) : m/z 272.6 (M + H⁺)。

40

【0289】

工程3：2-(アジドメチル)-6-ブロモ-4H-クロメン-4-オン(4)の合成

DMF (30 mL) 中の化合物3 (1.2 g、4.41 mmol) の攪拌溶液に、Arの下0 で、NaN₃ (430 mg、6.62 mmol) を加えた。反応混合物を0 で2時間攪拌した。混合物を水 (25 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 40 mL) で抽出

50

した。組み合わせた有機抽出物をブライン(20 mL)で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物を精製し(シリカゲル; 10%のEtOAc/ヘキサンを使用)、オフホワイト固形物として化合物4(600 mg、50%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): 8.09 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 9.0, 2.6$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.57 (s, 2H); LC-MS (ESI): m/z 279.7 ($M + H^+$)。

【0290】

工程4: 2-(アミノメチル)-6-ブロモ-4H-クロメン-4-オン塩酸塩(化合物1-1)の合成

10

Et₂O(100 mL)中の化合物4(500 mg、1.78 mmol)の攪拌溶液に、Arの下0で、PPh₃(561 mg、2.14 mmol)を加え; RTに暖め、1時間攪拌した。この反応混合物にRTで2時間、水(50 mL)中の6N HClを滴下で加え、2時間攪拌した。混合物をEtOAc(2×15 mL)で抽出した。水層を減圧下で濃縮した。粗製物を1:1のACNとEt₂Oで粉碎し、オフホワイト固形物として化合物1-1(190 mg、36%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): 8.76 (br s, 2H), 8.11 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.32-7.10 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 4.15 (s, 2H); LC-MS (ESI): m/z 253.9 ($M + H^+$)。

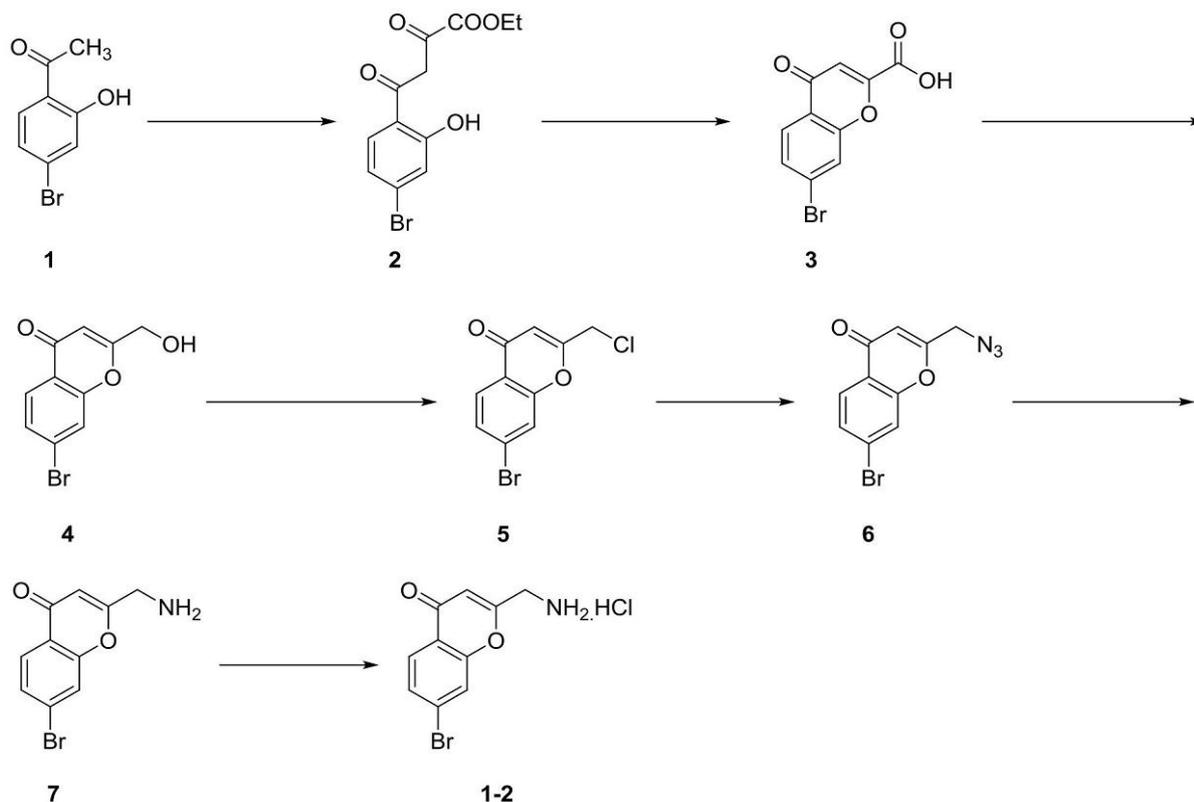
20

【0291】

実施例2: 2-(アミノメチル)-7-ブロモ-4H-クロメン-4-オン塩酸塩(化合物1-2)

【0292】

【化38】



30

40

【0293】

工程1: エチル4-(4-ブロモ-2-ヒドロキシフェニル)-2,4-ジオキソブタノアート(2)の合成

50

EtOH (100 mL) の攪拌溶液に、Ar の下 RT で、20 分にわたり Na (6.42 g、279.07 mmol) を加えた。NaOEt のこの溶液に、RT でシウ酸ジエチル (34 g、232.56 mmol) 中の 1-(4-ブロモ-2-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オン (10 g、46.51 mmol) を加えた。反応混合物を加熱還流し、16 時間攪拌し、次いで水 (100 mL) で希釈し、1 N HCl (50 mL) で酸性化して、EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製物を精製し (シリカゲル; 20% の EtOAc / ヘキサンを使用)、オフホワイト固形物として化合物 2 (11 g、75%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.37 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.35 (s, 2H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H); LC-MS: m/z 315.1 (M+H⁺).

【0294】

工程 2: 7-ブロモ-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸 (3) の合成

化合物 2 (8 g、25.4 mmol) に、Ar の下 RT で、HOAc (80 mL) と濃縮 HCl (10 mL) を加えた。反応混合物を 90 ° に加熱し、16 時間攪拌した。混合物を水 (100 mL) で希釈し; 沈殿した固形物を濾過し、真空下で乾燥して、オフホワイト固形物として化合物 3 (6.7 g、98%) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 14.53 (br s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H); LC-MS (ESI): m/z 266.8 (M-H⁺).

【0295】

工程 3: 7-ブロモ-2-(ヒドロキシメチル)-4H-クロメン-4-オン (4) の合成

THF (50 mL) 中の化合物 3 (2 g、7.43 mmol) の攪拌溶液に、Ar の下 0 ° で、Et₃N (2.1 mL、14.87 mmol) とクロロギ酸エチル (0.85 mL、8.92 mmol) を加え; RT に暖め、2 時間攪拌した。この反応混合物に、0 ° で 30 分ごとに、水 (10 mL) 中の NaBH₄ (565 mg、14.87 mmol) の溶液を滴下で加え (毎時間に 0.5 当量); RT に暖め、12 時間攪拌した。混合物を飽和 NH₄Cl (50 mL) でクエンチし、その後、EtOAc (2 × 70 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水 (50 mL) とブライン (40 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。粗製物を 1:1 の Et₂O と n-ペンタンで粉砕し、オフホワイト固形物として化合物 4 (400 mg、21%) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 7.96 - 7.92 (m, 2H), 7.66 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.82 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 5.8 Hz, 2H); LC-MS (ESI): m/z 254.0 (M⁺).

【0296】

工程 4: 7-ブロモ-2-(クロロメチル)-4H-クロメン-4-オン (5) の合成

CH₂Cl₂ (10 mL) 中の化合物 4 (500 mg、1.96 mmol) の攪拌溶液に、Ar の下 0 ° で、Et₃N (0.82 mL、5.88 mmol)、p-TsCl (747 mg、3.92 mmol)、及び DMAP (cat.) を加え; RT に暖め、16 時間攪拌した。混合物を水 (20 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (2 × 30 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製物を精製し (シリカゲル; 15% の EtOAc / ヘキサンを使用)、オフホワイト固形物として化合物 5 (300 mg、56%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.03 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.78 (s, 2H); LC-MS (ESI): m/

10

20

30

40

50

z 270.9 ($M - H^+$)。

【0297】

工程5：2-(アジドメチル)-7-ブロモ-4H-クロメン-4-オン(6)の合成
DMF (25 mL)中の化合物5 (700 mg、2.57 mmol)の攪拌溶液に、Arの下0 で、 NaN_3 (251 mg、3.86 mmol)を加え；RTに暖め、2時間攪拌した。混合物を水 (30 mL)で希釈し、 Et_2O (2×40 mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン (20 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製物を精製し(シリカゲル；10%の $EtOAc$ /ヘキサンを使用)、オフホワイト固形物として化合物6 (400 mg、55%)を得た。 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$)： 7.98 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.55 (s, 2H)；LC-MS (ESI)： m/z 279.8 ($M+H^+$)。

10

【0298】

工程6：2-(アミノメチル)-7-ブロモ-4H-クロメン-4-オン(7)の合成
 THF/H_2O (3：2、25 mL)中の化合物6 (230 mg、0.82 mmol)の攪拌溶液に、Arの下RTで、 PPh_3 (323 mg、1.23 mmol)を加え、3時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で取り除き粗製物を得て、これを精製して(シリカゲル；5%の $MeOH/EtOAc$ を使用)、薄茶色の粘着性固形物として化合物7 (90 mg、55%)を得た。

20

【0299】

工程7：2-(アミノメチル)-7-ブロモ-4H-クロメン-4-オン塩酸塩(化合物1-2)の合成

化合物7 (90 mg、0.35 mmol)に0 で水 (10 mL)中の6N HCl を加え；RTに暖め、4時間攪拌した。その後、反応混合物を $EtOAc$ (2×10 mL)で洗浄し、水層を濃縮した。粗製物を ACN (2×3 mL)とn-ペンタン (2×3 mL)で粉碎し、オフホワイト固形物として化合物1-2 (15 mg、14%)を得た。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$)： 8.69 (br s, 2H), 7.96 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J=8.5, 1.8$ Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.15 (s, 2H)；LC-MS (ESI)： m/z 253.8 ($M+H^+$)。

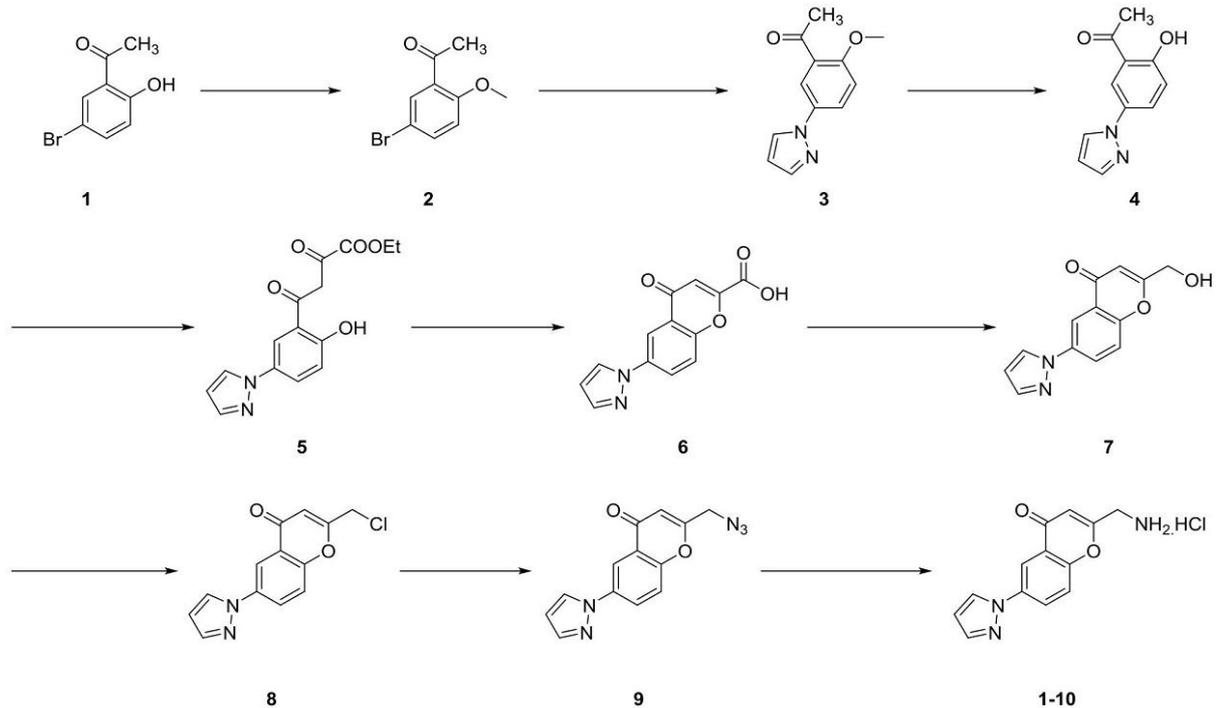
30

【0300】

実施例3：2-(アミノメチル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)-4H-クロメン-4-オン塩酸塩(化合物1-10)

【0301】

【化39】



【0302】

工程1：1-(5-プロモ-2-メトキシフェニル)エタン-1-オン(2)の合成

DMF(100 mL)中の1-(5-プロモ-2-ヒドロキシフェニル)エタン-1-オン1(10 g、46.51 mmol)の攪拌溶液に、Arの下0で、 K_2CO_3 (9.63 g、69.77 mmol)とMeI(5.8 mL、93.02 mmol)を加えた。混合物をRTで12時間攪拌し、水(100 mL)でクエンチし、EtOAc(2×100 mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン(80 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、浅黄色液体として化合物2(8.8 g、75%)を得た。 1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6): 7.70(dd, $J=9.0, 2.6$ Hz, 1H), 7.64(d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.16(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 2.52(s, 3H); LC-MS(ESI): m/z 228.8($M+H^+$)。 30

【0303】

工程2：1-(2-メトキシ-5-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)エタン-1-オン(3)の合成

トルエン(80 mL)中の化合物2(5 g、21.93 mmol)の攪拌溶液に、Arの下RTで、密封管の中で1H-ピラゾール(2.98 g、43.86 mmol)、(±)-トランス-1,2-ジアミノシクロヘキサン(0.5 g、4.38 mmol)、リン酸カリウム(18.6 g、87.72 mmol)、及びCuI(1.7 g、8.77 mmol)を加えた。反応混合物をRTで30分間、Arの下でパージし; 150に加熱し、60時間攪拌した。反応混合物をセライトのパッドに通して濾過し、EtOAc(50 mL)で洗浄し、真空内で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を精製し(シリカゲル; 20%のEtOAc/ヘキサン)、黄色固形物として化合物3(1.9 g、41%)を得た。 1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6): 8.46(d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.00-7.96(m, 2H), 7.71(d, $J=1.4$ Hz, 1H), 7.30(d, $J=9.8$ Hz, 1H), 6.51(t, $J=2.0$ Hz, 1H), 3.93(s, 3H), 2.57(s, 3H); LC-MS(ESI): m/z 216.9($M+H^+$)。 40

【0304】

工程 3 : 1 - (2 - ヒドロキシ - 5 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) エタン - 1 - オン (4) の合成

CH₂Cl₂ (50 mL) 中の化合物 3 (1.9 g、8.8 mmol) の攪拌溶液に、Ar の下 0 ° で、BBr₃ (3.8 mL、39.6 mmol) を滴下で加えた。反応混合物を 0 ° で 2 時間攪拌し、その後、氷冷水 (30 mL) でクエンチし、飽和 NaHCO₃ 溶液 (30 mL) で塩基化し、CH₂Cl₂ (2 × 50 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製物を精製し (シリカゲル ; 12 % の EtOAc / ヘキサンを使用)、黄色固形物として化合物 4 (350 mg、20 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 11.77 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 2.4, 1.9 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H) ; LC-MS (ESI) : m/z 202.9 (M+H⁺)。

【 0305 】

工程 4 : エチル 4 - (2 - ヒドロキシ - 5 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) - 2, 4 - ジオキソブタノアート (5) の合成

エタノール (20 mL) の攪拌溶液に、Ar の下 RT で、10 分にわたりナトリウム (239 mg、10.4 mmol) を加えた。NaOEt のこの溶液に、RT でシウ酸ジエチル (1.26 g、8.66 mmol) 中の化合物 4 (350 mg、1.73 mmol) を加えた。次いで反応混合物を還流に加熱し、12 時間攪拌した。混合物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 30 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、薄茶色のシロップとして化合物 5 (350 mg) を得た。LC-MS (ESI) : m/z 302.9 (M+H⁺)。

【 0306 】

工程 5 : 4 - オキソ - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 4 H - クロメン - 2 - カルボン酸 (6) の合成

HOAc (10 mL) 中の化合物 5 (350 mg、粗製) の攪拌溶液に、Ar の下 RT で、濃縮 HCl (5 mL) を加えた。反応混合物を 100 ° に加熱し、12 時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で取り除き、その後、残留物を水 (15 mL) で洗浄し ; 固形物を 10 % の MeOH / CH₂Cl₂ (20 mL) に溶解し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、茶色固形物としての化合物 6 (170 mg、粗製) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) : 8.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.58 (t, J = 1.7 Hz, 1H)。LC-MS : m/z 257.2 (M+H⁺)。

【 0307 】

工程 6 : 2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン (7) の合成

THF (15 mL) 中の化合物 6 (170 mg、0.66 mmol) の攪拌溶液に、Ar の下 0 ° で、Et₃N (0.37 mL、2.65 mmol) とクロロギ酸エチル (0.15 mL、1.6 mmol) を滴下で加え ; RT に暖め、2 時間攪拌した。その後、この反応混合物に、0 ° で 30 分ごとに、水 (1 mL) 中の NaBH₄ (126 mg、3.32 mmol) の溶液を滴下で加え (時間毎に 0.5 当量)、RT に暖め、12 時間攪拌した。混合物を飽和 NH₄Cl 溶液 (20 mL) でクエンチし、EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製物を精製し (シリカゲル ; 50 % の EtOAc / ヘキサンを使用)、黄色固形物として化合物 7 (25 mg、16 %) を得た。¹H NMR

10

20

30

40

50

R (400 MHz, DMSO- d_6): 8.68 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.29 (dd, $J = 9.1, 2.8$ Hz, 1H), 7.81 - 7.77 (m, 2H), 6.59 (dd, $J = 2.5, 1.8$ Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.83 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.47 (dd, $J = 6.1, 0.7$ Hz, 2H); LC-MS (ESI): m/z 242.9 ($M + H^+$).

【0308】

工程7: 2-(クロロメチル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)-4H-クロメン-4-オン(8)の合成

CH₂Cl₂ (5 mL)中の化合物7 (60 mg、0.25 mmol)の攪拌溶液に、Arの下0 で、Et₃N (0.1 mL、0.74 mmol)、p-TsCl (118 mg、0.62 mmol)、及びDMAP (cat.)を加え; RTに暖め、12時間攪拌した。混合物を水 (20 mL)で希釈し、CH₂Cl₂ (2×20 mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン (15 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製物を精製し(シリカゲル; 10%のEtOAc/ヘキサンを使用)、淡黄色固形物として化合物8 (40 mg、66%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.70 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.34 (dd, $J = 9.1, 2.8$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.60 (dd, $J = 2.5, 1.8$ Hz, 1H), 4.82 (s, 2H); LC-MS (ESI): m/z 260.9 ($M + H^+$).

10

20

【0309】

工程8: 2-(アジドメチル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)-4H-クロメン-4-オン(9)の合成

DMF (2 mL)中の化合物8 (40 mg、0.15 mmol)の攪拌溶液に、不活性雰囲気の下0 でナトリウムアジド (10 mg、0.15 mmol)を加え、0 で1時間攪拌した。混合物を氷冷水 (10 mL)で希釈し、Et₂O (2×15 mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン (10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製物を精製し(シリカゲル; 10-15%のEtOAc/ヘキサンを使用)、黄色固形物として化合物9 (35 mg、85%)を得た。

30

LC-MS: m/z 268.2 ($M + H^+$).

【0310】

工程9: 2-(アミノメチル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル)-4H-クロメン-4-オン塩酸塩(化合物1-10)の合成

THF/ジエチルエーテル (1:2、3 mL)中の化合物9 (35 mg、0.13 mmol)の攪拌溶液に、Arの下0 でPPh₃ (51 mg、0.2 mmol)を加え、30分間攪拌した。この反応混合物に、水性6N HCl (2 mL)を0 で加え; RTに暖め、8時間攪拌した。混合物を水 (2 mL)で希釈し、EtOAc (2×5 mL)で抽出した。水層を減圧下で45 で濃縮し、粗製物を得て、これをACN (2×5 mL)、Et₂O (2×5 mL)、及びn-ペンタン (2×5 mL)で粉碎して、薄茶色固形物として化合物1-10 (15 mg、48%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.82 (br s, 2H), 8.71 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.40 - 8.34 (m, 2H), 7.83 - 7.77 (m, 2H), 6.62 - 6.59 (m, 2H), 4.18 (br s, 2H); LC-MS (ESI): m/z 241.9 ($M + H^+$).

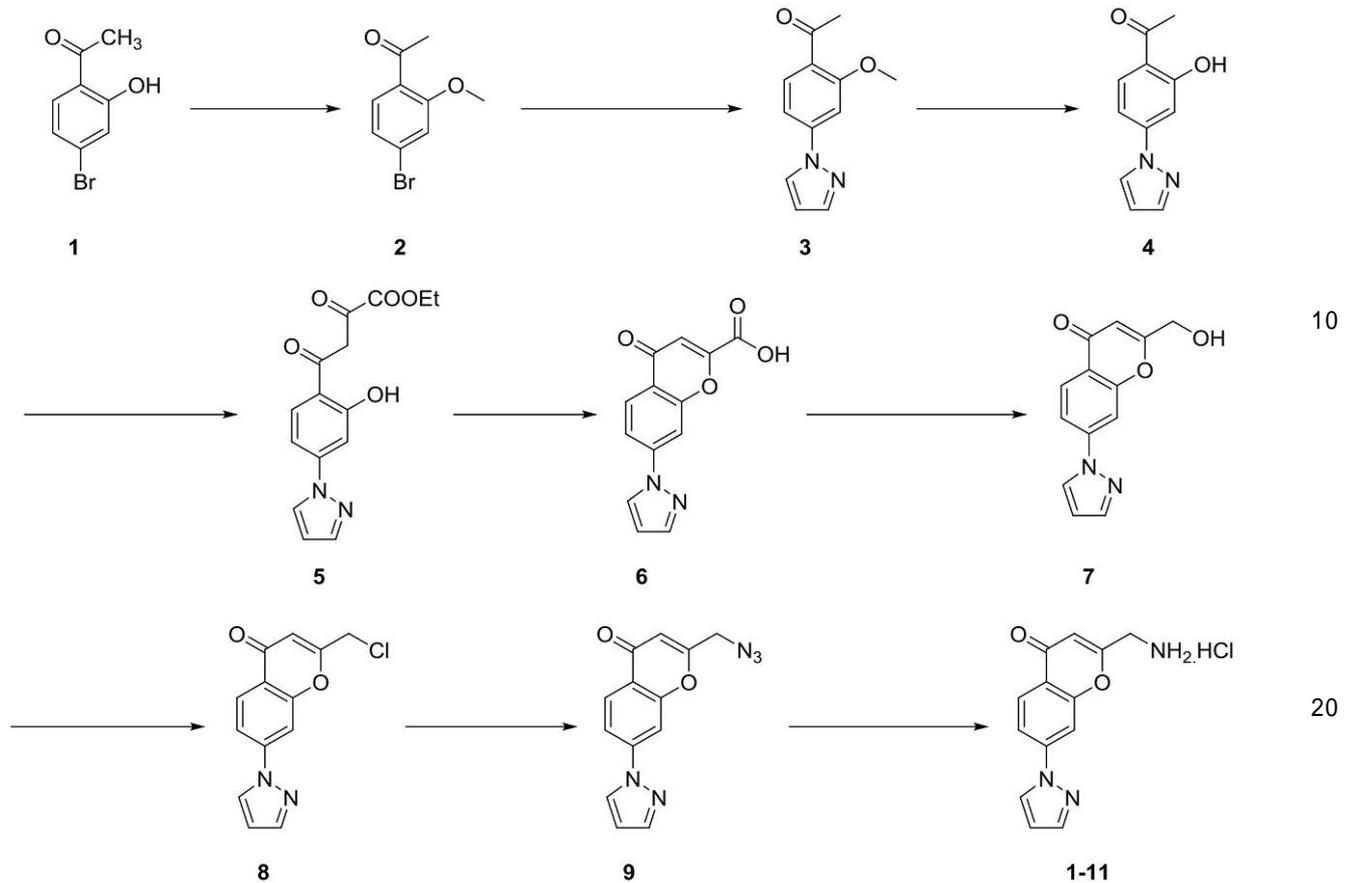
40

【0311】

実施例4: 2-(アミノメチル)-7-(1H-ピラゾール-1-イル)-4H-クロメン-4-オン塩酸塩(化合物1-11)

【0312】

【化 4 0】



【 0 3 1 3】

工程 1 : 1 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) エタン - 1 - オン (2) の合成

DMF (10 mL) 中の 1 - (4 - ブロモ - 2 - ヒドロキシフェニル) エタン - 1 - オン 1 (1 g、4.65 mmol) の攪拌溶液に、Ar の下 0 で、 K_2CO_3 (963 mg、6.98 mmol) と MeI (0.6 mL、9.3 mmol) を滴下で加えた。反応混合物を RT で 16 時間攪拌し、その後、水 (30 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 40 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空内で濃縮して、オフホワイト固形物として化合物 2 (1 g、94%) を得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : 7.62 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.59 (s, 3H); LC-MS (ESI) : m/z 230.8 ($M^+ + 2$)

【 0 3 1 4】

工程 2 : 1 - (2 - メトキシ - 4 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) エタン - 1 - オン (3) の合成

トルエン (100 mL) 中の化合物 2 (10.2 g、44.73 mmol) の攪拌溶液に、Ar の下 RT で、密封管の中で 1H - ピラゾール (6.08 g、89.47 mmol)、(±) - トランス - 1, 2 - ジアミノシクロヘキサン (1.02 g、8.95 mmol)、及びリン酸カリウム (28.4、134.21 mmol) を加えた。反応混合物を 15 分間、Ar でパージした。その後、CuI (1.7 g、8.95 mmol) を 48 時間、140 に加熱した。混合物をセライトのパッドに通して濾過し、EtOAc (50 mL) で洗浄し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を精製し (シリカゲル ; 15% の EtOAc / ヘキサンを使用)、オフホワイト固形物として化合物 3 (7 g、73%) を得た。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) : 8.00 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 1.2$ Hz

z, 1H), 7.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 6.51 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.64 (s, 3H); LC-MS (ESI): m/z 217.0 (M + H⁺).

【0315】

工程3: 1-(2-ヒドロキシ-4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)エタン-1-オン(4)の合成

CH₂Cl₂ (100 mL)中のBBr₃ (CH₂Cl₂において1M、32.41 mL、32.41 mmol)の攪拌溶液に、Arの下-10 で化合物3 (7 g、32.41 mmol)を加えた。反応混合物を-10 で10分間攪拌した。混合物を飽和NaHCO₃ (100 mL)でクエンチし、CH₂Cl₂ (2 × 100 mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン (70 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物を精製し(シリカゲル; 10%のEtOAc/ヘキサンを使用)、オフホワイト固形物として化合物4 (3.5 g、54%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 12.55 (s, 1H), 7.99 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.27 (br s, 1H), 6.52 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H); LC-MS (ESI): m/z 202.9 (M + H⁺).

10

20

【0316】

工程4: エチル4-(2-ヒドロキシ-4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2,4-ジオキソブタノアート(5)の合成

EtOH (150 mL)の攪拌溶液に、Arの下RTで、20分にわたりNa (2.39 g、103.96 mmol)を加えた。この溶液に、RTでシュウ酸ジエチル (12.65 g、86.63 mmol)中の化合物4 (3.5 g、17.33 mmol)を加えた。反応混合物を80 に加熱し、12時間攪拌した。混合物を2N HCl (100 mL)で希釈し、EtOAc (2 × 60 mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン (50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空内で濃縮して、粗製物を得て、これをn ペンタン (2 × 10 mL)で粉碎し、白色固形物として化合物5 (4.5 g、86%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.69 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.87-7.83 (m, 2H), 7.67 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 2.6, 1.7 Hz, 1H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.36-3.34 (m, 1H), 2.91 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H); LC-MS: m/z 303.2 (M + H⁺).

30

【0317】

工程5: 4-オキソ-7-(1H-ピラゾール-1-イル)-4H-クロメン-2-カルボン酸(6)の合成

HOAc (100 mL)と水 (50 mL)中の化合物5 (4.5 g、14.9 mmol)の攪拌溶液を、100 に加熱し、12時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で取り除いた。残留物を水 (50 mL)で希釈し、沈殿した固形物を濾過し、真空下で乾燥して、オフホワイト固形物として化合物6 (3.5 g、92%)を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 14.45 (br s, 1H), 8.81 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.15-8.12 (m, 1H), 8.11-8.07 (m, 1H), 7.88 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.66 (t, J = 2.3 Hz, 1H); LC-MS (ESI): m/z 256.9 (M + H⁺).

40

【0318】

工程6: 2-(ヒドロキシメチル)-7-(1H-ピラゾール-1-イル)-4H-クロ

50

メン - 4 - オン (7) の合成

THF (150 mL) 中の化合物 6 (3.5 g、13.67 mmol) の攪拌溶液に、Ar の下 0 で、Et₃N (3.8 mL、27.34 mmol) とクロロギ酸エチル (1.5 mL、16.4 mmol) を加え；RT に暖め、2 時間攪拌した。この反応混合物に、0 で 30 分ごとに、水 (100 mL) 中の NaBH₄ (2.6 g、68.36 mmol) の溶液を滴下で加え (毎時間に 0.5 当量) ；RT に暖め、12 時間攪拌した。混合物を飽和 NH₄Cl (50 mL) でクエンチし、EtOAc (2 × 60 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン (40 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製物を精製し (シリカゲル；35% の EtOAc / ヘキサンを使用)、オフホワイト固形物として化合物 7 (100 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.13 - 8.08 (m, 2H), 8.04 - 8.01 (m, 1H), 7.87 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 2.5, 1.8 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.82 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 5.3 Hz, 2H) ; LC - MS (ESI) : m / z 242.7 (M + H⁺)。

10

【 0319 】

工程 7 : 2 - (クロロメチル) - 7 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) - 4H - クロメン - 4 - オン (8) の合成

CH₂Cl₂ (10 mL) 中の化合物 7 (100 mg、0.41 mmol) の攪拌溶液に、Ar の下 0 で、Et₃N (0.11 mL、0.83 mmol)、p - TsCl (95 mg、0.5 mmol)、及び DMAP (10. mg) を加え；RT に暖め、12 時間攪拌した。混合物を水 (20 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (2 × 30 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製物を精製し (シリカゲル；15% の EtOAc / ヘキサンを使用)、オフホワイト固形物として化合物 8 (40 mg、37%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8.26 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 2H), 6.56 (dd, J = 2.5, 1.8 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.44 (s, 2H) ; LC - MS (ESI) : m / z 260.9 (M + H⁺)。

20

30

【 0320 】

工程 8 : 2 - (アジドメチル) - 7 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) - 4H - クロメン - 4 - オン (9) の合成

DMF (2 mL) 中の化合物 8 (40 mg、0.15 mmol) の攪拌溶液に、Ar の下 0 で NaN₃ (15 mg、0.23 mmol) を加え、0 で 1 時間攪拌した。混合物を水 (10 mL) で希釈し、Et₂O (2 × 15 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空内で濃縮して、オフホワイト固形物としてアジド 9 (40 mg) を得た。LC - MS : m / z 268.2 (M + H⁺)。

【 0321 】

工程 9 : 2 - (アミノメチル) - 7 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) - 4H - クロメン - 4 - オン塩酸塩 (化合物 1 - 11) の合成

THF (2 mL) 中の化合物 9 (40 mg、粗製) の攪拌溶液に、Ar の下 0 で PPh₃ (47 mg、0.18 mmol) を加え、30 分間攪拌した。この反応混合物に、6 N HCl (0.5 mL) を 0 で加え；RT に暖め、3 時間攪拌した。混合物を EtOAc (2 × 10 mL) で洗浄し、水層を減圧下で濃縮した。粗製物を ACN (2 × 3 mL)、Et₂O (2 × 3 mL)、及び n - ペンタン (2 × 3 mL) で粉碎し、茶色固形物として化合物 1 - 11 (14 mg、34%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 8.46 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 6.63 (dd, 1H), 6.

40

50

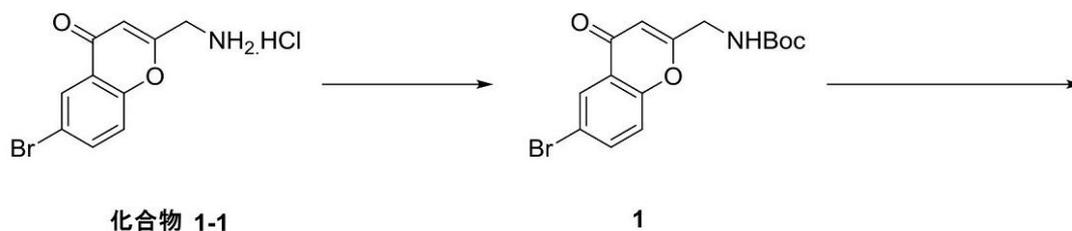
5.2 (s, 1H), 4.27 (s, 2H); LC-MS (ESI): m/z 241.9 (M + H⁺).

【0322】

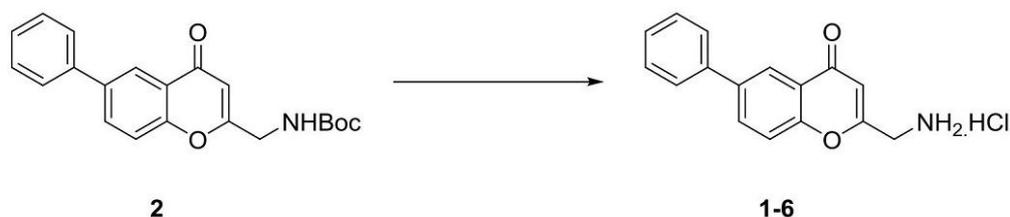
実施例5: 2-(アミノメチル)-6-フェニル-4H-クロメン-4-オン塩酸塩(化合物1-6)

【0323】

【化41】



10



20

【0324】

工程1: tert-ブチル((6-ブロモ-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル)メチル)カルバミン酸塩(1)の合成

CH₂Cl₂ (5 mL) 中の 2-(アミノメチル)-6-ブロモ-4H-クロメン-4-オン塩酸塩(化合物1-1) (50 mg, 0.17 mmol) の攪拌溶液に、Ar の下 RT で、Et₃N (0.07 mL, 0.52 mmol) 及び二炭酸ジ-tert-ブチル (0.06 mL, 0.26 mmol) を加え、6 時間攪拌した。混合物を水 (10 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (2 × 15 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製物を精製 (シリカゲル; 20% の EtOAc / ヘキサンを使用)、オフホワイト固形物として化合物 1 (40 mg, 65%) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 8.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 4.13 (br d, 2H), 1.40 (s, 9H); LC-MS (ESI): m/z 355.9 (M⁺ + 2).

30

【0325】

工程2: tert-ブチル((4-オキソ-6-フェニル-4H-クロメン-2-イル)メチル)カルバミン酸塩(2)の合成

DMF / H₂O (3 : 2, 5 mL) 中の化合物 1 (100 mg, 0.28 mmol) の攪拌溶液に、RT でフェニルボロン酸 (34 mg, 0.28 mmol) と K₂CO₃ (156 mg, 1.13 mmol) を加えた。反応混合物を 15 分間、Ar で脱気した。その後、それに Pd(PPh₃)₄ (19 mg, 0.02 mmol) を加え; 80 に加熱し、2 時間攪拌した。混合物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製物を精製 (シリカゲル; 15% の EtOAc / ヘキサンを使用)、オフホワイト固形物として化合物 2 (30 mg, 30%) を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.41 (s, 1H), 7.91 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (br d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.54 - 7.44 (m, 3H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.01 (br s, 1H), 4.31 (br d, J = 5.5 Hz, 2H),

40

50

1.49 (s, 9H); LC-MS (ESI): m/z 352.1 (M+H⁺).

【0326】

工程3: 2-(アミノメチル)-6-フェニル-4H-クロメン-4-オン塩酸塩(化合物1-6)の合成

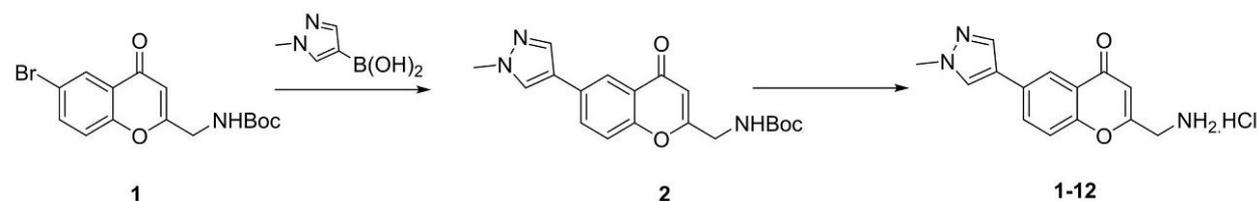
化合物2(30mg、0.08mmol)に、Arの下0で1,4-ジオキサン(2mL)中の4M HClを加え; RTに暖め、4時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で取り除いた。粗製物をEt₂O(3×5mL)で粉砕し、真空下で乾燥して、オフホワイト固形物として化合物1-6(20mg、81%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 8.55(br s, 2H), 8.24(d, J=2.3Hz, 1H), 8.18(dd, J=8.7, 2.5Hz, 1H), 7.78-7.70(m, 3H), 7.52(t, J=7.3Hz, 2H), 7.46-7.41(m, 1H), 6.58(s, 1H), 4.21(s, 2H); LC-MS: m/z 252.0 (M+H⁺).

【0327】

実施例6: 2-(アミノメチル)-6-(1-メチル-4-イル)-4H-クロメン-4-オン塩酸塩(化合物1-12)

【0328】

【化42】



【0329】

工程1: tert-ブチル((6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル)メチル)カルバミン酸塩(2)の合成

DMSO(2mL)中のプロモクロモン1(実施例5、工程1; 100mg、0.28mmol)の撹拌溶液に、RTで(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ボロン酸(28mg、0.22mmol)、Cs₂CO₃(275mg、0.85mmol)、及びKOAc(28mg、0.28mmol)を加えた。反応混合物を15分間、Ar下で脱気した。その後、それにPd(dppf)Cl₂(21mg、0.03mmol)を加え; 80に加熱し、2時間撹拌した。混合物を水(20mL)で希釈し、EtOAc(2×20mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製物を精製し(シリカゲル; 30%のEtOAc/ヘキサンを使用)、オフホワイト固形物として化合物2(30mg、30%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): 8.23(d, J=2.2Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 7.77(dd, J=8.7, 2.2Hz, 1H), 7.71(s, 1H), 7.43(d, J=8.7Hz, 1H), 6.33(s, 1H), 5.01(br s, 1H), 4.30(br d, J=6.2Hz, 2H), 3.96(s, 3H), 1.48(s, 9H); LC-MS (ESI): m/z 356.1 (M+H⁺).

【0330】

工程2: 2-(アミノメチル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4H-クロメン-4-オン塩酸塩(化合物1-12)の合成

化合物2(30mg、0.08)に、Arの下0で、1,4-ジオキサン(2mL)中の4M HClを加え; RTに暖め、3時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で取り除いて粗製物を得て、これをEt₂O(2×5mL)で粉砕し、真空下で乾燥して、茶色固形物として化合物1-12(20mg、81%)を得た。¹H NMR(500MHz, D

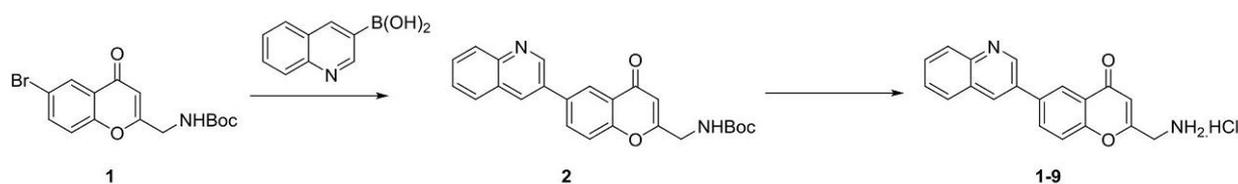
MSO- d_6) : 8.58 (br s, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.19 - 4.16 (m, 2H), 3.88 (s, 3H); LCMS (ESI) : m/z 256.0 ($M+H^+$).

【0331】

実施例7 : 2-(アミノメチル)-6-(キノリン-3-イル)-4H-クロメン-4-オン塩酸塩(化合物1-9)

【0332】

【化43】



10

【0333】

工程1 : tert-ブチル(4-オキソ-6-(キノリン-3-イル)-4H-クロメン-2-イル)メチル)カルバミン酸塩(2)の合成

1,4-ジオキサン(2 mL)中のプロモクロモン1(実施例5、工程1; 50 mg、0.14 mmol)の攪拌溶液に、Arの下RTで、マイクロ波管の中でキノリン-3-イルボロン酸(29 mg、0.17 mmol)、 K_2CO_3 (58 mg、0.42 mmol)、及び $Pd(PPh_3)_4$ (8 mg、0.01 mmol)を加えた。反応混合物を80 に加熱し、2時間攪拌した。混合物を水(10 mL)で希釈し、EtOAc(2 x 20 mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン(15 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗製物を得た。粗製物を精製し(シリカゲル; 20%のEtOAc/ヘキサンを使用)、オフホワイト固形物として化合物2(30 mg、27%)を得た。 1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) : 9.31 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.79 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.33 (dd, $J=8.7, 2.3$ Hz, 1H), 8.08 (dd, $J=18.5, 8.1$ Hz, 2H), 7.82 - 7.77 (m, 2H), 7.68 - 7.58 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 4.18 (br d, $J=5.8$ Hz, 2H), 1.42 (s, 9H); LC-MS (ESI) : m/z 403.1 ($M+H^+$).

20

30

【0334】

工程2 : 2-(アミノメチル)-6-(キノリン-3-イル)-4H-クロメン-4-オン塩酸塩(化合物1-9)の合成

1,4-ジオキサン(1 mL)中の化合物2(30 mg、0.07)の攪拌溶液に、Arの下RTで、1,4-ジオキサン(1 mL)中の4M HClを加え、6時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で取り除いて粗製物を得て、これをEt₂O(2 x 5 mL)とn-ペンタン(2 x 5 mL)で粉碎し、真空下で乾燥して、オフホワイト固形物として化合物1-9(20 mg、80%)を得た。 1H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) : 9.35 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.56 (br s, 2H), 8.48 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.39 (dd, $J=8.7, 2.3$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J=19.8, 8.2$ Hz, 2H), 7.86 - 7.78 (m, 2H), 7.69 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.23 - 4.20 (m, 2H);

40

LC-MS (ESI) : m/z 302.9 ($M+H^+$).

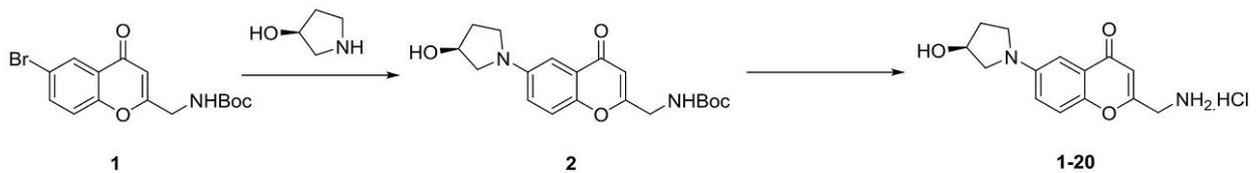
【0335】

実施例8 : (S)-2-(アミノメチル)-6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-4H-クロメン-4-オン塩酸塩(化合物1-20)

50

【0336】

【化44】



【0337】

工程1：tert-ブチル(S)-(6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル)メチル)カルバミン酸塩(2)の合成 10

トルエン/tert-ブタノール(7:3、10 mL)の中のプロモ-クロモン1(実施例5、工程1; 100 mg、0.28 mmol)の攪拌溶液に、Arの下RTで、(S)-ピロリジン-3-オール(24 mg、0.28 mmol)とCs₂SO₄(229 mg、0.71 mmol)を加えた。反応混合物を15分間、Ar下で脱気した。この反応混合物に、RTでtBuXphos(6 mg、0.01 mmol)とPd(OAc)₂(9 mg、0.01 mmol)を加え; 120 に加熱し、2時間攪拌した。混合物を水(20 mL)で希釈し、EtOAc(2×20 mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン(10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製物を精製し(シリカゲル; 20%のEtOAc/ヘキサンを使用)、茶色の粘着性油として化合物2(13 mg、13%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): 10.83(s, 1H), 7.54(s, 1H), 7.46(d, J=9.1 Hz, 1H), 7.04(dd, J=9.5, 2.8 Hz, 1H), 6.85(d, J=2.9 Hz, 1H), 6.06(s, 1H), 4.98(d, J=3.7 Hz, 1H), 4.43-4.41(m, 1H), 4.10(br d, J=6.8 Hz, 2H), 3.49-3.46(m, 1H), 3.39-3.35(m, 2H), 3.14-3.10(m, 1H), 2.07-1.98(m, 2H), 1.41(s, 9H); LC-MS(ESI): m/z 361.0 (M+H⁺)。 20

【0338】

工程2：(S)-2-(アミノメチル)-6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-4H-クロメン-4-オン塩酸塩(化合物1-20)の合成 30

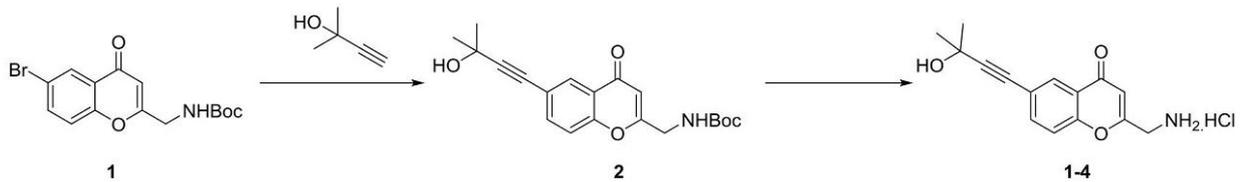
化合物2(13 mg、0.04 mmol)に0 で水性6N HCl(0.5 mL)を加え、Rtで30分間攪拌した。混合物をEtOAc(2×5 mL)で抽出した。水層を真空内で濃縮して、茶色の粘着性固形物として化合物1-20(4 mg、37%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD): 7.58(d, J=9.2 Hz, 1H), 7.26(dd, J=9.1, 2.9 Hz, 1H), 7.17(d, J=2.8 Hz, 1H), 6.44(s, 1H), 4.62-4.57(m, 1H), 4.23(s, 2H), 3.64-3.54(m, 2H), 3.52-3.46(m, 1H), 3.36-3.34(m, 1H), 2.29-2.18(m, 1H), 2.14-2.04(m, 1H); LC-MS(ESI): m/z 261.0 (M+H⁺)。 40

【0339】

実施例9：2-(アミノメチル)-6-(3-ヒドロキシ-3-メトキシプト-1-イン-1-イル)-4H-クロメン-4-オン塩酸塩(化合物1-4)

【0340】

【化45】



【0341】

工程1: tert-ブチル(6-(3-ヒドロキシ-3-メチルプロト-1-イン-1-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル)メチル)カルバミン酸塩(2)の合成

Et₃N (1 mL) 中のプロモ-クロモン1 (実施例5、工程1; 50 mg、0.14 mmol) の攪拌溶液に、RTで2-メチルプロト-3-イン-2-オール (12 mg、0.14 mmol)、PPh₃ (37 mg、0.14 mmol)、及びCuI (27 mg、0.14 mmol) を加えた。反応混合物を15分間、Ar下で脱気した。その後、それにPd(PPh₃)₄ (16 mg、0.01 mmol) を加え; 80 に加熱し、5時間攪拌した。混合物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (2×20 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗製物を得た。粗製物を精製し (シリカゲル; 12%のEtOAc/ヘキサンを使用)、オフホワイト固形物として化合物2 (12 mg、23%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.18 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.14 (br d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.48 (s, 6H), 1.41 (s, 9H); LC-MS (ESI): m/z 358.1 (M+H⁺)。 10 20

【0342】

工程2: 2-(アミノメチル)-6-(3-ヒドロキシ-3-メチルプロト-1-イン-1-イル)-4H-クロメン-4-オン塩酸塩(化合物1-4)の合成

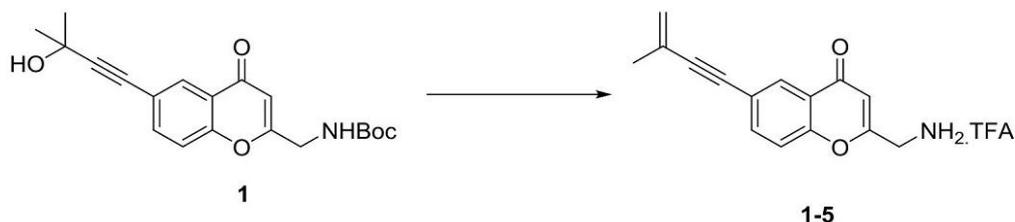
化合物2 (45 mg、0.13 mmol) に、Arの下0 で1,4-ジオキサン (1 mL) 中の4M HClを加え; 反応混合物を30分にわたり徐々に室温に暖めた。揮発性物質を減圧下で取り除いて粗製物を得て、これをEt₂Oで粉碎し、次いで精製して (分取HPLC)、オフホワイト固形物として化合物1-4 (10 mg、31%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.80 (br s, 2H), 1.58 (s, 6H); LC-MS (ESI): m/z 257.9 (M+H⁺)。 30

【0343】

実施例10: 2-(アミノメチル)-6-(3-メチルプロト-3-エン-1-イン-1-イル)-4H-クロメン-4-オントリフルオロ酢酸塩(化合物1-5)

【0344】

【化46】



【0345】

CH₂Cl₂ (5 mL) 中のアルコール1 (実施例9、工程2; 40 mg、0.11 mmol) の攪拌溶液に、Arの下0 で、TFA (0.02 mL、0.22 mmol) を 40 50

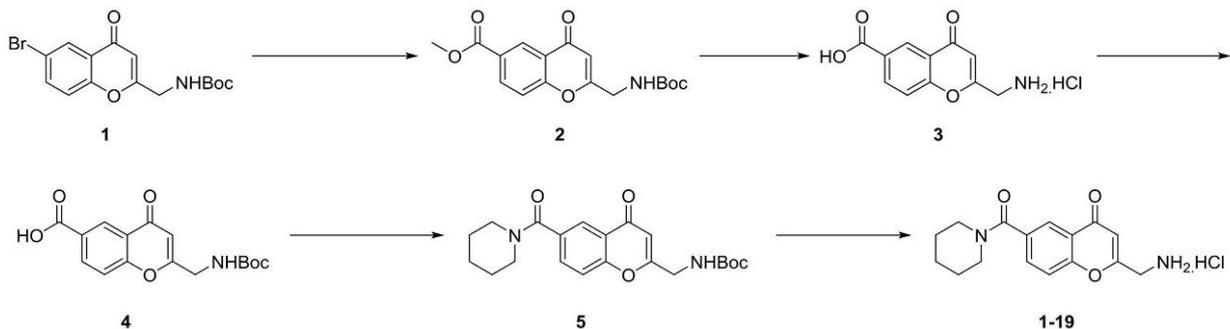
加えた。反応混合物を徐々にRTに暖め、3時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で取り除いて粗製物を得て、これを分取HPLCで精製して、無色の粘着性固形物として化合物1-5 (5 mg、19%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.45 - 5.40 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 2.02 - 2.00 (m, 3H); LC-MS: m/z 240.3 (M + H⁺)。

【0346】

実施例11: 2-(アミノメチル)-6-(ピペリジン-1-カルボニル)-4H-クロメン-4-オン塩酸塩(化合物1-19)

【0347】

【化47】



【0348】

工程1: 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボン酸塩(2)の合成

MeOH/ACN(4:1、50 mL)中のブromo-クロモン1(実施例5、工程1; 500 mg、1.41 mmol)の攪拌溶液に、RTで鋼ボンベの中で、Et₃N(0.4 mL、2.82 mmol)とPd(dppf)Cl₂(103 mg、0.14 mmol)を加えた。COガスを鋼ボンベに入れ、密封した。反応混合物を110 に加熱し、12時間攪拌した。揮発性物質を真空内で取り除き粗製物を得て、これを精製して(シリカゲル; 15%のEtOAc/ヘキサンを使用)、黄色固形物として化合物2(380 mg、81%)を得た。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃): 8.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.03 (br s, 1H), 4.32 (br d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 1.49 (s, 9H); LC-MS(ESI): m/z 334.0 (M + H⁺)。

【0349】

工程2: 2-(アミノメチル)-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボン酸塩酸塩(3)の合成

化合物2(380 mg、1.14 mmol)に、Arの下0 で水性12N HCl(10 mL)を加えた。反応混合物を100 に加熱し、12時間攪拌した。混合物を濾過し、真空下で乾燥して、オフホワイト固形物として化合物3(230 mg、79%)を得た。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆): 13.44 (br s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.53 (br s, 2H), 8.32 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.18 (s, 2H); LC-MS: m/z 218.0 (M - H⁺)。

【0350】

工程3: 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボン酸(4)の合成

THF(1 mL)中の化合物3(10 mg、0.04 mmol)の攪拌溶液に、Arの

10

20

30

40

50

下0 で、Et₃N (0.01 mL、0.07 mmol) と重炭酸ジ-tert-ブチル (0.01 mL、0.05 mmol) を加えた。反応混合物を室温に暖め、12時間撹拌した。混合物を水 (10 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 15 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製物を精製し (シリカゲル; 10% の EtOAc / ヘキサンを使用)、茶色油として化合物4 (10 mg、68%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.90 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.00 (br s, 1H), 4.30 (br d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H)。

10

【0351】

工程4: tert-ブチル((4-オキソ-6-(ピペリジン-1-カルボニル)-4H-クロメン-2-イル)メチル)カルバミン酸塩(5)の合成

CH₂Cl₂ (10 mL) 中の化合物4 (50 mg、0.16 mmol) の撹拌溶液に、Arの下0 で、ピペリジン (13 mg、0.16 mmol)、HOBT (21 mg、0.16 mmol)、EDCI·HCl (36 mg、0.19 mmol)、及びN-メチルモルホリン (0.02 mL、0.19 mmol) を加えた。反応混合物をRTで12時間撹拌した。混合物を水 (10 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (2 × 20 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物を精製し (シリカゲル; 60% の EtOAc / ヘキサンを使用)、無色の油として化合物5 (20 mg、33%) を得た。LC-MS: m/z 387.1 (M+H⁺)。

20

【0352】

工程5: 2-(アミノメチル)-6-(ピペリジン-1-カルボニル)-4H-クロメン-4-オン塩酸塩(化合物1-19)の合成

化合物5 (20 mg、0.05) に0 で6N HCl (2 mL) を加え; RTに暖め、2時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で取り除いて粗製物を得て、これをEt₂Oで粉碎し、次いで真空下で乾燥して、オフホワイト固形物として化合物1-19 (6 mg、36%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.75 - 3.73 (m, 2H), 3.41 - 3.39 (m, 2H), 1.78 - 1.67 (m, 4H), 1.61 - 1.56 (m, 2H); LC-MS (ESI): m/z 286.9 (M+H⁺)。

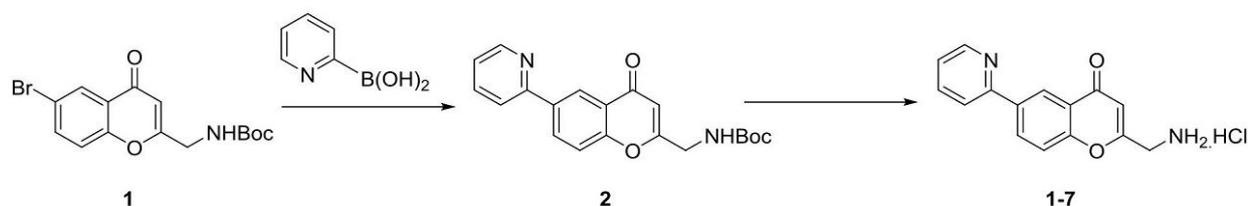
30

【0353】

実施例12: 2-(アミノメチル)-6-(ピリジン-2-イル)-4H-クロメン-4-オン塩酸塩(化合物1-7)

【0354】

【化48】



40

【0355】

工程1: tert-ブチル((4-オキソ-6-(ピリジン-2-イル)-4H-クロメン-2-イル)メチル)カルバミン酸塩(2)の合成

DMF (3 mL) 中のプロモ-クロモン1 (実施例5、工程1; 50 mg、0.14 mmol) の撹拌溶液にRTで、マイクロ波管の中でピリジン-2-イルボロン酸 (21 m

50

g、0.17 mmol)、 K_2CO_3 (58 mg、0.42 mmol)、及びPd(PPh₃)₄ (8 mg、0.01 mmol)を加え、その後30分間、Arで脱気した。反応混合物を100 に加熱し、4.5時間攪拌した。混合物を水(10 mL)で希釈し、EtOAc(2×20 mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン(15 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空内で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を分取HPLCによって精製し、オフホワイト固形物として化合物2(6 mg、12%)を得た。LC-MS:m/z 352.9 (M+H⁺)。

【0356】

工程2: 2-(アミノメチル)-6-(ピリジン-2-イル)-4H-クロメン-4-オン塩酸塩(化合物1-7)の合成

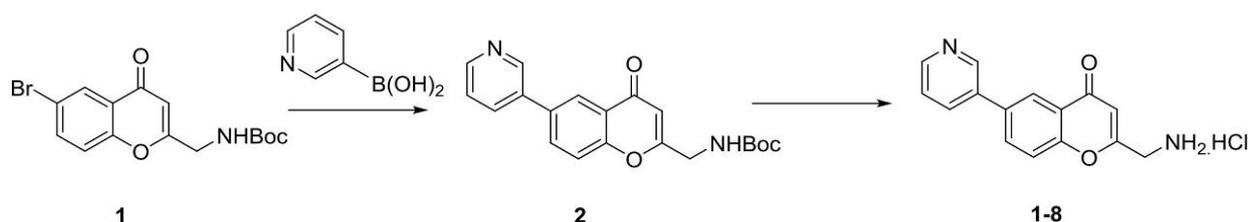
化合物2(6 mg、0.02)に、Arの下RTで、1,4-ジオキサン(2 mL)中の4M HClを加え、6時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で取り除いて粗製物を得て、これをn-ペンタン(2×5 mL)で粉碎し、真空下で乾燥して、オフホワイト固形物として化合物1-7(4.3 mg、88%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD): 8.84-8.80(m, 1H), 8.75(d, J=2.3 Hz, 1H), 8.48-8.41(m, 2H), 8.30(d, J=8.2 Hz, 1H), 7.90(d, J=8.9 Hz, 1H), 7.88-7.83(m, 1H), 6.61(s, 1H), 4.30(s, 2H); LC-MS(ESI): m/z 252.9 (M+H⁺)。

【0357】

実施例13: 2-(アミノメチル)-6-(ピリジン-3-イル)-4H-クロメン-4-オン塩酸塩(化合物1-8)

【0358】

【化49】



【0359】

工程1: tert-ブチル((4-オキソ-6-(ピリジン-3-イル)-4H-クロメン-2-イル)メチル)カルバミン酸塩(2)の合成

DMF(4 mL)中のプロモ-クロモン1(実施例5、工程1; 70 mg、0.2 mmol)の攪拌溶液に、Arバブリング(bubbling)の下、マイクロ波管の中でピリジン-3-イルボロン酸(29 mg、0.24 mmol)、 K_2CO_3 (82 mg、0.6 mmol)、及びPd(PPh₃)₄(11 mg、0.01 mmol)を加えた。反応混合物を100 に加熱し、3時間攪拌した。混合物を水(10 mL)で希釈し、EtOAc(2×25 mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン(15 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を分取HPLCによって精製し、オフホワイト固形物として化合物2(15 mg、21%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 8.91(d, J=1.8 Hz, 1H), 8.64(dd, J=4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.40(d, J=2.3 Hz, 1H), 7.98-7.94(m, 1H), 7.90(dd, J=8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.56(d, J=8.7 Hz, 1H), 7.43-7.38(m, 1H), 6.38(s, 1H), 5.02(br s, 1H), 4.32(br d, J=6.1 Hz, 2H), 1.49(s, 9H); LC-MS:m/z 353.1 (M+H⁺)。

【0360】

10

20

30

40

50

工程 2 : 2 - (アミノメチル) - 6 - (ピリジン - 3 - イル) - 4 H - クロメン - 4 - オン塩酸塩 (化合物 1 - 8) の合成

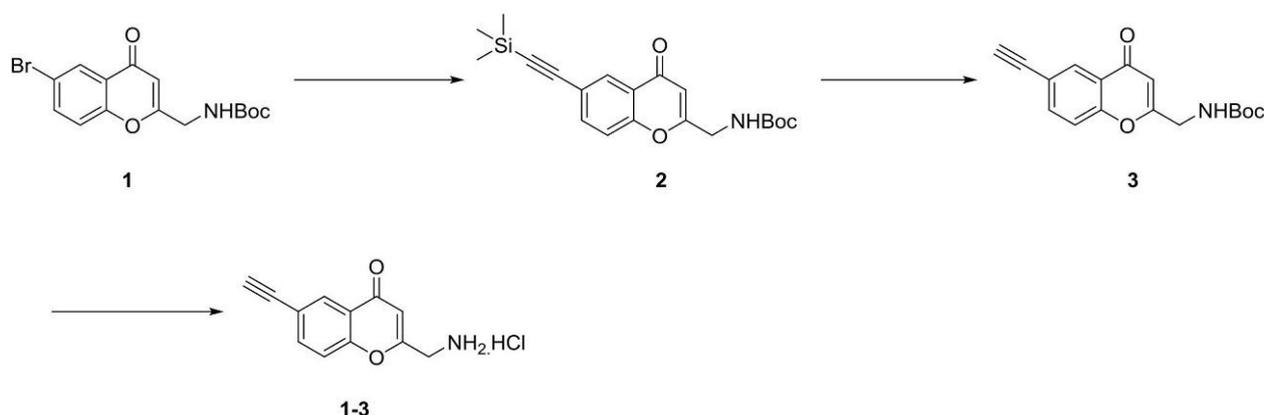
化合物 2 (15 mg、0.04) に、Ar の下 RT で、1,4 - ジオキサン (3 mL) 中の 4 M HCl を加え、5 時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で取り除いて粗製物を得て、これを n - ペンタン (2 × 5 mL) で粉碎し、その後真空下で乾燥して、オフホワイト固形物として化合物 1 - 8 (11.2 mg、91%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 9.28 (s, 1H), 9.00 - 8.95 (m, 1H), 8.89 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.30 (dd, 1H), 8.19 (dd, 1H), 7.90 (d, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.30 (s, 2H); LC - MS : m/z 253.3 (M + H⁺)。 10

【0361】

実施例 14 : 2 - (アミノメチル) - 6 - エチニル - 4 H - クロメン - 4 - オン塩酸塩 (化合物 1 - 3)

【0362】

【化50】



20

【0363】

工程 1 : tert - ブチル ((4 - オキソ - 6 - ((トリメチルシリル) エチニル) - 4 H - クロメン - 2 - イル) メチル) カルバミン酸塩 (2) の合成

Et₃N (1 mL) 中のプロモ - クロモン 1 (実施例 5、工程 1 ; 50 mg、0.14 mmol) の攪拌溶液に、Ar の下 RT で、エチニルトリメチルシラン (0.02 mL、0.14 mmol)、PPh₃ (37 mg、0.14 mmol)、及び CuI (27 mg、0.14 mmol) を加えた Ar。反応混合物を 15 分間、Ar で脱気した。その後、それに Pd(PPh₃)₄ (16 mg、0.01 mmol) を加え ; 80 に加熱し、1 時間攪拌した。混合物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗製物を得た。粗製物を精製し (シリカゲル ; 15% の EtOAc / ヘキサンを使用)、オフホワイト固形物として化合物 2 (40 mg、76%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 4.27 (br d, J = 6.1 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H), 0.26 (s, 9H); LC - MS (ESI) : m/z 372.1 (M + H⁺)。 30

40

【0364】

工程 2 : tert - ブチル ((6 - エチニル - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - イル) メチル) カルバミン酸塩 (3) の合成

MeOH (5 mL) 中の化合物 2 (40 mg、0.11 mmol) の攪拌溶液に、Ar の下 0 で、K₂CO₃ (45 mg、0.32 mmol) を加えた。反応混合物を 30 分間、室温で攪拌した。混合物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾 50

50

燥し、濾過し、真空内で濃縮して、黄色固形物として化合物3 (25 mg)を得た。LC-MS (ESI): m/z 300.0 ($M+H^+$)。

【0365】

工程3: 2-(アミノメチル)-6-エチニル-4H-クロメン-4-オン塩酸塩(化合物1-3)の合成

化合物3 (25 mg、粗製)に、Arの下0 で、1,4-ジオキサン(1 mL)中の4 M HClを加え; RTに暖め、2時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で取り除いて粗製物を得て、これをEt₂O (3×5 mL)で粉砕し、真空下で乾燥して、茶色固形物として化合物1-3 (18 mg、92%)を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 8.57 (br s, 3H), 8.04 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.90 (dd, J=8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.16 (s, 2H); LC-MS (ESI): m/z 199.9 ($M+H^+$)。

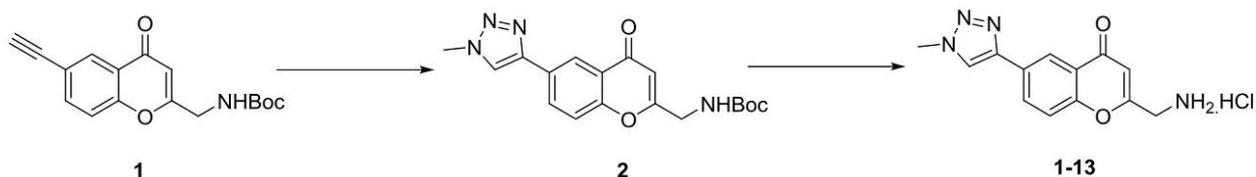
10

【0366】

実施例15: 2-(アミノメチル)-6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-4H-クロメン-4-オン塩酸塩(化合物1-13)

【0367】

【化51】



20

【0368】

工程1: tert-ブチル((6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル)メチル)カルバミン酸塩(2)の合成

MeOH/H₂O (1:1, 10 mL)中のアルキニル-クロモン1 (実施例14、工程2; 30 mg、0.1 mmol)の攪拌溶液に、Arの下RTで、K₂CO₃ (25 mg、0.18 mmol)、CuSO₄ (5 mg、0.02 mmol)、NaN₃ (7 mg、0.11 mmol)、L-アスコルビン酸 (7 mg、0.04 mmol)、MeI (16 mg、0.11 mmol)、及びピリジン (0.04 mL、0.5 mmol)を加え、24時間攪拌した。混合物を水(20 mL)で希釈し、EtOAc (2×20 mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン(10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を精製し(シリカゲル; 80%のEtOAc/ヘキサンを使用)、黄色固形物として化合物2 (20 mg、56%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.43-8.36 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.01 (br s, 1H), 4.31 (br d, 2H), 4.18 (s, 3H), 1.48 (s, 9H); LC-MS (ESI): m/z 357.0 ($M+H^+$)。

30

40

【0369】

工程2: 2-(アミノメチル)-6-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-4H-クロメン-4-オン塩酸塩(化合物1-13)の合成

化合物2 (20 mg、0.06)に、Arの下0 で、1,4-ジオキサン(1 mL)中の4 M HClを加え; RTに暖め、30分間攪拌した。揮発性物質を減圧下で取り除き、粗製物をEt₂Oで粉砕し、次いで真空下で乾燥して、茶色固形物として化合物1-13 (12 mg、73%)を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 8.73 (s, 1H), 8.58 (br s, 3H), 8.43 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.30 (dd, J=8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.71 (d,

50

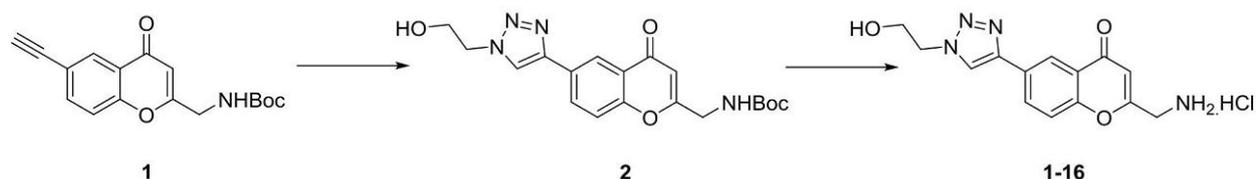
$J = 8.7 \text{ Hz}$, 1 H), 6.56 (s, 1 H) , $4.18 \text{ (br d, } J = 5.5 \text{ Hz, 2 H)}$, 4.10 (s, 3 H) ; LC-MS (ESI): m/z 256.9 ($M + H^+$).

【0370】

実施例 16: 2-(アミノメチル)-6-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-4H-クロメン-4-オン塩酸塩(化合物 1-16)

【0371】

【化52】



10

【0372】

工程 1: tert-ブチル(6-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル)メチル)カルバミン酸塩(2)の合成

MeOH/H₂O(1:1、10 mL)中のアルキニル-クロモン1(実施例14、工程2; 30 mg、0.1 mmol)の攪拌溶液に、Arの下RTで、2-プロモエタン-1-オール(12 mg、0.11 mmol)、K₂CO₃(25 mg、0.18 mmol)、CuSO₄(5 mg、0.02 mmol)、NaN₃(7 mg、0.11 mmol)、L-アスコルビン酸(7 mg、0.04 mmol)、及びピリジン(0.04 mL、0.5 mmol)を加え、24時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で取り除いて粗製物を得て、これを分取HPLCで精製して、オフホワイト固形物として化合物2(7 mg、18%)を得た。LC-MS(ESI): m/z 387.1 ($M + H^+$)。 20

【0373】

工程 2: 2-(アミノメチル)-6-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-4H-クロメン-4-オン塩酸塩(化合物 1-16)の合成 30

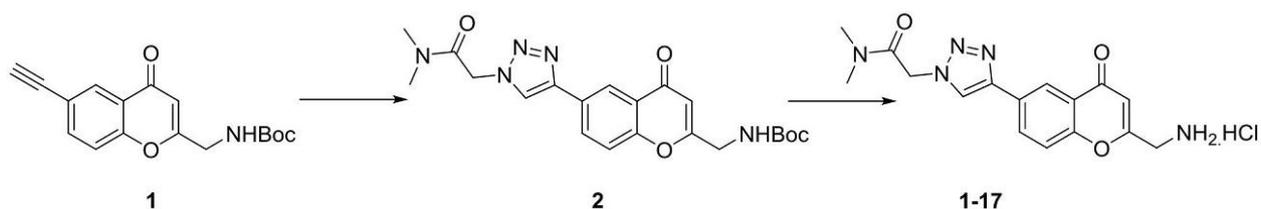
化合物2(7 mg、0.02)に、Arの下0 で、1,4-ジオキサン(0.1 mL)中の4M HClを加え; RTに暖め、30分間攪拌した。揮発性物質を減圧下で取り除いて粗製物を得て、これをEt₂Oで粉砕し、次いで真空下で乾燥して、黄色固形物として化合物1-16(2.6 mg、44%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD): 8.57(d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 8.51(s, 1H), 8.32(dd, $J = 8.8, 2.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.75(d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H), 6.54(s, 1H), 4.58(t, $J = 5.3 \text{ Hz}$, 2H), 4.27(s, 2H), 4.01(t, $J = 5.3 \text{ Hz}$, 2H); LC-MS: m/z 287.2 ($M + H^+$)。 40

【0374】

実施例 17: 2-(4-(2-(アミノメチル)-4-オキソ-4H-クロメン-6-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド塩酸塩(化合物 1-17)

【0375】

【化53】



【0376】

工程1: tert-ブチル(6-(1-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル)メチル)カルバミン酸塩(2)の合成 10

MeOH/H₂O(1:1、2 mL)中のアルキニル-クロモン1(実施例14、工程2; 30 mg、0.1 mmol)の攪拌溶液に、Arの下RTで、2-プロモ-N,N-ジメチルアセトアミド(18 mg、0.11 mmol)、K₂CO₃(25 mg、0.18 mmol)、CuSO₄(5 mg、0.02 mmol)、NaN₃(7 mg、0.11 mmol)、L-アスコルビン酸(7 mg、0.04 mmol)、及びピリジン(0.04 mL、0.5 mmol)を加え、12時間攪拌した。混合物を水(20 mL)で希釈し、EtOAc(2×20 mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン(10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製物を精製し(シリカゲル; 2%のMeOH/CH₂Cl₂を使用)、オフホワイト固形物として化合物2(17 mg、40%)を得た。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃): 8.45(d, J=1.7 Hz, 1H), 8.37(dd, J=8.7, 2.0 Hz, 1H), 8.11(s, 1H), 7.52(d, J=9.0 Hz, 1H), 6.34(s, 1H), 5.30(s, 2H), 5.03(br s, 1H), 4.31(br d, J=6.4 Hz, 2H), 3.17(s, 3H), 3.04(s, 3H), 1.48(s, 9H); LC-MS(ESI): m/z 428.1(M+H⁺)。 20

【0377】

工程2: 2-(4-(2-(アミノメチル)-4-オキソ-4H-クロメン-6-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド塩酸塩(化合物1-17)の合成 30

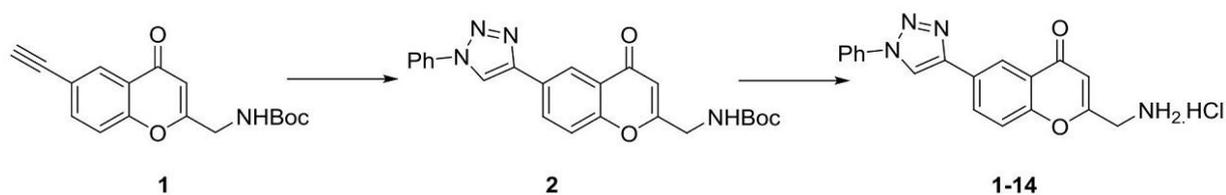
化合物2(17 mg、0.04)に、Arの下0 で、1,4-ジオキサン(2 mL)中の4 M HClを加え; RTに暖め、30分間攪拌した。揮発性物質を減圧下で取り除いて、粗製物を分取HPLCで精製して、オフホワイト固形物として化合物1-17(5 mg、38%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD): 8.57(d, J=2.0 Hz, 1H), 8.43(s, 1H), 8.34(dd, J=8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.75(d, J=8.8 Hz, 1H), 6.53(s, 1H), 5.54(s, 2H), 4.27(s, 2H), 3.19(s, 3H), 3.02(s, 3H); LC-MS(ESI): m/z 328.2(M+H⁺)。 40

【0378】

実施例18: 2-(アミノメチル)-6-(1-フェニル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-4H-クロメン-4-オン塩酸塩(化合物1-14) 40

【0379】

【化54】



, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1 H), $7.44 - 7.39 \text{ (m, } 3 \text{ H)}$, $7.36 - 7.33 \text{ (m, } 2 \text{ H)}$, $6.33 \text{ (s, } 1 \text{ H)}$, $5.59 \text{ (s, } 2 \text{ H)}$, $5.00 \text{ (br s, } 1 \text{ H)}$, $4.30 \text{ (br d, } J = 6.1 \text{ Hz, } 2 \text{ H)}$, $1.48 \text{ (s, } 9 \text{ H)}$; LC-MS: m/z $431.2 \text{ (M-H}^+)$ 。

【0385】

工程2: 2-(アミノメチル)-6-(1-ベンジル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-4H-クロメン-4-オン塩酸塩(化合物1-15)の合成

化合物2(15 mg、0.03)に、Arの下0で、1,4-ジオキサソ(1 mL)中の4 M HClを加え; RTに暖め、1時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で取り除いて、粗製物をEt₂Oで粉砕し、次いで真空下で乾燥して、オフホワイト固形物として化合物1-15(7.8 mg、48%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD): $8.53 \text{ (d, } J = 2.1 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$, $8.51 \text{ (s, } 1 \text{ H)}$, $8.28 \text{ (dd, } J = 8.8, 2.2 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$, $7.73 \text{ (d, } J = 8.8 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$, $7.42 - 7.35 \text{ (m, } 5 \text{ H)}$, $6.53 \text{ (s, } 1 \text{ H)}$, $5.68 \text{ (s, } 2 \text{ H)}$, $4.27 \text{ (s, } 2 \text{ H)}$; LC-MS(ESI): m/z $332.9 \text{ (M+H}^+)$ 。

10

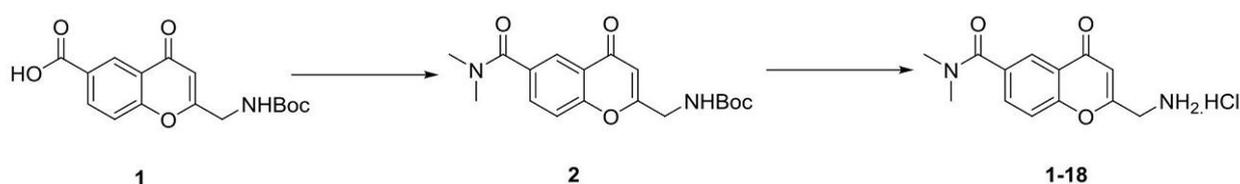
【0386】

実施例20: 2-(アミノメチル)-N,N-ジメチル-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボキサミド塩酸塩(化合物1-18)

【0387】

20

【化56】



【0388】

工程1: tert-ブチル((6-(ジメチルカルバモイル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル)メチル)カルバミン酸塩(2)の合成

30

CH₂Cl₂(10 mL)中の酸-クロメン1(実施例11、工程3; 50 mg、0.16 mmol)の攪拌溶液に、Arの下0で、Me₂NH·HCl(13 mg、0.16 mmol)、HOBT(21 mg、0.16 mmol)、EDCI·HCl(36 mg、0.19 mmol)、及びN-メチルモルホリン(0.03 mL、0.31 mmol)を加えた。反応混合物をRTで12時間攪拌した。混合物を水(10 mL)で希釈し、CH₂Cl₂(2×20 mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン(10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物を精製(シリカゲル; 50%のEtOAc/ヘキサンを使用)、無色の油として化合物2(20 mg、37%)を得た。LC-MS: m/z $347.3 \text{ (M+H}^+)$ 。

【0389】

40

工程2: 2-(アミノメチル)-N,N-ジメチル-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボキサミド塩酸塩(化合物1-18)の合成

化合物2(20 mg、0.06)に、0で6 N HCl(0.2 mL)を加え; RTに暖め、1時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で取り除き、粗製物をEt₂Oで粉砕し、次いで真空下で乾燥して、茶色固形物として化合物1-18(9.6 mg、59%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD): $8.19 \text{ (d, } 1 \text{ H)}$, $7.90 \text{ (dd, } 1 \text{ H)}$, $7.74 \text{ (d, } 1 \text{ H)}$, $6.55 \text{ (s, } 1 \text{ H)}$, $4.27 \text{ (s, } 2 \text{ H)}$, $3.15 \text{ (s, } 3 \text{ H)}$, $3.03 \text{ (s, } 3 \text{ H)}$; LC-MS(ESI): m/z $247.0 \text{ (M+H}^+)$ 。

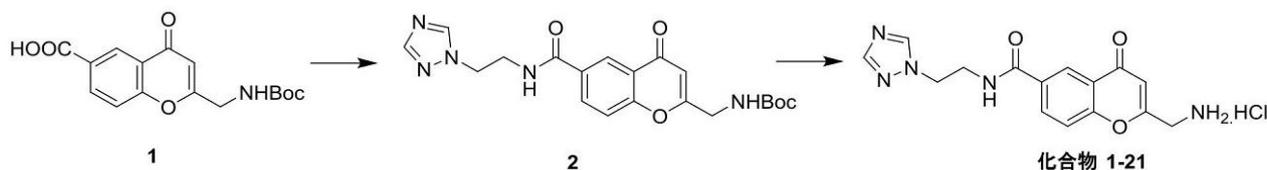
【0390】

50

実施例 21 : N - (2 - (1 H - 1 , 2 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) エチル) - 2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド塩酸塩 (化合物 1 - 21)

【 0391 】

【 化 57 】



10

【 0392 】

工程 1 : tert - ブチル ((6 - ((2 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) エチル) カルバモイル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - イル) メチル) カルバミン酸塩 (2) の合成

CH₂Cl₂ (10 mL) 中の酸 - クロメン 1 (実施例 11、工程 3 ; 50 mg、0.16 mmol) の攪拌溶液に、Ar の下 RT で、DIEA (0.14 mL、0.78 mmol)、2 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) エタン - 1 - アミンジヒドロクロリド (35 mg、0.23 mmol)、EDCI · HCl (45 mg、0.23 mmol)、及び HOBt (32 mg、0.23 mmol) を加えた。反応混合物を 18 時間攪拌した。混合物を水 (15 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (2 × 20 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物を MeCN (2 × 2 mL)、Et₂O (2 × 2 mL)、及び n - ペンタン (2 × 2 mL) による粉砕を介して精製し、薄茶色固形物として化合物 2 (20 mg、31%) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) : 8.91 (br t, J = 5.5 Hz, 1 H), 8.51 - 8.46 (m, 2 H), 8.18 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.69 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.60 (br t, J = 5.5 Hz, 1 H), 6.21 (s, 1 H), 4.39 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 4.16 (br d, J = 5.8 Hz, 2 H), 3.67 (q, J = 6.0 Hz, 2 H), 1.42 (s, 9 H); LC - MS (ESI) : m / z 414.2 (M + H)。

20

30

【 0393 】

工程 2 : N - (2 - (1 H - 1 , 2 , 4 - テトラゾール - 1 - イル) エチル) - 2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド塩酸塩 (化合物 1 - 21) の合成

1,4 - ジオキサン (2 mL) 中の化合物 2 (20 mg、0.05) の攪拌溶液に、Ar の下 RT で、1,4 - ジオキサン (2 mL) 中の 4 M HCl を加えた。反応混合物を 3 時間攪拌した。溶媒をデカントし、残留物を真空下で乾燥した。粗製物を MeCN (2 × 1 mL)、Et₂O (2 × 1 mL)、及び n - ペンタン (2 × 1 mL) による粉砕を介して精製し、茶色の粘着性固形物として化合物 1 - 21 (10 mg、62%) を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 9.45 (br s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 8.56 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.23 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 4.64 (br t, J = 5.5 Hz, 2 H), 4.27 (s, 2 H), 3.91 (t, J = 5.6 Hz, 2 H); LC - MS (ESI) : m / z 312.1 (M - H⁺)。

40

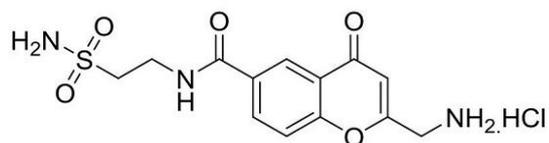
【 0394 】

実施例 22 : 2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - N - (2 - スルファモイルエチル) - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミド塩酸塩 (化合物 1 - 22)

【 0395 】

50

【化58】



化合物 1-22

【0396】

工程1において2-アミノエタン-1-スルホンアミド塩酸塩を使用する、実施例21の手順を使用して表題化合物(1-22)を調製した。¹H NMR(500 MHz, CD₃OD): 8.61(d, J=2.0 Hz, 1H), 8.27(dd, J=8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.73(d, J=8.7 Hz, 1H), 6.55(s, 1H), 4.26(s, 2H), 3.87(t, J=6.7 Hz, 2H), 3.40(t, J=6.7 Hz, 2H); LC-MS(ESI): m/z 324.0(M-H⁺)。

10

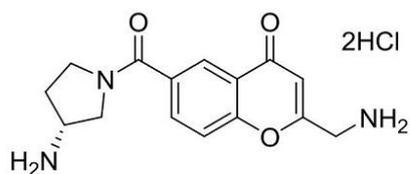
【0397】

実施例23:(R)-2-(アミノメチル)-6-(3-アミノピロリジン-1-カルボニル)-4H-クロメン-4-オンジヒドロクロリド(化合物1-23)

20

【0398】

【化59】



化合物 1-23

【0399】

工程1においてtert-ブチル(R)-ピロリジン-3-イルカルバミン酸塩を使用する、実施例21の手順を使用して、表題化合物(1-23)を調製した。¹H NMR(500 MHz, CD₃OD): 8.36-8.33(m, 1H), 8.04(br d, J=8.1 Hz, 1H), 7.77(d, J=8.7 Hz, 1H), 6.57(s, 1H), 4.28(s, 2H), 4.09-3.92(m, 2H), 3.84-3.57(m, 3H), 2.45-2.39(m, 1H), 2.20-2.07(m, 1H); LC-MS(ESI): m/z 288.2(M+H⁺)。

30

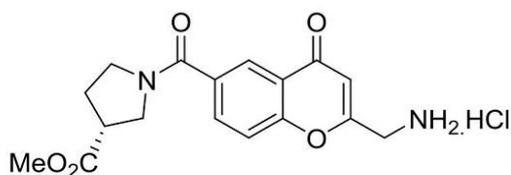
【0400】

実施例24:メチル(R)-1-(2-(アミノメチル)-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボニル)ピロリジン-3-カルボキシラートヒドロクロリド(化合物1-24)

40

【0401】

【化60】



化合物 1-24

【0402】

50

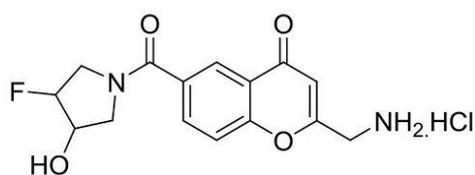
工程 1 においてメチル (R) - ピロリジン - 3 - カルボキシラートヒドロクロリドを使用する、実施例 2 1 の手順を使用して、表題化合物 (1 - 2 4) を調製した。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : 8.31 (br s, 1H), 8.02 - 7.98 (m, 1H), 7.74 (dd, J = 8.7, 4.9 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.88 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.77 - 3.75 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.61 (br t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.25 - 3.16 (m, 1H), 2.39 - 2.15 (m, 2H); LC - MS (ESI) : m/z 331.2 (M + H⁺)。

【0403】

実施例 2 5 : ラセミ体 - トランス - 2 - (アミノメチル) - 6 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン塩酸塩 (化合物 1 - 2 5)

【0404】

【化61】



(ラセミ体-トランス)

化合物 1-25

【0405】

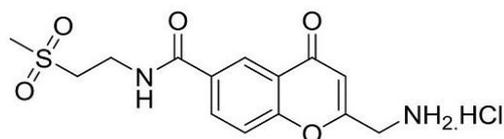
工程 1 においてラセミ体 - トランス - 4 - フルオロピロリジン - 3 - オール塩酸塩を使用する、実施例 2 1 の手順を使用して、表題化合物 (1 - 2 5) を調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 8.32 (s, 1H), 8.04 - 8.00 (m, 1H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.12 - 4.95 (m, 1H), 4.43 - 4.30 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.08 - 3.81 (m, 3H), 3.71 - 3.56 (m, 1H); LC - MS (ESI) : m/z 307.2 (M + H⁺)。

【0406】

実施例 2 6 : 2 - (アミノメチル) - N - (2 - (メチルスルホニル)エチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミドヒドロクロリド (化合物 1 - 2 6)

【0407】

【化62】



化合物 1-26

【0408】

工程 1 において 2 - (メチルスルホニル)エタン - 1 - アミン塩酸塩を使用する、実施例 2 1 の手順を使用して、表題化合物 (1 - 2 6) を調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 8.63 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.89 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.49 - 3.44 (m, 2H), 3.05 (s, 3H); LC - MS (ESI) : m/z 325.2 (M + H⁺)。

10

20

30

40

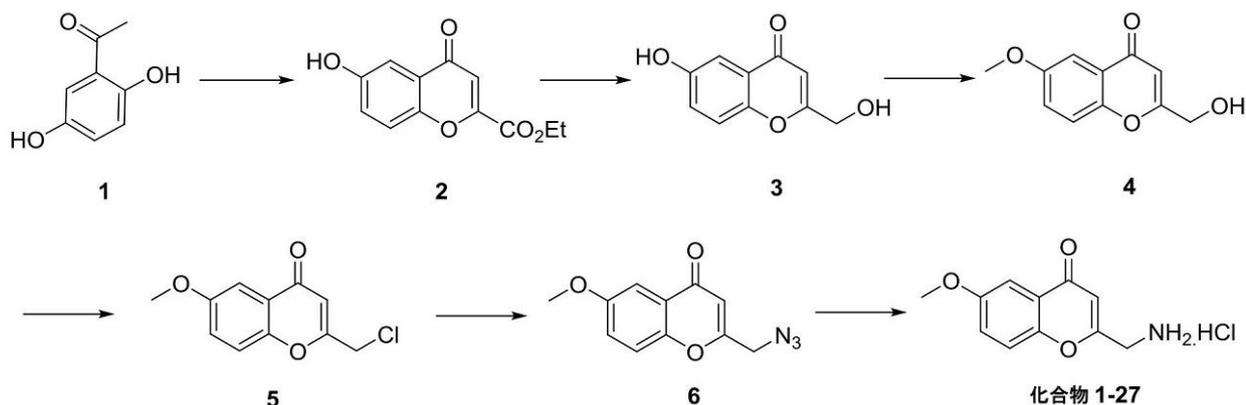
50

【0409】

実施例27：2-(アミノメチル)-6-メトキシ-4H-クロメン-4-オン塩酸塩(化合物1-27)

【0410】

【化63】



10

【0411】

工程1：エチル6-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸塩(2)の合成

20

シュウ酸ジエチル(80 mL)中の1-(2,5-ジヒドロキシフェニル)エタン-1-オン1(10 g、65.79 mmol)の溶液を、アルゴンの下RTで、NaOEt溶液(EtOH(500 mL)中のNa金属(18.16 g、789.47 mmol)の遅い添加により調製される)に加えた。反応混合物を攪拌し、80 で12時間加熱した。混合物をRTに冷却し、氷冷水(150 mL)でクエンチした。水層を6N HCl(~ pH4まで)で酸性化し、EtOAc(2×100 mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン(50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をEtOH(500 mL)に溶解し、6N HCl(100 mL)をRTで加えた。反応混合物を3時間還流した。混合物をEtOAc(150 mL)で希釈し、水(100 mL)で洗浄した。分離した有機質層をブライン(50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を精製し(シリカゲル; 20%のEtOAc/ヘキサンを使用)、淡黄色固形物として化合物2(4.2 g、33%)を得た。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆): δ = 10.18 (br s, 1H), 7.63 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 4.8, 2.2 Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

30

【0412】

工程2：6-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-4H-クロメン-4-オン(3)の合成

40

THF(15 mL)とEtOH(15 mL)中の化合物2(210 mg、0.9 mmol)の攪拌溶液に、アルゴンの下0 で、CaCl₂(199 mg、1.79 mmol)とNaBH₄(68 mg、1.79 mmol)を加えた。混合物を徐々にRTに暖め、2時間攪拌した。混合物を飽和NH₄Cl溶液(20 mL)でクエンチし、EtOAc(2×30 mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン(20 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をEt₂O(2×2 mL)での粉砕を介して精製し、オフホワイト固形物として化合物3(100 mg、58%)を得た。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆): δ = 9.94 (s, 1H), 7.46 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.74 (br t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.40 (br d, J = 5.5 Hz, 2H)

50

; LC-MS (ESI): m/z 192.9 ($M+H^+$).

【0413】

工程3: 2-(ヒドロキシメチル)-6-メトキシ-4H-クロメン-4-オン(4)の合成

DMF (10 mL)中の化合物3 (500 mg、2.6 mmol)の攪拌溶液に、アルゴンの下0 で、 K_2CO_3 (719 mg、5.21 mmol)とMeI (0.32 mL、5.21 mmol)を加えた。反応混合物をRTに暖め、15時間攪拌した。反応混合物を水 (30 mL)でクエンチし、EtOAc (2×30 mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン (20 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を精製し(シリカゲル; 2-4%のMeOH/ CH_2Cl_2 を使用)、薄茶色固形物として化合物4 (160 mg、30%)を得た。 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 7.56 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.40-7.34 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 5.76 (t, $J=6.2$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H); LC-MS (ESI): m/z 206.9 ($M+H^+$).

10

【0414】

工程4: 2-(クロロメチル)-6-メトキシ-4H-クロメン-4-オン(5)の合成

DMF (10 mL)中の化合物4 (200 mg、0.97 mmol)の攪拌溶液に、アルゴンの下RTで、TEA (0.47 mL、3.4 mmol)、p-トルエンシルホニルクロリド (461 mg、2.43 mmol)及びDMAP (cat.)を加え、混合物を3時間攪拌した。混合物を氷冷水 (20 mL)でクエンチし、EtOAc (2×30 mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン (20 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を精製し(シリカゲル; 25-30%のEtOAc/ヘキサンを使用)、オフホワイト固形物として化合物5 (140 mg、64%)を得た。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.55 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.90 (s, 3H); LC-MS (ESI): m/z 224.9 ($M+H^+$).

20

【0415】

工程5: 2-(アジドメチル)-6-メトキシ-4H-クロメン-4-オン(6)の合成

DMF (3 mL)中の化合物5 (140 mg、6.25 mmol)の攪拌溶液に、アルゴンの下RTで、 NaN_3 (61 mg、0.94 mmol)を加え、混合物を3時間攪拌した。混合物を水 (20 mL)で希釈し、EtOAc (2×20 mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン (15 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、茶色の粘着性の油状の液体として化合物6 (120 mg)を得て、精製はそれ以上行われなかった。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.56 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.90 (s, 3H); LC-MS (ESI): m/z 231.9 ($M+H^+$).

30

【0416】

工程6: 2-(アミノメチル)-6-メトキシ-4H-クロメン-4-オン塩酸塩(化合物1-27)の合成

Et_2O /THF (1:1、3 mL)中の化合物6 (60 mg、粗製)の攪拌溶液に、アルゴンの下0 で PPh_3 (102 mg、0.39 mmol)を加えた。反応混合物を室温に暖め、1時間攪拌した。混合物を0 に冷却し、次いで6M HCl (3 mL)を加えた。混合物をRTで16時間攪拌した。混合物をEtOAc (2×5 mL)で洗浄し、水層を分離し、減圧下で濃縮した。残留物をMeCN (2×2 mL)と Et_2O (2×2 mL)による粉碎を介して精製し、次いで真空下で乾燥して、薄茶色固形物として化合物1-27 (15 mg、24%)を得た。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.60 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=3.2$ Hz, 1

40

50

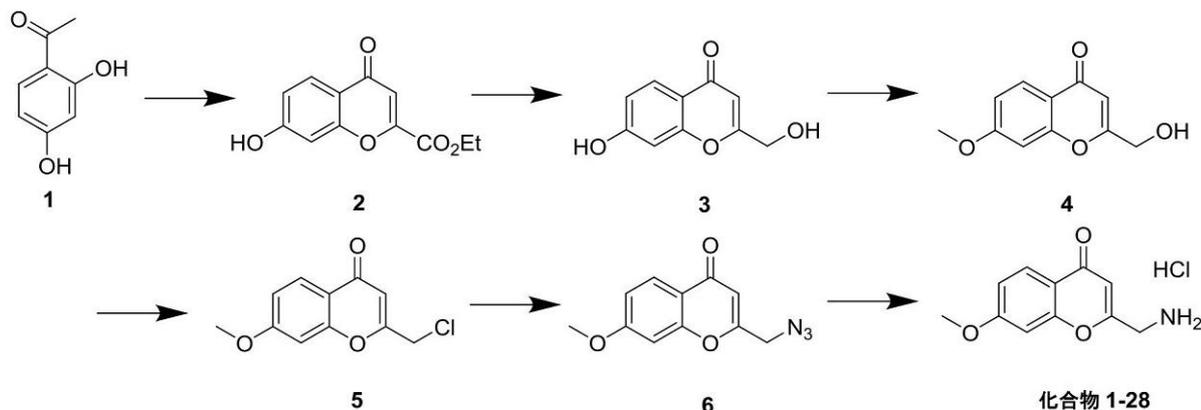
H), 7.43 (dd, J = 9.3, 3.2 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.90 (s, 3H); LC-MS: m/z 206.2 (M + H⁺).

【0417】

実施例 28: 2-(アミノメチル)-7-メトキシ-4H-クロメン-4-オン塩酸塩 (化合物 1-28)

【0418】

【化64】



10

20

20

【0419】

工程 1: エチル 7-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸塩 (2) の合成

不活性雰囲気下の RT で攪拌された EtOH (65 mL) に、ナトリウム金属 (1.81 g, 78.95 mmol) を一部ずつ加えた。シュウ酸ジエチル (16 mL) 中のナトリウム金属が完全に溶解した後、1-(2,4-ジヒドロキシフェニル)エタン-1-オン 1 (1 g, 6.58 mmol) を加えた。反応混合物を 12 時間、加熱還流した。混合物を RT に冷却し、氷冷水 (50 mL) でクエンチした。水層を分離し、次いで 2 M HCl 水溶液 (~pH 4 まで) で酸性化し、EtOAc (2 x 60 mL) で抽出した。組み合わせた有機質層をブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をエタノール (15 mL) に溶解し、次いで水性 6 N HCl (5 mL) を加えた。反応混合物を 3 時間還流した。混合物を RT に冷却し、次いで EtOAc (60 mL) と水 (30 mL) に分けた。有機質層を分離し、ブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を精製し (シリカゲル; 30% の EtOAc / ヘキサンを使用)、黄色固形物として化合物 2 (340 mg, 22%) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 11.00 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.38 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H); LC-MS (ESI): m/z 235.0 (M + H⁺).

30

40

【0420】

工程 2: 7-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-4H-クロメン-4-オン (3) の合成

不活性雰囲気下 0 °C で、THF (3 mL) とエタノール (4 mL) の中の化合物 2 (150 mg, 0.64 mmol) の攪拌溶液に、CaCl₂ (142 mg, 1.28 mmol)、次いで NaBH₄ (97 mg, 2.56 mmol) を加えた。混合物を RT に暖め、6 時間攪拌した。混合物を氷冷水 (20 mL) でクエンチし、水性 6 N HCl (~pH 4 まで) で酸性化した。水層を分離し、EtOAc (2 x 20 mL) で抽出した。組み合わせた有機質層をブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を Et₂O (2 x 2 mL) での粉碎を介して精製し、薄緑色固

50

形物として化合物3 (80 mg、65%)を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 10.73 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.72 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 5.8 Hz, 2H)。

【0421】

工程3: 2-(ヒドロキシメチル)-7-メトキシ-4H-クロメン-4-オン(4)の合成

0 でDMF (10 mL)中の化合物3 (400 mg、2.08 mmol)の攪拌溶液に、K₂CO₃ (431 mg、3.12 mmol)とMeI (0.26 mL、4.17 mmol)を加えた。混合物をRTに暖め、12時間攪拌した。混合物を氷冷水(20 mL)でクエンチし、水性2N HCl (~pH4まで)で酸性化した。水層を分離し、EtOAc (2×30 mL)で抽出した。組み合わせた有機質層をブライン(20 mL)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をEt₂O (2×2 mL)での粉砕を介して精製し、真空下で乾燥して、オフホワイト固形物として化合物4 (210 mg、49%)を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 7.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.75 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H); LC-MS (ESI): m/z 206.9 (M+H⁺)。

10

20

【0422】

工程4: 2-(クロロメチル)-7-メトキシ-4H-クロメン-4-オン(5)の合成

0 でDMF (10 mL)中の化合物4 (210 mg、1.02 mmol)の攪拌溶液に、TEA (1 mL、7.13 mmol)、p-トルエンシルホニルクロリド (777 mg、4.08 mmol)、及びDMAP (249 mg、2.04 mmol)を加えた。混合物をRTに暖め、12時間攪拌した。混合物を氷冷水(20 mL)でクエンチし、EtOAc (2×30 mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン(20 mL)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を精製し(シリカゲル; 30%のEtOAc/ヘキサンを使用)、茶色固形物として化合物5 (100 mg、44%)を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 7.93 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.91 (s, 3H); LC-MS (ESI): m/z 224.9 (M+H⁺)

30

【0423】

工程5: 2-(アジドメチル)-7-メトキシ-4H-クロメン-4-オン(6)の合成

0 でDMF (2 mL)中の化合物5 (55 mg、0.24 mmol)の攪拌溶液に、NaN₃ (19 mg、0.29 mmol)を加えた。混合物をRTに暖め、1時間攪拌した。反応混合物を氷冷水(10 mL)でクエンチし、Et₂O (2×10 mL)で抽出した。組み合わせた有機質層をブライン(10 mL)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、茶色の半固形物として化合物6 (40 mg、77%)を得て、精製はそれ以上行われなかった。LC-MS (ESI): m/z 231.9 (M+H⁺)。

40

【0424】

工程6: 2-(アミノメチル)-7-メトキシ-4H-クロメン-4-オン塩酸塩(化合物1-28)の合成

Et₂O/THF (1:1、2 mL)中の化合物6 (30 mg、粗製)の攪拌溶液に、PPh₃ (51 mg、0.19 mmol)を加えた。混合物を室温に暖め、30分間攪拌した。混合物を0 に冷却した。水性6N HCl (2 mL)を加え、混合物をRTに暖め、12時間攪拌した。混合物を水(1 mL)で希釈し、EtOAc (2×5 mL)で

50

洗浄した。水層を減圧下で濃縮して(40 以下)、粗製物を得た。粗製物を MeCN (2 × 2 mL) と Et₂O (2 × 2 mL) による粉碎を介して精製し、次いで真空下で乾燥して、オフホワイト固形物として化合物 1-28 (20 mg、76%) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 8.79 (br s, 3H), 7.93 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.10 (br s, 2H), 3.89 (s, 3H); LC-MS (ESI): m/z 205.9 (M + H⁺)。

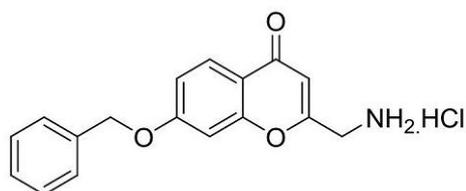
【0425】

実施例 29: 2-(アミノメチル)-7-(ベンジルオキシ)-4H-クロメン-4-オン塩酸塩 (化合物 1-29)

10

【0426】

【化65】



化合物 1-29

20

【0427】

工程 3 において臭化ベンジルを使用する、実施例 28 の手順を使用して、表題化合物 (1-29) を調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 8.68 (br s, 3H), 7.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 2H), 7.42 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.38 - 7.35 (m, 1H), 7.19 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.12 (s, 2H); LC-MS (ESI): m/z 281.9 (M + H⁺)。

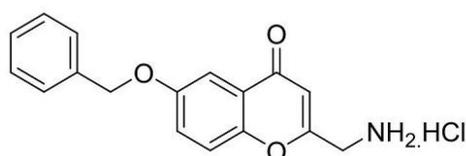
【0428】

実施例 30: 2-(アミノメチル)-6-(ベンジルオキシ)-4H-クロメン-4-オン塩酸塩 (化合物 1-30)

30

【0429】

【化66】



化合物 1-30

40

【0430】

工程 3 において臭化ベンジルを使用する、実施例 27 の手順を使用して、表題化合物 (1-30) を調製した。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 7.63 - 7.60 (m, 2H), 7.52 - 7.45 (m, 3H), 7.38 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.23 (s, 2H); LC-MS (ESI): m/z 281.9 (M + H⁺)。

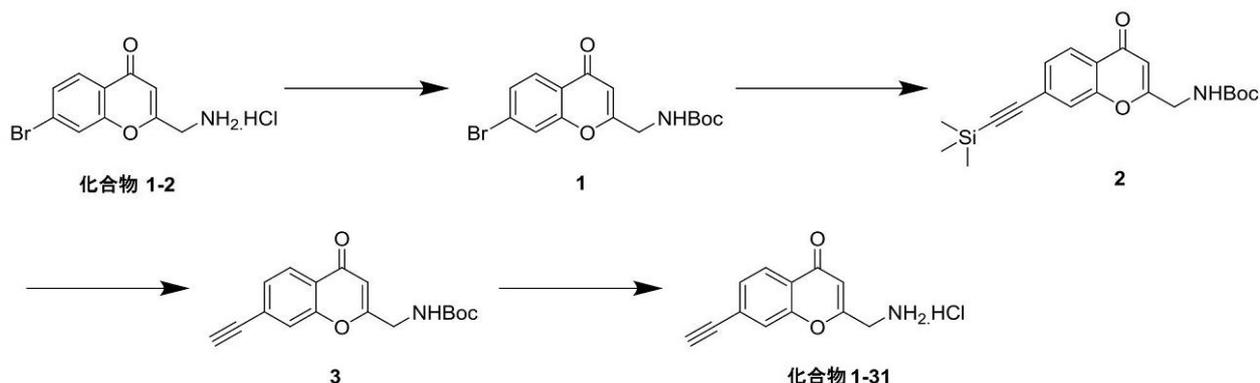
【0431】

実施例 31: 2-(アミノメチル)-7-エチニル-4H-クロメン-4-オン塩酸塩 (化合物 1-31)

【0432】

50

【化67】



10

【0433】

工程1：tert-ブチル((7-プロモ-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル)メチル)カルバミン酸塩(1)の合成

RTでTHF(10mL)中の2-(アミノメチル)-7-プロモ-4H-クロメン-4-オン塩酸塩(350mg、1.21mmol)(実施例2の化合物1-2)に、(Boc)₂O(0.41mL、1.81mmol)とTEA(0.5mL、3.62mmol)を加えた。混合物をRTで5時間攪拌した。混合物を水(20mL)で希釈し、EtOAc(2×25mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物を精製し(シリカゲル; 15%のEtOAc/ヘキサンで溶出)、薄茶色の固形物として化合物1(250mg、58%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 7.91-7.95(m, 2H), 7.67(m, 1H), 7.59(br m, 1H), 6.18(s, 1H), 4.13(br m, 2H), 1.41(s, 9H); LC-MS(E SI): m/z 353.9(M+H⁺)。 20

【0434】

工程2：tert-ブチル((4-オキソ-7-(トリメチルシリル)エチニル)-4H-クロメン-2-イル)メチル)カルバミン酸塩(2)の合成

RTでTEA(10mL)中の化合物1(200mg、0.56mmol)の攪拌溶液に、TMS-アセチレン(0.24mL、1.69mmol)、CuI(107mg、0.56mmol)、PPh₃(148mg、0.56mmol)、及びPd(PPh₃)₄(65mg、0.06mmol)を加えた。混合物を30分間、アルゴンでパージし、その後密封し、80℃で4時間加熱した。混合物を水(20mL)で希釈し、EtOAc(2×20mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製物を精製し(シリカゲル; 10%のEtOAc/ヘキサンで溶出)、オフホワイト固形物として化合物2(150mg、72%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 7.97(m, 1H), 7.68(m, 1H), 7.59(br m, 1H), 7.50(m, 1H), 6.17(s, 1H), 4.13(br m, 2H), 1.41(s, 9H), 0.26(s, 9H); LC-MS(E SI): m/z 372.0(M+H⁺)。 30 40

【0435】

工程3：tert-ブチル((7-エチニル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル)メチル)カルバミン酸塩(3)の合成

RTでMeOH(20mL)中の化合物2(150mg、0.4mmol)の攪拌溶液に、K₂CO₃(167mg、1.21mmol)を加え、混合物をRTで2時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物を水(15mL)で希釈し、EtOAc(2×20mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物を精製し(シリカゲル; 40%のEtOAc/ヘキサンで溶出)、薄茶色の固形物として化合物3(70mg、58%)を得た。¹H 50

NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 7.99 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.59 (br m, 1H), 7.54 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.14 (br m, 2H), 1.41 (s, 9H); LC-MS (ESI): m/z 299.9 ($M+H^+$).

【0436】

工程4: 2-(アミノメチル)-7-エチニル-4H-クロメン-4-オン塩酸塩(化合物1-31)の合成

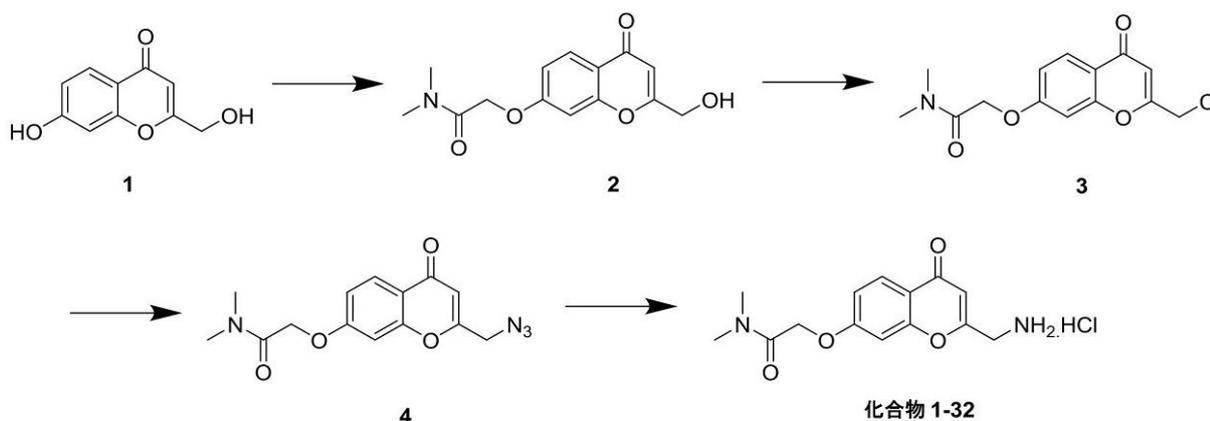
化合物3(15mg、0.05mmol)に、RTで1,4-ジオキサン(2mL)中の4M HClを加え、混合物を2時間撹拌した。次いで、混合物を減圧下で濃縮し、粗製物をEt₂O(2×1mL)とn-ペンタン(2×1mL)での粉碎を介して精製し、真空下で乾燥して、薄茶色の粘着性固形物として化合物1-31(6mg、54%)を得た。¹H NMR(500 MHz, CD₃OD): 8.12 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.96 (s, 1H); LC-MS (ESI): m/z 199.9 ($M+H^+$).

【0437】

実施例32: 2-((2-(アミノメチル)-4-オキソ-クロメン-7-イル)オキシ)-N,N-ジメチルアセトアミド塩酸塩(化合物1-32)

【0438】

【化68】



【0439】

工程1: 2-((2-(ヒドロキシメチル)-4-オキソ-4H-クロメン-7-イル)オキシ)-N,N-ジメチルアセトアミド(2)の合成

0でDMF(10mL)中の7-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-4H-クロメン-4-オン1(500mg、2.6mmol)(実施例28、工程2から)の撹拌溶液に、2-クロロ-N,N-ジメチルアセトアミド(316mg、2.6mmol)、K₂CO₃(539mg、3.91mmol)、及びNaI(cat.)を加えた。混合物をRTに暖め、12時間撹拌した。混合物を氷冷水(30mL)とブラインでクエンチし、次いでEtOAc(2×30mL)で抽出した。組み合わせた有機質層を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をEt₂O(2×10mL)での粉碎を介して精製し、淡黄色固形物として化合物2(300mg、42%)を得た。

【0440】

工程2: 2-((2-(クロロメチル)-4-オキソ-4H-クロメン-7-イル)オキシ)-N,N-ジメチルアセトアミド(3)の合成

0でDMF(9mL)中の化合物2(300mg、1.08mmol)の撹拌溶液に、TEA(0.75mL、5.41mmol)、p-トルエンスルホニルクロリド(516mg、2.71mmol)、及びDMAP(60mg)を加えた。混合物をRTに暖め、2時間撹拌した。混合物を氷冷水(20mL)でクエンチし、EtOAc(2×30m

L)で抽出した。組み合わせた有機質層をブライン(15 mL)で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を精製し(シリカゲル; 50%のEtOAc/ヘキサンで溶出)、オフホワイト固形物として化合物3(170 mg、53%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 7.91(m, 1H), 7.13(m, 1H), 7.07(m, 1H), 6.48(s, 1H), 5.04(s, 2H), 4.76(s, 2H), 3.00(s, 3H), 2.85(s, 3H); LC-MS(ESI): m/z 295.9(M+H⁺)。

【0441】

工程3: 2-(2-(アジドメチル)-4-オキソ-4H-クロメン-7-イル)オキシ-N,N-ジメチルアセトアミド(5)の合成

0でDMF(4 mL)中の化合物3(170 mg、0.57 mmol)の攪拌溶液に、 NaN_3 (45 mg、0.69 mmol)を加えた。混合物をRTに暖め、2時間攪拌した。混合物を氷冷水(15 mL)でクエンチし、EtOAc(2×20 mL)で抽出した。組み合わせた有機質層をブライン(10 mL)で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物にトルエンを加え、これをその後蒸発させ、茶色の半固形物として化合物5(170 mg)を得て、精製はそれ以上行われなかった。LC-MS(ESI): m/z 302.9(M+H⁺)。

【0442】

工程4: 2-(2-(アミノメチル)-4-オキソ-4H-クロメン-7-イル)オキシ-N,N-ジメチルアセトアミド塩酸塩(化合物1-32)の合成

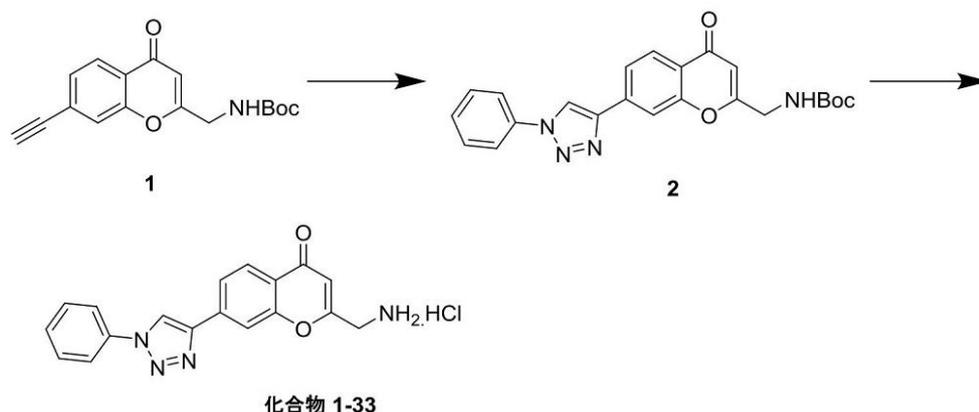
THF(5 mL)とEt₂O(2 mL)中の化合物5(170 mg、粗製)の攪拌溶液に、PPh₃(221 mg、0.84 mmol)を加えた。混合物をRTに暖め、1.5時間攪拌した。混合物を10に冷却してから、水性6N HCl(5 mL)を加えた。混合物をRTに暖め、12時間攪拌した。混合物を水で希釈し、EtOAc(2×5 mL)で洗浄した。水層を減圧下で濃縮した(45より下)。残留物を、IPA(2 mL)、MeCN(1 mL)、及びEt₂O(5 mL)の混合物での再結晶を介して精製し、次いで真空下で乾燥して、薄茶色固形物として化合物1-32(50 mg、2工程にわたり28%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 8.63(br s, 3H), 7.92(m, 1H), 7.08(m, 1H), 6.97(m, 1H), 6.44(s, 1H), 5.03(s, 2H), 4.10(s, 2H), 2.99(s, 3H), 2.84(s, 3H); LC-MS(ESI): m/z 276.9(M+H⁺)。

【0443】

実施例33: 2-(アミノメチル)-7-(1-フェニル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-4H-クロメン-4-オン塩酸塩(化合物1-33)

【0444】

【化69】



【0445】

工程1: tert-ブチル((4-オキソ-7-(1-フェニル-1H-1,2,3-ト

10

20

30

40

50

リアゾール - 4 - イル) - 4 H - クロメン - 2 - イル)メチル)カルバミン酸塩(2)の合成

RTでt-BuOH/水(1:2、10mL)の中のtert-ブチル((7-エチニル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル)メチル)カルバミン酸塩1(70mg、0.23mmol)(実施例31、工程3から)の攪拌溶液に、安息香酸(3mg、0.02mmol)とナトリウム-L-(+)-アスコルビン酸塩(1mg、0.005mmol)、Cu₂SO₄(0.6mg、0.002mmol)、その後アジドベンゼン(MTBEにおいて0.5M、0.5mL、0.24mmol)を加えた。混合物をRTで16時間攪拌した。混合物を水(10mL)で希釈し、EtOAc(2×15mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製物を精製し(シリカゲル;20%のEtOAc/ヘキサンで溶出)、薄茶色の粘着性固形物として化合物2(20mg、21%)を得た。LC-MS(ESI):m/z 419.1(M+H⁺)。 10

【0446】

工程2:2-(アミノメチル)-7-(1-フェニル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-4H-クロメン-4-オン塩酸塩(化合物1-33)の合成

化合物2(20mg、0.05mmol)に、不活性雰囲気の下RTで、1,4-ジオキサン(2mL)中の4MHClを加え、3時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、粗製物をEt₂O(2×1mL)とn-ペンタン(2×1mL)での粉碎を介して精製し、真空下で乾燥して、薄茶色の固形物として化合物1-33(8mg、53%)を得た。 20

¹H NMR(500MHz,CD₃OD):9.19(s,1H),8.30(m,1H),8.26(m,1H),8.06(m,1H),7.94-7.99(m,2H),7.64-7.67(m,2H),7.57(m,1H),6.55(s,1H),4.30(s,2H);LC-MS(ESI):m/z 318.9(M+H⁺)。

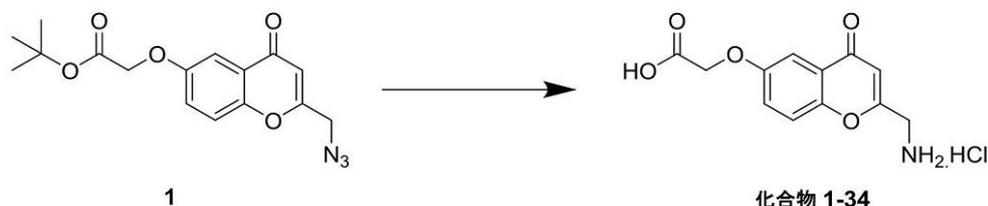
【0447】

実施例34:2-((2-(アミノメチル)-4-オキソ-4H-クロメン-6-イル)オキシ)酢酸塩酸塩(化合物1-34)

【0448】

【化70】

30



【0449】

RTでTHF(1mL)と水(1mL)の中のtert-ブチル2-((2-(アジドメチル)-4-オキソ-4H-クロメン-6-イル)オキシ)酢酸塩1(40mg、0.12mmol)(実施例35、工程3から)の攪拌溶液に、PPh₃(47mg、0.18mmol)を加え、混合物を16時間攪拌した。この混合物に水性2NHCl(1mL)を加え、混合物をRTで2分間攪拌した。混合物をEtOAc(2×5mL)で洗浄し、水層を分離し、減圧下で濃縮した。粗製物をMeCN(2×1mL)とEt₂O(2×1mL)による粉碎を介して精製し、次いで真空下で乾燥して、淡黄色固形物として化合物1-34(7mg、23%)を得た。¹H NMR(400MHz,CD₃OD):7.63(m,1H),7.48-7.53(m,2H),6.48(s,1H),4.80(s,2H),4.24(s,2H);LC-MS(ESI):m/z 249.9(M+H⁺)。 40

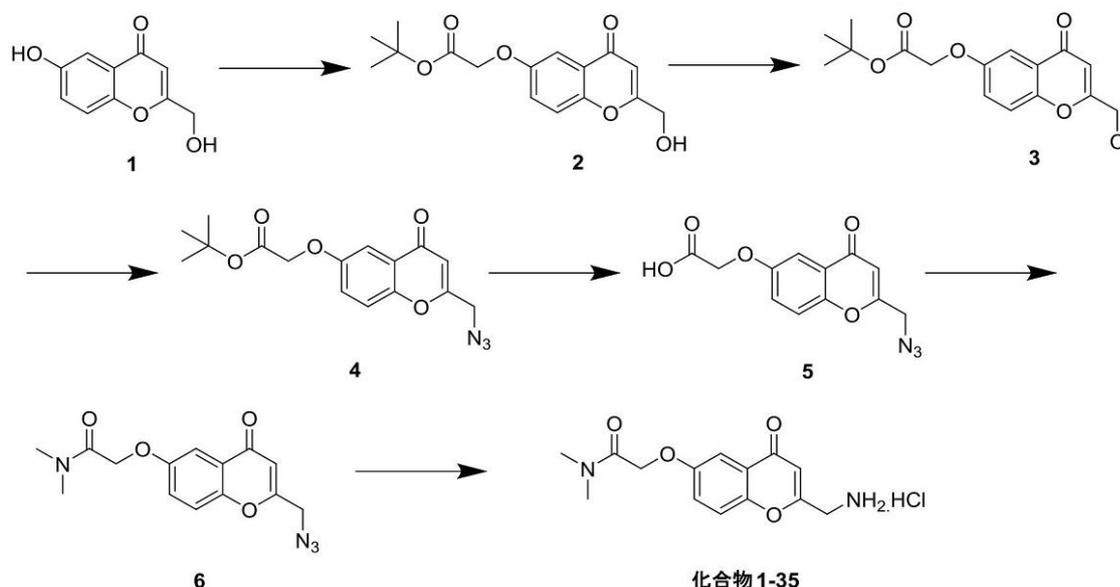
【0450】

50

実施例 35 : 2 - ((2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - イル)
オキシ) - N , N - ジメチルアセトアミド塩酸塩 (化合物 1 - 35)

【 0 4 5 1 】

【 化 7 1 】



10

20

【 0 4 5 2 】

工程 1 : tert - ブチル 2 - ((2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロ
メン - 6 - イル) オキシ) 酢酸塩 (2) の合成

RTでDMF (15 mL) 中の 6 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4 H - ク
ロメン - 4 - オン 1 (900 mg、4.69 mmol) (実施例 27、工程 2 から) の攪
拌溶液に、tert - ブチル 2 - プロモ酢酸塩 (1.37 mL、9.37 mmol)、K
₂CO₃ (1.29 g、9.37 mmol)、及び NaI (cat.) を加えた。混合物
を RT で 4 時間攪拌した。混合物を水 (30 mL) でクエンチし、EtOAc (2 × 30
mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂
SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製物を精製し (シリカゲル ; 50 - 60 % の Et
OAc / ヘキサンで溶出)、薄茶色の固形物として化合物 2 (550 mg、38 %) を得
た。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) : 7.58 (m, 1H), 7.
39 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.76 (m
, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.42 (m, 2H), 1.41 (s, 9H) ; LC - MS (ESI) : m / z 306.9 (M + H⁺)。

30

【 0 4 5 3 】

工程 2 : tert - ブチル 2 - ((2 - (クロロメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン
- 6 - イル) オキシ) 酢酸塩 (3) の合成

RTでCH₂Cl₂ (10 mL) 中の化合物 2 (275 mg、0.9 mmol) の攪拌
溶液に、RTでTEA (0.44 mL、3.14 mmol)、p - TsCl (427 mg
、2.25 mmol)、及びDMAPI (cat.) を加えた。混合物を RT で 16 時間攪
拌した。混合物を水 (20 mL) でクエンチし、CH₂Cl₂ (2 × 20 mL) で抽出し
た。組み合わせた有機抽出物を、ブライン (15 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄
)、濾過し、濃縮した。粗製物を精製し (シリカゲル ; 30 - 40 % の EtOAc / ヘキ
サンで溶出)、浅黄色固形物として化合物 3 (180 mg、62 %) を得た。¹H NM
R (500 MHz, CDCl₃) : 7.48 (m, 1H), 7.44 (m, 1H)
, 7.39 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.
42 (s, 2H), 1.50 (s, 9H) ; LC - MS (ESI) : m / z 324.
9 (M + H⁺)。

40

50

【0454】

工程3：tert-ブチル2-((2-(アジドメチル)-4-オキソ-4H-クロメン-6-イル)オキシ)酢酸塩(4)の合成

RTでDMF(4mL)中の化合物3(180mg、0.55mmol)の攪拌溶液に、NaN₃(54mg、0.83mmol)を加え、混合物を2時間攪拌した。混合物を水(15mL)でクエンチし、EtOAc(2×20mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン(15mL)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮して、茶色の油として化合物4(150mg)を得て、これを更に精製することなく使用した。LC-MS(ESI): m/z 331.9 (M+H⁺)。

【0455】

工程4：2-((2-(アジドメチル)-4-オキソ-4H-クロメン-6-イル)オキシ)酢酸(5)の合成

0 でCH₂Cl₂(2mL)中の化合物4(70mg、粗製)の攪拌溶液に、TFA(0.16mL、2.11mmol)を加えた。混合物をRTに暖め、16時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、茶色の油として化合物5(90mg)を得て、それを更に精製することなく使用した。LC-MS(ESI): m/z 275.8 (M+H⁺)。

【0456】

工程5：2-((2-(アジドメチル)-4-オキソ-4H-クロメン-6-イル)オキシ)-N,N-ジメチルアセトアミド(6)の合成

RTでDMF(4mL)中の化合物5(90mg、粗製)の攪拌溶液に、N,N-ジメチルアミン塩酸塩(40mg、0.49mmol)、HATU(186mg、0.49mmol)、その後DIEA(0.17mL、0.98mmol)を加えた。混合物をRTで16時間攪拌した。混合物を水(15mL)でクエンチし、EtOAc(2×15mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製物を精製し(シリカゲル; 3%のMeOH/CH₂Cl₂で溶出)、薄茶色の油として化合物6(15mg、3工程にわたり18%)を得た。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆): 7.61(m, 1H), 7.42(m, 1H), 7.36(m, 1H), 6.40(s, 1H), 4.96(s, 2H), 4.56(s, 2H), 2.89(s, 3H), 2.85(s, 3H); LC-MS(ESI): m/z 302.9 (M+H⁺)。

【0457】

工程6：2-((2-(アミノメチル)-4-オキソ-4H-クロメン-6-イル)オキシ)-N,N-ジメチルアセトアミド塩酸塩(化合物1-35)の合成

THF(0.5mL)と水(0.5mL)中の化合物6(15mg、0.05mmol)の攪拌溶液に、PPh₃(19mg、0.07mmol)を加えた。混合物を徐々にRTに暖め、16時間攪拌した。この混合物に水性6N HCl(1mL)を加え、30分間攪拌した。混合物をEtOAc(2×2mL)で洗浄し、水層を分離し、減圧下で濃縮した。粗製物をMeCN(2×1mL)とEt₂O(2×1mL)による粉碎を介して精製し、次いで真空下で乾燥して、茶色固形物として化合物1-35(4mg、30%)を得た。¹H NMR(400MHz, CD₃OD): 7.64-7.60(m, 1H), 7.50-7.53(m, 2H), 6.48(s, 1H), 4.97(s, 2H), 4.24(s, 2H), 3.12(s, 3H), 3.00(s, 3H); LC-MS(ESI): m/z 276.9 (M+H⁺)。

【0458】

実施例36：メチル(S)-1-((2-(アミノメチル)-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボニル)ピロリジン-3-カルボキシラートヒドロクロリド(化合物1-36))

【0459】

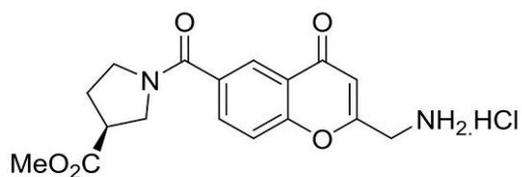
10

20

30

40

【化72】



化合物 1-36

【0460】

工程1において(S)-ピロリジン-3-カルボキシラートヒドロクロリドを使用する、実施例21の手順を使用して、表題化合物(1-36)を調製した。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD): 8.30(m, 1H), 7.99(m, 1H), 7.73(m, 1H), 6.55(s, 1H), 4.27(s, 2H), 3.87(m, 1H), 3.71-3.77(m, 3H), 3.67-3.70(m, 2H), 3.60(m, 1H), 3.21(m, 1H), 2.13-2.36(m, 2H); LC-MS(ESI): m/z 330.9(M+H⁺)。

10

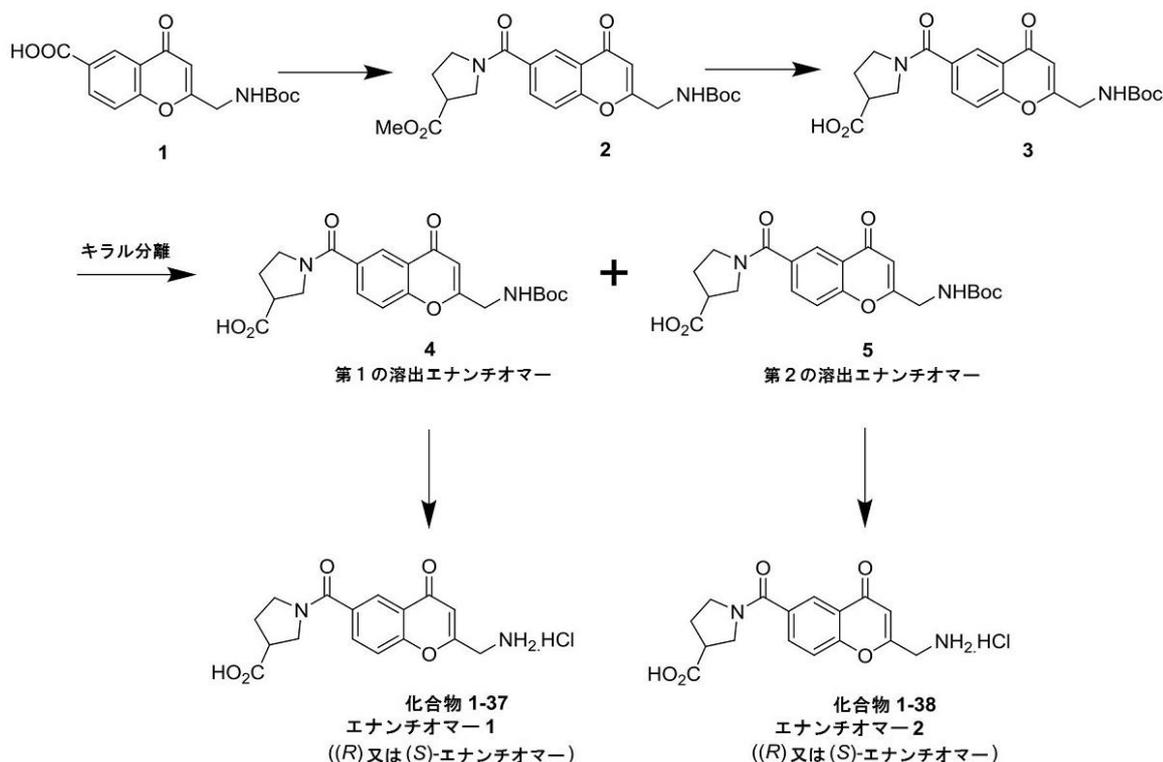
【0461】

実施例37:(R)又は(S)-1-(2-(アミノメチル)-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボニル)ピロリジン-3-カルボン酸塩(エナンチオマー)(化合物1-37)

20

【0462】

【化73】



30

40

【0463】

工程1:ラセミ体-メチル1-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボニル)ピロリジン-3-カルボン酸塩(2)の合成

RTでDMF(40 mL)中の2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボン酸1(200 mg、0.63 mmol)(実施例11、工程3から)の攪拌溶液に、ラセミ体-メチルピロリジン-3-カル

50

ボキシラートヒドロクロリド (156 mg、0.94 mmol)、EDCI・HCl (180 mg、0.94 mmol)、HOBT (127 mg、0.94 mmol)、及びDIEA (0.33 mL、1.88 mmol)を加えた。混合物をRTで12時間攪拌した。混合物を水 (20 mL)で希釈し、EtOAc (2 × 20 mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン (10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製物を精製し (シリカゲル; 50%のEtOAc / ヘキサンで溶出)、薄茶色の油として化合物2 (160 mg、59%)を得た。

【0464】

工程2: ラセミ体 - 1 - (2 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ)メチル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 6 - カルボニル)ピロリジン - 3 - カルボン酸 (3) の合成

RTでTHF / MeOH / 水 (1 : 1 : 1、6 mL)の中での化合物2 (140 mg、0.32 mmol)の攪拌溶液に、LiOH・H₂O (55 mg、1.3 mmol)を加え、混合物を2時間攪拌した。混合物を水 (20 mL)で希釈し、水性クエン酸で (pH ~ 3)に酸性化し、EtOAc (2 × 20 mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン (10 mL)で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮して、粗製化合物3 (130 mg)を得た。

【0465】

工程3: 1 - (2 - ((tert - ブトキシカルボニル)アミノ)メチル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 6 - カルボニル)ピロリジン - 3 - カルボン酸 (4) と (5) の単一のエナンチオマー

化合物4 (60 mg、46%)と化合物5 (40 mg、31%)を共に、キラルHPLC分離 (Chiral Pak ADH、250 × 21.2 mm、5 μmのカラム、20%のMeOH : EtOH (1 : 1)及び80%のヘキサン (0.1%のTFAを含有する)により35分にわたり均一濃度で溶出、流速20 mL / min)を介して、粗製化合物3 (130 mg)から得た。

【0466】

化合物4: LC - MS (ESI): m / z 417.1 (M + H⁺)。キラルHPLC分析: R_t = 16.99 min (Chiral Pak ADH、250 × 4.6 mm、5 μmのカラム、30分にわたり20%のMeOH : EtOH (1 : 1)及び80%のヘキサン (0.1%のTFAを含有する)により均一濃度で溶出; 流速1.0 mL / min)。

化合物5: LC - MS (ESI): m / z 417.1 (M + H⁺)。キラルHPLC分析: R_t = 21.47 min (Chiral Pak ADH、250 × 4.6 mm、5 μmのカラム、30分にわたり20%のMeOH : EtOH (1 : 1)及び80%のヘキサン (0.1%のTFAを含有する)により均一濃度で溶出; 流速1.0 mL / min)。

【0467】

工程4: (R)又は(S) - 1 - (2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4H - クロメン - 6 - カルボニル)ピロリジン - 3 - カルボン酸塩酸塩 (化合物1 - 37) の合成

化合物4 (55 mg、0.13 mmol)に、RTでEt₂O (5 mL、10 mmol)中の2 M HClを加え、混合物をRTで6時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物を水 (10 mL)で希釈し、EtOAc (2 × 5 mL)で洗浄した。水槽を分離し、凍結乾燥した。粗製物を精製し (分取HPLC)、薄茶色固形物として化合物1 - 37 (8 mg、17%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8.30 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.65 - 3.78 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.15 - 2.38 (m, 2H); LC - MS (ESI): m / z 317.0 (M + H⁺)。キラルHPLC分析: R_t = 6.97 min (Chiral Pak ADH、250 × 4.6 mm、5 μ

10

20

30

40

50

mのカラム、30分にわたり20%のMeOH:EtOH(1:1)及び80%のヘキサン(0.1%のTFAを含有する)により均一濃度で溶出;流速1.0mL/min)。

【0468】

実施例38:(R)又は(S)-1-(2-(アミノメチル)-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボニル)ピロリジン-3-カルボン酸塩酸塩(エナンチオマー2)(化合物2-38)

単一のエナンチオマー5(40mg、0.1mmol)(実施例37、工程3から)に、RTでEt₂O(5mL、10mmol)中の2MHClを加え、混合物を6時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、粗製物をMeCN(2×1mL)、Et₂O(2×1mL)、THF(2×1mL)、及びn-ペンタン(2×1mL)での粉碎を介して精製し、真空下で乾燥して、暗褐色固形物として化合物1-38(13mg、39%)を得た。¹H NMR(400MHz, CD₃OD): 8.30(br m, 1H), 8.00(m, 1H), 7.73(m, 1H), 6.55(s, 1H), 4.27(s, 2H), 3.87(m, 1H), 3.65-3.79(m, 2H), 3.60(br m, 1H), 3.18(m, 1H), 2.14-2.37(m, 2H); LC-MS(ESI): m/z 316.9(M+H⁺)。キラルHPLC分析: R_t = 9.90min(Chiral Pak ADH、250×4.6mm、5µmのカラム、30分にわたり20%のMeOH:EtOH(1:1)及び80%のヘキサン(0.1%のTFAを含有する)により均一濃度で溶出;流速1.0mL/min)。

10

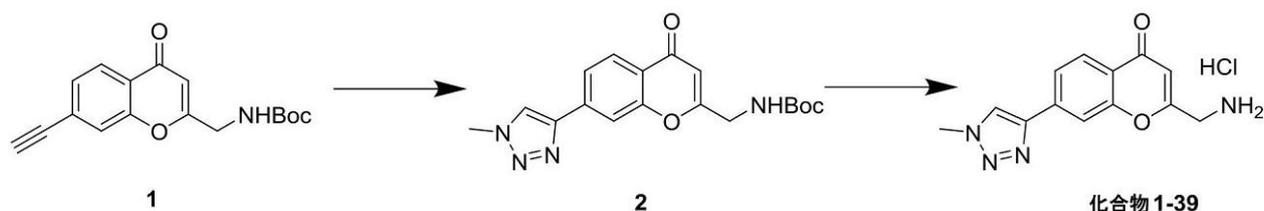
20

【0469】

実施例39:2-(アミノメチル)-7-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-4H-クロメン-4-オン塩酸塩(化合物1-39)

【0470】

【化74】



30

【0471】

工程1:tert-ブチル((7-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル)メチル)カルバミン酸塩(2)の合成

RTでMeOH/H₂O(1:1、20mL)の中のtert-ブチル((7-エチニル-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル)メチル)カルバミン酸塩1(70mg、0.23mmol)(実施例31、工程3から)の撹拌溶液に、K₂CO₃(58mg、0.42mmol)、CuSO₄(12mg、0.05mmol)、NaN₃(17mg、0.26mmol)、L-アスコルビン酸(16mg、0.09mmol)、MeI(0.02mL、0.26mmol)、及びピリジン(0.09mL、1.17mmol)を加えた。混合物をRTで16時間撹拌した。混合物を水(10mL)で希釈し、EtOAc(2×15mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製物を精製し(シリカゲル;50%のEtOAc/ヘキサンで溶出)、茶色固形物として化合物2(20mg、24%)を得た。LC-MS(ESI): m/z 354.8(M-H⁺)。

40

【0472】

工程2:2-(アミノメチル)-7-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-4H-クロメン-4-オン塩酸塩(化合物1-39)の合成

化合物2(10mg、0.03mmol)に、1,4-ジオキサン(1mL)中の4M

50

HClを加え、混合物をRTで2時間撹拌した。次いで、混合物をEtOAc(3mL)で希釈し、溶媒和物をデカントした。得られた粗製固形物をEtOAc(2×1mL)とn-ペンタン(2×1mL)による粉碎を介して精製し、次いで真空下で乾燥して、オフホワイト固形物として化合物1-39(8mg、99%)を得た。¹H NMR(400MHz, CD₃OD): 8.52(s, 1H), 8.20(m, 1H), 8.16(s, 1H), 7.93(m, 1H), 6.52(s, 1H), 4.27(s, 2H), 4.20(s, 3H); LC-MS(ESI): m/z 256.9(M+H⁺)。

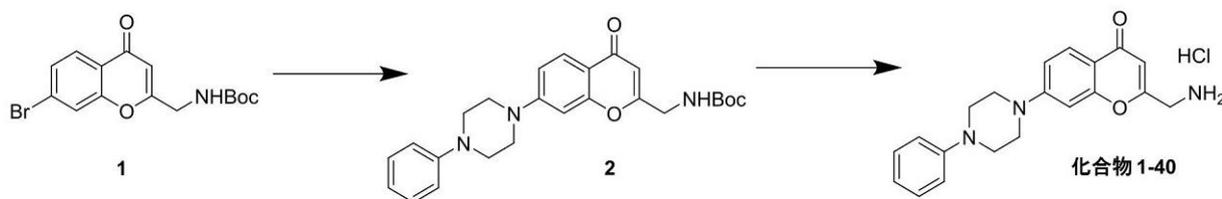
【0473】

実施例40: 2-(アミノメチル)-7-(4-フェニルピペラジン-1-イル)-4H-クロメン-4-オン塩酸塩(化合物1-40)

10

【0474】

【化75】



【0475】

20

工程1: tert-ブチル((4-オキソ-7-(4-フェニルピペラジン-1-イル)-4H-クロメン-2-イル)メチル)カルバミン酸塩(2)の合成

RTで1, 4-ジオキサソ(10mL)中のtert-ブチル((7-プロモ-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル)メチル)カルバミン酸塩1(50mg、0.14mmol)(実施例31、工程1から)の撹拌溶液に、1-フェニルピペラジン塩酸塩(34mg、0.17mmol)、Cs₂CO₃(92mg、0.28mmol)、BINAP(10mg、0.02mmol)、及びPd2(dba)₃(6.5mg、0.007mmol)を加えた。反応混合物を10分間、アルゴンでパージした。混合物を密封し、12時間加熱還流した。混合物を水(10mL)で希釈し、EtOAc(2×15mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製物を精製し(シリカゲル; 40%のEtOAc/ヘキサンで溶出)、薄茶色の粘着性固形物として化合物2(40mg、65%)を得た。LC-MS(ESI): m/z 436.1(M+H⁺)。

30

【0476】

工程2: 2-(アミノメチル)-7-(4-フェニルピペラジン-1-イル)-4H-クロメン-4-オン塩酸塩(化合物1-40)の合成

RTでCH₂Cl₂(6mL)中の化合物2(40mg、0.09mmol)の撹拌溶液に、Et₂O(4mL)中のHClを加え、混合物をRTで3時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、粗製物をEtOAc(2×1mL)、Et₂O(2×1mL)、及びn-ペンタン(2×4mL)での粉碎を介して精製し、真空下で乾燥して、薄茶色油として化合物1-40(10mg、29%)を得た。¹H NMR(400MHz, CD₃OD): 8.02(m, 1H), 7.60-7.65(m, 2H), 7.54-7.59(m, 2H), 7.44(m, 1H), 7.27(m, 1H), 7.11(m, 1H), 6.40(s, 1H), 4.21(s, 2H), 3.89-3.93(m, 4H), 3.74-3.81(m, 4H); LC-MS(ESI): m/z 336.0(M+H⁺)。

40

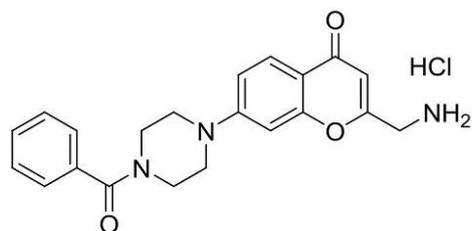
【0477】

実施例41: 2-(アミノメチル)-7-(4-ベンゾイルピペラジン-1-イル)-4H-クロメン-4-オン塩酸塩(化合物1-41)

【0478】

50

【化 7 6】



化合物 1-41

【 0 4 7 9】

10

工程 1 において 1 - ベンゾイルピペラジン塩酸塩を使用する、実施例 40 の手順を使用して、表題化合物 (1 - 41) を調製した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) : 7.96 (m, 1H), 7.46 - 7.54 (m, 5H), 7.18 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.94 - 3.95 (m, 2H), 3.49 - 3.72 (m, 6H); LC - MS (ESI) : m/z 364.0 ($\text{M} + \text{H}^+$)。

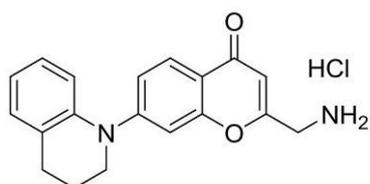
【 0 4 8 0】

実施例 42 : 2 - (アミノメチル) - 7 - (3, 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2H) - イル) - 4H - クロメン - 4 - オン塩酸塩 (化合物 1 - 42)

【 0 4 8 1】

20

【化 7 7】



化合物 1-42

【 0 4 8 2】

30

工程 1 において 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリンを使用する、実施例 40 の手順を使用して、表題化合物 (1 - 42) を調製した。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 8.60 (br s, 3H), 8.01 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.31 - 7.37 (m, 2H), 7.21 - 7.29 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.24 (br m, 2H), 3.85 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.05 - 2.11 (m, 2H); LC - MS (ESI) : m/z 306.9 ($\text{M} + \text{H}^+$)。

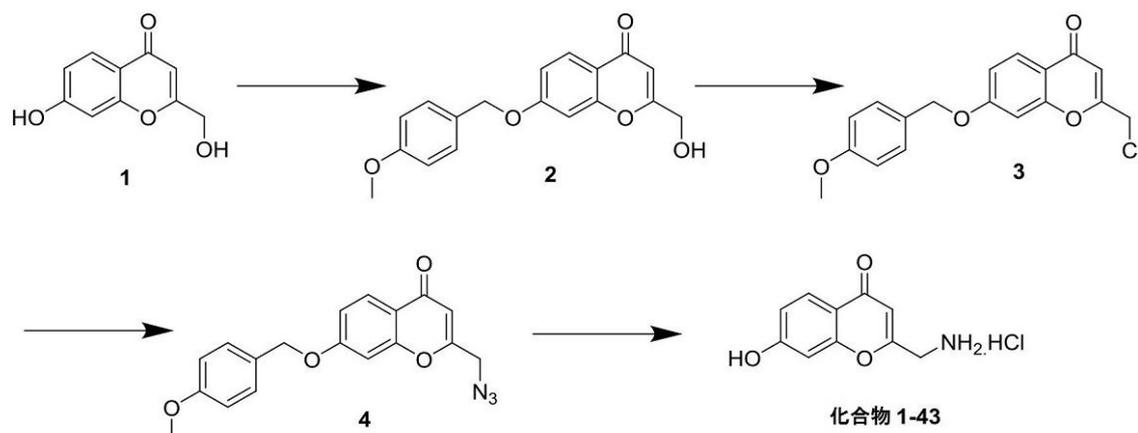
【 0 4 8 3】

実施例 43 : 2 - (アミノメチル) - 7 - ヒドロキシ - 4H - クロメン - 4 - オン塩酸塩 (化合物 1 - 43)

40

【 0 4 8 4】

【化78】



10

【0485】

工程1：2-(ヒドロキシメチル)-7-(4-メトキシベンジル)オキシ-4H-クロメン-4-オン(2)の合成

RTでDMF(2mL)中の7-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-4H-クロメル-4-オン1(100mg、0.52mmol)(実施例28、工程2から)の攪拌溶液に、1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン(82mg、0.52mmol)、 K_2CO_3 (108mg、0.78mmol)、及びBu₄NI(cat.)をRTで加えた。混合物をRTで16時間攪拌した。混合物を水(20mL)でクエンチし、EtOAc(2×20mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン(15mL)で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、濃縮して、黄色固形物として化合物2(80mg)を得て、これを更に精製することなく使用した。LC-MS(ESI): m/z 312.9(M+H⁺)。 20

【0486】

工程2：2-(クロロメチル)-7-(4-メトキシベンジル)オキシ-4H-クロメン-4-オン(3)の合成

RTでCH₂Cl₂(5mL)中の化合物2(80mg、粗製)の攪拌溶液に、p-TsCl(122mg、0.64mmol)、TEA(0.12mL、0.9mmol)、及びDMAP(cat.)を加えた。混合物をRTで16時間攪拌した。混合物を水(15mL)でクエンチし、EtOAc(2×20mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン(10mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製物を精製し(シリカゲル; 40-45%のEtOAc/ヘキサンで溶出)、黄色油として化合物3(45mg、2工程にわたり26%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 7.92(m, 1H), 7.41(m, 2H), 7.24(m, 1H), 7.12(m, 1H), 6.97(m, 2H), 6.48(s, 1H), 5.19(s, 2H), 4.76(s, 2H), 3.76(s, 3H); LC-MS(ESI): m/z 330.9(M+H⁺)。 30

【0487】

工程3：2-(アジドメチル)-7-(4-メトキシベンジル)オキシ-4H-クロメン-4-オン(4)の合成

RTでDMF(2mL)中の化合物3(45mg、0.14mmol)の攪拌溶液に、NaN₃(10mg、0.15mmol)を加え、混合物をRTで2時間攪拌した。混合物を水(10mL)でクエンチし、EtOAc(2×15mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン(10mL)で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、濃縮して、薄茶色の油として化合物4(40mg)を得て、これを更に精製することなく使用した。LC-MS(ESI): m/z 337.9(M+H⁺)。 40

【0488】

50

工程 4 : 2 - (アミノメチル) - 7 - ヒドロキシ - 4 H - クロメン - 4 - オン塩酸塩 (化合物 1 - 43) の合成

RT で THF (1 mL) と水 (1 mL) の中の化合物 4 (40 mg、粗製) の攪拌溶液に、 PPh_3 (47 mg、0.18 mmol) を加えた。混合物を RT で 2 日間攪拌した。この混合物に水性 6 N HCl (1 mL) を加え、混合物を RT で 10 分間攪拌した。混合物を EtOAc (2 × 5 mL) で洗浄した。水槽を分離し、減圧下で濃縮した。粗製物を MeCN (2 × 1 mL) と Et₂O (2 × 1 mL) による粉碎を介して精製し、真空下で乾燥して、黄色固形物として化合物 1 - 43 (6.5 mg、2 工程にわたり 21%) を得た。

【0489】

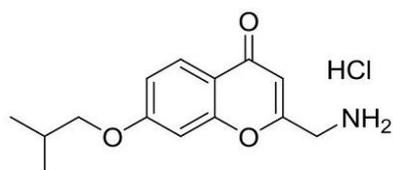
¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) : 7.99 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.20 (s, 2H); LC-MS (ESI) : m/z 191.9 (M+H⁺)。

【0490】

実施例 44 : 2 - (アミノメチル) - 7 - イソブトキシ - 4 H - クロメン - 4 - オン塩酸塩 (化合物 1 - 44)

【0491】

【化79】



化合物 1-44

【0492】

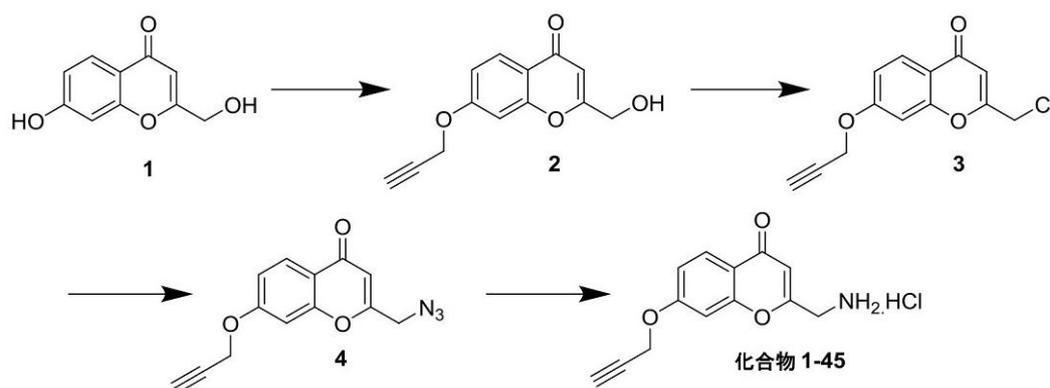
工程 1 において 1 - ブロモ - 2 - メチルプロパンを使用する、実施例 32 の手順を使用して、表題化合物 (1 - 44) を調製した。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) : 8.05 (m, 1H), 7.08 - 7.14 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.91 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 1.07 (m, 6H); LC-MS (ESI) : m/z 248.0 (M+H⁺)。

【0493】

実施例 45 : 2 - (アミノメチル) - 7 - (プロプ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン塩酸塩 (化合物 1 - 45)

【0494】

【化80】



【0495】

工程 1 : 2 - (ヒドロキシメチル) - 7 - (プロプ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン (2) の合成

10

20

30

40

50

RTでDMF (8 mL)中の化合物1 (300 mg、1.56 mmol) (実施例28、工程2から)の攪拌溶液に、3-プロモプロブ-1-イン(yne) (0.13 mL、1.72 mmol)、その後 K_2CO_3 (323 mg、2.34 mmol)を加えた。混合物をRTで16時間攪拌した。混合物を水(20 mL)でクエンチし、EtOAc (2 × 20 mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン(15 mL)で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、濃縮して、白色固形物として化合物2 (250 mg)を得て、これを更に精製することなく使用した。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 7.94 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.76 (m, 1H), 4.97 (m, 2H), 4.42 (m, 2H), 3.67 (m, 1H); LC-MS (ESI): m/z 230.8 (M+H⁺)。 10

【0496】

工程2: 2-(クロロメチル)-7-(プロブ-2-イン-1-イルオキシ)-4H-クロメン-4-オン(3)の合成

RTで CH_2Cl_2 (15 mL)中の化合物2 (500 mg、2.17 mmol)の攪拌溶液に、TEA (1.06 mL、7.61 mmol)、p-TsCl (1.03 g、5.43 mmol)、及びDMAP (cat.)を加えた。混合物をRTで16時間攪拌した。混合物を水(20 mL)でクエンチし、EtOAc (2 × 30 mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン(20 mL)で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。粗製物を精製し(シリカゲル; 40-50%のEtOAc/ヘキサンで溶出)、浅黄色固形物として化合物3 (290 mg、54%)を得た。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.12 (m, 1H), 6.99-7.06 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 2.60 (m, 1H); LC-MS (ESI): m/z 249.0 (M+H⁺)。 20

【0497】

工程3: 2-(アジドメチル)-7-(プロブ-2-イン-1-イルオキシ)-4H-クロメン-4-オン(4)の合成

RTでDMF (4 mL)中の化合物3 (290 mg、1.17 mmol)の攪拌溶液に、 NaN_3 (114 mg、1.75 mmol)を加え、混合物をRTで1時間攪拌した。混合物を水(20 mL)でクエンチし、EtOAc (2 × 20 mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン(15 mL)で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、濃縮して、茶色の油として化合物4 (350 mg)を得て、これを更に精製することなく使用した。LC-MS (ESI): m/z 256.0 (M+H⁺)。 30

【0498】

工程4: 2-(アミノメチル)-7-(プロブ-2-イン-1-イルオキシ)-4H-クロメン-4-オン塩酸塩(化合物1-45)の合成

RTでTHF (1 mL)と水(1 mL)中の化合物4 (40 mg、粗製)の攪拌溶液に、 PPh_3 (62 mg、0.23 mmol)を加えた。混合物をRTで2日間攪拌した。この混合物に水性6N HCl (1 mL)を加え、混合物をRTで15分間攪拌した。その後、混合物をEtOAc (2 × 5 mL)で洗浄した。水槽を分離し、濃縮した。粗製物をMeCN (2 × 1 mL)と Et_2O (2 × 1 mL)による粉砕を介して精製し、真空下で乾燥して、黄色固形物として化合物1-45 (6 mg)を得た。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.09 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.94 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.10 (m, 1H); LC-MS (ESI): m/z 229.8 (M+H⁺)。 40

【0499】

実施例46: 2-(アミノメチル)-7-(2-フェノキシエトキシ)-4H-クロメン-4-オン塩酸塩(化合物1-46)

【0500】

10

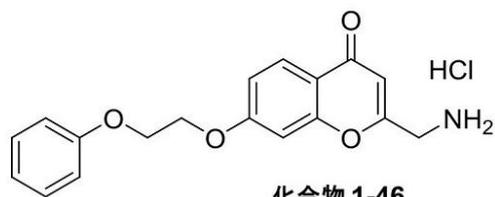
20

30

40

50

【化 8 1】



【0501】

工程 1 において (2 - プロモエトキシ) ベンゼンを使用する、実施例 3 2 の手順を使用して、表題化合物 (1 - 46) を調製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 8.10 (m, 1H), 7.27 - 7.33 (m, 2H), 7.18 - 7.22 (m, 2H), 6.96 - 7.00 (m, 3H), 6.45 (s, 1H), 4.48 - 4.52 (m, 2H), 4.38 - 4.41 (m, 2H), 4.23 (s, 2H); LC-MS (ESI) : m/z 311.9 (M+H⁺)。 10

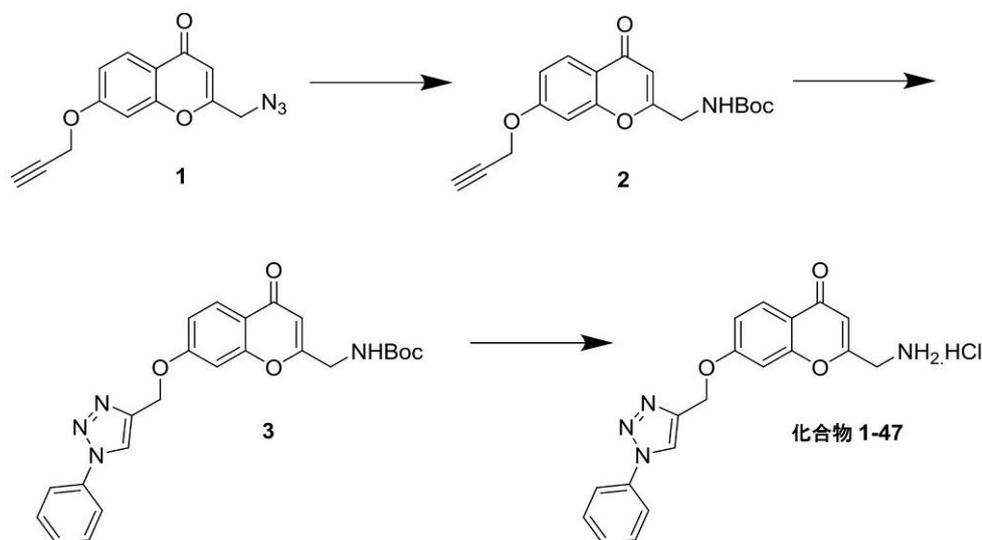
【0502】

実施例 4 7 : 2 - (アミノメチル) - 7 - ((1 - フェニル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル)メトキシ) - 4H - クロメン - 4 - オン塩酸塩 (化合物 1 - 47)

【0503】

【化 8 2】

20



30

【0504】

工程 1 : tert - ブチル ((4 - オキソ - 7 - (プロブ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) - 4H - クロメン - 2 - イル)メチル)カルバミン酸塩 (2) の合成

RT で THF (2 mL) と水 (2 mL) の中の 2 - (アジドメチル) - 7 - (プロブ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) - 4H - クロメン - 4 - オン 1 (350 mg, 1.37 mmol) (実施例 4 5、工程 3 から) の攪拌溶液に、PPh₃ (539 mg, 2.06 mmol) を加え、混合物を RT で 2 日間攪拌した。この混合物に、(Boc)₂O (0.38 mL, 1.65 mmol)、その後 TEA (0.38 mL, 2.74 mmol) を加えた。混合物を RT で 16 時間攪拌した。混合物を水 (20 mL) でクエンチし、EtOAc (2 × 30 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。粗製物を精製し (シリカゲル; 35 - 40% の EtOAc / ヘキサンで溶出)、浅黄色油として化合物 2 (50 mg, 16%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 7.93 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.98 (m, 2H), 4.12 (br m, 2H), 3.67 (40 50

m, 1H), 1.42 (s, 9H); LC-MS (ESI): m/z 329.9 (M + H⁺).

【0505】

工程2: tert-ブチル((4-オキソ-7-(1-フェニル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ)-4H-クロメン-2-イル)メチル)カルバミン酸塩(3)の合成

RTでtBuOH/水(1:2、6mL)の中の化合物2(50mg、0.15mmol)の攪拌溶液に、CuSO₄(0.4mg、0.001mmol)、安息香酸(2mg、0.01mmol)、ナトリウム-L-(+)-アスコルビン酸塩(0.6mg、0.003mmol)、及びアジドベンゼン(MTBEにおいて0.5M、0.32mL、0.16mmol)を加えた。混合物をRTで16時間攪拌し、次に70℃に加熱し、更に20時間攪拌した。混合物を水(15mL)でクエンチし、EtOAc(2×15mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製物を精製し(シリカゲル; 70-80%のEtOAc/ヘキサンで溶出)、オフホワイト固形物として化合物3(25mg、37%)を得た。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆): 9.14 (s, 1H), 8.03-8.09 (m, 3H), 7.72-7.78 (m, 2H), 7.62-7.72 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.26 (br m, 2H), 1.55 (s, 9H); LC-MS (ESI): m/z 449.1 (M⁺ + H).

【0506】

工程3: 2-(アミノメチル)-7-(1-フェニル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ)-4H-クロメン-4-オン塩酸塩(化合物1-47)の合成

化合物3(25mg、0.05mmol)に、0℃でEt₂O(2mL、4mmol)中の2M HClを加えた。混合物をRTに暖め、2時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、粗製物をn-ペンタン(2×1mL)とEt₂O(2×1mL)による粉碎を介して精製し、真空下で乾燥して、オフホワイト固形物として化合物1-47(15mg、70%)を得た。¹H NMR(400MHz, CD₃OD): 8.71 (s, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.86-7.89 (m, 2H), 7.59-7.64 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.24 (s, 2H); LC-MS (ESI): m/z 348.9 (M + H⁺).

【0507】

実施例48: 3-(((2-(アミノメチル)-4-オキソ-4H-クロメン-7-イル)オキシ)メチル)-N-フェニルベンズアミド塩酸塩(化合物1-48)

【0508】

【化83】



【0509】

工程1において3-(プロモメチル)-N-フェニルベンズアミドを使用する、実施例45の手順を使用して、表題化合物(1-48)を調製した。LC-MS (ESI): m/z 401.0 (M + H⁺).

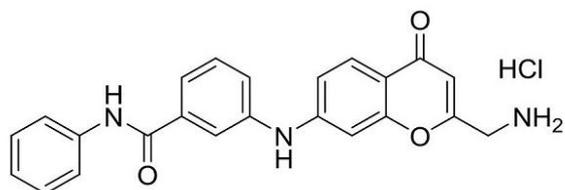
【0510】

実施例49: 3-((2-(アミノ)-4-オキソ-4H-クロメン-7-イル)アミノ)

) - N - フェニルベンズアミド塩酸塩 (化合物 1 - 49)

【0511】

【化84】



化合物 1-49

10

【0512】

工程 1 において 3 - アミノ - N - フェニルベンズアミドを使用する、実施例 40 の手順を使用して、表題化合物 (1 - 49) を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.28 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.48 (br s, 3H), 7.88 (m, 1H), 7.76 - 7.83 (m, 3H), 7.68 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.33 - 7.38 (m, 2H), 7.09 - 7.14 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.06 - 4.13 (m, 2H); LC-MS (ESI): m/z 386.0 (M+H⁺)。

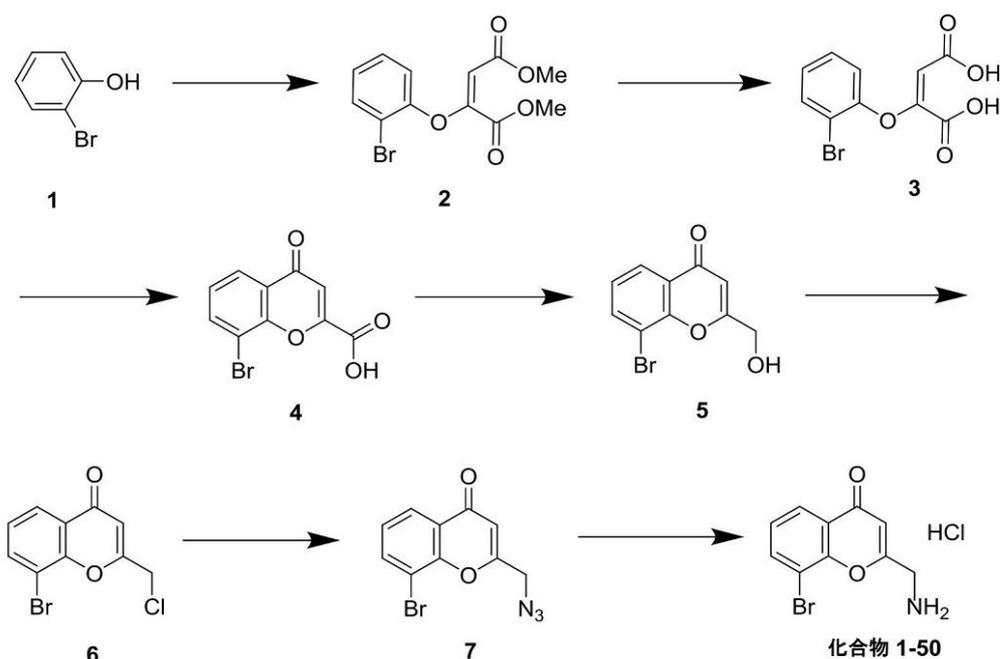
20

【0513】

実施例 50: 2 - (アミノメチル) - 8 - ブロモ - 4H - クロメン - 4 - オン塩酸塩 (化合物 1 - 50)

【0514】

【化85】



30

40

【0515】

工程 1: ジメチル 2 - (2 - ブロモフェノキシ) マレイン酸塩 (2) の合成

RT で i - PrOH (60 mL) 中の 2 - ブロモフェノール 1 (23 g, 132.95 mmol) の攪拌溶液に、ジメチル but - 2 - インジオアート (ynedioate) (18.88 g, 132.95 mmol) と TBAF (THF において 1 M, 0.5 mL, 0.5 mmol) を加えた。混合物を RT で 4 時間攪拌し、次に 2 時間加熱還流した。混合物を減圧下で濃縮し、薄茶色の油として化合物 2 (40 g) を得て、それを更に精製することなく使用した。

50

【0516】

工程2：2-(2-ブロモフェノキシ)マレイン酸(3)の合成

RTでEtOH(100mL)中の化合物2(40g、粗製)の攪拌溶液に、NaOH水溶液(100mL)を加えた。反応混合物を2時間加熱還流した。混合物を水(1L)で希釈し、EtOAc(2×300mL)で洗浄した。水層を、希釈した水性HCl(~pH2まで)で酸性化し、EtOAc(2×500mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン(100mL)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。粗製物をnペンタン(2×100mL)による粉碎を介して精製し、薄茶色固形物として化合物3(25g、2工程にわたり66%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 13.84(br s, 2H), 7.64(m, 1H), 7.31(m, 1H), 7.01(m, 1H), 6.85(m, 1H), 6.63(s, 1H); LC-MS(ESI): m/z 286.9(M+H⁺)。 10

【0517】

工程3：8-ブロモ-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸(4)の合成

化合物3(10g、34.84mmol)に、RTで濃縮H₂SO₄(50mL)を加えた。混合物を30分間加熱し、次いで氷冷水(100mL)でクエンチし、EtOAc(2×100mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン(30mL)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。粗製物をnペンタン(2×15mL)による粉碎を介して精製し、薄茶色固形物として化合物4(7g、75%)を得た。LC-MS(ESI): m/z 268.8(M+H⁺)。 20

【0518】

工程4：8-ブロモ-2-(ヒドロキシメチル)-4H-クロメン-4-オン(5)の合成

0でTHF(40mL)中の化合物4(4g、14.87mmol)の攪拌溶液に、クロロギ酸エチル(1.69mL、17.84mmol)とTEA(4.14mL、29.74mmol)を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。水(20mL)中のNaBH₄(2.54g、66.91mmol)の混合物を30分にわたり滴下で加え、混合物をRTで2時間攪拌した。混合物を水(40mL)で希釈し、EtOAc(2×60mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン(25mL)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。粗製物を精製し(シリカゲル; 30%のEtOAc/ヘキサンで溶出)、薄茶色の固形物として化合物5(400mg、10%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 8.10(m, 1H), 8.02(m, 1H), 7.41(m, 1H), 6.40(s, 1H), 5.85(m, 1H), 4.48(m, 2H); LC-MS(ESI): m/z 254.8(M+H⁺)。 30

【0519】

工程5：8-ブロモ-2-(クロロメチル)-4H-クロメン-4-オン(6)の合成

0でCH₂Cl₂(50mL)中の化合物5(700mg、2.74mmol)の攪拌溶液に、TEA(1.15mL、8.23mmol)、p-TsCl(1.31g、6.86mmol)、及びDMAP(cat.)を加えた。混合物をRTに暖め、12時間攪拌した。混合物を水(20mL)で希釈し、CH₂Cl₂(2×30mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン(20mL)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。粗製物を精製し(シリカゲル; 10%のEtOAc/ヘキサンで溶出)、薄茶色の固形物として化合物6(315mg、42%)を得た。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆): 8.14(m, 1H), 8.02(m, 1H), 7.44(m, 1H), 6.64(s, 1H), 4.83(s, 2H)。 40

【0520】

工程6：2-(アジドメチル)-8-ブロモ-4H-クロメン-4-オン(7)の合成

0でDMF(10mL)中の化合物6(315mg、1.16mmol)の攪拌溶液に、NaN₃(75mg、1.16mmol)を加え、混合物を0で2時間攪拌した。 50

混合物をH₂O (20 mL) でクエンチし、Et₂O (2 × 20 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン (15 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。粗製物を精製し (シリカゲル; 10% の EtOAc / ヘキサンで溶出)、オフホワイト固形物として化合物 7 (250 mg、77%) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 8.12 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.58 (s, 2H)。

【0521】

工程 7: 2 - (アミノメチル) - 8 - ブロモ - 4 H - クロメン - 4 - オン塩酸塩 (化合物 1 - 50) の合成

0 で Et₂O (25 mL) 中の化合物 7 (250 mg、0.89 mmol) の攪拌溶液に、PPh₃ (351 mg、1.34 mmol) を加え、混合物を 0 で 1 時間攪拌した。水性 6 N HCl (15 mL) を加え、混合物を RT で 4 時間攪拌した。混合物を EtOAc (15 mL) で希釈し、H₂O (2 × 10 mL) で洗浄した。水層を分離し、減圧下で濃縮し、粗製物を THF (2 × 3 mL)、MeCN (2 × 3 mL)、及び Et₂O (2 × 3 mL) による粉砕を介して精製し、真空下で乾燥して、オフホワイト固形物として化合物 1 - 50 (100 mg、39%) を得た。

【0522】

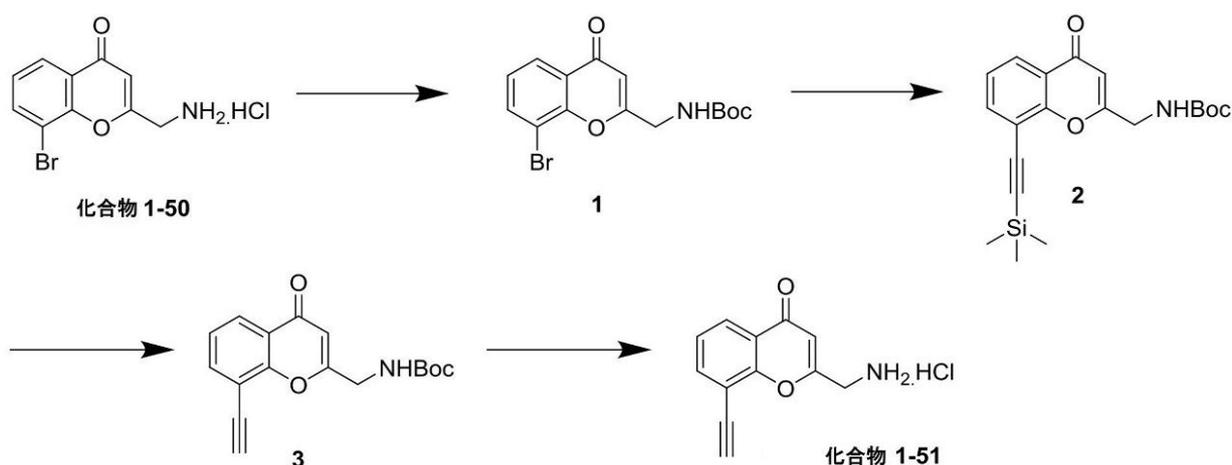
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 8.70 (br s, 3H), 8.16 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.19 (s, 2H); LC-MS (ESI): m/z 253.8 (M + H⁺)。

【0523】

実施例 51: 2 - (アミノメチル) - 8 - エチニル - 4 H - クロメン - 4 - オン塩酸塩 (化合物 1 - 51)

【0524】

【化 86】



【0525】

工程 1: tert - ブチル ((8 - ブロモ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - イル) メチル) カルバミン酸塩 (1) の合成

RT で CH₂Cl₂ (25 mL) 中の 2 - (アミノメチル) - 8 - ブロモ - 4 H - クロメン - 4 - オン塩酸塩 (90 mg、0.31 mmol) (実施例 50 から) の攪拌溶液に、(Boc)₂O (0.11 mL、0.46 mmol) と TEA (0.13 mL、0.93 mmol) を加えた。混合物を RT で 4 時間攪拌した。混合物を水 (15 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (2 × 15 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製物を n - ペンタン (2 × 5 mL) による粉砕を介して精製し、オフホワイト固形物として化合物 1 (75 mg、69%) を得た。LC-MS (ESI): m/z 353.9. (M + H⁺)。

【0526】

工程2：tert-ブチル(4-オキソ-8-(トリメチルシリル)エチニル)-4H-クロメン-2-イル)メチル)カルバミン酸塩(2)の合成

RTでTEA(5mL)中の化合物1(70mg、0.2mmol)に、TMS-アセチレン(18mg、0.2mmol)、CuI(38mg、0.2mmol)、PPh₃(52mg、0.2mmol)、及びPd(PPh₃)₄(23mg、0.02mmol)を加えた。混合物を30分間、アルゴンでパージした。混合物を密封し、1時間加熱還流した。混合物を水(10mL)で希釈し、EtOAc(2×15mL)で抽出した。有機質層を、ブライン(10mL)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。粗製物を精製し(シリカゲル;5%のEtOAc/ヘキサンで溶出)、薄茶色固形物として化合物2(58mg、79%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 8.01(m, 1H), 7.90(m, 1H), 7.59-7.65(m, 2H), 6.21(s, 1H), 4.16(br m, 2H), 1.41(s, 9H), 0.29(s, 9H)。

10

【0527】

工程3：tert-ブチル(8-エチニル-4-オキソ-4H-クロメル-2-イル)メチル)カルバミン酸塩(3)の合成

RTでMeOH(10mL)中の化合物2(58mg、0.15mmol)の攪拌溶液に、K₂CO₃(64mg、0.47mmol)を加え、混合物をRTで2時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残留物を水(10mL)で希釈し、EtOAc(2×15mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製物を精製し(シリカゲル;20%のEtOAc/ヘキサンで溶出)、薄茶色の固形物として化合物3(40mg、86%)を得た。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆): 8.03(m, 1H), 7.95(m, 1H), 7.59(m, 1H), 7.47(m, 1H), 6.21(s, 1H), 4.66(s, 1H), 4.17(br m, 2H), 1.42(s, 9H)。

20

【0528】

工程4：2-(アミノメチル)-8-エチニル-4H-クロメン-4-オン塩酸塩(化合物1-51)の合成

RTでCH₂Cl₂(10mL)中の化合物3(40mg、0.13mmol)の攪拌溶液に、Et₂O(10mL、20mmol)中の2M HClを加え、混合物をRTで5時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、粗製物をEt₂O(2×1mL)、EtOAc(2×1mL)、及びn-ペンタン(2×1mL)による粉碎を介して精製し、真空下で乾燥して、薄茶色固形物として化合物1-51(10mg、32%)を得た。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆): 8.60(br s, 3H), 8.06(m, 1H), 8.00(m, 1H), 7.52(m, 1H), 6.58(s, 1H), 4.73(s, 1H), 4.19(s, 2H); LC-MS(ESI): m/z 199.9(M+H⁺)。

30

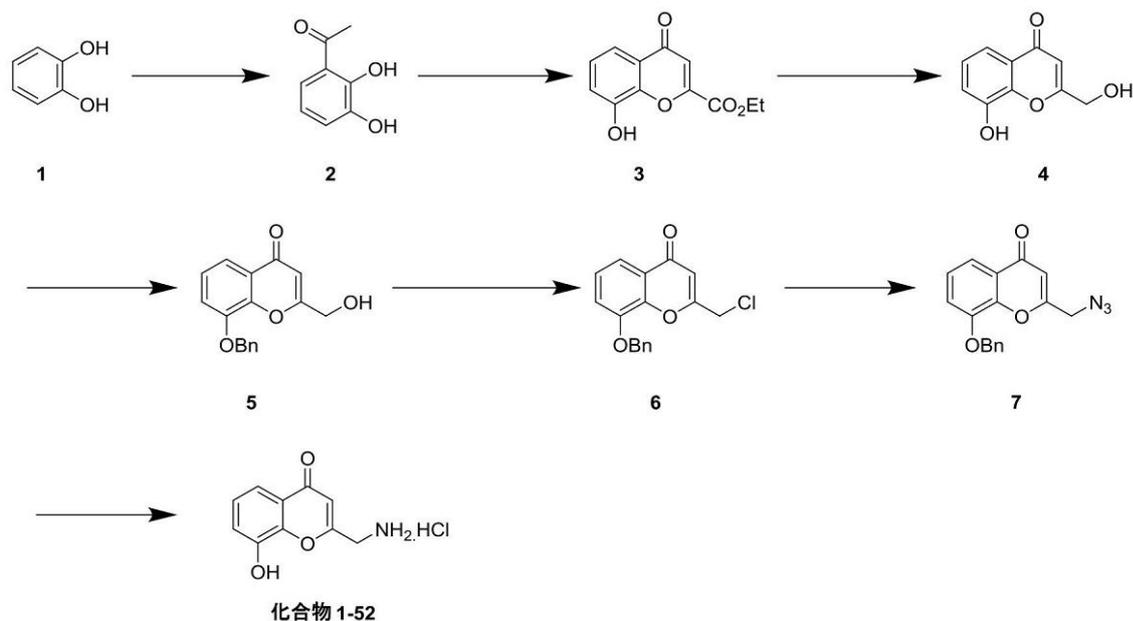
【0529】

実施例52：2-(アミノメチル)-8-ヒドロキシ-4H-クロメン-4-オン塩酸塩(化合物1-52)

40

【0530】

【化 8 7】



10

【 0 5 3 1】

工程 1：1- (2 , 3 - ジヒドロキシフェニル) エタン - 1 - オン (2) の合成

20

不活性雰囲気下 RT で、HOAc (45 . 8 mL、763 . 64 mmol) 中のピロカテコール 1 (70 g、636 . 36 mmol) の攪拌溶液に、SnCl₄ (30 mL、254 . 54 mmol) を加えた。混合物を 100 で 1 時間加熱した。混合物を水 (1 L) と CH₂Cl₂ (500 mL) で希釈し、30 分間攪拌し、次いで、CH₂Cl₂ (500 mL) で溶出するセライトのパッドに通して濾過した。有機質層を分離し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。粗製物を精製し (シリカゲル ; 10 % の EtOAc / ヘキサンで溶出)、薄緑色固形物として化合物 2 (3 . 5 g、4 %) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) : 12 . 00 (br s、1 H)、9 . 38 (br s、1 H)、7 . 35 (m、1 H)、7 . 05 (m、1 H)、6 . 77 (m、1 H)、2 . 62 (s、3 H) ; LC - MS (ESI) : m / z 150 . 9 (M - H⁺)。

30

【 0 5 3 2】

工程 2：エチル 8 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - カルボン酸塩 (3) の合成

不活性雰囲気の下 RT で、攪拌された EtOH (150 mL) に、30 分にわたってナトリウム金属 (8 . 53 g、371 . 05 mmol) を加えた。RT で NaOEt の結果として生じる溶液に、化合物 2 (4 . 7 g、30 . 92 mmol) とシュウ酸ジエチル (34 mL) を加えた。混合物を攪拌し、12 時間加熱還流した。混合物を氷冷水 (100 mL) で希釈し、水性 6 N HCl (~ pH 3 まで) で酸性化し、EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン (40 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。粗製材料を EtOH (100 mL) に溶解し、次いで水性 6 N HCl (80 mL) を加えた。混合物を 12 時間、還流にまで加熱した。混合物を冷却し、EtOAc (2 × 80 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮して、茶色固形物として化合物 3 (2 g、27 %) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) : 10 . 67 (s、1 H)、7 . 45 (m、1 H)、7 . 32 (m、2 H)、6 . 91 (s、1 H)、4 . 40 (m、2 H)、1 . 35 (m、3 H)。

40

【 0 5 3 3】

工程 3：8 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4 H - クロメン - 4 - オン (4) の合成

50

不活性雰囲気の下 0 で、THF / EtOH (1 : 1、100 mL) 中の化合物 3 (2.2 g、9.4 mmol) の攪拌溶液に、CoCl₂ (2.09 g、18.8 mmol)、その後と NaBH₄ (464 mg、12.22 mmol) を一部ずつ加えた。混合物を RT に暖め、8 時間攪拌した。混合物を、氷冷の飽和 NH₄Cl 水溶液 (30 mL) で希釈し、次に NaCl で飽和し、EtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮して、白色固形物として化合物 4 (1.7 g) を得て、これを更に精製することなく使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.38 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.21 - 7.24 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 5.75 (m, 1H), 4.44 (m, 2H); LC-MS (ESI): m/z 192.8 (M+H⁺)。 10

【0534】

工程 4 : 8 - (ベンジルオキシ) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4H - クロメン - 4 - オン (5) の合成

0 で DMF (30 mL) 中の化合物 4 (1.7 g、粗製) の攪拌溶液に、K₂CO₃ (1.83 g、13.28 mmol)、その後臭化ベンジル (1.41 mL、10.62 mmol) を加えた。反応混合物を室温に暖め、12 時間攪拌した。混合物を氷冷水 (80 mL) でクエンチし、15 分間攪拌した。沈殿した固形物を濾過により集め、水 (50 mL)、そして n-ペンタン (20 mL) で洗浄し、真空下で乾燥して、オフホワイト固形物として化合物 5 (2.27 g、2 工程にわたり 86%) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 7.56 (m, 1H), 7.48 - 7.52 (m, 3H), 7.41 (m, 2H), 7.32 - 7.38 (m, 2H), 6.35 (s, 1H), 5.79 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.45 (m, 2H); LC-MS (ESI): m/z 282.9 (M+H⁺)。 20

【0535】

工程 5 : 8 - (ベンジルオキシ) - 2 - (クロロメチル) - 4H - クロメン - 4 - オン (6) の合成

0 で DMF (25 mL) 中の化合物 5 (2.2 g、7.8 mmol) の攪拌溶液に、TEA (5.43 mL、39.0 mmol)、p-TsCl (1.78 g、9.36 mmol)、及び DMAP (350 mg) を加えた。混合物を RT に暖め、1 時間攪拌した。混合物を氷冷水 (40 mL) でクエンチし、EtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。粗製物を精製し (シリカゲル; 15% の EtOAc / ヘキサンで溶出)、黄色固形物として化合物 6 (620 mg、27%) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 7.48 - 7.58 (m, 4H), 7.31 - 7.44 (m, 4H), 6.56 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.80 (s, 2H); LC-MS (ESI): m/z 300.9 (M+H⁺)。 30

【0536】

工程 6 : 2 - (アジドメチル) - 8 - (ベンジルオキシ) - 4H - クロメン - 4 - オン (7) の合成

0 で DMF (10 mL) 中の化合物 6 (620 mg、2.06 mmol) の攪拌溶液に、NaN₃ (128 mg、1.96 mmol) を加えた。混合物を RT に暖め、1 時間攪拌した。混合物を氷冷水 (20 mL) でクエンチし、Et₂O (2 × 30 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮して、黄色固形物として化合物 7 (600 mg) を得て、これを更に精製することなく使用した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 7.48 - 7.57 (m, 4H), 7.31 - 7.42 (m, 4H), 6.43 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.56 (s, 2H); LC-MS (ESI): m/z 307.9 (M+H⁺)。 40

【0537】

工程 7 : 2 - (アミノメチル) - 8 - ヒドロキシ - 4H - クロメン - 4 - オン塩酸塩 (化 50

化合物 1 - 5 2) の合成

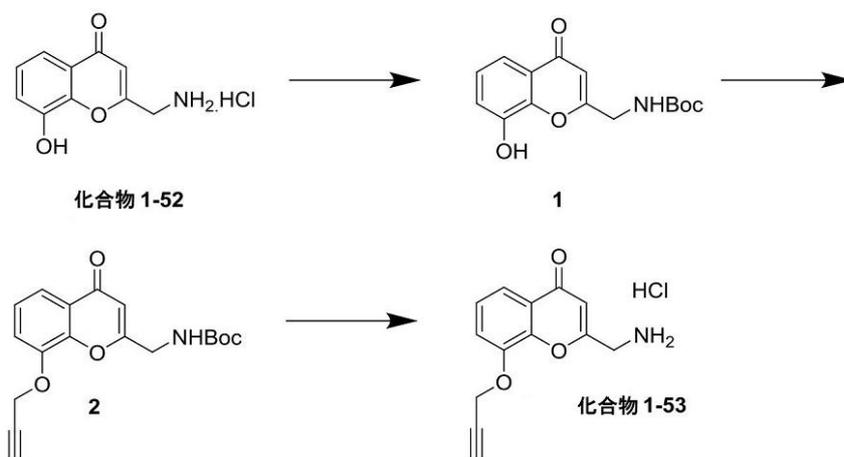
THF (10 mL) と水 (10 mL) の中の化合物 7 (600 mg、粗製) の攪拌溶液に、 PPh_3 (767 mg、2.93 mmol) を加えた。混合物を RT に暖め、24 時間攪拌した。混合物を 0 に冷却し、濃縮 HCl (5 mL) を加えた。混合物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 15 mL) で抽出した。水層を分離し、減圧下で濃縮した (40 より下)。この粗製材料に濃縮 HCl (10 mL) を加え、混合物を 60 で 12 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、粗製物を n - ペンタン (2 × 10 mL 2) による粉砕を介して精製し、次いで真空下で乾燥して、薄いピンク色の固形物として化合物 1 - 5 2 (400 mg、2 工程にわたり 70%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 7.59 (m, 1H), 7.27 - 7.36 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.27 (s, 2H); LC-MS (ESI): m/z 189.9 (M - H⁺)。 10

【0538】

実施例 5 3 : 2 - (アミノメチル) - 8 - (プロブ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン塩酸塩 (化合物 1 - 5 3)

【0539】

【化 8 8】



【0540】

工程 1 : tert - ブチル ((8 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - イル) メチル) カルバミン酸塩 (1) の合成

0 で THF (10 mL) と水 (10 mL) の中の 2 - (アミノメチル) - 8 - ヒドロキシ - 4 H - クロメン - 4 - オン塩酸塩 (400 mg、2.09 mmol) (実施例 5 2 の化合物 1 - 5 2) の攪拌溶液に、 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (0.96 mL、4.19 mmol) と TEA (1.46 mL、10.47 mmol) を加えた。混合物を RT に暖め、12 時間攪拌した。混合物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 30 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮して、茶色の反固形物として化合物 1 及び対応する N, O - ジ - boc - 保護化合物の混合物 (580 mg) を得た。この混合物を 0 で MeOH (10 mL) に溶解し、 K_2CO_3 (307 mg、2.22 mmol) を加えた。混合物を RT に暖め、2 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した (35 より下)。残留物を水 (30 mL) で希釈し、クエン酸水溶液 (~ pH 4 まで) で中和し、EtOAc (2 × 30 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。粗製物を精製し (シリカゲル; 50% の EtOAc / ヘキサンで溶出)、黄色固形物として化合物 1 (200 mg、33%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 10.39 (s, 1H), 7.57 (br m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.21 - 7.28 (m, 2H), 6.13 (s, 40

50

1 H), 4.14 (br m, 2H), 1.42 (s, 9H)。

【0541】

工程2: tert-ブチル((4-オキソ-8-(プロブ-2-イン-1-イルオキシ)-4H-クロメン-2-イル)メチル)カルバミン酸塩(2)の合成

0 でDMF(2 mL)中の1(20 mg、0.07 mmol)の攪拌溶液に、3-プロモプロブ-1-イン(10 mg、0.08 mmol)とK₂CO₃(14 mg、0.1 mmol)を加えた。混合物をRTに暖め、12時間攪拌した。混合物を氷冷水(10 mL)でクエンチし、EtOAc(2×10 mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン(5 mL)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。粗製物を精製し(シリカゲル; 40%のEtOAc/ヘキサンで溶出)、茶色の半固形物として化合物2(20 mg、91%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆):

7.57-7.62 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.03 (m, 2H), 4.15 (br m, 2H), 3.66 (m, 1H), 1.42 (s, 9H); LC-MS(ESI): m/z 329.9 (M+H⁺)。

【0542】

工程3: 2-(アミノメチル)-8-(プロブ-2-イン-1-イルオキシ)-4H-クロメン-4-オン塩酸塩(化合物1-53)の合成

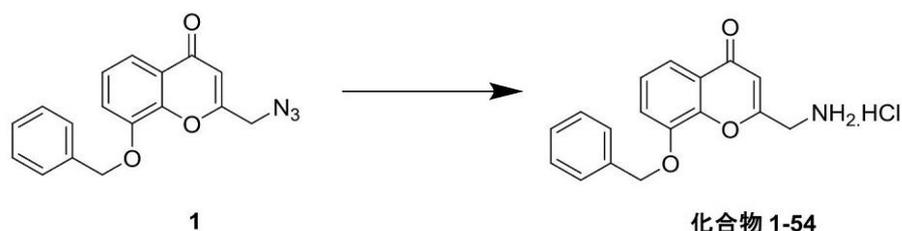
0 でCH₂Cl₂(2 mL)中の化合物2(20 mg、0.06 mmol)の攪拌溶液に、Et₂O(2 mL、4 mmol)中の2M HClを加えた。混合物をRTに暖め、4時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物を水(1 mL)で希釈し、Et₂O(2 mL)で洗浄した。水層を分離し、減圧下で濃縮した(40より下)。粗製物を、Et₂O(2×1 mL)とn-ペンタン(2×1 mL)による粉碎を介して精製し、真空下で乾燥して、薄茶色固形物として化合物1-53(6 mg、43%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD): 7.74 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.00 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.12 (m, 1H); LC-MS(ESI): m/z 229.9 (M+H⁺)。

【0543】

実施例54: 2-(アミノメチル)-8-(ベンジルオキシ)-4H-クロメン-4-オン塩酸塩(化合物1-54)

【0544】

【化89】



【0545】

0 でTHF(2 mL)と水(2 mL)中の2-(アジドメチル)-8-(ベンジルオキシ)-4H-クロメン-4-オン1(97 mg、0.31 mmol)(実施例52、工程6から)の攪拌溶液に、PPh₃(124 mg、0.47 mmol)を加えた。混合物をRTに暖め、24時間攪拌した。混合物を0に冷却し、水性6N HCl(5 mL)を加えた。混合物をRTに暖め、1時間攪拌した。混合物をEtOAc(15 mL)で希釈し、5分間攪拌した。水層を分離し、減圧下で濃縮した(35で)。粗製物をMeCN(2×2 mL)、Et₂O(2×2 mL)、及びn-ペンタン(2×2 mL)による粉碎を介して精製し、真空下で乾燥して、白色固形物として化合物1-54(30 mg、

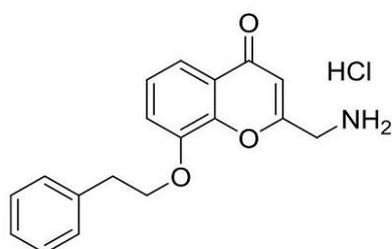
34%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 8.82 (br s, 3H), 7.51 - 7.60 (m, 4H), 7.33 - 7.45 (m, 3H), 7.20 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.16 (br s, 2H); LC-MS (ESI): m/z 281.9 ($M+H^+$).

【0546】

実施例55: 2-(アミノメチル)-8-フェネトキシ-4H-クロメン-4-オン塩酸塩(化合物1-55)

【0547】

【化90】



化合物 1-55

10

【0548】

工程1において8-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-4H-クロメン-4-オン(実施例52、工程3から)と(2-ブロモエチル)ベンゼンを使用する、実施例45の手順を使用して、表題化合物(1-55)を調製した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 7.67 (m, 1H), 7.39 - 7.48 (m, 2H), 7.30 - 7.38 (m, 4H), 7.23 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.43 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.20 (m, 2H); LC-MS (ESI): m/z 295.9 ($M+H^+$).

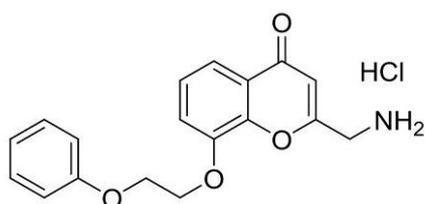
20

【0549】

実施例56: 2-(アミノメチル)-8-(2-フェノキシエトキシ)-4H-クロメン-4-オン塩酸塩(化合物1-56)

【0550】

【化91】



化合物 1-56

30

【0551】

工程2において(2-ブロモエトキシ)ベンゼンを使用する、実施例53の手順を使用して、表題化合物(1-56)を調製した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 7.72 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.27 - 7.32 (m, 2H), 6.94 - 7.00 (m, 3H), 6.51 (s, 1H), 4.56 - 4.59 (m, 2H), 4.44 - 4.47 (m, 2H), 4.22 (s, 2H); LC-MS (ESI): m/z 311.9 ($M+H^+$).

40

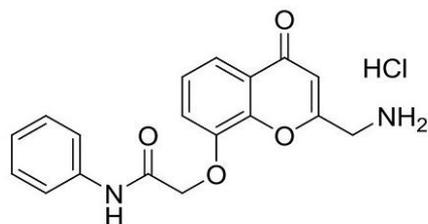
【0552】

実施例57: 2-((2-(アミノメチル)-4-オキソ-4H-クロメン-8-イル)オキシ)-N-フェニルアセトアミド塩酸塩(化合物1-57)

【0553】

50

【化 9 2】



化合物 1-57

【0554】

10

工程 2 において 2 - プロモ - N - フェニルアセトアミドを使用する、実施例 5 3 の手順を使用して、表題化合物 (1 - 5 7) を調製した。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 \text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD}) : 7 . 7 5 (\text{m}, 1 \text{H}) , 7 . 6 2 (\text{m}, 2 \text{H}) , 7 . 4 5 - 7 . 4 8 (\text{m}, 2 \text{H}) , 7 . 3 2 - 7 . 3 8 (\text{m}, 2 \text{H}) , 7 . 1 6 (\text{m}, 1 \text{H}) , 6 . 5 4 (\text{s}, 1 \text{H}) , 4 . 9 5 (\text{s}, 2 \text{H}) , 4 . 2 9 (\text{s}, 2 \text{H}) ; \text{LC - MS (ESI)} : m / z 3 2 4 . 9 (\text{M} + \text{H}^+) 。

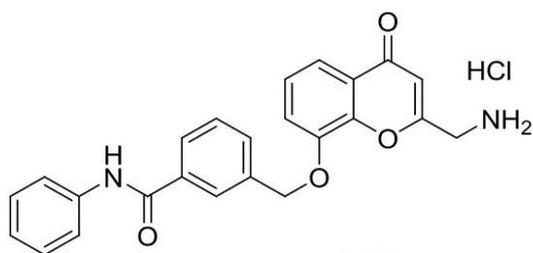
【0555】

実施例 5 8 : 3 - ((2 - (アミノメチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 8 - イル) オキシ) メチル) - N - フェニルベンズアミド塩酸塩 (化合物 1 - 5 8)

【0556】

20

【化 9 3】



化合物 1-58

【0557】

30

工程 2 において 3 - (プロモメチル) - N - フェニルベンズアミドを使用する、実施例 5 3 の手順を使用して、表題化合物 (1 - 5 8) を調製した。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 \text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD}) : 8 . 2 1 (\text{s}, 1 \text{H}) , 7 . 9 5 (\text{m}, 1 \text{H}) , 7 . 6 8 - 7 . 7 5 (\text{m}, 4 \text{H}) , 7 . 5 5 - 7 . 6 0 (\text{m}, 2 \text{H}) , 7 . 4 5 (\text{m}, 1 \text{H}) , 7 . 3 4 - 7 . 4 0 (\text{m}, 2 \text{H}) , 7 . 1 6 (\text{m}, 1 \text{H}) , 6 . 5 2 (\text{s}, 1 \text{H}) , 5 . 4 2 (\text{s}, 2 \text{H}) , 4 . 2 8 (\text{s}, 2 \text{H}) ; \text{LC - MS (ESI)} : m / z 4 0 1 . 0 (\text{M} + \text{H}^+) 。

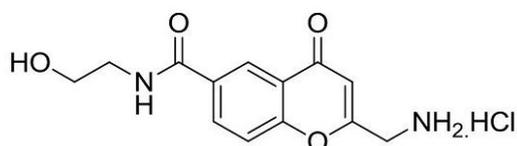
【0558】

実施例 5 9 : 2 - (アミノメチル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 6 - カルボキサミドヒドロクロリド (化合物 1 - 5 9)

40

【0559】

【化 9 4】



化合物 1-59

50

【0560】

工程1において2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エタン-1-アミンを使用する、実施例60の手順を使用して、表題化合物(1-59)を調製した。¹H NMR(400MHz, CD₃OD): 8.66(d, J=2.3Hz, 1H), 8.30(dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H), 7.74(d, J=8.8Hz, 1H), 6.56(s, 1H), 4.28(s, 2H), 3.75(t, J=5.7Hz, 2H), 3.58-3.53(m, 2H); LC-MS(ESI): m/z 261.4(M+H⁺)。

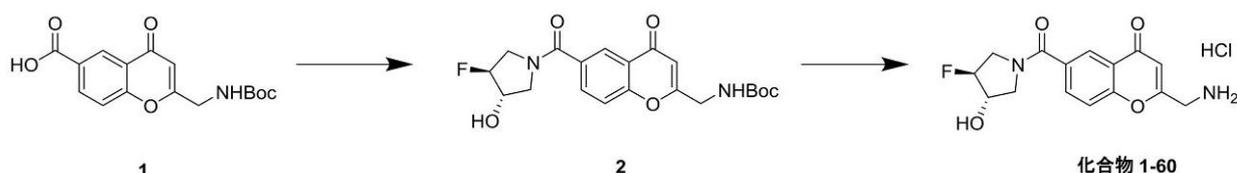
【0561】

実施例60: 2-(アミノメチル)-6-((3S, 4S)-3-フルオロ-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル)-4H-クロメン-4-オン塩酸塩(化合物1-60)

10

【0562】

【化95】



20

【0563】

工程1: tert-ブチル((6-((3S, 4S)-3-フルオロ-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル)メチル)カルバミン酸塩(2)の合成

RTでDMF(5mL)中の2-(アミノメチル)-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボン酸1(100mg、0.31mmol)(実施例11、工程3から)の攪拌溶液に、(3S, 4S)-4-フルオロピロリジン-3-オール塩酸塩(57mg、0.41mmol)、HATU(119mg、0.31mmol)、その後DIEA(0.16mL、0.94mmol)を加えた。混合物をRTで12時間攪拌した。混合物を水(15mL)で希釈し、EtOAc(2×15mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン(10mL)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物を精製し(シリカゲル; 50%のEtOAc/ヘキサンで溶出)、薄茶色の固形物として化合物2(50mg、39%)を得た。

30

【0564】

¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆): 8.11(m, 1H), 7.96(m, 1H), 7.58-7.71(m, 2H), 6.22(s, 1H), 5.59(m, 1H), 5.00(m, 1H), 4.13-4.31(m, 3H), 3.64-3.94(m, 3H), 3.54(m, 1H), 1.42(s, 9H); LC-MS(ESI): m/z 407.1(M+H⁺)。

【0565】

工程2: 2-(アミノメチル)-6-((3S, 4S)-3-フルオロ-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル)-4H-クロメン-4-オン塩酸塩(化合物1-60)の合成

40

CH₂Cl₂(5mL)中の化合物2(50mg、0.12mmol)の攪拌溶液に、RTで1,4-ジオキサン(2mL、8mmol)中の4M HClを加え、混合物を2時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残留物を水(5mL)で希釈し、EtOAc(2×5mL)で洗浄した。水層を分離し、減圧下で濃縮して、茶色の粘着性固形物として化合物1-60(40mg、95%)を得た。LC-MS(ESI): m/z 307.3(M+H⁺)。

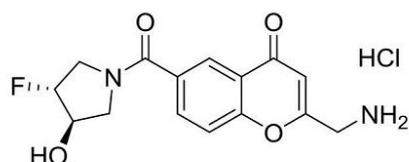
【0566】

50

実施例 61 : 2 - (アミノメチル) - 6 - ((3R, 4R) - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン塩酸塩 (化合物 1 - 61)

【0567】

【化96】



化合物 1-61

10

【0568】

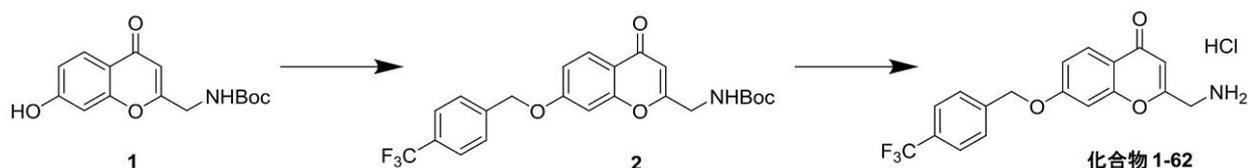
工程 1 において (3R, 4R) - 4 - フルオロピロリジン - 3 - オール塩酸塩を使用する、実施例 60 の手順を使用して、表題化合物 (1 - 61) を調製した。LC - MS (ESI) : m/z 307.2 ($M + H^+$)。

【0569】

実施例 62 : 2 - (アミノメチル) - 7 - ((4 - (トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン塩酸塩 (化合物 1 - 62)

【0570】

【化97】



20

【0571】

工程 1 : tert - ブチル ((4 - オキシ - 7 - ((4 - (トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ) - 4 H - クロメン - 2 - イル)メチル)カルバミン酸塩 (2) の合成

30

0 で DMF (2 mL) 中の tert - ブチル ((7 - ヒドロキシ - 4 - オキシ - 4 H - クロメン - 2 - イル)メチル)カルバミン酸塩 1 (50 mg, 0.17 mmol) (実施例 53、工程 1 に記載される手順を使用して、化合物 1 - 43 から調製される) の攪拌溶液に、1 - (クロロメチル) - 4 - (トリフルオロメチル)ベンゼン (67 mg, 0.34 mmol)、 K_2CO_3 (47 mg, 0.34 mmol)、及び TBAI (cat.) を加えた。反応混合物を室温に暖め、12 時間攪拌した。反応混合物を氷冷水 (15 mL) でクエンチし、EtOAc (2 x 15 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物を精製し (シリカゲル; 30% の EtOAc / ヘキサンで溶出)、黄色固形物として化合物 2 (40 mg, 52%) を得た。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : 7.94 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.14 - 7.19 (m, 2H), 6.11 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.12 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H), 1.42 (s, 9H); LC - MS (ESI) : m/z 450.1 ($M + H^+$)。

40

【0572】

工程 2 : 2 - (アミノメチル) - 7 - ((4 - (トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ) - 4 H - クロメン - 4 - オン塩酸塩 (化合物 1 - 62) の合成

0 で CH_2Cl_2 (2 mL) 中の化合物 2 (40 mg, 0.09 mmol) の攪拌溶液に、 Et_2O (3 mL, 6 mmol) 中の 2 M HCl を加えた。混合物を RT に暖め

50

、5時間撈拌した。反応混合物をEt₂O(10mL)で希釈した。沈殿した固形物を濾過により集め、次いでジエチルエーテル(2×2mL)、その後n-ペンタン(2×3mL)で洗浄し、真空下で乾燥して、薄茶色固形物として化合物1-62(20mg、66%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 8.65(br s, 3H), 7.98(d, J=8.7Hz, 1H), 7.82(d, J=8.7Hz, 2H), 7.68(d, J=8.7Hz, 2H), 7.22(d, J=8.7Hz, 1H), 7.10(s, 1H), 6.45(s, 1H), 5.42(s, 2H), 4.14(br s, 2H); LC-MS(ESI): m/z 349.9(M+H⁺)。

【0573】

実施例63: 2-(アミノメチル)-7-((3-フェニルプロブ-イン-1-イル)オキシ)-4H-クロメン-4-オン塩酸塩(化合物1-63)

【0574】

【化98】



【0575】

工程1において(3-プロモ-プロブ-1-イニル)-ベンゼンを使用する、実施例62の手順を使用して、表題化合物(1-63)を調製した。LC-MS(ESI): m/z 305.9(M+H⁺)。

【0576】

実施例64: 2-(アミノメチル)-7-((4-メトキシベンジル)オキシ)-4H-クロメン-4-オン塩酸塩(化合物1-64)

【0577】

【化99】



【0578】

工程1において1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼンを使用する、実施例45の手順を使用して、表題化合物(1-64)を調製した。表題化合物を遊離塩基として単離した。

【0579】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 7.90(d, J=8.9Hz, 1H), 7.41(d, J=8.5Hz, 2H), 7.17(d, J=2.3Hz, 1H), 7.08(dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H), 6.96(d, J=8.7Hz, 2H), 6.32(s, 1H), 5.16(s, 2H), 3.76(s, 3H), 3.66(s, 2H), 2.19(br s, 2H); LC-MS(ESI): m/z 312.0(M+H⁺)。

【0580】

実施例65: 2-(アミノメチル)-7-(キノリン-2-イルメトキシ)-4H-クロ

10

20

30

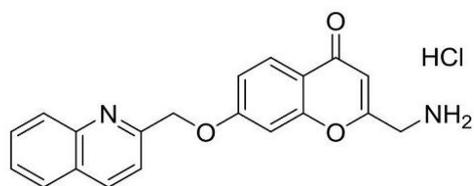
40

50

メン - 4 - オン塩酸塩 (化合物 1 - 65)

【0581】

【化100】



化合物 1-65

10

【0582】

工程 1 において 2 - (プロモメチル)キノリンを使用する、実施例 62 の手順を使用して、表題化合物 (1 - 65) を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 8.69 (br s, 3H), 8.49 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.96 - 8.09 (m, 3H), 7.83 (m, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.27 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.07 - 4.14 (m, 2H); LC - MS (ESI) : m/z 333.0 (M + H⁺)。

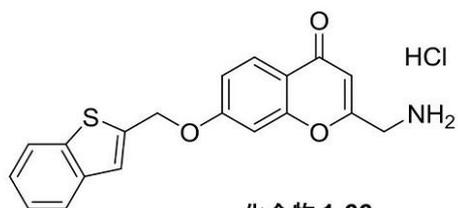
【0583】

20

実施例 66 : 2 - (アミノメチル) - 7 - (ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イルメトキシ) - 4H - クロメン - 4 - オン塩酸塩 (化合物 1 - 66)

【0584】

【化101】



化合物 1-66

30

【0585】

工程 1 において 2 - (プロモメチル)ベンゾ [b] チオフェンを使用する、実施例 62 の手順を使用して、表題化合物 (1 - 66) を調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) : 8.60 (br s, 3H), 7.94 - 8.00 (m, 2H), 7.86 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.35 - 7.42 (m, 2H), 7.17 - 7.26 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.12 (br d, J = 3.8 Hz, 2H); LC - MS (ESI) : m/z 379.0 (MH⁺ + MeCN)。

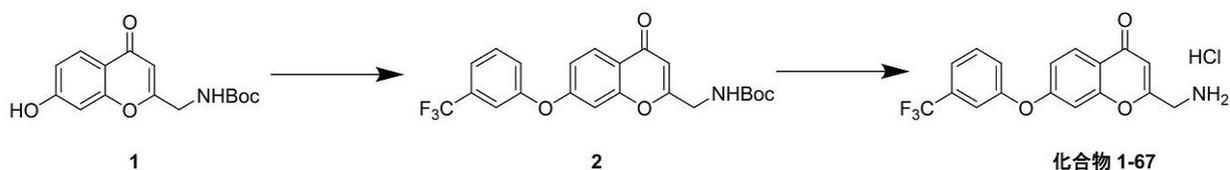
【0586】

40

実施例 67 : 2 - (アミノメチル) - 7 - (3 - (トリフルオロメチル)フェノキシ) - 4H - クロメン - 4 - オン塩酸塩 (化合物 1 - 67)

【0587】

【化102】



化合物 1-67

50

【0588】

工程1: *tert*-ブチル(4-オキシ-7-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-4H-クロメン-2-イル)メチル)カルバミン酸塩(2)の合成

RTでCH₂Cl₂(10mL)中の*tert*-ブチル(7-ヒドロキシ-4-オキシ-4H-クロメン-2-イル)メチル)カルバミン酸塩1(50mg、0.17mmol)(実施例53、工程1に記載される手順を使用して、化合物1-43から調製される)の攪拌溶液に、粉末化した4-モレキュラーシーブ(200mg)、(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ボロン酸(65mg、0.34mmol)、Cu(OAc)₂(31mg、0.17mmol)、及びピリジン(0.03mL、0.34mmol)を加えた。反応混合物を酸素大気の下、RTで24時間攪拌した。反応混合物をセライトのパッドに通して濾過し、セライトベッドをCH₂Cl₂(20mL)で洗浄した。組み合わせた有機濾液をブライン(10mL)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物を精製し(シリカゲル; 30%のEtOAc/ヘキサンで溶出)、茶色の半固形物として化合物2(60mg、81%)を得た。

10

【0589】

¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆): 8.05(d, J=9.0Hz, 1H), 7.72(t, J=8.1Hz, 1H), 7.66(m, 1H), 7.58(s, 1H), 7.50-7.56(m, 2H), 7.18(dd, J=8.7, 2.0Hz, 1H), 7.06(s, 1H), 6.14(s, 1H), 4.10(br d, J=5.8Hz, 2H), 1.39(s, 9H); LC-MS(ESI): m/z 436.1(M+H⁺)。 20

20

【0590】

工程2: 2-(アミノメチル)-7-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-4H-クロメン-4-オン塩酸塩(化合物1-67)の合成

0でCH₂Cl₂(2mL)中の化合物2(60mg、0.14mmol)の攪拌溶液に、ジエチルエーテル(5mL、10mmol)中の2M HClを加えた。反応混合物をRTに暖め、5時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮した(45より下)。残留物を水(3mL)で希釈し、EtOAc(2×3mL)で抽出した。水槽を分離し、減圧下で濃縮した。粗製物を*n*-ペンタン(2×2mL)で粉碎し、真空下で乾燥して、浅黄色固形物として化合物1-67(10mg、22%)を得た。

30

【0591】

¹H NMR(400MHz, CD₃OD): 8.17(d, J=8.9Hz, 1H), 7.70(m, 1H), 7.61(m, 1H), 7.42-7.49(m, 2H), 7.22(dd, J=8.9, 2.3Hz, 1H), 7.08(d, J=2.4Hz, 1H), 6.47(s, 1H), 4.21(br s, 2H); LC-MS(ESI): m/z 335.9(M+H⁺)。 40

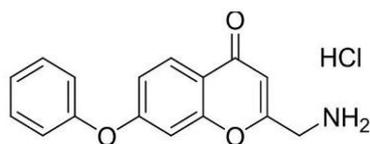
40

【0592】

実施例68: 2-(アミノメチル)-7-フェノキシ-4H-クロメン-4-オン塩酸塩(化合物1-68)

【0593】

【化103】



化合物1-68

【0594】

工程1においてフェニルボロン酸を使用する、実施例67の手順を使用して、表題化合

50

物 (1 - 6 8) を調製した。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 \text{MHz}, \text{DMSO} - d_6) : 8 . 6 3 (\text{br s}, 3 \text{H}), 8 . 0 2 (\text{d}, J = 8 . 9 \text{Hz}, 1 \text{H}), 7 . 4 7 - 7 . 5 5 (\text{m}, 2 \text{H}), 7 . 3 1 (\text{m}, 1 \text{H}), 7 . 1 5 - 7 . 2 3 (\text{m}, 3 \text{H}), 6 . 8 3 (\text{d}, J = 2 . 3 \text{Hz}, 1 \text{H}), 6 . 4 6 (\text{s}, 1 \text{H}), 4 . 0 7 (\text{br d}, J = 5 . 4 \text{Hz}, 2 \text{H}); \text{LC} - \text{MS} (\text{ESI}) : m / z 2 6 8 . 2 (\text{M} + \text{H}^+) 。

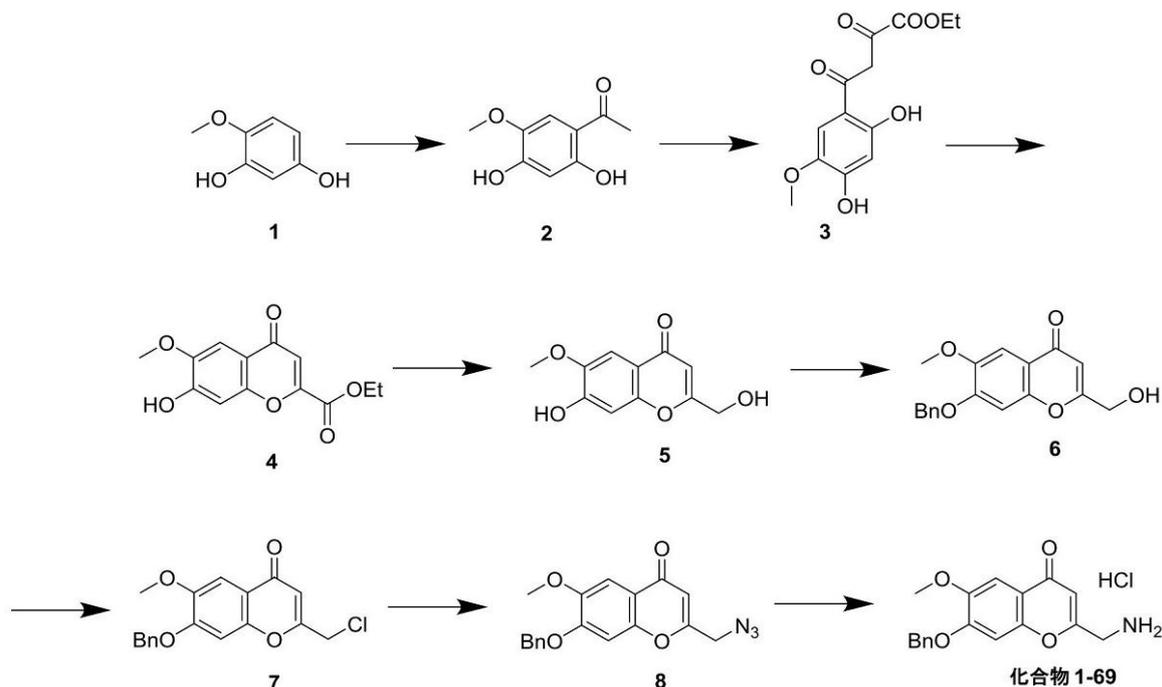
【 0 5 9 5 】

実施例 6 9 : 2 - (アミノメチル) - 7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 4 \text{H} - クロメン - 4 - オン塩酸塩 (化合物 1 - 6 9)

【 0 5 9 6 】

【 化 1 0 4 】

10



20

【 0 5 9 7 】

30

工程 1 : 1 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - メトキシフェニル) エタン - 1 - オン (2) の合成

不活性雰囲気の下 RT で、HOAc (1 0 0 \text{mL}) 中の 4 - メトキシベンゼン - 1 , 3 - ジオール 1 (1 \text{g}, 7 . 1 4 \text{mmol}) の攪拌溶液に、BF₃ · Et₂O (1 . 0 7 \text{mL}, 8 . 5 7 \text{mmol}) を加えた。混合物を 1 2 時間、1 2 0 に加熱した。混合物を RT に冷却し、次いで水 (3 0 \text{mL}) で希釈し、EtOAc (2 × 4 0 \text{mL}) で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン (2 5 \text{mL}) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄) 、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を精製し (シリカゲル ; 1 0 % の EtOAc / ヘキサンで溶出) 、オフホワイト固形物として化合物 2 (1 \text{g}, 7 7 %) を得た。

【 0 5 9 8 】

40

$^1\text{H NMR}$ (5 0 0 \text{MHz}, \text{DMSO} - d_6) : 1 2 . 3 9 (\text{s}, 1 \text{H}), 1 0 . 4 2 (\text{s}, 1 \text{H}), 7 . 2 6 (\text{s}, 1 \text{H}), 6 . 3 1 (\text{s}, 1 \text{H}), 3 . 7 8 (\text{s}, 3 \text{H}), 2 . 5 4 (\text{s}, 3 \text{H}); \text{LC} - \text{MS} (\text{ESI}) : m / z 1 8 2 . 8 (\text{M} + \text{H}^+) 。

【 0 5 9 9 】

工程 2 : エチル 4 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - メトキシフェニル) - 2 , 4 - ジオキソプタノアート (3) の合成

不活性雰囲気の下 RT で、攪拌された EtOH (1 0 0 \text{mL}) に、1 0 分にわたってナトリウム金属 (1 . 8 9 \text{g}, 8 2 . 4 2 \text{mmol}) を、ナトリウム金属が完全に溶解するまで加えた。RT のこのナトリウムエトキシド溶液に、シュウ酸ジエチル (4 . 0 1 \text{g},

50

27.47 mmol) 中の化合物 2 (1 g、5.49 mmol) を滴下で加えた。混合物を 90 に加熱し、12 時間攪拌した。混合物を水 (30 mL) で希釈し、水性 6 N HCl (~ pH 3 まで) で酸性化し、EtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物を n ペンタン (2 × 15 mL) により粉碎し、真空下で乾燥し、茶色の油として化合物 3 (2.5 g) を得て、これを更に精製することなく次の工程に使用した。LC-MS (ESI): m/z 281.1 (M-H⁺)。

【0600】

工程 3: エチル 7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - カルボン酸塩 (4) の合成

RT で EtOH (10 mL) 中の化合物 3 (2.5 g、粗製) の攪拌溶液に、水性 6 N HCl (2 mL) を加えた。反応混合物を 90 で 12 時間加熱した。反応混合物を RT に冷却し、減圧下で濃縮した。残留物を 10% NaHCO₃ 水溶液 (40 mL) でクエンチし、EtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物を精製し (シリカゲル; 30% の EtOAc / ヘキサンで溶出)、黄色固形物として化合物 4 (350 mg、2 工程にわたり 27%) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 10.85 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.38 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H); LC-MS (ESI): m/z 264.9 (M+H⁺)。

【0601】

工程 4: 7 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メトキシ - 4 H - クロメル - 4 - オン (5) の合成

不活性雰囲気の下 0 で、THF / EtOH (1:1、40 mL) 中の化合物 4 (350 mg、1.32 mmol) の攪拌溶液に、5 分にわたり CoCl₂ (294 mg、2.65 mmol)、その後 NaBH₄ (201 mg、5.3 mmol) を一部ずつ加えた。反応混合物を RT に暖め、4 時間攪拌した。混合物を氷冷水 (20 mL) でクエンチし、水性 1 N HCl (~ pH 2 まで) で酸性化し、EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色固形物として化合物 5 (250 mg) を得て、これを更に精製することなく次の工程に使用した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.57 (br s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.66 (br s, 1H), 4.37 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H); LC-MS (ESI): m/z 222.9 (M+H⁺)。

【0602】

工程 5: 7 - (ベンジルオキシ) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メトキシ - 4 H - クロメン - 4 - オン (6) の合成

0 で DMF (10 mL) 中の化合物 5 (250 mg、粗製) の攪拌溶液に、K₂CO₃ (233 mg、1.69 mmol)、臭化ベンジル (0.16 mL、1.35 mmol)、及び TBAI (cat.) を加えた。混合物を RT に暖め、12 時間攪拌した。混合物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 30 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン (15 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物を水 (10 mL) で希釈し、沈殿した固形物を濾過し、真空下で乾燥して、オフホワイト固形物として化合物 6 (200 mg、2 工程にわたり 43%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.48 - 7.52 (m, 2H), 7.42 - 7.46 (m, 2H), 7.35 - 7.39 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.72 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.44 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 3.85 (s,

10

20

30

40

50

3 H) ; LC - MS (ESI) : m / z 313.0 (M + H⁺)。

【0603】

工程6 : 7 - (ベンジルオキシ) - 2 - (クロロメチル) - 6 - メトキシ - 4 H - クロメン - 4 - オン (7) の合成

0 で CH₂Cl₂ (20 mL) 中の化合物6 (200 mg、0.64 mmol) の攪拌溶液に、TEA (0.31 mL、2.24 mmol)、p-TsCl (304 mg、1.6 mmol)、及びDMAP (5 mg) を加えた。反応混合物を室温に暖め、12時間攪拌した。混合物を水 (20 mL) でクエンチし、CH₂Cl₂ (2 × 20 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン (15 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物を精製し (シリカゲル ; 20% の EtOAc / ヘキサンで溶出)、オフホワイト固形物として化合物7 (150 mg、71%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 7.32 - 7.50 (m, 7H), 6.48 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 3.87 (s, 3H) ; LC - MS (ESI) : m / z 330.9 (M + H⁺)。

10

【0604】

工程7 : 2 - (アジドメチル) - 7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 4 H - クロメン - 4 - オン (8) の合成

0 で DMF (10 mL) 中の化合物7 (150 mg、0.45 mmol) の攪拌溶液に、ナトリウムアジド (29 mg、0.45 mmol) を加えた。混合物を RT に暖め、1時間攪拌した。混合物を氷冷水 (15 mL) で希釈し、Et₂O (2 × 20 mL) で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブライン (15 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、オフホワイト固形物として化合物8 (120 mg) を得て、これを更に精製することなく次の工程に使用した。LC - MS (ESI) : m / z 338.1 (M + H⁺)。

20

【0605】

工程8 : 2 - (アミノメチル) - 7 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 4 H - クロメン - 4 - オン塩酸塩 (化合物1 - 69) の合成

THF (20 mL) と水 (20 mL) の混合物中の化合物8 (120 mg、粗製) の攪拌溶液に、PPh₃ (132 mg、0.5 mmol) を加えた。反応混合物を室温に暖め、48時間攪拌した。混合物を0 に冷却し、次いで水性6N HCl (5 mL) を加えた。混合物を室温に暖め、10分間攪拌した。反応混合物をEtOAc (2 × 10 mL) で洗浄し、水層を分離し、減圧下で濃縮した。粗製物をEt₂O (2 × 10 mL) による粉碎を介して精製し、真空下で乾燥して、オフホワイト固形物として化合物1 - 69 (75 mg、2工程にわたり48%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 7.52 (s, 1H), 7.46 - 7.50 (m, 2H), 7.32 - 7.43 (m, 3H), 7.19 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.95 (s, 3H) ; LC - MS (ESI) : m / z 311.9 (M + H⁺)。

30

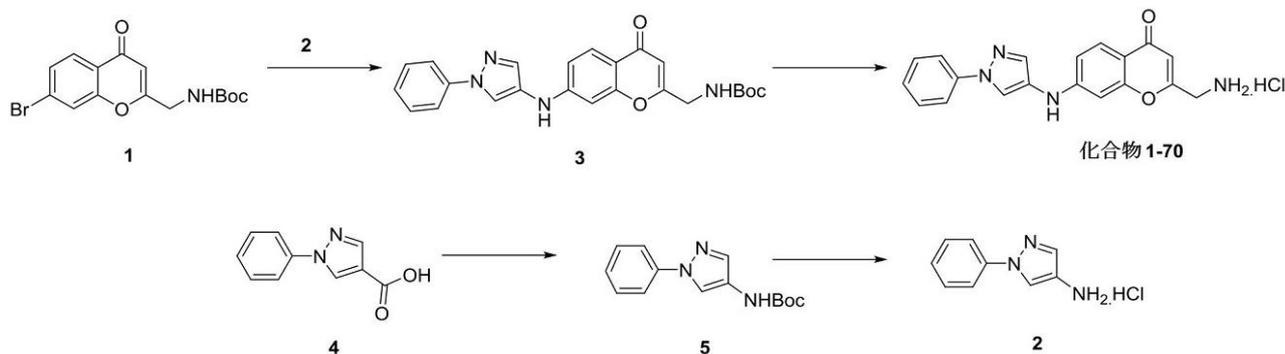
【0606】

実施例70 : 2 - (アミノメチル) - 7 - ((1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) - 4 H - クロメン - 4 - オン塩酸塩 (化合物1 - 70)

40

【0607】

【化105】



10

【0608】

工程1：tert-ブチル(1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)カルバミン酸塩(5)の合成

室温および不活性雰囲気下でのtert-ブタノール(10 mL)中の1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸4(500 mg、2.66 mmol)の攪拌溶液に、DIEA(0.93 mL、5.32 mmol)およびジフェニルホスホリルアジド(0.86 mL、3.99 mmol)を加えた。反応混合物を、還流温度まで加熱し、12時間攪拌した。反応混合物を、水(30 mL)で希釈し、EtOAc(2×30 mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン(20 mL)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、精製し(シリカゲル; 10%のEtOAc/ヘキサンで溶出)、オフホワイト固形物として化合物5(140 mg、20%)を得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆): 9.37 (br s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.76 (br d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.46 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.27 (m, 1H), 1.47 (s, 9H)。

20

【0609】

工程2：1-フェニル-1H-ピラゾール-4-アミン塩酸塩(2)の合成

室温でのCH₂Cl₂(2 mL)中の化合物5(140 mg、0.54)の攪拌溶液に、1,4-ジオキサン(2 mL)中の4MのHClを加え、混合物を4時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、粗製物をn-ペンタン(2×5 mL)で粉碎によって精製し、真空下で乾燥し、オフホワイト固形物として化合物2(85 mg、81%)を得た。¹H NMR(500 MHz、DMSO-d₆): 10.07 (br s, 2H), 8.58 (s, 1H), 7.86-7.80 (m, 3H), 7.53 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.37 (m, 1H)。

30

【0610】

工程3：

tert-ブチル((4-オキソ-7-((1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-4H-クロメン-2-イル)メチル)カルバミン酸塩(3)の合成

室温および不活性雰囲気下での1,4-ジオキサン(20 mL)中のtert-ブチル((7-プロモ-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル)メチル)カルバミン酸塩1(100 mg、0.28 mmol)(実施例31、工程1から)の攪拌溶液に、化合物2(83 mg、0.42 mmol)、Cs₂CO₃(460 mg、1.41 mmol)、BINAP(21 mg、0.03 mmol)およびPd₂(dba)₃(13 mg、0.01 mmol)を加えた。反応混合物を、15分間室温でアルゴンでパージした。反応混合物を、密封し、12時間80 に加熱した。反応混合物をEtOAc(20 mL)で希釈し、セライトのパッドに通して濾過した。濾液を、水(20 mL)で希釈し、EtOAc(2×20 mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、ブライン(20 mL)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を分取逆相HPLCによって精製し、オフホワイト固形物として化合物3(50 mg、41%)を得た。

40

50

【0611】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) : 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.87 (dd, $J = 8.7, 1.0$ Hz, 2H), 7.79 - 7.75 (m, 2H), 7.52 - 7.48 (m, 3H), 7.30 (m, 1H), 6.95 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.04 (br d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 1.38 (s, 9H)。

【0612】

工程4：2-(アミノメチル)-7-((1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)-4H-クロメン-4-オン塩酸塩(化合物1-70)の合成

室温での CH_2Cl_2 (5 mL)中の化合物3 (40 mg、0.09)の攪拌溶液に、1,4-ジオキサン (5 mL)中の4 MのHClを加え、混合物を3時間室温で攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、得られた粗製物を、*n*-ペンタン (2 x 1 mL)で粉砕によって精製し、真空下で乾燥し、赤色固形物として化合物1-70 (25 mg、73%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CD_3OD) : 8.31 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 3H), 7.51 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.16 (s, 2H); LC-MS (ESI) : m/z 333.3 ($M+H^+$)。

【0613】

実施例A-1：非経口医薬組成物

注射(静脈内、皮下)による投与に適した非経口医薬組成物を調製するために、本明細書に記載される1-1000 mgの化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を、滅菌水中に溶解し、その後、0.9%の無菌食塩水10 mLと混合する。適切な緩衝液を、随意の酸または塩基とともに加え、pHを調節する。混合物を、注射による投与に適した単位剤形に組み込む。

【0614】

実施例A-2：経口溶液

経口送達用の医薬組成物を調製するために、本明細書に記載される十分な量の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、(随意の可溶化剤、随意の緩衝液、および矯味賦形剤(taste masking excipients)とともに)水に加え、20 mg/mLの溶液を提供する。

【0615】

実施例A-3：経口錠剤

錠剤を、本明細書に記載される20-50重量%の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、20-50重量%の微結晶性セルロース、1-10重量%の低置換のヒドロキシプロピルセルロース、および1-10重量%のステアリン酸マグネシウムまたは他の適切な賦形剤を混合することによって調製する。直接圧縮によって錠剤を調製する。圧縮錠剤の全重量を、100-500 mgで維持する。

【0616】

実施例A-4：経口カプセル

経口送達用の医薬組成物を調製するために、本明細書に記載される10-500 mgの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、デンプンまたは他の適切な粉末ブレンドと混合する。混合物を、経口投与に適した、硬ゼラチンカプセルなどの経口剤形に組み込む。

【0617】

別の実施形態では、本明細書に記載される10-500 mgの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、サイズ4のカプセル、またはサイズ1のカプセル(ヒプロメロースまたは硬ゼラチン)に入れ、カプセルを密閉する。

10

20

30

40

50

【0618】

実施例 A - 5 : 局所ゲル組成物

医薬用の局所ゲル組成物を調製するために、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を、ヒドロキシプロピルセルロース、プロピレングリコール、イソプロピルミリスレートおよび精製したアルコール USP と混合する。結果として生じるゲル混合物を、その後、局所投与に適した、チューブなどの容器に組み込む。

【0619】

実施例 B - 1 : ヒト LOXL2 アミノキシダーゼ活性アッセイ

ヒト LOXL2 を安定して発現する CHO 細胞からの $10 - 20 \times$ 濃縮した調整培地を使用して、LOXL2 アミノキシダーゼ活性を、Amplex Red 蛍光を測定することによって評価する。アミノキシダーゼ活性を分析するために、 $10 \mu\text{L}$ の濃縮した調整培地を、 37°C で 2 時間、DMSO 中の $2 \mu\text{L}$ の試験化合物および $73 \mu\text{L}$ のアッセイ緩衝液 (Assay Buffer) (50 mM のホウ酸塩緩衝液、 $\text{pH} 8$) でインキュベートする。2 時間のインキュベーション後、アッセイ緩衝液中に希釈した 10 mM の 1,5 - ジアミノペンタン (DAP) $5 \mu\text{l}$ および $10 \mu\text{l}$ の Amplex Red Mix ($8.5 \mu\text{l}$ のアッセイ緩衝液 + 10 mM の Amplex Red $0.5 \mu\text{l}$ + 500 U/ml のホースラディッシュペルオキシダーゼ $1 \mu\text{l}$) を加え、プレートを混合し、すぐに蛍光測定のために FlexStation 上に置く。蛍光を、励起 = 544 および発光 = 590 で、1 時間 2 分ごとに速度論様式 (kinetic mode) で読み取る。アミノキシダーゼ活性を、曲線の直線部分の勾配から計算する。

10

20

【0620】

【表 2 - 1】
表 2

化合物番号	IC ₅₀
1-1	A
1-2	A
1-3	A
1-4	A
1-5	A
1-6	A
1-7	A
1-8	A
1-9	A
1-10	A
1-11	A
1-12	A
1-13	A
1-14	A
1-15	A
1-16	B
1-17	A
1-18	C
1-19	B
1-20	B
1-21	B
1-22	B
1-23	B
1-24	B
1-25	B
1-26	B
1-27	A
1-28	A
1-29	A
1-30	A
1-31	B
1-32	B
1-33	A
1-34	B
1-35	B
1-36	C

10

20

30

40

【表 2 - 2】

化合物番号	IC ₅₀
1-37	C
1-38	C
1-39	A
1-40	A
1-41	A
1-42	A
1-43	B
1-44	A
1-45	A
1-46	A
1-47	A
1-48	A
1-49	A
1-50	B
1-51	C
1-52	B
1-53	B
1-54	B
1-55	B
1-56	C
1-57	B
1-58	C
1-59	B
1-60	B
1-61	B
1-62	A
1-63	A
1-64	A
1-65	A
1-66	A
1-67	A
1-68	A
1-69	A
1-70	A

10

20

30

40

A は<0.3μM; B は 0.3 から 1.0μM; C は>1.0μM

実施例 B - 2 : LOXL2 ヒト血液アミノキシダーゼ活性アッセイ

ヒト全血に関するヒト LOXL2 のアミノキシダーゼ活性を、Amplex Red アッセイを使用して測定する。ヒトの (Sino Biologicals, Beijing, China から購入した) を、ヘパリンバキュテナーチューブ (heparin vacutainer tubes) に収集されたヒト血液に加える。簡潔には、DMSO 中の $0.5 - 2 \mu\text{g}$ の組換えヒト LOXL2 (水中で再構成した) および $2 \mu\text{l}$ の試験化合物を、 $192 \mu\text{l}$ の血液に加え、混合し、2 時間 37°C でインキュベートした。2 時間のインキュベーション後、血液を、室温で $15 \text{分間 } 2000 \times g$ で遠心分離にかけ、血漿を分離する。 $50 \mu\text{l}$ の血漿を除去し、 40mM の DAP $25 \mu\text{l}$ (水中に希釈した) および $25 \mu\text{l}$ の Amplex Red Mix (50mM のホウ酸塩緩衝液 $23.5 \mu\text{l}$ 、 $\text{pH } 8 + 10 \text{mM}$ の Amplex Red $0.5 \mu\text{l} + 500 \text{U/ml}$ のホースラディッシュペルオキシダーゼ $1 \mu\text{l}$) と混合する。サンプルを混合し、すぐに蛍光測定のために Flex Station 上に置く。蛍光を、励起 = 544 および発光 = 590 で、1 時間 2 分ごとに速度論様式で読み取る。アミノキシダーゼ活性を、曲線の直線部分の勾配から計算する。

【0623】

実施例 B - 3 : 肺線維症のマウス中咽頭のプレオマイシンモデル

中咽頭滴下によってプレオマイシン ($0.1 - 4 \text{U/kg}$) を投与することによって、肺線維症を C57Bl/6 雄マウスにおいて誘発する。プレオマイシン滴下の前 (予防的投薬) またはプレオマイシン滴下の $7 - 14$ 日後 (治療的投薬) に、マウスを、ビヒクルまたは試験化合物で (1 日 ~ 1 時間)、経口、腹腔内、静脈内または皮下に前処置する。投薬の経路および頻度は、マウスにおける LOXL2 阻害剤に関する前に判定された薬物動態学的特性に基づく。プレオマイシン滴下後に、動物を、屠殺前に $14 - 28$ 日間、体重減少および臨床徴候に対して毎日モニタリングする。動物を、研究終了時に安楽死させ、計量し、血液 (血漿の分離用) および気管支肺胞洗浄液を、続く分析のために収集し、凍結させる。肺を、除去し、計量し、その後、 10% のホルマリンの滴下によって膨張または固定し、組織学的検査のために調製するか、またはヒドロキシプロリンアッセイを使用してコラーゲン決定のために 1ml の PBS 中で均質化する。組織学的検査に関して、線維症の指標としての架橋コラーゲンおよび判定された肺線維性および炎症性の損傷の肺の Ashcroft スコアを測定するために、肺切片を、マッソントリクロームまたはピクロシリウスレッド (Picro-Sirius red) で染色する。さらに、平滑筋アクチンなどの線維性タンパク質の免疫組織化学的検査を記録することができる。肺ヒドロキシプロリン含有量に関して、 0.5ml の肺ホモジネートを除去して、 12N の $\text{HCl } 0.5 \text{ml}$ に加え、サンプルを 120°C で加熱する。酸加水分解後に、 $25 - 100 \mu\text{l}$ の上清を、乾燥し、 $25 \mu\text{l}$ の水中に再懸濁し、ヒドロキシプロリン含有量を、 0.5ml のクロラミン T 溶液 (6.5ml の ddH_2O 中の 140mg のクロラミン T + 1ml の n -プロパノール + 1M の酢酸ナトリウム 2.5ml) の付加および 20 分間の室温でのインキュベーションによって判定する。インキュベーション後、 0.5ml の Erlic の溶液 (7ml の n -プロパノール中の 1.48g の 4-(ジメチルアミノ (ベンズアルデヒド) + 60% の過塩素酸 2.88ml および 0.12ml の ddH_2O) を加え、 550nm で吸光度を読み取る前に $15 \text{分間 } 65^\circ\text{C}$ でインキュベートする。各皮膚生検におけるヒドロキシプロリンの濃度を、ヒドロキシプロリン (Sigma から購入した) の標準曲線から判定する。

【0624】

実施例 B - 4 : 皮膚および肺の線維症のマウスの皮下プレオマイシンモデル

雌 C57Bl/6 マウスにおいてプレオマイシンを皮下注射によってマウスの背中上の 2 箇所 (部位) ($50 \mu\text{g}$ のプレオマイシン / 部位) に投与することによって、皮膚および肺の線維症を誘発する。皮膚および肺の線維症を誘発するために、イソフルランを用いて動物に麻酔をかけ、プレオマイシン ($100 \mu\text{l}$ 、または PBS 対照) を 28 日間毎日同じ部位に注射する。プレオマイシン注射の前 (予防的投薬) またはプレオマイシン注射の

7 - 14日後(治療的投薬)に、マウスを、ピヒクルまたは試験化合物で(1日~1時間)、経口、腹腔内、静脈内または皮下に前処置する。動物を、研究終了時に安楽死させ、計量し、血液(血漿の分離用)および気管支肺胞洗浄液を、続く分析のために収集し、凍結させる。ヒドロキシプロリンアッセイを使用するコラーゲン含有量の判定のために、肺を除去し、計量し、その後PBS中で均質化するか、あるいは10%のホルマリンの滴下によって膨張または固定し、トリクローム染色またはピクロシリウスレッド染色による組織学的検査のために調製した。6mmの皮膚パンチ生検(Acuderm)を使用して、各注射部位から皮膚生検を得る。1つのパンチ生検を、カセット中でスポンジで挟み、ホルマリンに入れ、H&E染色、トリクローム染色及び/又はピクロシリウスレッド染色による組織学的検査のために調製する。もう1つのパンチ生検を、0.5mlのPBSに入れ、微細な(fine)ハサミを使用して細かく刻む。その後、12NのHCl500 μ lを加え、サンプルを一晩120 $^{\circ}$ Cで加熱する。酸加水分解後に、25-100 μ lの上清を、乾燥し、25 μ lの水中に再懸濁し、ヒドロキシプロリン含有量を、0.5mlのクロミンT溶液(6.5mlのddH₂O中の140mgのクロミンT+1mlのn-プロパノール+1Mの酢酸ナトリウム2.5ml)の付加および20分間の室温でのインキュベーションによって判定する。インキュベーション後、0.5mlのErlincの溶液(7mlのn-プロパノール中の1.48gの4-(ジメチルアミノ(ベンズアルデヒド))+60%の過塩素酸2.88mlおよび0.12mlのddH₂O)を加え、550nmで吸光度を読み取る前に15分間65 $^{\circ}$ Cでインキュベートする。各皮膚生検におけるヒドロキシプロリンの濃度を、ヒドロキシプロリン(Sigmaから購入した)の標準曲線から判定する。

【0625】

実施例B-5: 肝臓線維症のラット/マウスのCCl₄モデル

マウス(Balb/cまたはC57Bl/6)において、漸増用量プロトコルを使用して、4-8週間毎週2回、トウモロコシ油中に希釈したCCl₄(0.5-2ml/kg体重)を腹腔内投与することによって、あるいは毎週2-3回経口投与することによって、肝臓線維症を誘発する(Popov et al., 2011 Gastroenterology; 140(5): 1642-1652)。ラットにおいて、6-12週間毎週2回、腹腔内投与(1-2.5ml/kg)または油(鉱油、オリーブ油またはトウモロコシ油)中の経口投与によって、肝臓線維症を誘発する。最初のCCl₄投薬の1日から1時間前(予防的投薬)または最初のCCl₄投薬の1-4週間後(治療的投薬)に、LOXL2阻害剤を、経口、腹腔内、静脈内または皮下に送達する。研究の終わりに、イソフルラン下で胸腔を開けることによってマウスを屠殺し、血液を心臓穿刺によってEDTAバキュテナーチューブへと抜き、肝臓を採取する。肝臓の一部を、続くH&E染色およびピクロシリウスレッド染色による炎症および線維症の組織病理学的分析のために、10%の中性緩衝ホルマリン中に固定する。総コラーゲン含有量の続くヒドロキシプロリン分析のために、残りの組織を-80 $^{\circ}$ Cで急速凍結する。

【0626】

実施例B-6: 胆汁線維症のマウスMdr2ノックアウトモデル

8週齢から12週齢の間の架橋線維症/早期肝硬変を有するBALB/c.Mdr2-/マウスモデルにおいて、肝臓病が進行する(Ikenaga et al., 2015 Am J Pathology, 185: 325-334)。LOXL2阻害剤を、誕生後6週目に開始して6週間、毎日1回、BALB/c.Mdr2-/マウスに経口、腹腔内、静脈内または皮下に送達する。研究の終わりに、正確な気化器を介してイソフルラン(1.5%v/v)を用いてマウスに麻酔をかける。開腹術後、直接、高忠実度の圧力カテーテルを門脈に挿入し、5分間圧力信号を測定することによって、門脈圧を測定する。肝臓(ALT、ASTM、ALP、およびビリルビン)および腎臓(クレアチニン)の生化学的分析のために、血清を収集する。肝臓の一部を、続くH&E染色およびピクロシリウスレッド染色による炎症、壊死および線維症の組織病理学的分析のために、10%の中性緩衝ホルマリン中に固定する。コラーゲン含有量を、ヒドロキシプロリン分析を使用

10

20

30

40

50

して肝臓組織の一部から判定する。

【0627】

実施例 B - 7 : 腎臓線維症のマウス Alport モデル

糸球体基底膜のコラーゲンの遺伝子、コラーゲン IV - a 3 / a 4 / a 5 の 1 つにおける変異を有するマウスは、腎臓線維症の進行とともに糸球体機能の欠損がある。これらのマウスは、腎機能障害を進行させ、変異が存在する株のバックグラウンド (strain background) に依存する特定のタイミングで腎不全により時期尚早に死亡する。SV129 バックグラウンド上の Col4A3 欠損マウスに、予防的 (およそ 2 - 3 週齢) または治療的 (およそ 4 - 6 週齢) のいずれかで、LOXL2 阻害剤を経口で投与する。マウスを予め決められた時間 (7 - 9 週齢) に屠殺するか、あるいは体重の > 15 % を失うまで (その後 1 - 3 日で死亡する) 継続的に投薬する。明確に死亡させられた場合、マウスを PBS で経心的に灌流し、1 つの腎臓を腎動脈でクランプし (clamped) し、もう 1 つの腎臓を糸球体の磁気分離のために Dynabeads で灌流する。もう 1 つの腎臓を半分にして、腎皮質の小さなサンプルを、透過電子顕微鏡 (TEM) 解析のために固定し、腎皮質の第 2 のサンプルを、RNA 分離に使用する。二分された腎臓のもう半分を、免疫組織化学的分析のために OCT に埋め込む。糸球体および腎皮質からの RNA を、MMP - 10、MMP - 12、IL6、MCP - 1、TGF - b1、CTGF、MMP - 2、および MMP - 9 を含む、対象の遺伝子に対するリアルタイム RT - PCR によって分析する。免疫組織化学的分析は、コラーゲン 1、CD45、フィブロネクチン、平滑筋アクチン、WT - 1、およびインテグリンアルファ 8 / ラミニン 5 に対する染色を含む。コラーゲン 1 染色を、線維症のスコアリングのために盲検的に分析し、フィブロネクチン染色を、糸球体硬化症のスコアリングのために盲検的に分析する。すべての研究に関して、アルブミン尿を毎週評価し、血中尿素窒素 (BUN) を組織収集時に評価する。

10

20

【0628】

本明細書に記載される実施例および実施形態は、例示目的のみであり、当業者に提示される様々な変更または変化は、本出願の精神および範囲および添付の特許請求の範囲内に含まれることとする。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2016/042826**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 28-55
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 28-55 pertain to methods for treatment of the human body by surgery or therapy, and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv), to search.
2. Claims Nos.: 12, 13, 15, 19, 20, 26, 27, 34, 42, 44, 45, 47, 51, 52, 54
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Each of claims 12, 13, 15, 19, 20, 26, 27, 34, 42, 44, 45, 47, 51, 52 and 54 refers to a claim which is not drafted in accordance with the third sentence of Rule 6.4(a).
3. Claims Nos.: 6-11, 14, 16-18, 21-23, 25, 33, 35-41, 43, 46, 48-50, 53, 55
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2016/042826

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 311/22(2006.01)i, C07D 405/04(2006.01)i, A61K 31/352(2006.01)i, A61K 31/4155(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D 311/22; A61K 31/52; A61K 31/352; A61P 35/00; C07D 413/10; C07D 311/36; C07D 405/04; A61K 31/4155		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal), STN Express(Registry, CAplus), Google & Keywords: lysyl oxidase-like 2, LOXL2, 4H-chromen-4-one, aminomethyl, pharmaceutical		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2011-0230550 A1 (MCDONALD, A. et al.) 22 September 2011 See abstract; and paragraphs [0010]-[0022], [0066], [0079], [0104], [0122], [0176].	1-5, 24
A	BILLONES, J. B. et al., "Structure-based design of inhibitors against Maltosyltransferase GlgE", Oriental Journal of Chemistry, 2014, Vol. 30, No. 3, pages 1137-1145 See abstract; and page 1141, Table 3.	1-5, 24
A	US 2012-0059001 A1 (MUTHUPPALANIAPPAN, M. et al.) 8 March 2012 See abstract; and paragraphs [0025]-[0035].	1-5, 24
A	USHASRI, S. et al., "Synthesis, Antioxidant and Antimicrobial Activity of New Series of 3-Substituted Chromen-4-One Derivatives", INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICAL AND CHEMICAL SCIENCES, 2013, Vol. 2, No. 2, pages 634-639 See abstract; and page 637.	1-5, 24
A	US 2015-0087699 A1 (RHIZEN PHARMACEUTICAL SA) 26 March 2015 See abstract; and page 2, Table 1.	1-5, 24
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 20 October 2016 (20.10.2016)	Date of mailing of the international search report 20 October 2016 (20.10.2016)	
Name and mailing address of the ISA/KR International Application Division Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon, 35208, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-481-8578	Authorized officer LEE KI CHEUL Telephone No. +82-42-481-3353	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2016/042826

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2011-0230550 A1	22/09/2011	AR 039419 A1	16/02/2005
		AT 471931 T	15/07/2010
		AU 2003-234733 A1	03/11/2003
		AU 2003-234733 B2	29/01/2009
		BR 0309278 A	26/04/2005
		CA 2482041 A1	30/10/2003
		CA 2482041 C	05/06/2012
		CN 100662508 C	31/08/2005
		CN 1662508 A	31/08/2005
		DK 1511734 T3	02/08/2010
		EP 1511734 A2	09/03/2005
		EP 1511734 A4	10/05/2006
		EP 1511734 B1	23/06/2010
		HK 1070656 A1	03/12/2010
		IL 164581 A	18/11/2009
		IL 188954 A	28/02/2011
		JP 2005-523312 A	04/08/2005
		JP 4664597 B2	06/04/2011
		KR 10-1052816 B1	29/07/2011
		KR 10-2005-0036908 A	20/04/2005
		MX PA04010240 A	08/06/2005
		MY 140169 A	30/11/2009
		NO 20044662 A	14/01/2005
		NO 330433 B1	11/04/2011
		NZ 536190 A	31/08/2007
		PL 211300 B1	31/05/2012
		PL 373577 A1	05/09/2005
		RU 2004133325 A	27/10/2005
		RU 2308454 C2	20/10/2007
		RU 2308454 C9	10/05/2008
		TW 200408634 A	01/06/2004
		TW I282337 B	11/06/2007
		US 2004-0082638 A1	29/04/2004
		US 2006-0020008 A1	26/01/2006
		US 2009-0005580 A1	01/01/2009
		US 2010-0105767 A1	29/04/2010
		US 2012-0209012 A1	16/08/2012
		US 2013-0053436 A1	28/02/2013
		US 6924376 B2	02/08/2005
		US 7491746 B2	17/02/2009
		US 7629477 B2	08/12/2009
		US 7919524 B2	05/04/2011
		US 8119678 B2	21/02/2012
		US 8329928 B2	11/12/2012
		US 8633236 B2	21/01/2014
		WO 2003-088903 A2	30/10/2003
		WO 2003-088903 A3	30/09/2004
US 2012-0059001 A1	08/03/2012	AU 2010-316780 A1	31/05/2012

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2016/042826

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		AU 2010-316780 B2	16/07/2015
		AU 2015-243070 A1	05/11/2015
		CA 2779574 A1	12/05/2011
		CN 102812013 A	05/12/2012
		CN 102812013 B	25/05/2016
		CN 105801550 A	27/07/2016
		CO 6551721 A2	31/10/2012
		EA 201290209 A1	28/12/2012
		EP 2496567 A2	12/09/2012
		EP 3050876 A2	03/08/2016
		EP 3050876 A3	07/09/2016
		IL 219585 A	30/04/2015
		JP 2013-510133 A	21/03/2013
		JP 2016-117751 A	30/06/2016
		JP 5889795 B2	22/03/2016
		KR 10-2012-0104226 A	20/09/2012
		MX 2012005301 A	07/09/2012
		NZ 599830 A	29/08/2014
		SG 10201500895X A	29/04/2015
		US 2011-0118257 A1	19/05/2011
		US 2014-0080827 A1	20/03/2014
		US 2015-0174131 A1	25/06/2015
		US 8642607 B2	04/02/2014
		US 9018375 B2	28/04/2015
		US 9421209 B2	23/08/2016
		WO 2011-055215 A2	12/05/2011
		WO 2011-055215 A3	25/08/2011
		ZA 201203849 B	28/08/2013
US 2015-0087699 A1	26/03/2015	AP 3547 A	14/01/2016
		AU 2013-255469 A1	13/11/2014
		CA 2871000 A1	07/11/2013
		CL 2014002986 A1	09/01/2015
		CN 104507922 A	08/04/2015
		CO 7141413 A2	12/12/2014
		EA 201491818 A1	30/04/2015
		EP 2844647 A1	11/03/2015
		HK 1203964 A1	06/11/2015
		JP 2015-515975 A	04/06/2015
		KR 10-2015-0006876 A	19/01/2015
		MX 2014013426 A	11/05/2015
		PH 12014502453 A1	16/03/2015
		SG 11201407184P A	30/12/2014
		US 9309216 B2	12/04/2016
		WO 2013-164801 A1	07/11/2013

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	1/16
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 K	31/352 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
C 0 7 D	405/04 (2006.01)	A 6 1 K	31/352
A 6 1 K	31/4155 (2006.01)	C 0 7 D	405/04
A 6 1 K	31/4709 (2006.01)	A 6 1 K	31/4155
A 6 1 K	31/4025 (2006.01)	A 6 1 K	31/4709
A 6 1 K	31/453 (2006.01)	A 6 1 K	31/4025
A 6 1 K	31/4433 (2006.01)	A 6 1 K	31/453
A 6 1 K	31/4192 (2006.01)	A 6 1 K	31/4433
C 0 7 D	405/12 (2006.01)	A 6 1 K	31/4192
A 6 1 K	31/4196 (2006.01)	C 0 7 D	405/12
C 0 7 D	405/06 (2006.01)	A 6 1 K	31/4196
A 6 1 K	31/496 (2006.01)	C 0 7 D	405/06
C 0 7 D	409/12 (2006.01)	A 6 1 K	31/496
A 6 1 K	31/381 (2006.01)	C 0 7 D	409/12
		A 6 1 K	31/381

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

Fターム(参考) 4C062 EE58

4C063 AA01 BB01 BB02 BB04 BB08 BB09 CC79 CC94 DD03 DD12
DD14 DD22 DD41 DD42 DD79 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BA08 BB03 BC07 BC17 BC21 BC28 BC36
BC50 BC60 GA02 GA04 GA07 GA08 GA12 MA01 MA04 MA16
MA17 MA22 MA23 MA28 MA35 MA37 MA52 MA55 MA58 MA59
MA63 MA66 NA14 ZA01 ZA33 ZA36 ZA59 ZA75 ZA81 ZA89
ZB21 ZB26 ZC20