

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局

(43) 国際公開日  
2019年3月21日(21.03.2019)



(10) 国際公開番号  
**WO 2019/054386 A1**

- (51) 国際特許分類:  
*C07D 215/48* (2006.01)    *A61P 9/10* (2006.01)  
*A61K 31/352* (2006.01)    *A61P 37/08* (2006.01)  
*A61K 31/435* (2006.01)    *C07D 311/24* (2006.01)  
*A61K 31/4433* (2006.01)    *C07D 405/04* (2006.01)  
*A61P 1/00* (2006.01)        *C07D 407/04* (2006.01)  
*A61P 3/10* (2006.01)        *C07D 409/04* (2006.01)

(21) 国際出願番号:                    PCT/JP2018/033694

(22) 国際出願日:                    2018年9月11日(11.09.2018)

(25) 国際出願の言語:                    日本語

(26) 国際公開の言語:                    日本語

(30) 優先権データ:  
特願 2017-174799    2017年9月12日(12.09.2017) JP  
特願 2018-046961    2018年3月14日(14.03.2018) JP

(71) 出願人: 学校法人工学院大学 (**KOGAKUIN UNIVERSITY**) [JP/JP]; 〒1638677 東京都新宿区西新宿1丁目24番2号 Tokyo (JP). 国立大学法人岡山大学 (**NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION OKAYAMA UNIVERSITY**) [JP/JP]; 〒7008530

岡山県岡山市北区津島中一丁目1番1号 Okayama (JP).

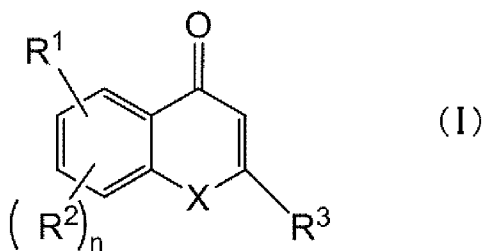
(72) 発明者: 松野 研司 (**MATSUNO, Kenji**); 〒1638677 東京都新宿区西新宿1丁目24番2号 学校法人工学院大学内 Tokyo (JP). 大野修 (**OHNO, Osamu**); 〒1638677 東京都新宿区西新宿1丁目24番2号 学校法人工学院大学内 Tokyo (JP). 田中 智之 (**TANAKA, Satoshi**); 〒7008530 岡山県岡山市北区津島中一丁目1番1号 国立大学法人岡山大学内 Okayama (JP). 古田 和幸 (**FURUTA, Kazuyuki**); 〒7008530 岡山県岡山市北区津島中一丁目1番1号 国立大学法人岡山大学内 Okayama (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人太陽国際特許事務所 (**TAIYO, NAKAJIMA & KATO**); 〒1600022 東京都新宿区新宿4丁目3番17号 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): 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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY,

(54) **Title:** HETEROCYCLIC COMPOUND OR SALT THEREOF, GPR35 AGONIST, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(54) 発明の名称: 複素環化合物又はその塩、GPR35作動薬及び医薬組成物



(57) **Abstract:** Provided is a heterocyclic compound represented by general formula (I), or a pharmacologically acceptable salt of the heterocyclic compound. In general formula (I): X represents O or NH; R<sup>1</sup> represents a substituted or unsubstituted aryl group, or a substituted or unsubstituted aromatic heterocyclic group; R<sup>2</sup> represents a substituted or unsubstituted alkyl group, etc.; R<sup>3</sup> represents COOR (where R is a hydrogen atom, an alkyl group, etc.); and the n appended to R<sup>2</sup> represents the number of R<sup>2</sup>, and is an integer of 0-3.

(57) 要約: 下記一般式 (I) で表される複素環化合物又は前記複素環化合物の薬理的に許容される塩。一般式 (I) において、X は O 又は NH を表し、R<sup>1</sup> は置換もしくは非置換アリアル基又は置換もしくは非置換芳香族複素環基を表し、R<sup>2</sup> は置換もしくは非置換アルキル基等を表し、R<sup>3</sup> は COOR (R は水素原子、アルキル基等) を表し、R<sup>2</sup> に付された n は R<sup>2</sup> の個数を表し、0~3 の整数である。



WO 2019/054386 A1

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, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保  
護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS,  
MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,  
TM), ヨーロッパ (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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,  
GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類 :

- 一 国際調査報告 (条約第21条(3))

## 明 細 書

発明の名称：

複素環化合物又はその塩、GPR35作動薬及び医薬組成物

## 技術分野

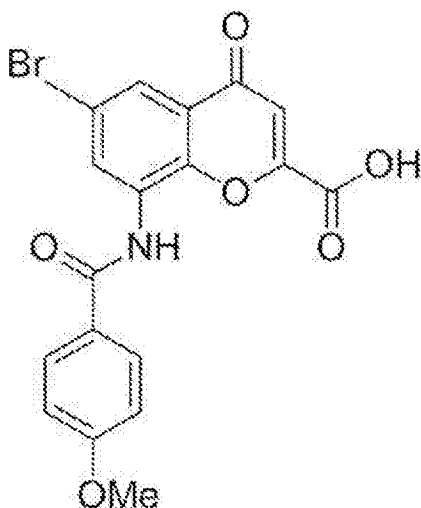
[0001] 本発明は、複素環化合物又はその塩、GPR35作動薬及び医薬組成物に関する。

## 背景技術

[0002] Gタンパク質共役受容体(GPCR)のうち、ロドプシン様クラスA GPCRに属するGPR35は、免疫系、消化器系その他の内臓組織などに発現がみられるオーファン受容体である。GPR35の作用は多くは解明されていないものの、血圧、痛覚、免疫反応、炎症性腸疾患、糖尿病、動脈硬化等との関連性が報告されている。このため、GPR35の作動薬は種々の疾患の治療薬として期待され、候補化合物の模索がなされている。

[0003] GPR35作動薬としては、ザプリナスト、ジクマロール、クロモグリク酸二ナトリウム(DSCG)、パモ酸、ケルセチンといった化合物がこれまでに報告されている。また、非特許文献1には下記式又はこれに類似の構造を有する化合物がGPR35作動薬としての活性を有すると報告されている。

[0004] [化1]



## 先行技術文献

### 非特許文献

[0005] 非特許文献1：J. Med. Chem. 2013, 56, 7084-7099

### 発明の概要

#### 発明が解決しようとする課題

[0006] これまで報告されていないGPR35作動薬の候補化合物を新たに見出すことは、GPR35の作用の解明、GPR35が関与する疾患の治療方法の発展等に資すると考えられる。

さらに、GPR35は他のGPCRと比較してリガンド応答性に種差が大きいことが特徴である。たとえば、非特許文献1に記載の化合物は、ヒトGPR35に対する活性が確認されているがラットGPR35に対する活性は極めて弱く種差が存在する。

[0007] 医薬品開発の過程では動物試験を経ることが必須であることを考慮すると、ヒト以外の動物においても活性を示すGPR35作動薬としての候補化合物を見出すことは、医薬品としての実用化を視野に入れると大きな利点であると考えられる。

本発明は上記事情を鑑みてなされたものであり、本発明のある実施形態の目的は、複素環化合物又はその塩、GPR35作動薬及び医薬組成物を提供することである。

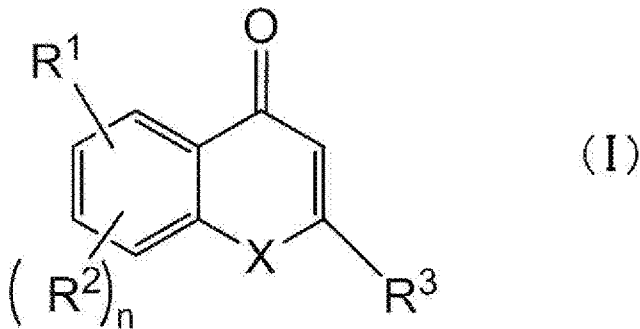
#### 課題を解決するための手段

[0008] 上記課題を解決するための手段には、以下の実施形態が含まれる。

<1> 下記一般式(1)で表される複素環化合物又は前記複素環化合物の薬理的に許容される塩。

[0009]

[化2]

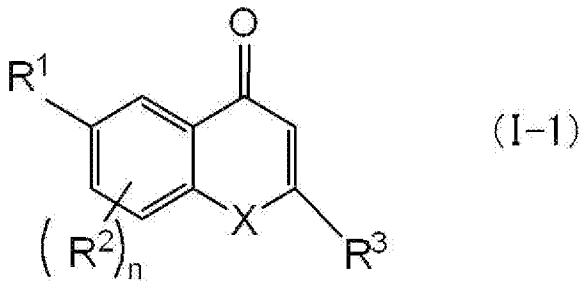


[0010] [一般式 (I) において、XはO又はNHを表し、R<sup>1</sup>は置換もしくは非置換アリール基又は置換もしくは非置換芳香族複素環基を表し、R<sup>2</sup>は置換もしくは非置換アルキル基、置換もしくは非置換シクロアルキル基、置換もしくは非置換アルケニル基、置換もしくは非置換アルキニル基、置換もしくは非置換脂環式複素環基、置換もしくは非置換アリール基、置換もしくは非置換アラルキル基、置換もしくは非置換芳香族複素環基、置換もしくは非置換芳香族複素環アルキル基、OR<sup>4</sup> (R<sup>4</sup>は水素原子、置換もしくは非置換アルキル基、置換もしくは非置換シクロアルキル基、置換もしくは非置換アルケニル基、置換もしくは非置換アルキニル基、置換もしくは非置換脂環式複素環基、置換もしくは非置換アリール基、置換もしくは非置換アラルキル基、置換もしくは非置換芳香族複素環基、又は置換もしくは非置換芳香族複素環アルキル基である)、NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> (R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>はそれぞれ独立にR<sup>4</sup>と同義であり、一緒になって環を形成してもよい)、NR<sup>7</sup>COR<sup>8</sup> (R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>はそれぞれ独立にR<sup>4</sup>と同義である)、NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup> (R<sup>9</sup>及びR<sup>10</sup>はそれぞれ独立にR<sup>4</sup>と同義である)、S(O)<sub>n</sub>R<sup>11</sup> (nは0、1もしくは2であり、R<sup>11</sup>はR<sup>4</sup>と同義である)、COR<sup>12</sup> (R<sup>12</sup>はR<sup>4</sup>と同義である)、COOR<sup>13</sup> (R<sup>13</sup>はR<sup>4</sup>と同義である)、OCOR<sup>14</sup> (R<sup>14</sup>はR<sup>4</sup>と同義である)、CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> (R<sup>15</sup>及びR<sup>16</sup>はそれぞれ独立にR<sup>4</sup>と同義である)、SO<sub>2</sub>NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup> (R<sup>17</sup>及びR<sup>18</sup>はそれぞれ独立にR<sup>4</sup>と同義である)、OCH<sub>2</sub>COOR<sup>19</sup> (R<sup>19</sup>はR<sup>4</sup>と同義である)、OSO<sub>2</sub>R<sup>20</sup> (R<sup>20</sup>はR<sup>4</sup>と同義である)、SR<sup>21</sup> (R<sup>21</sup>はR<sup>4</sup>と同義である)、ニトロ基、シアノ基又はハロゲン原子を表し、R<sup>3</sup>はCOOR<sup>22</sup> (R<sup>22</sup>はR<sup>4</sup>と同義である)を表す。R<sup>2</sup>に付された

$n$ は $R^2$ の個数を表し、 $0\sim 3$ の整数である。]

<2> 前記一般式(1)で表される複素環化合物又は前記複素環化合物は下記一般式(1-1)で表される、<1>に記載の複素環化合物又は前記複素環化合物の薬理的に許容される塩。

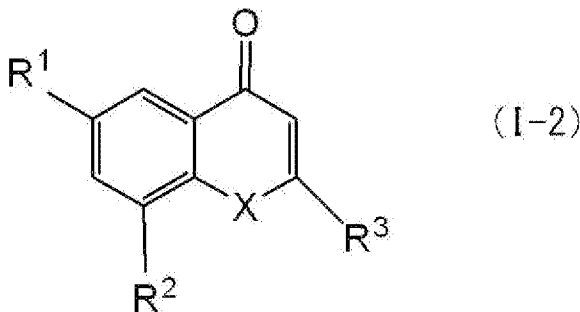
[0011] [化3]



[0012] [一般式(1-1)において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X$ 及び $n$ は一般式(1)における $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X$ 及び $n$ と同義である。]

<3> 前記一般式(1)で表される複素環化合物又は前記複素環化合物は下記一般式(1-2)で表される、<1>に記載の複素環化合物又は前記複素環化合物の薬理的に許容される塩。

[0013] [化4]



[0014] [一般式(1-2)において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X$ 及び $n$ は一般式(1)における $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X$ 及び $n$ と同義である。]

<4>  $X$ がOである、<1>~<3>のいずれか1項に記載の複素環化合物又は前記複素環化合物の薬理的に許容される塩。

<5>  $R^2$ が $NR^5R^6$ 又は $NR^7COR^8$ である、<1>~<4>のいずれか1項に記載の複素環化合物又は前記複素環化合物の薬理的に許容される塩。

。

<6> R<sup>1</sup>が置換基を有していないか、置換もしくは非置換アルキル基、COOR（Rは水素原子又は置換もしくは非置換アルキル基）、OCH<sub>2</sub>COOR（Rは水素原子又は置換もしくは非置換アルキル基）、OR（Rは水素原子、置換もしくは非置換アルキル基）、NRR（Rはそれぞれ独立に水素原子又は置換もしくは非置換アルキル基）、COR（Rは水素原子又は置換もしくは非置換アルキル基）、CONRR（Rはそれぞれ独立に水素原子又は置換もしくは非置換アルキル基）、SO<sub>2</sub>R（Rは置換もしくは非置換アルキル基）、SO<sub>2</sub>NRR（Rはそれぞれ独立に水素原子又は置換もしくは非置換アルキル基）、SR（Rは水素原子又は置換もしくは非置換アルキル基）、ニトロ基、シアノ基又はハロゲン原子を置換基として有する、<1>~<5>のいずれか1項に記載の複素環化合物又は前記複素環化合物の薬理的に許容される塩。

<7> R<sup>3</sup>がCOOR（Rは水素原子又は置換もしくは非置換アルキル基）である、<1>~<6>のいずれか1項に記載の複素環化合物又は前記複素環化合物の薬理的に許容される塩。

<8> R<sup>2</sup>がNH<sub>2</sub>又はNHCO R<sup>8</sup>である、<1>~<7>のいずれか1項に記載の複素環化合物又は前記複素環化合物の薬理的に許容される塩。

<9> R<sup>2</sup>がNHCOAr（Arは置換もしくは非置換アリール基）である、<1>~<8>のいずれか1項に記載の複素環化合物又は前記複素環化合物の薬理的に許容される塩。

<10> GPR35作動薬としての活性を有する、<1>~<9>のいずれか1項に記載の複素環化合物又は前記複素環化合物の薬理的に許容される塩。

<11> ヒトのGPR35と、ヒト以外の動物のGPR35の少なくとも一方に対する活性を有する、<10>に記載の複素環化合物又は前記複素環化合物の薬理的に許容される塩。

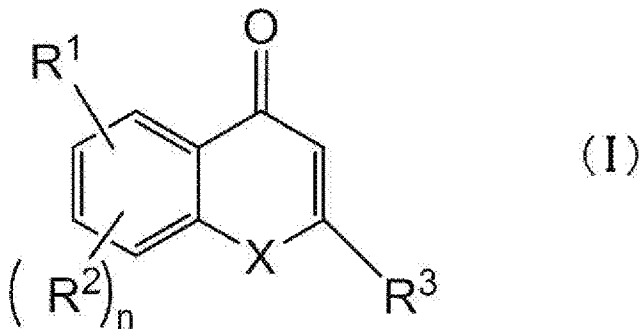
<12> ヒトのGPR35と、ヒト以外の動物のGPR35の両方に対する活性を有する、<10>又は<11>に記載の複素環化合物又は前記複素

環化合物の薬理的に許容される塩。

<13> 前記ヒト以外の動物がげっ歯類である、<11>又は<12>に記載の複素環化合物又は前記複素環化合物の薬理的に許容される塩。

<14> 下記一般式(1)で表される複素環化合物又は前記複素環化合物の薬理的に許容される塩である、GPR35作動薬。

[0015] [化5]



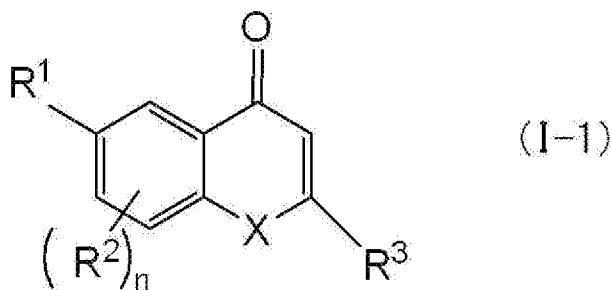
[0016] [一般式(1)において、XはO又はNHを表し、R<sup>1</sup>は置換もしくは非置換アリール基又は置換もしくは非置換芳香族複素環基を表し、R<sup>2</sup>は置換もしくは非置換アルキル基、置換もしくは非置換シクロアルキル基、置換もしくは非置換アルケニル基、置換もしくは非置換アルキニル基、置換もしくは非置換脂環式複素環基、置換もしくは非置換アリール基、置換もしくは非置換アラルキル基、置換もしくは非置換芳香族複素環基、置換もしくは非置換芳香族複素環アルキル基、OR<sup>4</sup>(R<sup>4</sup>は水素原子、置換もしくは非置換アルキル基、置換もしくは非置換シクロアルキル基、置換もしくは非置換アルケニル基、置換もしくは非置換アルキニル基、置換もしくは非置換脂環式複素環基、置換もしくは非置換アリール基、置換もしくは非置換アラルキル基、置換もしくは非置換芳香族複素環基、又は置換もしくは非置換芳香族複素環アルキル基である)、NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>(R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>はそれぞれ独立にR<sup>4</sup>と同義であり、一緒になって環を形成してもよい)、NR<sup>7</sup>COR<sup>8</sup>(R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>はそれぞれ独立にR<sup>4</sup>と同義である)、NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>(R<sup>9</sup>及びR<sup>10</sup>はそれぞれ独立にR<sup>4</sup>と同義である)、S(O)<sub>n</sub>R<sup>11</sup>(nは0、1もしくは2であり、R<sup>11</sup>はR<sup>4</sup>と同義である)、COR<sup>12</sup>(R<sup>12</sup>はR<sup>4</sup>と同義である)、COOR<sup>13</sup>(R<sup>13</sup>はR<sup>4</sup>と同義である)、OCOR<sup>14</sup>(R<sup>14</sup>はR<sup>4</sup>と同義である)、CONR



$R^{15}$ 、 $R^{16}$  ( $R^{15}$ 及び $R^{16}$ はそれぞれ独立に $R^4$ と同義である)、 $SO_2NR^{17}$ 、 $R^{18}$  ( $R^{17}$ 及び $R^{18}$ はそれぞれ独立に $R^4$ と同義である)、 $OCH_2COOR^{19}$  ( $R^{19}$ は $R^4$ と同義である)、 $OSO_2R^{20}$  ( $R^{20}$ は $R^4$ と同義である)、 $SR^{21}$  ( $R^{21}$ は $R^4$ と同義である)、ニトロ基、シアノ基又はハロゲン原子を表し、 $R^3$ は $COOR^{22}$  ( $R^{22}$ は $R^4$ と同義である)を表す。 $R^2$ に付された $n$ は $R^2$ の個数を表し、 $0\sim 3$ の整数である。]

<15> 前記一般式(1)で表される複素環化合物又は前記複素環化合物は下記一般式(1-1)で表される、<14>に記載のGPR35作動薬。

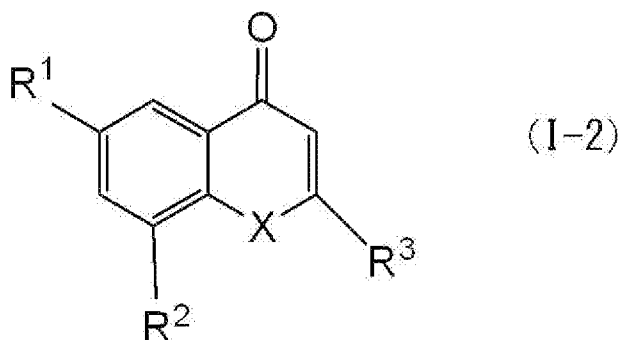
[0017] [化6]



[一般式(1-1)において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X$ 及び $n$ は一般式(1)における $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X$ 及び $n$ と同義である。]

<16> 前記一般式(1-1)で表される複素環化合物又は前記複素環化合物は下記一般式(1-2)で表される、<14>に記載のGPR35作動薬。

[0018] [化7]



[0019] [一般式(1-2)において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X$ 及び $n$ は一般式(1)における $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X$ 及び $n$ と同義である。]

<17>  $X$ が $O$ である、<14>~<16>のいずれか1項に記載のGP

R 3 5 作動薬。

< 1 8 > R<sup>2</sup>がNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>又はNR<sup>7</sup>COR<sup>8</sup>である、< 1 4 >~< 1 7 >のいずれか1項に記載のG P R 3 5 作動薬。

< 1 9 > R<sup>1</sup>が置換基を有していないか、置換もしくは非置換アルキル基、COOR (Rは水素原子又は置換もしくは非置換アルキル基)、OCH<sub>2</sub>COOR (Rは水素原子又は置換もしくは非置換アルキル基)、OR (Rは水素原子、置換もしくは非置換アルキル基)、NRR (Rはそれぞれ独立に水素原子又は置換もしくは非置換アルキル基)、COR (Rは水素原子又は置換もしくは非置換アルキル基)、CONRR (Rはそれぞれ独立に水素原子又は置換もしくは非置換アルキル基)、SO<sub>2</sub>R (Rは置換もしくは非置換アルキル基)、SO<sub>2</sub>NRR (Rはそれぞれ独立に水素原子又は置換もしくは非置換アルキル基)、SR (Rは水素原子又は置換もしくは非置換アルキル基)、ニトロ基、シアノ基又はハロゲン原子を置換基として有する、< 1 4 >~< 1 8 >のいずれか1項に記載のG P R 3 5 作動薬。

< 2 0 > R<sup>3</sup>がCOOR (Rは水素原子又は置換もしくは非置換アルキル基)である、< 1 4 >~< 1 9 >のいずれか1項に記載のG P R 3 5 作動薬。

< 2 1 > R<sup>2</sup>がNH<sub>2</sub>又はNHCOR<sup>8</sup>である、< 1 4 >~< 2 0 >のいずれか1項に記載のG P R 3 5 作動薬。

< 2 2 > R<sup>2</sup>がNHCOAr (Arは置換もしくは非置換アリアル基)である、< 1 4 >~< 2 1 >のいずれか1項に記載のG P R 3 5 作動薬。

< 2 3 > ヒトのG P R 3 5 と、ヒト以外の動物のG P R 3 5 の少なくとも一方に対する活性を有する、< 1 4 >~< 2 2 >のいずれか1項に記載のG P R 3 5 作動薬。

< 2 4 > ヒトのG P R 3 5 と、ヒト以外の動物のG P R 3 5 の両方に対する活性を有する、< 1 4 >~< 2 3 >のいずれか1項に記載のG P R 3 5 作動薬。

< 2 5 > 前記ヒト以外の動物がげっ歯類である、< 2 3 >又は< 2 4 >に記載のG P R 3 5 作動薬。

<26> GPR35が関与する症状又は疾患の治療に用いるための、<14>~<25>のいずれか1項に記載のGPR35作動薬。

<27> <1>~<13>のいずれか1項に記載の複素環化合物もしくは前記複素環化合物の薬理的に許容される塩、又は<14>~<26>のいずれか1項に記載のGPR35作動薬を有効成分として含む、医薬組成物。

### 発明の効果

[0020] 本発明によれば、複素環化合物又はその塩、GPR35作動薬及び医薬組成物が提供される。

### 図面の簡単な説明

[0021] [図1]ラットGPR35のmRNAの発現を定量RT-PCRにより測定した結果である。

[図2]ラットGPR35を発現しているRBL-2H3細胞とラットGPR35を発現していないRBL-2H3細胞の脱顆粒応答を比較するデータである。

### 発明を実施するための形態

[0022] <第1実施形態>

本開示の第1実施形態は、上述した一般式(1)で表される複素環化合物又は前記複素環化合物の薬理的に許容される塩である。

[0023] 一般式(1)において、R<sup>1</sup>で表されるアリール基としてはフェニル基、ナフチル基等が挙げられ、好ましくはフェニル基である。R<sup>1</sup>で表される芳香族複素環基としては窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含む芳香族複素環基が挙げられ、好ましくはピリジル基、フラニル基、チエニル基又はピロリル基である。

[0024] R<sup>1</sup>で表されるアリール基又は芳香族複素環基が置換基を有する場合、その置換基の種類は特に制限されない。例えば、一般式(1)においてR<sup>2</sup>で表される置換基から選択することができる。

[0025] 一般式(1)において、R<sup>2</sup>又はR<sup>4</sup>で表されるアルキル基としては、炭素数(置換基を除く)が1~10のアルキル基が挙げられ、好ましくは炭素数

(置換基を除く)が1~5のアルキル基であり、より好ましくは炭素数(置換基を除く)が1~4のアルキル基であり、さらに好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基である。アルキル基は直鎖状であっても分岐していてもよい。アルキル基が置換基を有する場合の置換基としてはニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、メチルエステル基、アミノ基等が挙げられる。ハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が挙げられ、以下も同様である。

[0026] 一般式(1)において、 $R^2$ 又は $R^4$ で表されるシクロアルキル基としては、炭素数(置換基を除く)が3~10のシクロアルキル基が挙げられ、好ましくは炭素数(置換基を除く)が3~6のシクロアルキル基である。シクロアルキル基が置換基を有する場合の置換基としてはニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、メチルエステル基、アミノ基等が挙げられる。

[0027] 一般式(1)において、 $R^2$ 又は $R^4$ で表されるアルケニル基としては、炭素数(置換基を除く)が1~10のアルケニル基が挙げられ、好ましくは炭素数(置換基を除く)が1~5のアルケニル基であり、より好ましくは炭素数(置換基を除く)が1~3のアルケニル基である。アルケニル基が置換基を有する場合の置換基としてはニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、メチルエステル基、アミノ基等が挙げられる。

[0028] 一般式(1)において、 $R^2$ 又は $R^4$ で表されるアルキニル基としては、炭素数(置換基を除く)が1~10のアルキニル基が挙げられ、好ましくは炭素数(置換基を除く)が1~5のアルキニル基であり、より好ましくは炭素数(置換基を除く)が1~3のアルキニル基である。アルキニル基が置換基を有する場合の置換基としてはトリアルキルシリル基(アルキル基は前記アルキル基と同義である)等が挙げられる。

[0029] 一般式(1)において、 $R^2$ 又は $R^4$ で表される脂環式複素環基としては、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含む脂環式複素環基が挙げられ、好ましくは窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含む炭素数(置換基を除く)が2~

6の脂環式複素環基である。脂環式複素環基が置換基を有する場合の置換基としては、アルキル基（アルキル基は前記アルキル基と同義である）、アルコキシ基（アルコキシ基中のアルキル基は前記アルキル基と同義である）、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、メチルエステル基、アミノ基等が挙げられる。

[0030] 一般式(1)において、 $R^2$ 又は $R^4$ で表されるアリール基としてはフェニル基及びナフチル基が挙げられ、好ましくはフェニル基である。アリール基が置換基を有する場合の置換基としては、アルキル基（アルキル基は前記アルキル基と同義である）、アルコキシ基（アルコキシ基中のアルキル基は前記アルキル基と同義である）、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、メチルエステル基、アミノ基等が挙げられる。

[0031] 一般式(1)において、 $R^2$ 又は $R^4$ で表されるアラルキル基としては、炭素数（置換基を除く）が1～6のアルキル基の炭素原子のひとつが上述したアリール基で置換したアラルキル基が挙げられる。アラルキル基が置換基を有する場合の置換基としては、アルキル基（アルキル基は前記アルキル基と同義である）、アルコキシ基（アルコキシ基中のアルキル基は前記アルキル基と同義である）、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、メチルエステル基、アミノ基等が挙げられる。

[0032] 一般式(1)において、 $R^2$ 又は $R^4$ で表される芳香族複素環基としては、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含む芳香族複素環基が挙げられ、好ましくは窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含む炭素数（置換基を除く）が2～9の芳香族複素環基である。芳香族複素環基が置換基を有する場合の置換基としては、アルキル基（アルキル基は前記アルキル基と同義である）、アルコキシ基（アルコキシ基中のアルキル基は前記アルキル基と同義である）、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、メチルエステル基、アミノ基等が挙げられる。

[0033] 一般式(1)において、 $R^2$ 又は $R^4$ で表される芳香族複素環アルキル基としては、炭素数（置換基を除く）が1～6のアルキル基の炭素原子のひとつ

が上述した芳香族複素環で置換した芳香族複素環アルキル基が挙げられる。芳香族複素環アルキル基が置換基を有する場合の置換基としては、アルキル基（アルキル基は前記アルキル基と同義である）、アルコキシ基（アルコキシ基中のアルキル基は前記アルキル基と同義である）、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、メチルエステル基、アミノ基等が挙げられる。

[0034] 一般式(1)において、 $R^1$ が置換基を有するアリール基又は芳香族複素環基である場合、その置換基の数は特に制限されないが、1個～3個であってもよく、1個又は2個であってもよく、1個であってもよい。

[0035]  $R^1$ が置換基を有するアリール基又は芳香族複素環基である場合、 $R^1$ は置換基として置換もしくは非置換アルキル基、 $COOR$ （ $R$ は水素原子又は置換もしくは非置換アルキル基）、 $OCH_2COOR$ （ $R$ は水素原子又は置換もしくは非置換アルキル基）、 $OR$ （ $R$ は水素原子、置換もしくは非置換アルキル基）、 $NRR$ （ $R$ はそれぞれ独立に水素原子又は置換もしくは非置換アルキル基）、 $COR$ （ $R$ は水素原子又は置換もしくは非置換アルキル基）、 $CONRR$ （ $R$ はそれぞれ独立に水素原子又は置換もしくは非置換アルキル基）、 $SO_2R$ （ $R$ は置換もしくは非置換アルキル基）、 $SO_2NRR$ （ $R$ はそれぞれ独立に水素原子又は置換もしくは非置換アルキル基）、 $SR$ （ $R$ は水素原子又は置換もしくは非置換アルキル基）、ニトロ基、シアノ基又はハロゲン原子を有することが好ましい。さらに、 $R^1$ は置換基として置換もしくは非置換アルキル基、 $COOR$ （ $R$ は水素原子又は置換もしくは非置換アルキル基）、 $OCH_2COOR$ （ $R$ は水素原子又は置換もしくは非置換アルキル基）、 $OR$ （ $R$ は水素原子、置換もしくは非置換アルキル基）、ニトロ基、シアノ基又はハロゲン原子を有することがより好ましい。

[0036] 一般式(1)において、 $R^2$ の数は1個又は2個であることが好ましく、1個であることがさらに好ましい。

$R^2$ は $NR^5R^6$ 又は $NR^7COR^8$ であることが好ましく、 $NH_2$ 又は $NHCOR^8$ であることがより好ましく、 $NH_2$ 又は $NHCOAr$ （ $Ar$ は置換もし

くは非置換アリール基)であることがさらに好ましい。

A<sub>r</sub>としてはフェニル基及びナフチル基が挙げられ、好ましくはフェニル基である。アリール基が置換基を有する場合の置換基としては、アルキル基(アルキル基は前記アルキル基と同義である)、アルコキシ基(アルコキシ基中のアルキル基は前記アルキル基と同義である)、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アミノ基等が挙げられる。中でもアルコキシ基およびハロゲン原子が好ましく、メトキシ基およびクロロ基がより好ましい。

R<sup>2</sup>がNHCOA<sub>r</sub>であり、A<sub>r</sub>が置換基を有するアリール基である場合、A<sub>r</sub>はパラ位に置換基を有することが好ましい。

[0037] R<sup>3</sup>はCOOR(Rは水素原子又は置換もしくは非置換アルキル基)であることが好ましく、COOHであることがより好ましい。

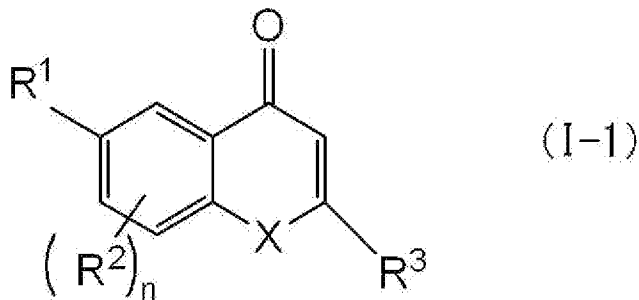
[0038] ある実施形態では、一般式(1)で表される複素環化合物は、XがOであり、R<sup>1</sup>が置換又は非置換アリール基であり、R<sup>2</sup>がNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>又はNR<sup>7</sup>COR<sup>8</sup>である複素環化合物であってもよい。

上記複素環化合物は、さらにR<sup>1</sup>が置換基を有しないか、置換もしくは非置換アルキル基、COOR(Rは水素原子又は置換もしくは非置換アルキル基)、OCH<sub>2</sub>COOR(Rは水素原子又は置換もしくは非置換アルキル基)、OR(Rは水素原子、置換もしくは非置換アルキル基)、NRR(Rはそれぞれ独立に水素原子又は置換もしくは非置換アルキル基)、COR(Rは水素原子又は置換もしくは非置換アルキル基)、CONRR(Rはそれぞれ独立に水素原子又は置換もしくは非置換アルキル基)、SO<sub>2</sub>R(Rは置換もしくは非置換アルキル基)、SO<sub>2</sub>NRR(Rはそれぞれ独立に水素原子又は置換もしくは非置換アルキル基)、SR(Rは水素原子又は置換もしくは非置換アルキル基)、ニトロ基、シアノ基又はハロゲン原子を置換基として有するアリール基又は芳香族複素環基であり、R<sup>2</sup>がNHCOA<sub>r</sub>(A<sub>r</sub>は置換もしくは非置換アリール基)であり、R<sup>3</sup>がCOOR(Rは水素原子又は置換もしくは非置換アルキル基)であり、nが1である複素環化合物であってもよ

い。

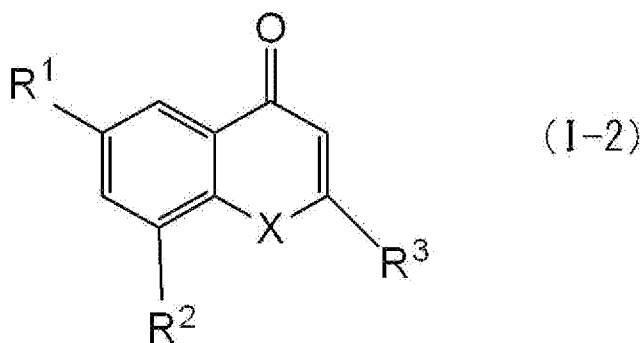
[0039] ある実施形態では、一般式(1)で表される複素環化合物は、下記一般式(1-1)で表される複素環化合物であってもよい。一般式(1-1)におけるX、 $R^1 \sim R^3$ 及びnの定義は一般式(1)と同様であり、好ましい例も同様である。

[0040] [化8]



[0041] ある実施形態では、一般式(1)で表される複素環化合物は、下記一般式(1-1)で表される複素環化合物であってもよい。一般式(1-2)におけるX及び $R^1 \sim R^3$ の定義は一般式(1)と同様であり、好ましい例も同様である。

[0042] [化9]



[0043] 一般式(1)で表される複素環化合物に位置異性体、幾何異性体、光学異性体又は互変異性体が存在する場合、これらのいずれも又はこれらの混合物も一般式(1)で表される複素環化合物に包含される。

一般式(1)で表される複素環化合物の薬理的に許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明に包含される。



[0044] 一般式(1)で表される複素環化合物の薬理的に許容される塩としては、薬理的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等が挙げられる。酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩などが挙げられる。金属塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩などが挙げられる。アンモニウム塩としては、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩が挙げられる。有機アミン付加塩としては、モルホリン、ピペリジン等の付加塩が挙げられる。アミノ酸付加塩としては、リジン、グリシン、フェニルアラニン等の付加塩が挙げられる。

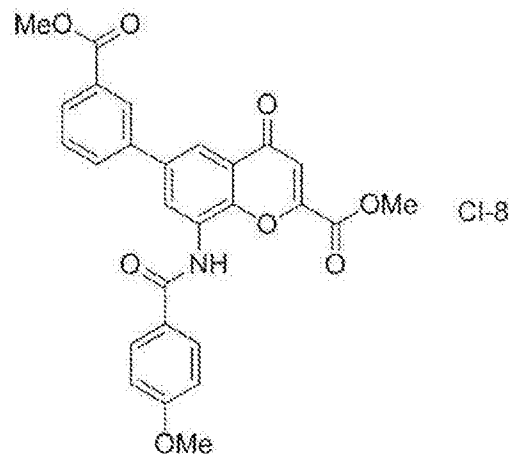
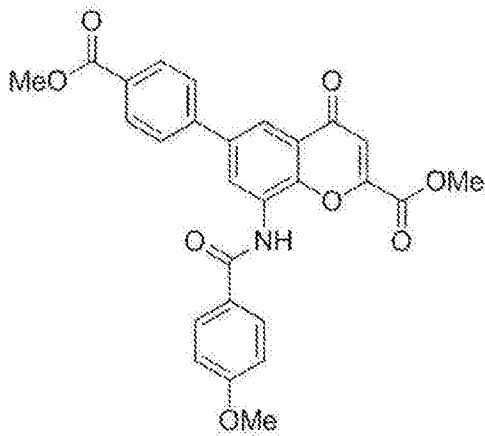
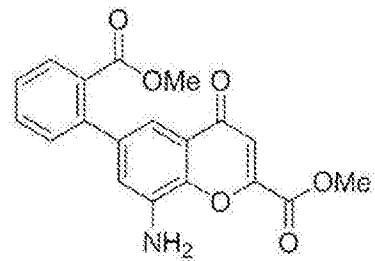
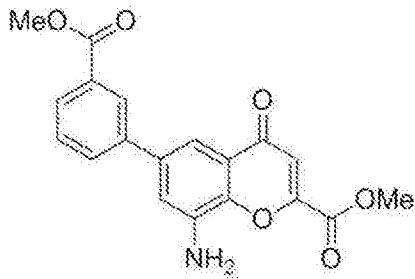
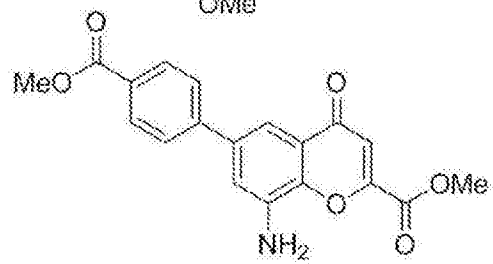
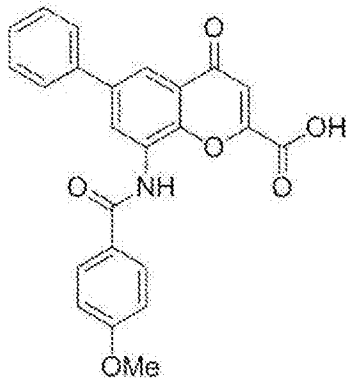
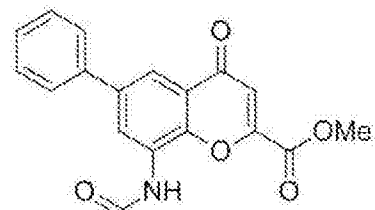
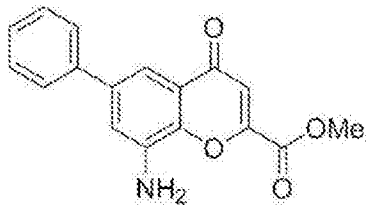
[0045] 一般式(1)で表される複素環化合物の塩を取得したいとき、当該複素環化合物が塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよく、遊離の形で得られる場合には、当該複素環化合物を適当な有機溶媒に溶解もしくは懸濁させ、酸又は塩基を加えて通常の方法により塩を形成させればよい。

[0046] 一般式(1)で表される複素環化合物は、GPR35の作動薬としての活性を示すものであってもよい。ある実施形態では、一般式(1)で表される複素環化合物は、ヒトのGPR35と、ヒト以外の動物のGPR35の少なくとも一方に対する活性を有するものであってもよく、ヒトのGPR35と、ヒト以外の動物のGPR35の両方に対する活性を有するものであってもよい。ヒト以外の動物としてはマウス、ラット等のげっ歯類が挙げられるが、これらに限定されない。

[0047] 以下に一般式(1)で表される複素環化合物であってXがOである化合物の具体例(C1-1~C1-127)の構造を示すが、一般式(1)で表される複素環化合物はこれらに制限されるものではない。

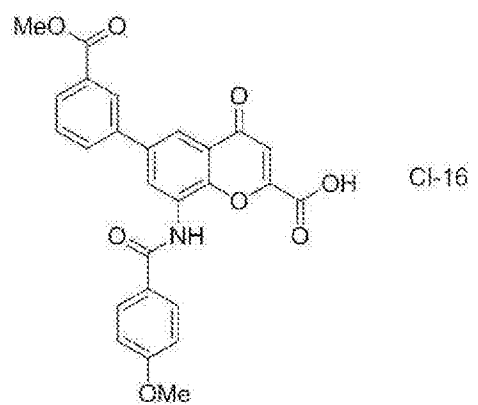
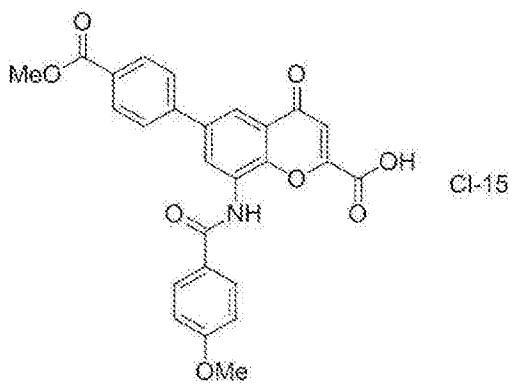
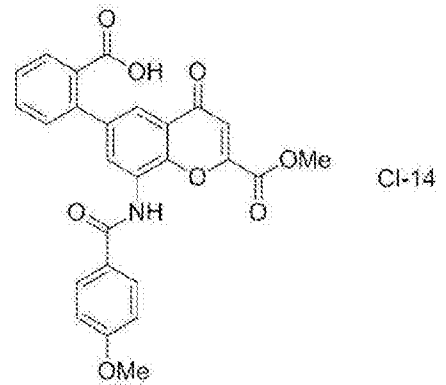
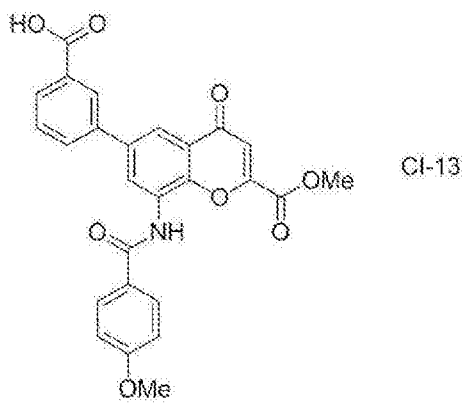
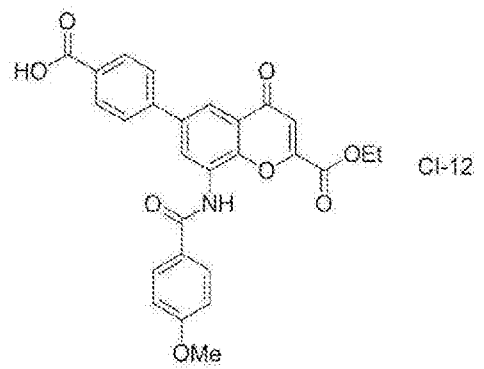
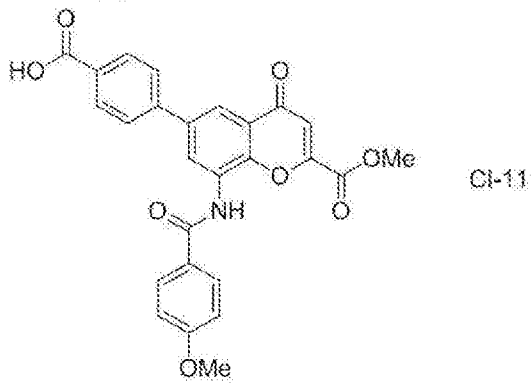
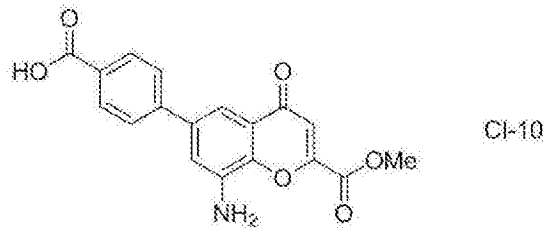
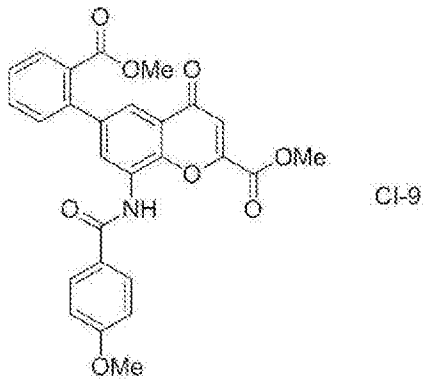
[0048]

[化10]



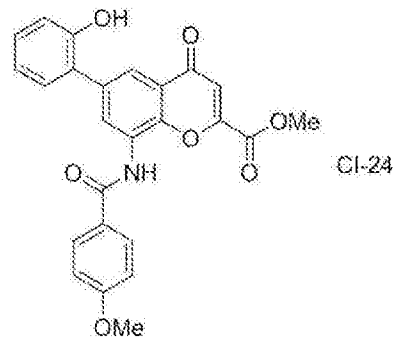
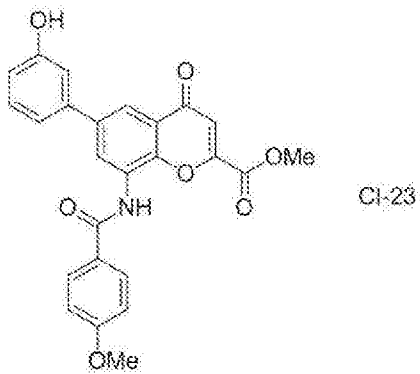
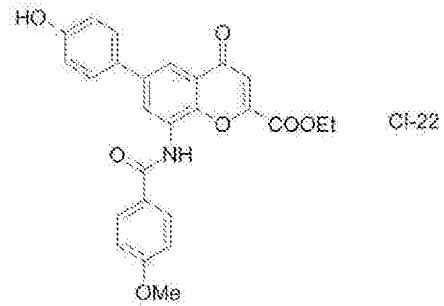
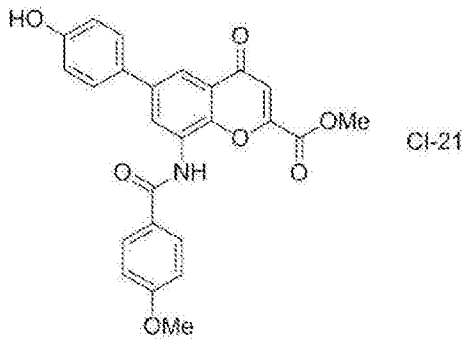
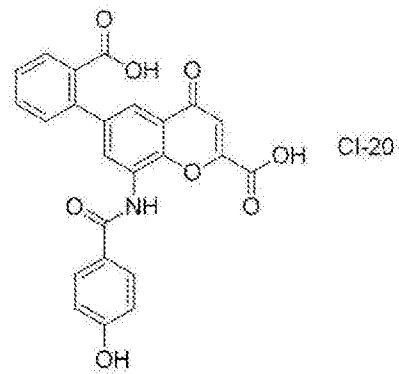
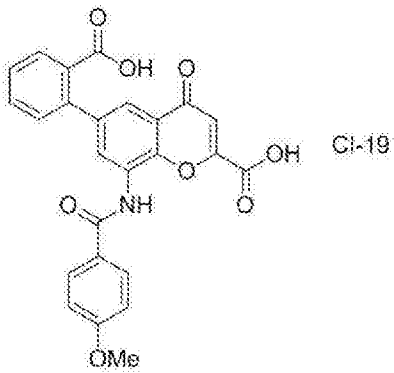
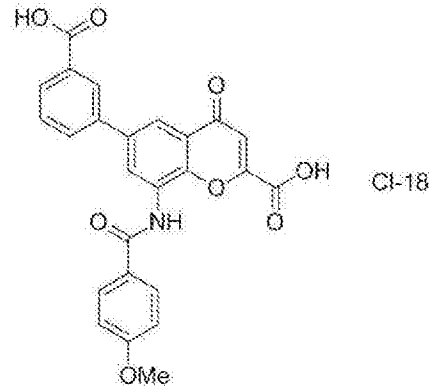
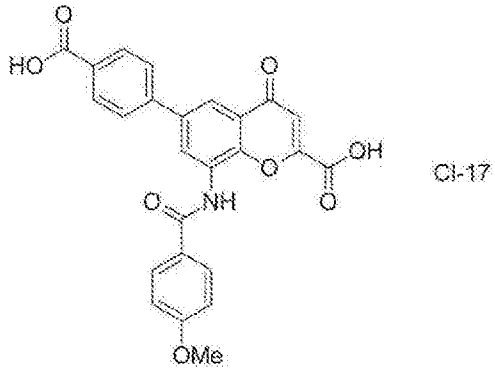
[0049]

[化11]



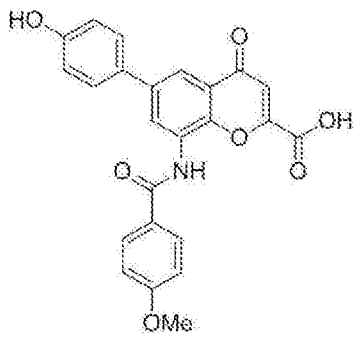
[0050]

[化12]

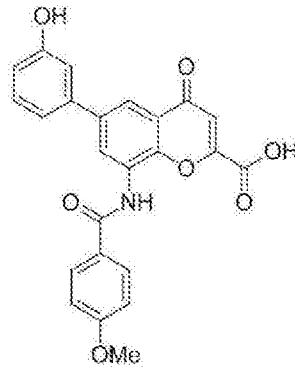


[0051]

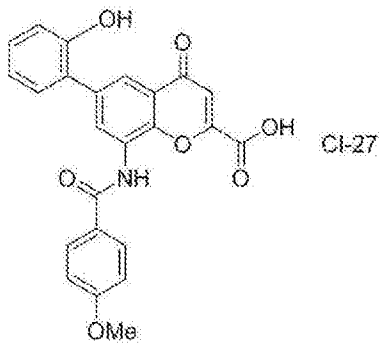
[化13]



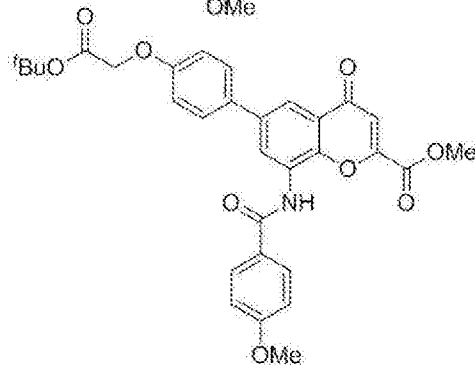
Cl-25



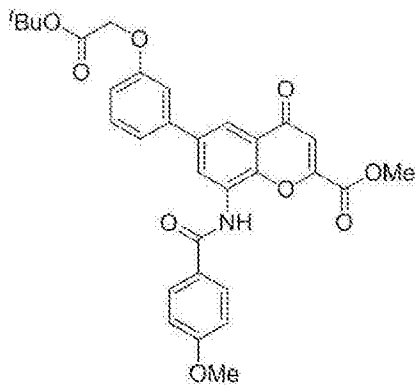
Cl-26



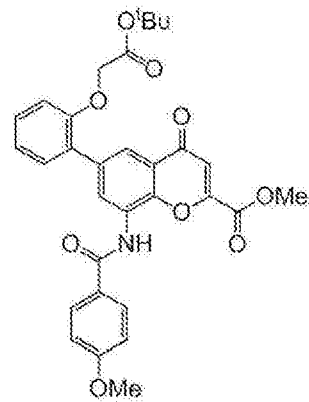
Cl-27



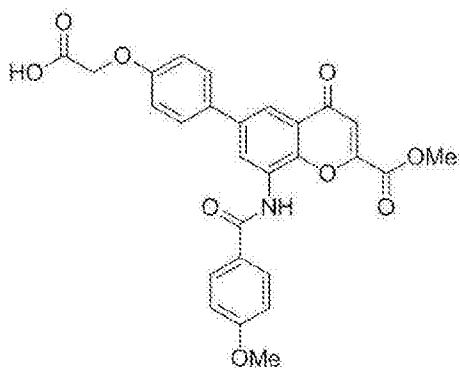
Cl-28



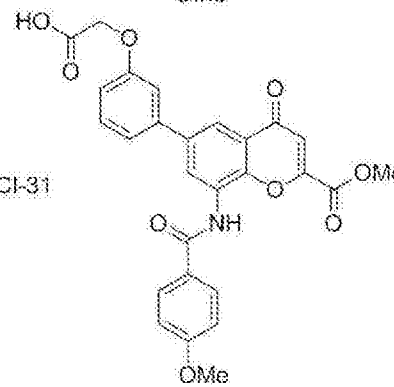
Cl-29



Cl-30



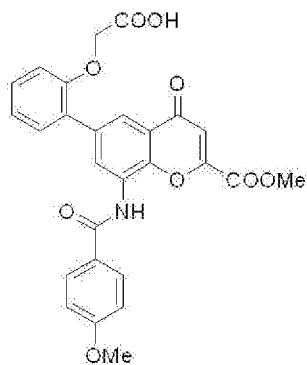
Cl-31



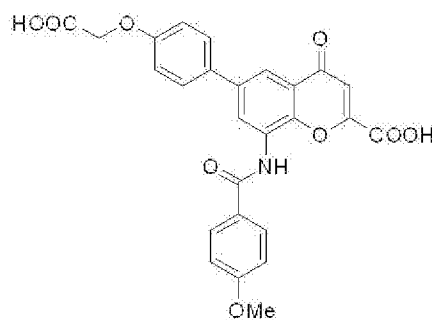
Cl-32

[0052]

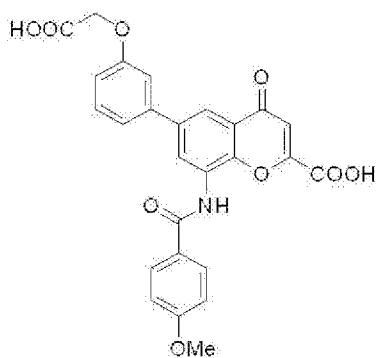
[化14]



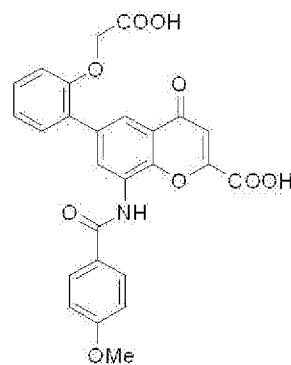
CI-33



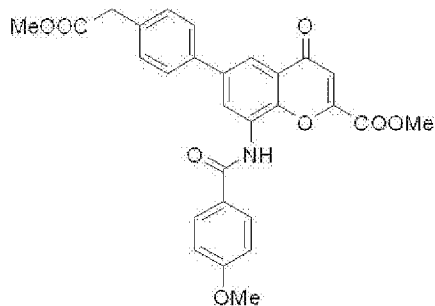
CI-34



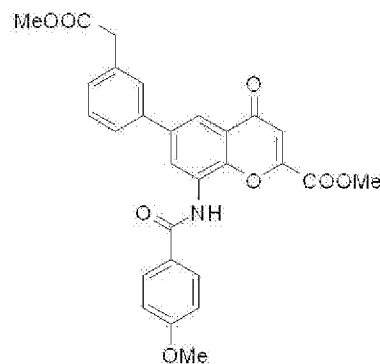
CI-35



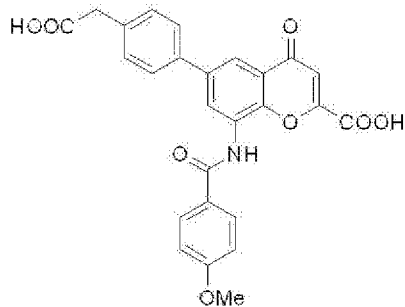
CI-36



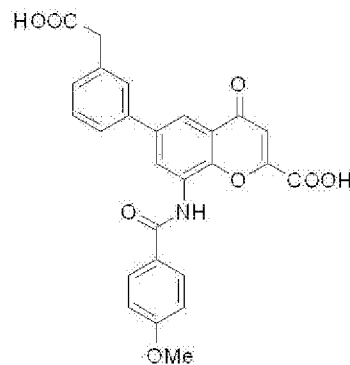
CI-37



CI-38



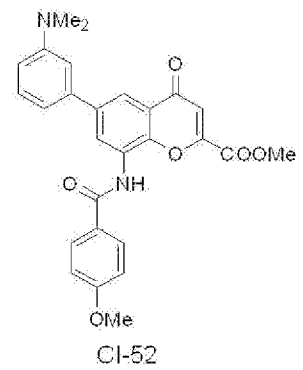
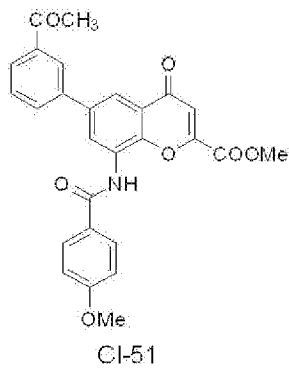
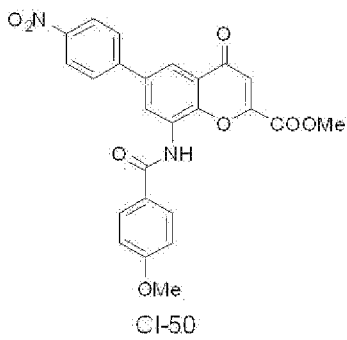
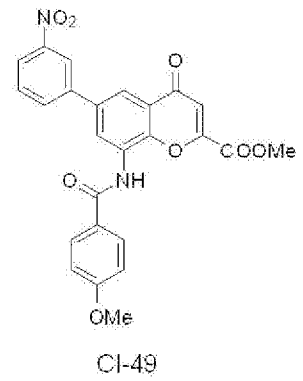
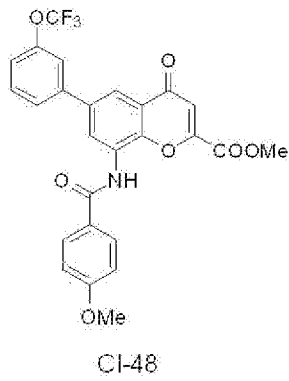
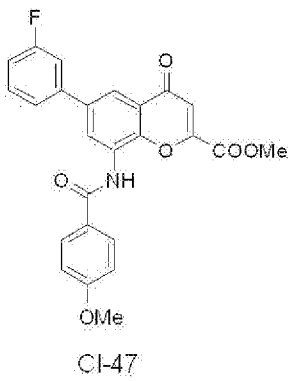
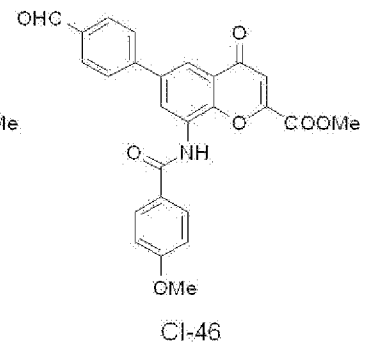
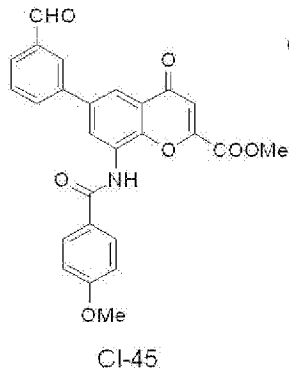
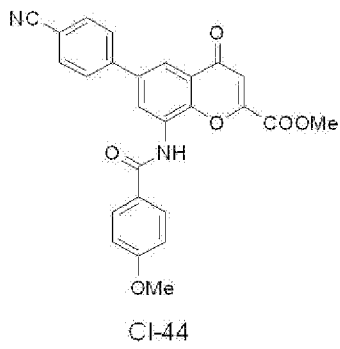
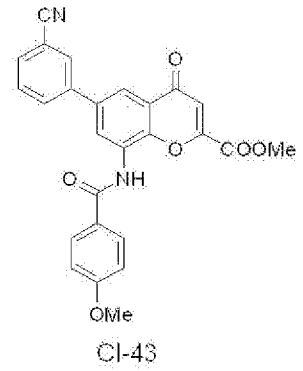
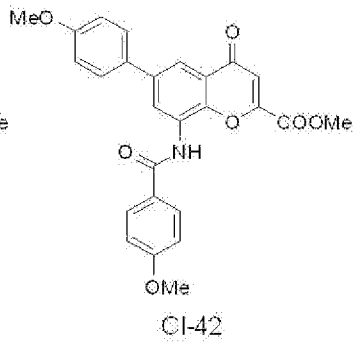
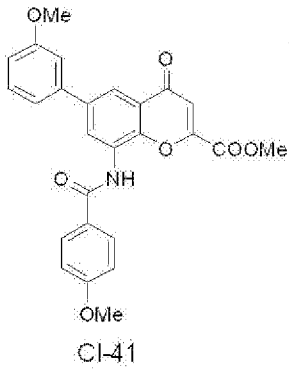
CI-39



CI-40

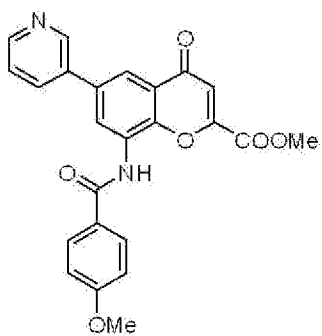
[0053]

[化15]

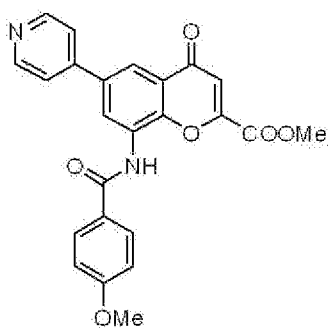


[0054]

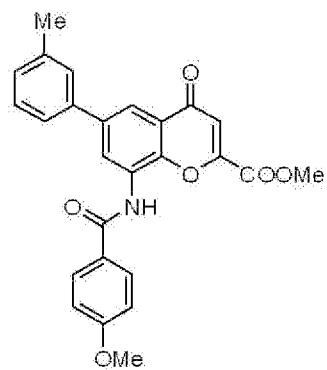
[化16]



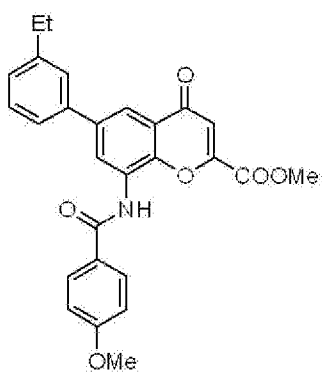
CI-53



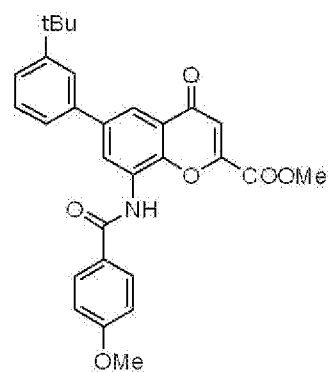
CI-54



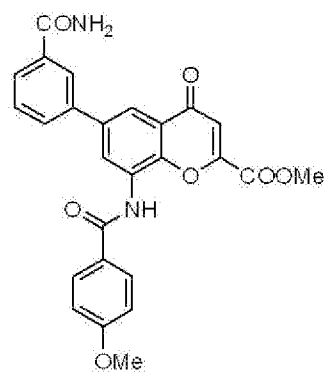
CI-55



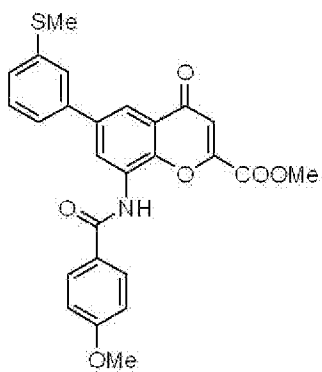
CI-56



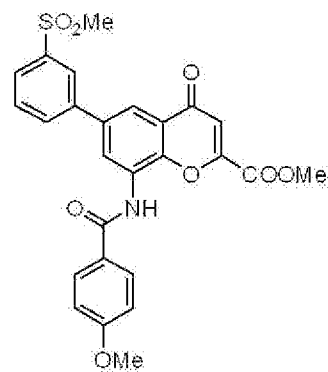
CI-57



CI-58



CI-59

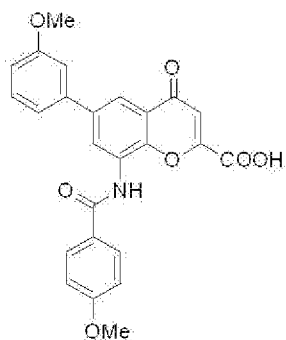


CI-60

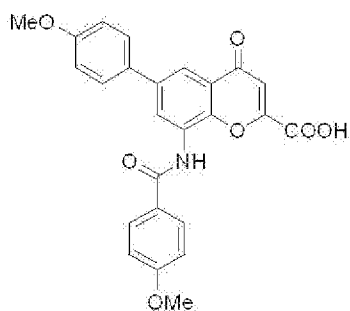
[0055]



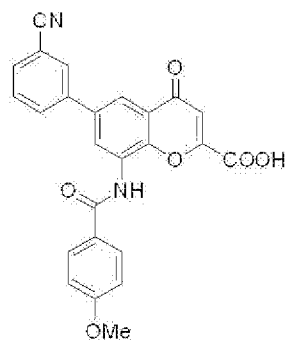
[化17]



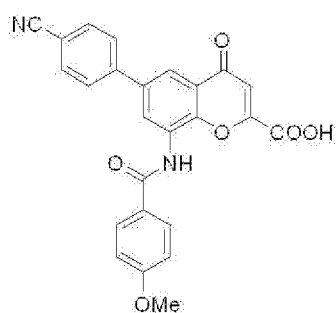
CI-61



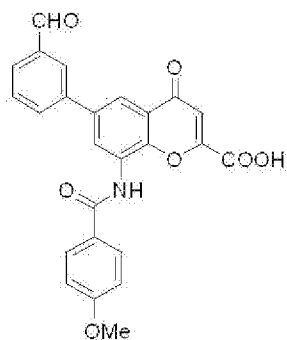
CI-62



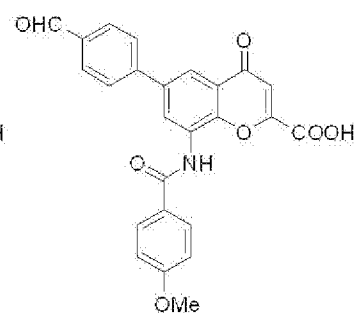
CI-63



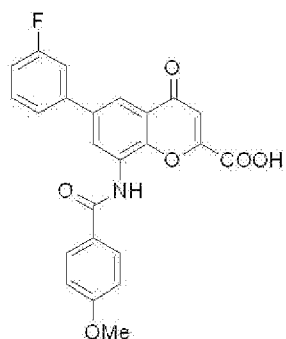
CI-64



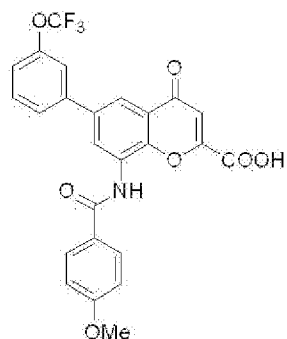
CI-65



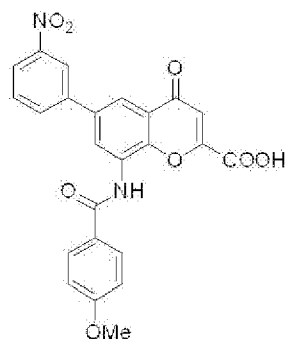
CI-66



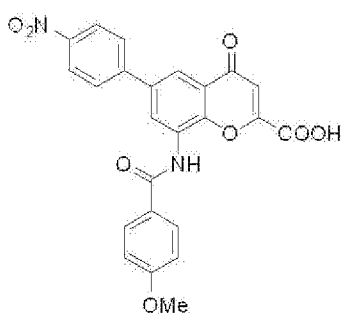
CI-67



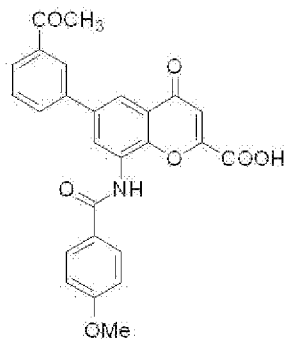
CI-68



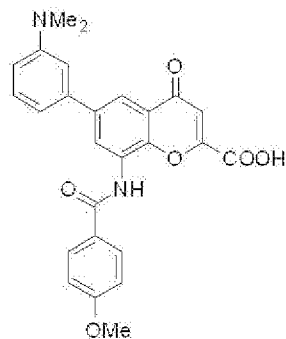
CI-69



CI-70



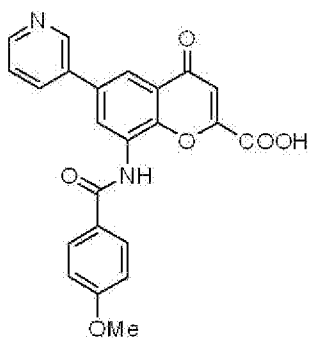
CI-71



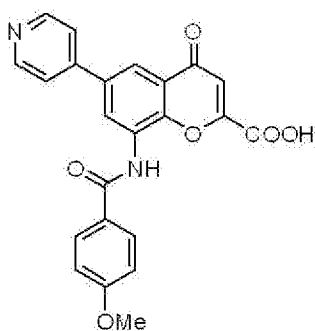
CI-72

[0056]

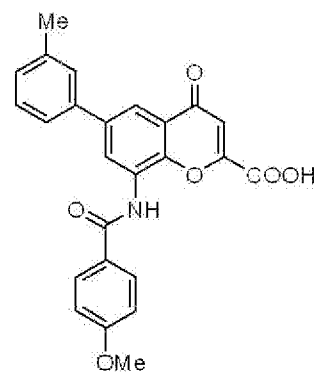
[化18]



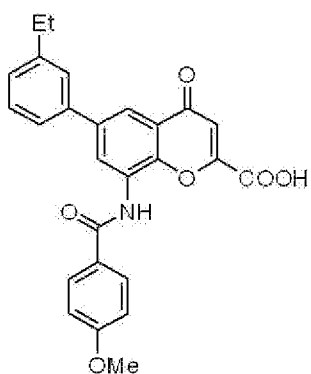
CI-73



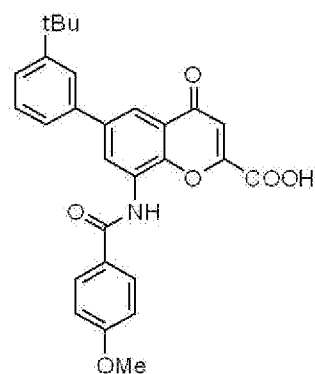
CI-74



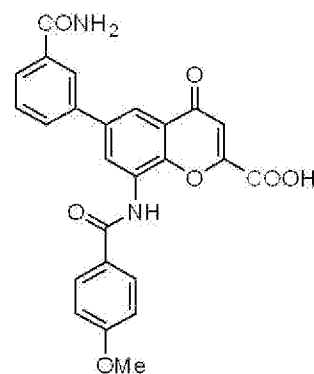
CI-75



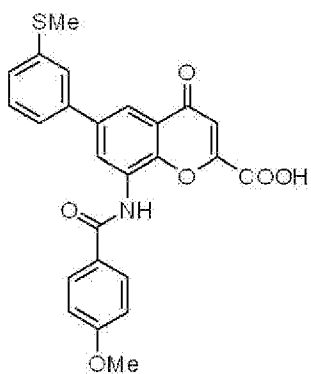
CI-76



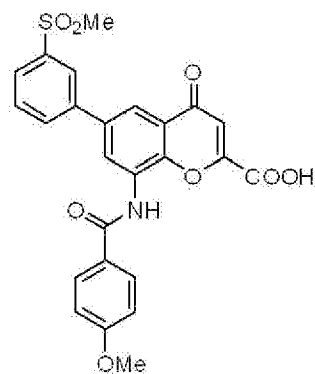
CI-77



CI-78



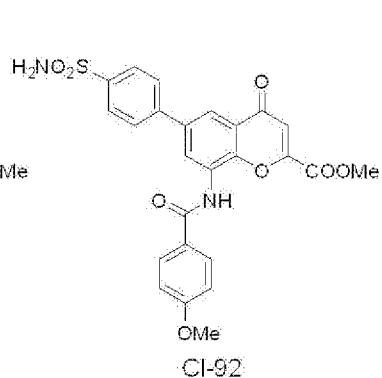
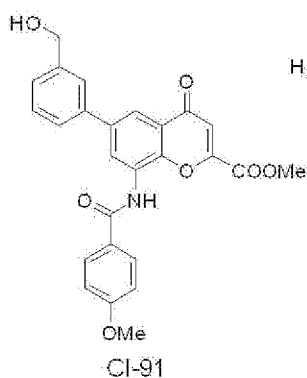
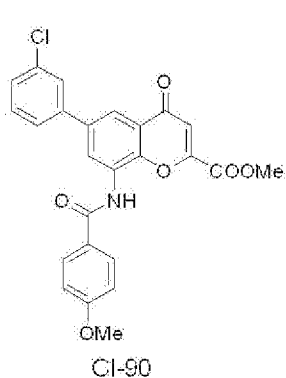
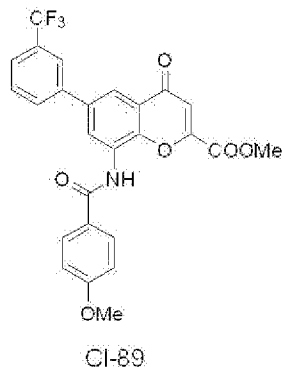
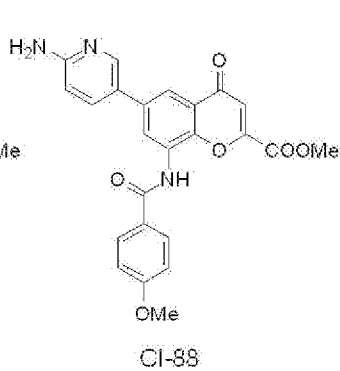
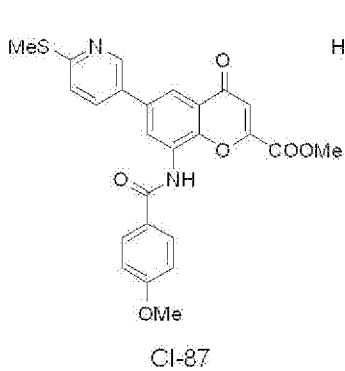
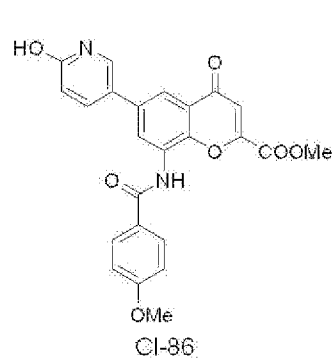
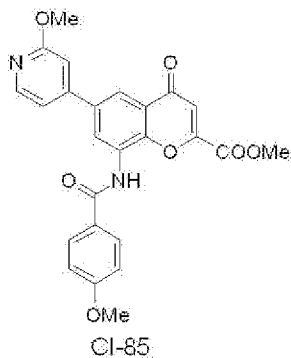
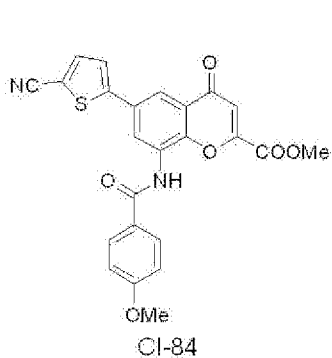
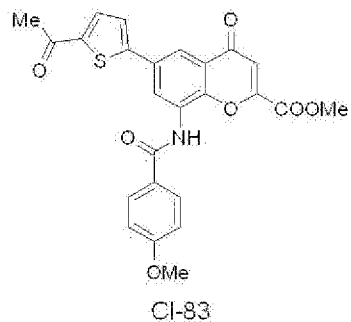
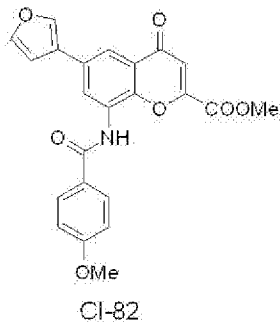
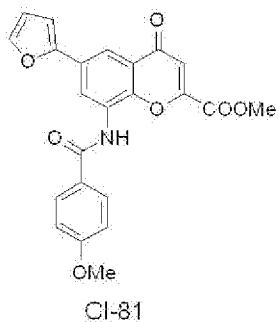
CI-79



CI-80

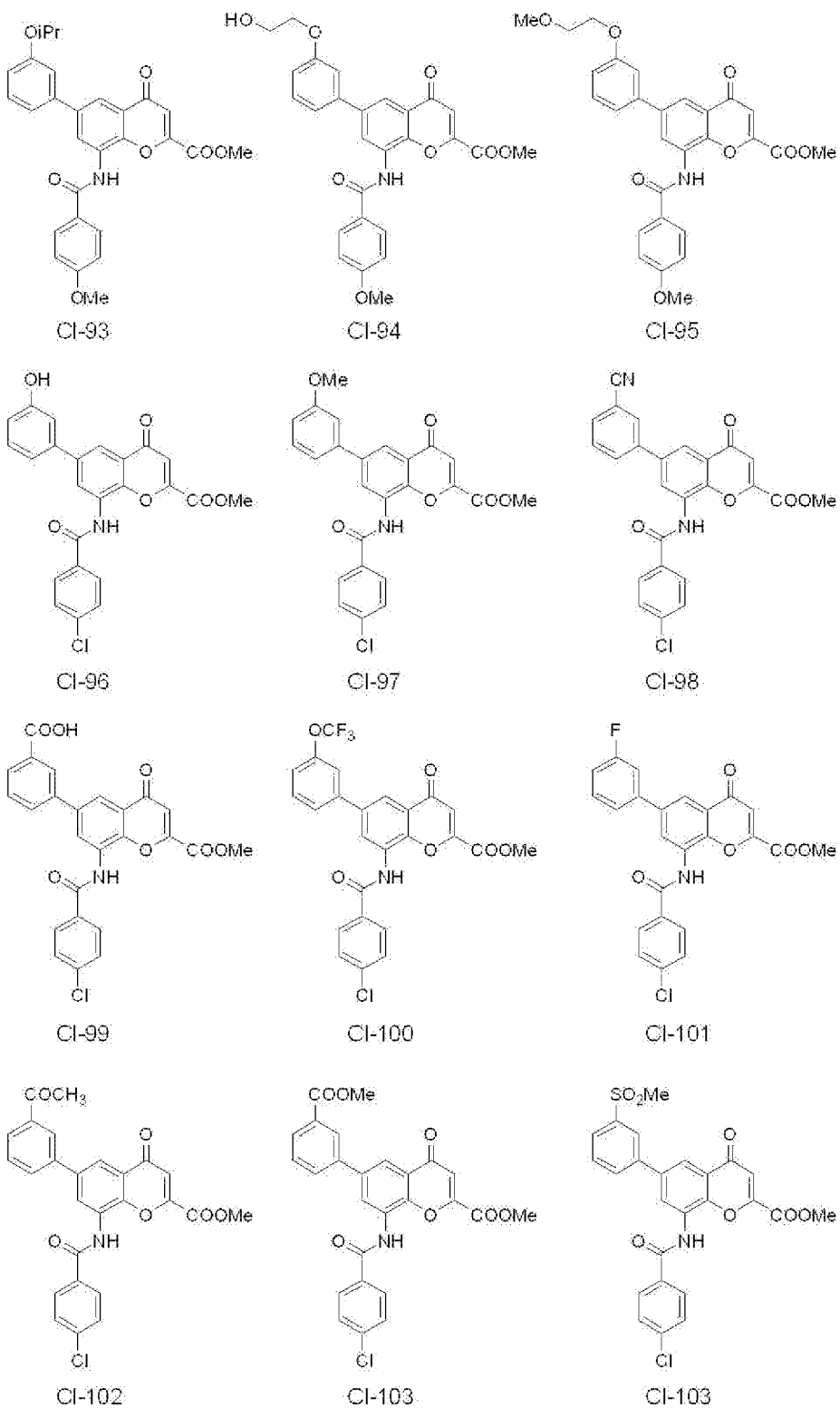
[0057]

[化19]



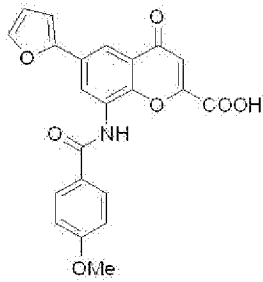
[0058]

[化20]

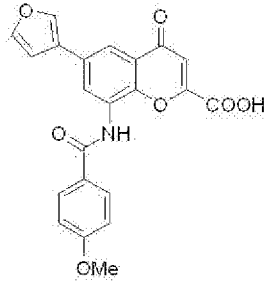


[0059]

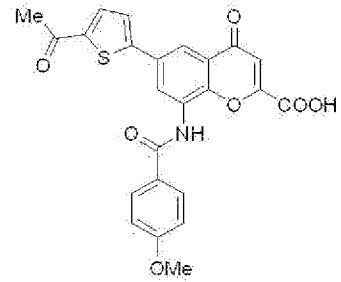
[化21]



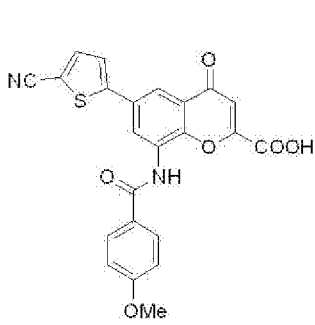
CI-104



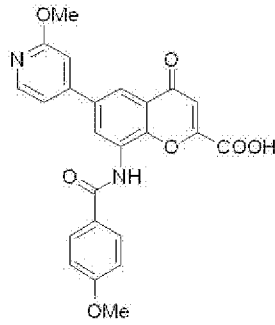
CI-105



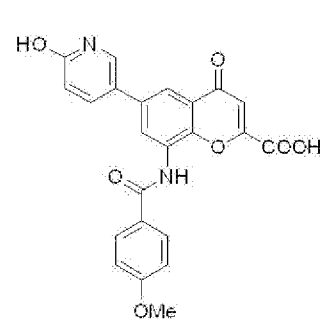
CI-106



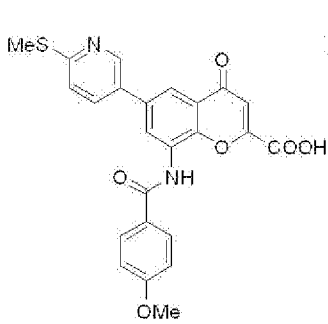
CI-107



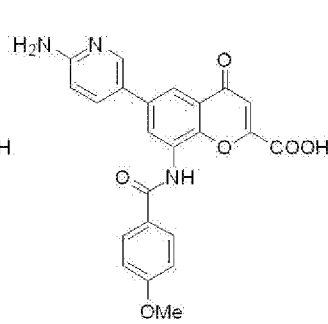
CI-108



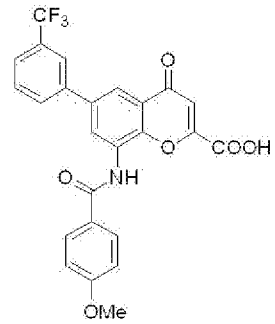
CI-109



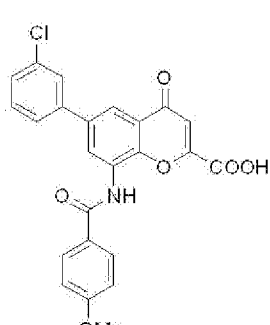
CI-110



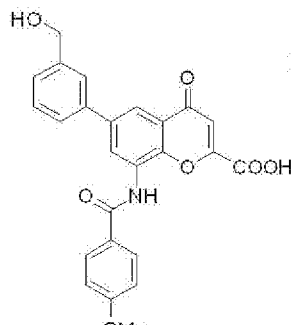
CI-111



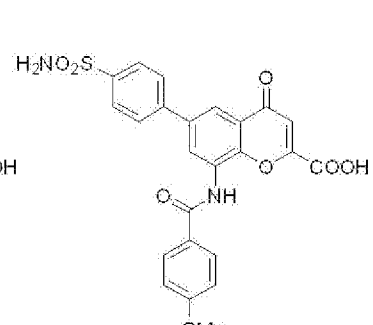
CI-112



CI-113



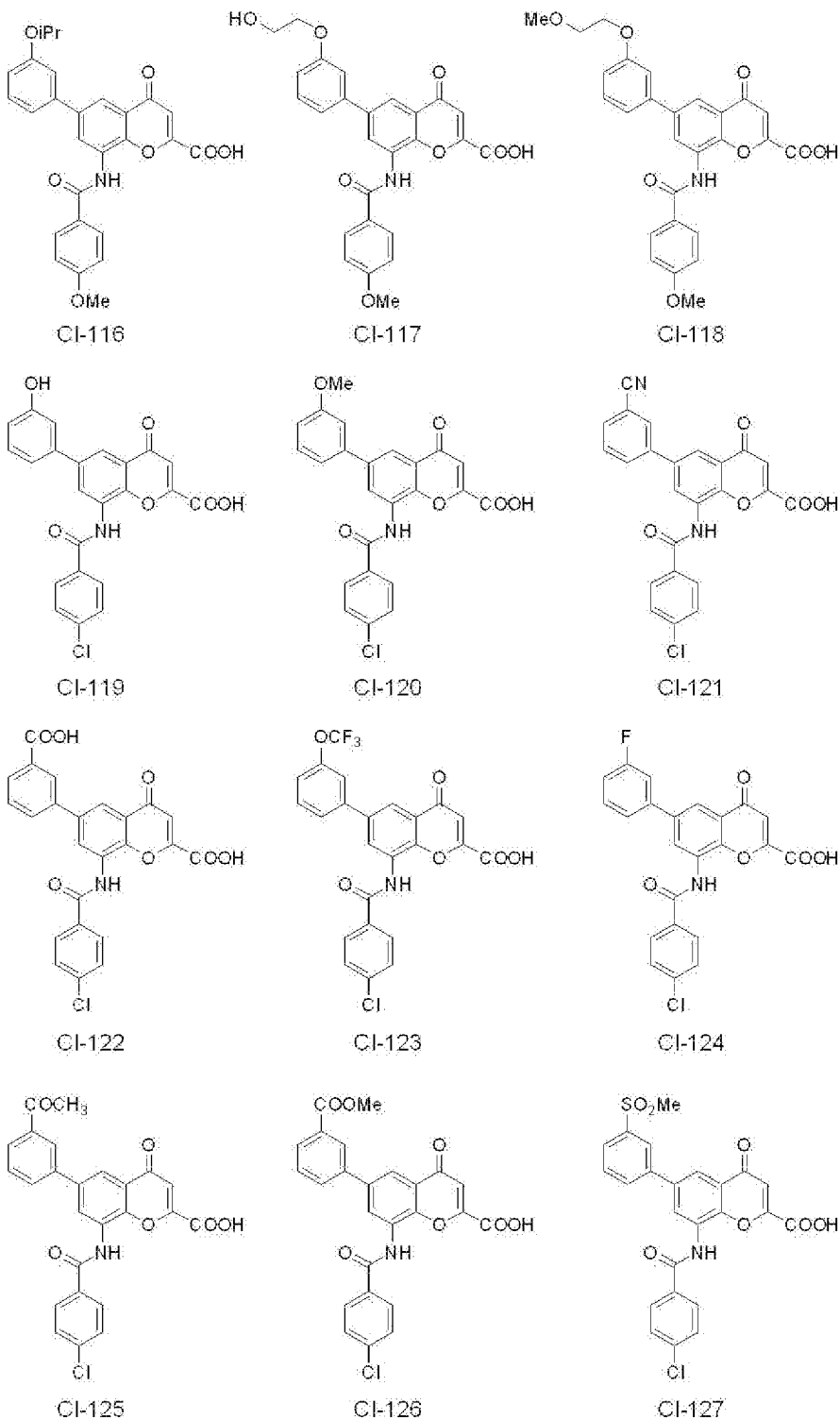
CI-114



CI-115

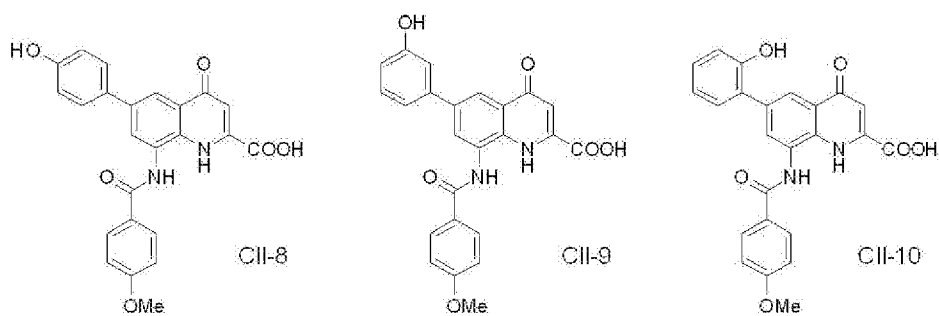
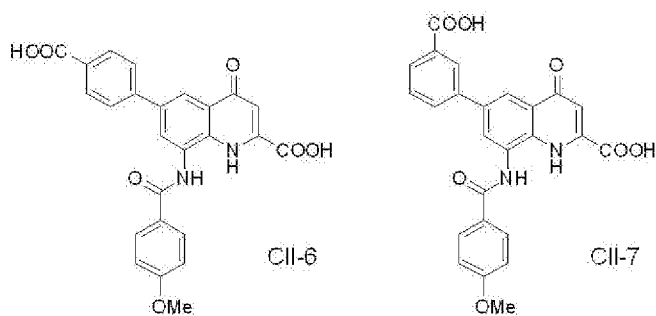
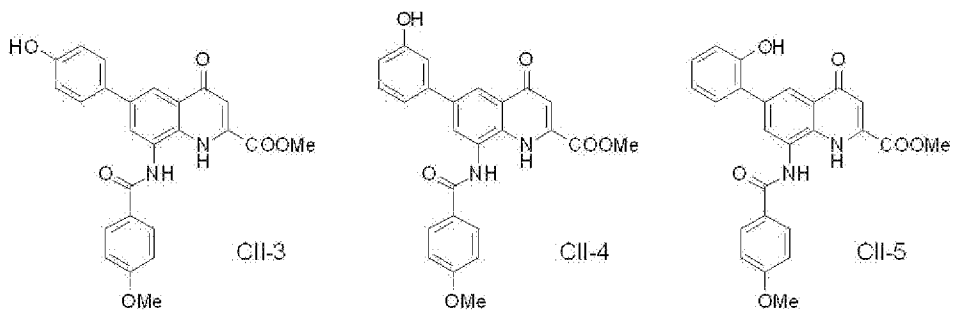
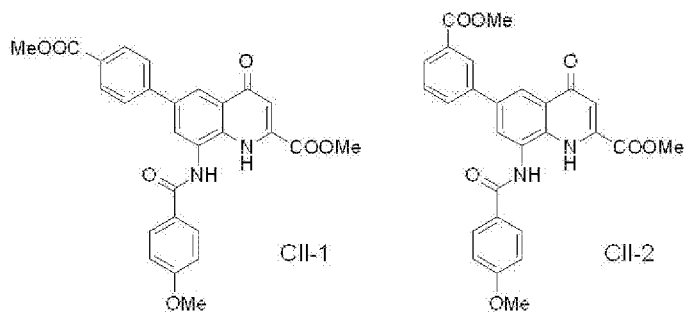
[0060]

## [化22]



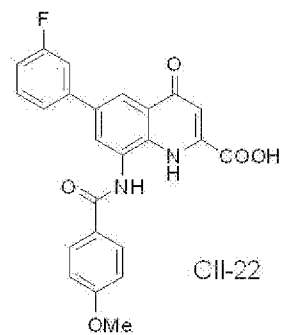
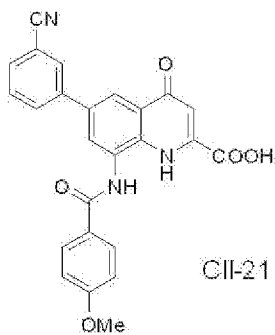
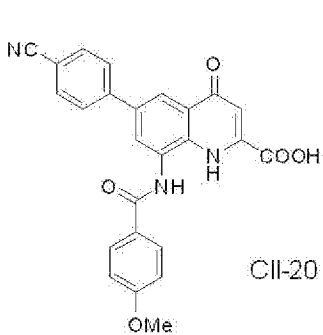
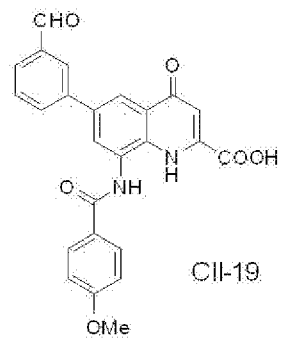
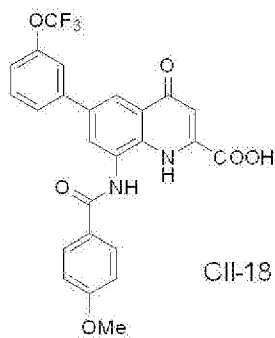
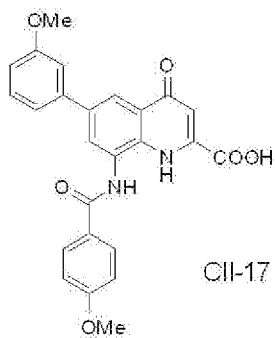
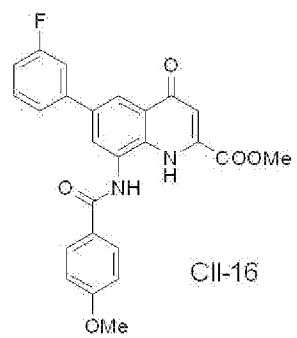
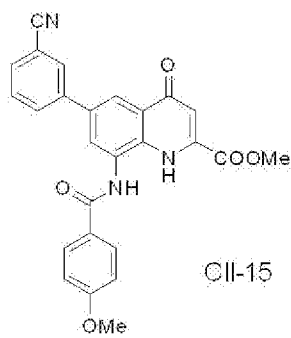
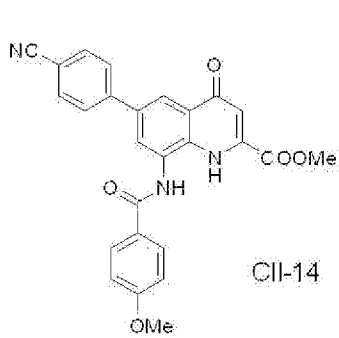
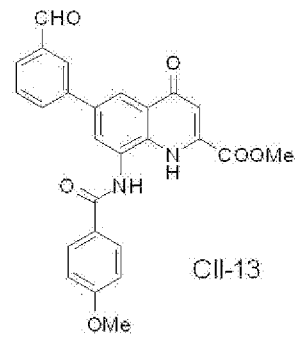
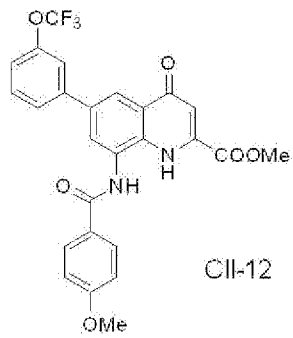
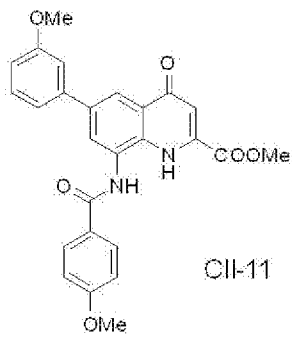
[0061] 以下に一般式(1)で表される複素環化合物であってXがNHである化合物の具体例(CI-11~CI-22)の構造を示すが、一般式(1)で表される複素環化合物はこれらに制限されるものではない。

[0062] [化23]



[0063]

[化24]



[0064] <第2実施形態>



本開示の第2実施形態は、上述した一般式(1)で表される複素環化合物又は前記複素環化合物の薬理的に許容される塩である、GPR35作動薬である。

[0065] GPR35作動薬を医薬品のように実用化にあたって動物試験を行う必要のある目的に用いる場合は、GPR35作動薬はヒトのGPR35とヒト以外の動物(例えば、マウス、ラット等のげっ歯類)のGPR35の両方に対して活性を示すことが好ましい。

[0066] GPR35作動薬の用途は特に制限されず、GPR35が関与するあらゆる症状及び疾患の治療が対象となる。

GPR35が関与する症状及び疾患としては、アレルギー疾患、炎症性腸疾患、糖尿病、動脈硬化等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

[0067] GPR35作動薬は、抗アレルギー剤として用いられるものであってもよい。

GPR35は、活性化によりiNKT細胞からのIL-4の分泌を抑制することが知られている。このため、GPR35作動薬をGPR35に適用すると、Th0細胞からTh2細胞への分化誘導が抑制されると考えられる。その結果、Th2細胞から放出されるケミカルメディエーターが受容体に結合して引き起こされるアレルギー反応を抑制する効果が期待できる。GPR35作動薬を用いた抗アレルギー剤は、Th2細胞から放出されるケミカルメディエーターと受容体との結合を標的とする既存の抗アレルギー剤に比べてより根本的な症状の緩和や解消を実現する手段として有用であると考えられる。

[0068] GPR35作動薬は、医薬品に限らずサプリメント、食品、飲料等の形態で用いるものであってもよく、研究等の医療行為以外の目的に用いるものであってもよい。

[0069] GPR35作動薬は、そのまま単独で投与することも可能であるが、通常各種の医薬製剤として提供するのが好ましい。また、それら医薬製剤は、動

物及び人に使用されるものである。

投与経路としては、治療に際し最も効果的なものを使用するのが好ましく、経口、又は例えば腸内、口腔内、皮下、筋肉内、静脈内等の非経口をあげることができる。

投与形態としては、カプセル剤、錠剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、乳剤、座剤、注射剤等がある。

G P R 3 5 作動薬の有効用量及び投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質、重篤度等により異なるが、通常、投与量は、1日当たり0.01～1000mg/人、好ましくは5～500mg/人であり、投与回数は、1日1回又は分割して投与するのが好ましい。

[0070] <第3実施形態>

本開示の第3実施形態は、第1実施形態の複素環化合物もしくは前記複素環化合物の薬理的に許容される塩、又は第2実施形態のG P R 3 5 作動薬を有効成分として含む医薬組成物である。

[0071] 医薬組成物が上記有効成分以外の成分を含む場合、当該成分としては、薬剤の調製に一般に用いられる媒質及び製剤用添加物が挙げられる。媒質としては、固体媒質（例えば、ゼラチン、乳糖）及び液体媒質（例えば、アルコール、水、生理食塩水）が挙げられる。製剤用添加物としては、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、界面活性剤、緩衝剤、溶解補助剤、安定化剤、等張化剤などが挙げられる。これらの成分の配合量は、第1実施形態の複素環化合物もしくは前記複素環化合物の薬理的に許容される塩、又は第2実施形態のG P R 3 5 作動薬が有効成分として作用しうるのであれば特に制限されない。

[0072] 医薬組成物の形態は特に制限されず、用途に応じて選択できる。例えば、錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、懸濁剤、シロップ、乳剤、リモナーデ剤等の経口投与に適した形態、座剤、注射剤等の非経口投与に適した形態などが挙げられる。

[0073] 経口投与に適した形態の製剤、例えば乳剤、シロップ剤等の液体調製物は

、水、ショ糖、ソルビット、果糖等の糖類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール等のグリコール類、ゴマ油、オリーブ油、大豆油等の油類、*p*-ヒドロキシ安息香酸エステル類等の防腐剤、ストロベリーフレーバー、ペパーミントフレーバー等のフレーバー類等を使用して製造できる。また、カプセル剤、錠剤、散剤、顆粒剤等は、乳糖、ブドウ糖、ショ糖、マンニット等の賦形剤、澱粉、アルギン酸ソーダ等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン等の結合剤、脂肪酸エステル等の界面活性剤、グリセリン等の可塑剤などを用いて製造できる。

非経口投与に適した形態の製剤は、好ましくは受容者の血液と等張である活性化化合物を含む滅菌水性製剤からなる。例えば注射剤の場合、塩溶液、ブドウ糖溶液又は塩水とブドウ糖溶液の混合物からなる担体等を用いて注射用の溶液を調製する。

局所製剤は、活性化化合物を、1種もしくはそれ以上の媒質、例えば鉱油、石油、多価アルコール等又は局所医薬製剤に使用される他の基剤中に溶解又は懸濁させて調製する。

腸内投与のための製剤は、通常の担体、例えばカカオ脂、水素化脂肪、水素化脂肪カルボン酸等を用いて調製し、座剤として提供される。

また、これら非経口剤においても、経口剤で例示したグリコール類、油類、フレーバー類、防腐剤（抗酸化剤を含む）、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑剤等から選択される1種もしくはそれ以上の補助成分を添加することもできる。

#### [0074] <第4実施形態>

本開示の第4実施形態は、第1実施形態の複素環化合物もしくは前記複素環化合物の薬理的に許容される塩、又は第2実施形態のGPR35作動薬をGPR35に接触させる工程を含む、GPR35活性化方法、又はGPR35が関与する疾患の治療方法である。

[0075] 第1実施形態の複素環化合物もしくは前記複素環化合物の薬理的に許容

される塩、又は第2実施形態のGPR35作動薬をGPR35に接触させる方法は特に制限されず、経口投与、静脈内投与、留置等の外科的処置等を挙げることができる。また、上述した第3実施形態の医薬組成物の状態でGPR35に接触させてもよい。

[0076] 第1実施形態の複素環化合物もしくは前記複素環化合物の薬理的に許容される塩、又は第2実施形態のGPR35作動薬を接触させる対象のGPR35は、ヒトのGPR35であってもヒト以外の動物（実験動物、家畜動物、愛玩動物等）のGPR35であってもよい。また、生体内のGPR35であっても生体外のGPR35であってもよい。

[0077] GPR35活性化方法は、GPR35が関与する疾患の治療を目的とするものであっても、治療以外の試験研究、検査等を目的とするものであってもよい。

[0078] GPR35活性化方法が、GPR35が関与する疾患の治療を目的とするものである場合、治療対象となるGPR35が関与する疾患としては、アレルギー疾患、炎症性腸疾患、糖尿病、動脈硬化等が挙げられるが、これらに制限されるものではない。

## 実施例

[0079] 以下、本開示の実施形態を複素環化合物の合成例及び同定データ、GPR35作動薬としての活性の評価、並びに製剤例に基づいて具体的に説明するが、本開示はこれらの制限されるものではない。

本開示の複素環化合物であって上述した複素環化合物の具体例に含まれていない化合物、又は上述した具体例のうち下記に合成例の記載がない化合物は、後述する合成例を参照して当業者の通常の技術知識の範囲内で合成することができる。

[0080] Methyl 8-amino-6-phenyl-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylate (C1-1)の合成

[0081] (1) 市販の3-bromo-6-hydroxy-5-nitroacetophenone (2.50 g, 9.61 mmol)のジメチルホルムアミド (60 mL)溶液に (COOEt)<sub>2</sub> (3.21 mL, 23.6 mmol)を加

えた後、氷冷下で<sup>t</sup>BuOK (4.32 g, 38.5 mmol)をゆっくり加え、終夜攪拌した。反応液に0.4 M 塩酸をゆっくり加え、析出した結晶を濾取、水洗、減圧乾燥した。次いでメタノール(100 mL)に溶解させ、氷冷下で濃硫酸(7.00 mL)をゆっくり加え、終夜加熱還流した。反応液を濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中にゆっくり滴下した。析出した結晶を、濾取、水洗、減圧乾燥し、methyl 6-bromo-8-nitro-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylate (2.90 g, 8.85 mmol)を得た(収率92%)。

[0082] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.57 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.46 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.20 (1H, s), 4.03 (3H, s).

[0083] (2) 上記(1)で得られたmethyl 6-bromo-8-nitro-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylate (2.60 g, 7.93 mmol)のメタノール(21.8 mL)溶液にSnCl<sub>2</sub>(6.01 g, 31.7 mmol)及び4 M 塩酸(21.8 mL)を加え、65°Cで4時間加熱攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中にゆっくり滴下し、クロロホルムを加え室温で終夜攪拌した。反応液にセライトを加え、不溶物を濾別し、クロロホルム層を単離、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒留去することでmethyl 8-amino-6-bromo-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylate (1.67 g, 5.61 mmol)を得た(収率71%)。

[0084] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.63 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.16 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.09 (1H, s), 4.41 (2H, br), 4.02 (3H, s). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.22 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.20 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.92 (1H, s), 5.92 (2H, brs), 3.94 (3H, s). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 177.30, 160.76, 151.13, 143.50, 138.18, 125.73, 120.63, 119.82, 116.00, 114.73, 53.60.

[0085] (3) 上記(2)で得られたmethyl 8-amino-6-bromo-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylate (200 mg, 0.671 mmol)の1,4-dioxane (5.0 mL)及びジメチルホルムアミド (2.0 mL)の混合溶液にアルゴン雰囲気下でPdCl<sub>2</sub>(dppf) (49 mg, 0.0671 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(284 mg, 1.34 mmol)、phenylboronic acid (123 mg, 1.01 mmol)を加え、終夜加熱還流した。反応液を濃縮し、残渣に飽和食塩水溶液

及びクロロホルムを加え、析出した不溶物を濾別した後、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、C 1 - 1 (137 mg, 0.464 mmol)を得た (収率69%)。

[0086]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 7.64 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.49 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 7.42-7.39 (3H, m), 6.92 (1H, s), 5.70 (2H, brs), 3.96 (3H, s).

[0087] Methyl 8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-6-phenyl-4H-chromene-2-carboxylate (C 1 - 2) の合成

[0088] (1) C 1 - 1 の合成の際に合成したmethyl 8-amino-6-bromo-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylate (100 mg, 0.335 mmol)の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.68 mL)及びテトラヒドロフラン (0.56 mL)の混合溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.080 mL, 0.446 mmol)及び4-methoxybenzoyl chloride (0.060 mL, 0.446 mmol)の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1.12 mL)溶液を氷冷下でゆっくり加え、室温で4日間攪拌した。さらにN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.080 mL, 0.446 mmol)及び4-methoxybenzoyl chloride (0.060 mL, 0.446 mmol)の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1.12 mL)溶液を氷冷下でゆっくり加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、methyl 6-bromo-8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylate (144 mg, 0.332 mmol)を得た (収率99%)。

[0089]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.16 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.76 (1H, brs), 8.03 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 7.98 (2H, d,  $J = 9.1$  Hz), 7.16 (1H, s), 7.08 (2H, d,  $J = 9.1$  Hz), 4.08 (3H, s), 3.93 (3H, s).

[0090] (2) 上記(1)で得られたmethyl 6-bromo-8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylate (200 mg, 0.463 mmol)の1,4-dioxane (13 mL)及びジメチルホルムアミド (7 mL)の混合溶液に、アルゴン雰囲気下で $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (13 mg, 0.0174 mmol)、 $\text{K}_3\text{PO}_4$  (74 mg, 0.347 mmol)、phenylboronic ac

id (85 mg, 0.694 mmol)を加え、85 °Cで終夜加熱攪拌した。さらにphenylboronic acid (85 mg, 0.694 mmol)を加え、85 °Cで終夜加熱攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に飽和食塩水溶液及びクロロホルムを加え、析出した不溶物を濾別した後、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、C I - 2 (143 mg, 0.333 mmol)を得た (収率 72%)。

[0091]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.22 (1H, brs), 8.42 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.10 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.05 (2H, d,  $J = 9.1$  Hz), 7.78 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.54 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 7.45 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 7.14 (2H, d,  $J = 9.1$  Hz), 7.04 (1H, s), 3.93 (3H, s), 3.89 (3H, s).

[0092] 8-(4-Methoxybenzamido)-4-oxo-6-phenyl-4H-chromene-2-carboxylic acid (C I - 3) の合成

[0093] C I - 2 (50 mg, 0.116 mmol)の1,4-dioxane (5 mL)溶液に、4 M NaOH 水溶液(0.146 mL)を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に1 M塩酸をゆっくり滴下し、析出した結晶を濾取、水洗、減圧乾燥し、C I - 3 (44 mg, 0.106 mmol)を得た (収率 91%)。

[0094]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.19 (1H, brs), 8.43 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.09 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.05 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.77 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.54 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 7.45 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 7.12 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 6.97 (1H, s), 3.87 (3H, s). EI-MS (m/z): 416 [M] $^+$ .

[0095] Methyl 8-amino-6-methoxycarbonylphenyl-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylate (C I - 4) の合成

[0096] C I - 1 の合成 (2) で合成したmethyl 8-amino-6-bromo-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylate (200 mg, 0.671 mmol)の1,4-dioxane (8.0 mL)にアルゴン雰囲気下でPdCl $_2$ (dppf) (49 mg, 0.0671 mmol)、K $_3$ PO $_4$ (284 mg, 1.34 mmol)、4-(methoxycarbonyl)phenylboronic acid (181 mg, 1.01 mmol)を加え、80 °Cで終夜加熱攪拌した。さらにPdCl $_2$ (dppf) (49 mg, 0.0671 mmol)及び4-(me

thoxycarbonyl)phenylboronic acid (181 mg, 1.01 mmol)を加え、80°Cで終夜加熱攪拌した。さらにジメチルホルムアミド (2.0 mL)を加え7時間加熱還流した後、濃縮し、反応液を濃縮し、残渣に飽和食塩水溶液及びクロロホルムを加え、析出した不溶物を濾別した。その後、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、C I - 4 (193 mg, 0.546 mmol)を得た (収率 81%)。

[0097]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.06 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.80 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.47 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 7.47 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 6.94 (1H, s), 5.76 (2H, brs), 3.96 (3H, s), 3.88 (3H, s).

[0098] Methyl 8-amino-6-(3-methoxycarbonylphenyl)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylate (C I - 5) の合成

[0099] 4-(Methoxycarbonyl)phenylboronic acidのかわりに3-(methoxycarbonyl)phenylboronic acid を用い、C I - 4 の合成と同様の方法でC I - 5を得た (収率 64%)。

[0100]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.18 (1H, t,  $J = 2.0$  Hz), 8.00-7.94 (2H, m), 7.65 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 7.47 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.42 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 6.94 (1H, s), 5.76 (2H, brs), 3.96 (3H, s), 3.91 (3H, s).

[0101] Methyl 8-amino-6-(2-methoxycarbonylphenyl)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylate (C I - 6) の合成

[0102] 4-(Methoxycarbonyl)phenylboronic acidのかわりに2-(methoxycarbonyl)phenylboronic acid を用い、C I - 4 の合成と同様の方法でC I - 5を得た (収率 38%)。

[0103]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.75 (1H, dd,  $J = 7.5$  Hz, 1.2 Hz), 7.64 (1H, dt,  $J = 7.5$  Hz, 1.2 Hz), 7.52 (1H, dt,  $J = 7.5$  Hz, 1.2 Hz), 7.45 (1H, dd,  $J = 7.9$  Hz, 0.8 Hz), 7.06-7.04 (2H, m), 6.92 (1H, s), 5.69 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz), 3.96 (3H, s), 3.60 (3H, s).



[0104] Methyl 8-(4-methoxybenzamido)-6-methoxycarbonylphenyl-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylate (C I - 7) の合成

[0105] C I - 2 の合成 (1) で合成したmethyl 6-bromo-8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylate (75 mg, 0.174 mmol)の1,4-dioxane (5 mL)及びジメチルホルムアミド (3 mL)の混合溶液に、アルゴン雰囲気下でPdCl<sub>2</sub>(dppf) (13 mg, 0.0174 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (74 mg, 0.347 mmol)、4-(methoxycarbonyl)phenylboronic acid (47 mg, 0.260 mmol)を加え、85 °Cで2日間加熱攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に飽和食塩水溶液及びクロロホルムを加え、析出した不溶物を濾別した後、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、C I - 7 (16 mg, 0.0373 mmol)を得た (収率 21%)。

[0106] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.25 (1H, brs), 8.50 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.19 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.10 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.05 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.96 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.06 (1H, s), 3.93 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.88 (3H, s). EI-MS (m/z): 487 [M]<sup>+</sup>.

[0107] Methyl 8-(4-methoxybenzamido)-6-(3-methoxycarbonylphenyl)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylate (C I - 8) の合成

[0108] 4-(Methoxycarbonyl)phenylboronic acidのかわりに3-(methoxycarbonyl)phenylboronic acid を用い、C I - 7 の合成と同様の方法でC I - 8を得た (収率 46%)。

[0109] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.25 (1H, brs), 8.47 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.27 (1H, s), 8.13 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.11-8.03 (4H, m), 7.70 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.15 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.06 (1H, s), 3.93 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.88 (3H, s). EI-MS (m/z): 487[M]<sup>+</sup>.

[0110] Methyl 8-(4-methoxybenzamido)-6-(2-methoxycarbonylphenyl)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylate (C I - 9) の合成

[0111] C I - 6 (87 mg, 0.246 mmol)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.0 mL)及びテトラヒドロフラン

(1.0 mL)の混合溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.057 mL, 0.327 mmol)及び4-methoxybenzoyl chloride (0.044 mL, 0.327 mmol)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL)溶液を氷冷下でゆっくり加え、室温で4日間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、C 1-9 (100 mg, 0.233 mmol)を得た (収率 95%)。

[0112] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.18 (1H, brs), 8.07 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.03 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 7.9 Hz, J = 1.2 Hz), 7.75 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.70 (1H, dt, J = 7.5 Hz, J = 1.2 Hz), 7.60-7.55 (2H, m), 7.14 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.05 (1H, s), 3.94 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.64 (3H, s). EI-MS (m/z): 487 [M]<sup>+</sup>.

[0113] Methyl 8-amino-6-carboxyphenyl-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylate (C 1-10) の合成

[0114] 4-(Methoxycarbonyl)phenylboronic acidのかわりに4-carboxyphenylboronic acidを用い、C 1-4 の合成と同様の方法でC 1-10を得た (収率 32%)。

[0115] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.05 (2H, J = 7.9 Hz), 7.77 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.45 (1H, J = 1.6 Hz), 6.93 (1H, s), 5.74 (2H, brs), 3.96 (3H, s). EI-MS (m/z): 339 [M]<sup>+</sup>.

[0116] 4-[8-(4-Methoxybenzamide)-2-methoxycarbonyl-4-oxo-4H-chromen-6-yl]benzoic acid (C 1-11) の合成

[0117] 4-(Methoxycarbonyl)phenylboronic acidのかわりに4-carboxyphenylboronic acidを用い、C 1-7 の合成と同様の方法でC 1-11を得た (収率 74%)。

[0118] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.25 (1H, brs), 8.49 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.08 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.05 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.05 (1H, s), 3.93 (3H, s),

3.88 (3H, s). EI-MS (m/z): 473 [M]<sup>+</sup>.

[0119] 4-[2-Ethoxycarbonyl-8-(4-methoxybenzamide)-4-oxo-4H-chromen-6-yl]benzoic acid (C I - 1 2) の合成

[0120] Methyl 8-(4-Methoxybenzamido)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylateのかわりにJ. Med. Chem. 2013, 56, 5182-5197に記載の方法で合成できるethyl 8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylateを用い、C I - 1 1の合成と同様の方法でC I - 1 2を得た(収率59%)。

[0121] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.25 (1H, brs), 8.49 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.17 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.08 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.06 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.13 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.05 (1H, s), 4.36 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.87 (3H, s), 1.27 (3H, t, J = 7.1 Hz).

[0122] 3-[8-(4-Methoxybenzamido)-2-methoxycarbonyl-4-oxo-4H-chromen-6-yl]benzoic acid (C I - 1 3) の合成

[0123] 4-(Methoxycarbonyl)phenylboronic acidのかわりに3-carboxyphenylboronic acidを用い、C I - 7の合成と同様の方法でC I - 1 3を得た(収率48%)。

[0124] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.24 (1H, brs), 8.48 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.27 (1H, s), 8.13 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.05 (2H, d, J = 9.1 Hz), 8.02 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.67 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.15 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.05 (1H, s), 3.93 (3H, s), 3.80 (3H, s). EI-MS (m/z): 473 [M]<sup>+</sup>.

[0125] 2-[8-(4-Methoxybenzamido)-2-methoxycarbonyl-4-oxo-4H-chromen-6-yl]benzoic acid (C I - 1 4) の合成

[0126] 4-(Methoxycarbonyl)phenylboronic acidのかわりに2-carboxyphenylboronic acidを用い、C I - 7の合成と同様の方法でC I - 1 4を得た(収率4%)。

[0127] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.17 (1H, brs), 8.13 (1H, d, J = 2.4

Hz), 8.03 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.85 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.77 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.65 (1H, m), 7.58–7.46 (2H, m), 7.13 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.04 (1H, s), 3.94 (3H, s), 3.87 (3H, s). EI-MS (m/z): 473 [M]<sup>+</sup>.

[0128] 6-(4-Methoxycarbonylphenyl)-8-(4-methoxybenzamide)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylic acid (C I - 1 5) の合成

[0129] C I - 7 (50 mg, 0.103 mmol) のテトラヒドロフラン (3.0 mL) 溶液に LiI (41 mg, 0.308 mmol) を加え、7時間加熱還流した。さらに LiI (41 mg, 0.308 mmol) を加え、終夜加熱還流した後、反応液を濃縮し、残渣に 1 M 塩酸をゆっくり滴下し、析出した結晶を濾取、水洗、減圧乾燥し、C I - 1 5 (35 mg, 0.0739 mmol) を得た (収率 72%)。

[0130] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.22 (1H, brs), 8.51 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.16 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.10 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.05 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.95 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.93 (1H, s), 3.90 (3H, s), 3.87 (3H, s). EI-MS (m/z): 473[M]<sup>+</sup>.

[0131] 6-(3-Methoxycarbonylphenyl)-8-(4-methoxybenzamide)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylic acid (C I - 1 6) の合成

[0132] C I - 8 (50 mg, 0.116 mmol) の 1,4-dioxane (2.5 mL) 溶液に、4 M NaOH 水溶液 (0.058 mL, 0.233 mmol) を加え、室温で 4.5 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に 1 M 塩酸をゆっくり滴下し、析出した結晶を濾取、水洗、減圧乾燥し、C I - 1 6 (51 mg, 0.108 mmol) を得た (収率 93%)。なお加水分解されたカルボン酸の位置は、HMBC 相関により決定した。

[0133] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.21 (1H, brs), 8.48 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.27 (1H, s), 8.11 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.10–8.02 (4H, m), 7.70 (1H, m), 7.11 (2H, d, J = 9.1 Hz), 6.96 (1H, s), 3.92 (3H, s), 3.87 (3H, s). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 177.52, 166.00, 164.95, 162.29, 161.17, 154.18, 148.81, 138.75, 136.05, 131.69, 130.57, 129.87, 129.72, 129.31, 128.81, 128.37, 127.21, 125.93, 124.56, 118.40, 113.83, 112.95, 55.49, 52.36. EI-MS (m/z): 473 [M]<sup>+</sup>.

[0134] 6-Carboxyphenyl-8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylic acid (C I - 1 7) の合成

[0135] C I - 1 1 (52 mg, 0.110 mmol) のテトラヒドロフラン (4.0 mL) 溶液に LiI (44 mg, 0.329 mmol) を加え、終夜加熱還流した。LiI (44 mg, 0.329 mmol) を加え2日間加熱還流した後、さらにLiI (44 mg, 0.329 mmol) を加え、終夜加熱還流した。反応液を濃縮し、残渣に1 M塩酸をゆっくり滴下し、析出した結晶を濾取、水洗、減圧乾燥した後、メタノールから再結晶して、C I - 1 7 (28 mg, 0.0610 mmol) を得た (収率56%) 。

[0136] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.26 (1H, brs), 8.49 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.17 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.08 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.06 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.99 (1H, s), 3.87 (3H, s). EI-MS (m/z): 459 [M]<sup>+</sup>.

[0137] 6-(3-Carboxyphenyl)-8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylic acid (C I - 1 8) の合成

[0138] C I - 1 3 (71 mg, 0.164 mmol) のテトラヒドロフラン (3.5 mL) 溶液に、LiI (66 mg, 0.493 mmol) を加え、マイクロウェーブ照射下100 °Cで10時間攪拌した。LiI (66 mg, 0.493 mmol) を加え、マイクロウェーブ照射下100 °Cで10時間攪拌した後、さらにLiI (66 mg, 0.493 mmol) を加え、マイクロウェーブ照射下100 °Cで6時間攪拌し、さらにLiI (44 mg, 0.329 mmol) を加え、マイクロウェーブ照射下100 °Cで2時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に1 M塩酸をゆっくり滴下し、析出した結晶を濾取、水洗、減圧乾燥し、メタノールから再結晶して、C I - 1 8 (41 mg, 0.0950 mmol) を得た (収率58%) 。

[0139] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.17 (1H, brs), 9.65 (1H, brs), 8.38 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.05 (2H, d, J = 9.1 Hz), 8.02 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.33 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.18 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.13 (1H, s), 7.12 (2H, d, J = 9.1 Hz), 6.97 (1H, s), 6.84 (1H, m), 3.87 (3H, s). EI-MS (m/z): 459 [M]<sup>+</sup>.

- [0140] 6-(2-Carboxyphenyl)-8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylic acid (C I - 1 9) の合成
- [0141] C I - 1 4 (80 mg, 0.167 mmol) のテトラヒドロフラン (3.5 mL) 溶液に、LiI (67 mg, 0.502 mmol) を加え、マイクロウェーブ照射下 100 °C で 6 時間攪拌した。さらに LiI (67 mg, 0.502 mmol) を加え、マイクロウェーブ照射下 100 °C で 13 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に 1 M 塩酸をゆっくり滴下し、析出した結晶を濾取、水洗、減圧乾燥して得られた固体をメタノールから再結晶して、C I - 1 9 (42 mg, 0.0914 mmol) を得た (収率 55%) 。
- [0142] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.04 (1H, brs), 8.21 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.03 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.79 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.70 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.65 (1H, dt, J = 7.5 Hz, 1.2 Hz), 7.52 (1H, m), 7.48 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.3 Hz), 6.69 (1H, s), 3.86 (3H, s). EI-MS (m/z): 459 [M]<sup>+</sup>.
- [0143] 6-(2-Carboxyphenyl)-8-(4-hydroxybenzamido)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylic acid (C I - 2 0) の合成
- [0144] C I - 1 4 (19 mg, 0.0390 mmol) のテトラヒドロフラン (2.0 mL) 溶液に、LiI (31 mg, 0.234 mmol) を加え、マイクロウェーブ照射下 200 °C で 2 時間攪拌した。LiI (31 mg, 0.234 mmol) を加え、マイクロウェーブ照射下 200 °C で 2.5 時間攪拌した後、さらに LiI (31 mg, 0.234 mmol) を加え、マイクロウェーブ照射下 200 °C で 6 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に 1 M 塩酸をゆっくり滴下し、析出した結晶を濾取、水洗、減圧乾燥し、C I - 2 0 (4 mg, 0.00898 mmol) を得た (収率 23%) 。
- [0145] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.27 (1H, br), 10.01 (1H, brs), 8.14 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 7.5 Hz, 1.2 Hz), 7.75 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.65 (1H, dt, J = 7.5 Hz, 1.2 Hz), 7.54 (1H, dt, J = 7.5 Hz, 1.2 Hz), 7.48 (1H, d, J = 7.1 Hz), 6.98 (1H, s), 6.91 (2H, d, J = 8.7 Hz).
- [0146] Methyl 6-(4-hydroxyphenyl)-8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-4H-chromene

-2-carboxylate (C 1 - 2 1) の合成

[0147] 4-(Methoxycarbonyl)phenylboronic acidのかわりに4-hydroxyphenylboronic acidを用い、C 1 - 7 の合成と同様の方法でC 1 - 2 1 を得た (収率7 2 %)。

[0148] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.18 (1H, brs), 9.73 (1H, brs), 8.33 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.04 (2H, d, J = 9.1 Hz), 8.00 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.14 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.01 (1H, s), 6.91 (2H, d, J = 8.7 Hz), 3.92 (3H, s), 3.87 (3H, s). EI-MS (m/z): 445 [M]<sup>+</sup>.

[0149] Ethyl 6-hydroxyphenyl-8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylate (C 1 - 2 2) の合成

[0150] Methyl 8-(4-Methoxybenzamido)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylateのかわりにJ. Med. Chem. 2013, 56, 5182-5197に記載の方法で合成できるethyl 8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylateを用い、C 1 - 2 1 の合成と同様の方法でC 1 - 2 2 を得た (収率2 5 %)。

[0151] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.17 (1H, brs), 9.73 (1H, brs), 8.33 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.04 (2H, d, J = 9.1 Hz), 8.00 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.12 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.01 (1H, s), 6.91 (2H, d, J = 8.7 Hz), 4.35 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.87 (3H, s), 1.26 (3H, m).

[0152] Methyl 6-(3-hydroxyphenyl)-8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylate (C 1 - 2 3) の合成

[0153] 4-(Methoxycarbonyl)phenylboronic acidのかわりに3-hydroxyphenylboronic acidを用い、C 1 - 7 の合成と同様の方法でC 1 - 2 3 を得た (収率5 1 %)。

[0154] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.20 (1H, brs), 9.67 (1H, brs), 8.38 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.04 (2H, d, J = 9.1 Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.33 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.18 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.14 (2H, d,

J = 9.1 Hz), 7.13 (1H, s), 7.03 (1H, s), 6.84 (1H, m), 3.94 (3H, s), 3.88 (3H, s). EI-MS (m/z): 445 [M]<sup>+</sup>.

[0155] Methyl 6-(2-hydroxyphenyl)-8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylate (C I - 2 4) の合成

[0156] 4-(Methoxycarbonyl)phenylboronic acidのかわりに2-hydroxyphenylboronic acidを用い、C I - 7 の合成と同様の方法でC I - 2 4 を得た (収率6 4 %)。

[0157] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.20 (1H, brs), 9.85 (1H, s), 8.26 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.07 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.03 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 7.9 Hz, 1.6 Hz), 7.32 (1H, m), 7.13 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.02 (1H, s), 7.01 (1H, m), 6.95 (1H, m), 3.92 (3H, s), 3.87 (3H, s). EI-MS (m/z): 445 [M]<sup>+</sup>.

[0158] 6-(4-Hydroxyphenyl)-8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylic acid (C I - 2 5) の合成

[0159] C I - 1 3 のかわりにC I - 2 1 を用い、C I - 1 8 の合成と同様の方法でC I - 2 5 を得た (収率5 1 %)。

[0160] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.19 (1H, brs), 9.74 (1H, brs), 8.32 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.05 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.00 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.12 (2H, d, J = 9.1 Hz), 6.97 (1H, s), 6.91 (2H, d, J = 8.7 Hz), 3.87 (3H, s). EI-MS (m/z): 431 [M]<sup>+</sup>.

[0161] 6-(3-Hydroxyphenyl)-8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylic acid (C I - 2 6) の合成

[0162] C I - 1 3 のかわりにC I - 2 3 を用い、C I - 1 8 の合成と同様の方法でC I - 2 6 を得た (収率5 8 %)。

[0163] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.17 (1H, brs), 9.65 (1H, brs), 8.38 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.05 (2H, d, J = 9.1 Hz), 8.02 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.33 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.18 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.13 (1H, s), 7.12 (2H, d, J = 9.1 Hz), 6.97 (1H, s), 6.84 (1H, m), 3.87 (3H, s).



EI-MS (m/z): 431 [M]<sup>+</sup>.

[0164] 6-(2-Hydroxyphenyl)-8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylic acid (C 1 - 2 7) の合成

[0165] C 1 - 1 3 のかわりにC 1 - 2 4 を用い、C 1 - 1 8 の合成と同様の方法でC 1 - 2 7 を得た (収率 8 6 %)。

[0166] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.51 (1H, brs), 9.82 (1H, brs), 8.28 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.07 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.04 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.37 (1H, m), 7.24 (1H, m), 7.11 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.01 (1H, d, J = 7.1 Hz), 6.97 (1H, s), 6.94 (1H, t, J = 7.5 Hz), 3.87 (3H, s). EI-MS (m/z): 431 [M]<sup>+</sup>.

[0167] Methyl 6-(4-tert-butoxycarbonylmethoxyphenyl)-8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylate (C 1 - 2 8) の合成

[0168] C 1 - 2 1 (233 mg, 0.523 mmol) のジメチルホルムアミド (3.5 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下でK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (94 mg, 0.680 mmol) 及びtert-butyl 2-bromoacetate (0.092 mL, 0.628 mmol) を加え、2日間室温で攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、C 1 - 2 8 (211 mg, 0.377 mmol) を得た (収率 7 2 %)。

[0169] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.20 (1H, brs), 8.38 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.04 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.05 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.05 (1H, s), 4.73 (2H, s), 3.92 (3H, s), 3.88 (3H, s), 1.45 (9H, s). EI-MS (m/z): 559 [M]<sup>+</sup>.

[0170] Methyl 6-(3-tert-butoxycarbonylmethoxyphenyl)-8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylate (C 1 - 2 9) の合成

[0171] C 1 - 2 1 のかわりにC 1 - 2 3 を用い、C 1 - 2 8 の合成と同様の方法でC 1 - 2 9 を得た (収率 4 8 %)。

[0172] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.23 (1H, brs), 8.40 (1H, d, J = 2.0

Hz), 8.10 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.05 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.46 (1H, m), 7.36 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.25 (1H, s), 7.14 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.04 (1H, s), 7.00 (1H, dd, J = 7.9 Hz, 2.0 Hz), 4.79 (2H, s), 3.92 (3H, s), 3.88 (3H, s), 1.46 (9H, s).

[0173] Methyl 6-(2-tert-butoxycarbonylmethoxyphenyl)-8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylate (C I - 3 0) の合成

[0174] C I - 2 1 のかわりにC I - 2 4 を用い、C I - 2 8 の合成と同様の方法でC I - 3 0 を得た (収率63%)。

[0175] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.17 (1H, brs), 8.28 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.03 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.42 (1H, m), 7.39 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.13 (2H, J = 9.1 Hz), 7.14-7.02 (2H, m), 7.02 (1H, s), 4.74 (2H, s), 3.92 (3H, s), 3.87 (3H, s), 1.38 (9H, s). EI-MS (m/z): 559 [M]<sup>+</sup>.

[0176] 4-[8-(4-Methoxybenzamido)-2-methoxycarbonyl-4-oxo-4H-chromen-6-yl]p-henoxyacetic acid (C I - 3 1) の合成

[0177] C I - 2 8 (191 mg, 0.341 mmol)に、4 M HClを含むdioxane (6.4 mL, 25.6 mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮し、C I - 3 1 (165 mg, 0.328 mmol)を得た (収率96%)。

[0178] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.22 (1H, brs), 8.37 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.05 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.72 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.06 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.03 (1H, s), 4.76 (2H, s), 3.92 (3H, s), 3.88 (3H, s). EI-MS (m/z): 503 [M]<sup>+</sup>.

[0179] 3-[8-(4-Methoxybenzamido)-2-methoxycarbonyl-4-oxo-4H-chromen-6-yl]p-henoxyacetic acid (C I - 3 2) の合成

[0180] C I - 2 8 のかわりにC I - 2 9 を用い、C I - 3 1 の合成と同様の方法でC I - 3 2 を得た (定量的収率)。

[0181] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.23 (1H, brs), 8.40 (1H, d, J = 2.4

Hz), 8.10 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.05 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.45 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.28 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.14 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.04 (1H, s), 7.00 (1H, dd, J = 7.9 Hz, 2.4 Hz), 4.82 (2H, s), 3.92 (3H, s), 3.88 (3H, s). EI-MS (m/z): 503 [M]<sup>+</sup>.

[0182] 2-[8-(4-Methoxybenzamido)-2-methoxycarbonyl-4-oxo-4H-chromen-6-yl]p-henoxyacetic acid (C I - 3 3) の合成

[0183] C I - 2 8 のかわりに C I - 3 0 を用い、C I - 3 1 の合成と同様の方法で C I - 3 3 を得た (定量的収率)。

[0184] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.17 (1H, brs), 8.28 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.03 (2H, d, J = 9.5 Hz), 7.42 (1H, m), 7.39 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.13 (2H, J = 9.1 Hz), 7.14-7.04 (2H, m), 7.02 (1H, s), 4.77 (2H, s), 3.92 (3H, s), 3.87 (3H, s). EI-MS (m/z): 503 [M]<sup>+</sup>.

[0185] 6-(4-Carboxylmethoxyphenyl)-8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylic acid (C I - 3 4) の合成

[0186] C I - 1 3 のかわりに C I - 3 1 を用い、C I - 1 8 の合成と同様の方法で C I - 3 4 を得た (収率 6 4 %)。

[0187] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.18 (1H, brs), 8.36 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.05 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.71 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.06 (2H, d, J = 9.1 Hz), 6.98 (1H, s), 4.76 (2H, s), 3.87 (3H, s).

[0188] 6-(3-Carboxylmethoxyphenyl)-8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylic acid (C I - 3 5) の合成

[0189] C I - 1 3 のかわりに C I - 3 2 を用い、C I - 1 8 の合成と同様の方法で C I - 3 5 を得た (収率 7 3 %)。

[0190] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.20 (1H, brs), 8.40 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.10 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.05 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.44 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.27 (1H, s), 7.12 (2H, d, J

= 8.3 Hz), 7.00 (1H, m), 6.99 (1H, s), 4.82 (2H, s), 3.87 (3H, s). EI-MS (m/z): 489 [M]<sup>+</sup>.

[0191] 6-(2-Carboxylmethoxyphenyl)-8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylic acid (C I - 3 6) の合成

[0192] C I - 1 3 のかわりにC I - 3 3 を用い、C I - 1 8 の合成と同様の方法でC I - 3 6 を得た (収率 8 4 %)。

[0193] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ :10.15 (1H, brs), 8.28 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.03 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 7.9 Hz, 2.0 Hz), 7.38 (1H, m), 7.11 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.11 (1H, m), 7.05 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.02 (1H, s), 4.77 (2H, s), 3.86 (3H, s). EI-MS (m/z): 489 [M]<sup>+</sup>.

[0194] Methyl 6-[4-(methoxycarbonylmethyl)phenyl]-8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylate (C I - 3 7) の合成

[0195] 4-(Methoxycarbonyl)phenylboronic acidのかわりに4-(methoxycarbonylmethyl)phenylboronic acidを用い、C I - 7 の合成と同様の方法でC I - 3 7 を得た (収率 2 0 %)。

[0196] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ :10.23 (1H, brs), 8.41 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.10 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.05 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.75 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.14 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.04 (1H, s), 3.92 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.77 (2H, s), 3.64 (3H, s).

[0197] Methyl 6-[3-(methoxycarbonylmethyl)phenyl]-8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylate (C I - 3 8) の合成

[0198] 4-(Methoxycarbonyl)phenylboronic acidのかわりに3-(methoxycarbonylmethyl)phenylboronic acidを用い、C I - 7 の合成と同様の方法でC I - 3 8 を得た (収率 4 4 %)。

[0199] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ :10.24 (1H, brs), 8.41 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.11 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.05 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.71 (1H, s),

7.68 (1H, m), 7.49 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz), 7.35 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.14 (2H, d,  $J = 9.1$  Hz), 7.05 (1H, s), 3.92 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.82 (2H, s), 3.38 (3H, s).

[0200] 6-[4-(Carboxymethyl)phenyl]-8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylic acid (C I - 3 9) の合成

[0201] C I - 1 3 のかわりに C I - 3 7 を用い、C I - 1 8 の合成と同様の方法で得た (収率 7 5 %)。

[0202]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.24 (1H, brs), 8.41 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.10 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 8.06 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.74 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.43 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.12 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.98 (1H, s), 3.87 (3H, s), 3.77 (2H, s).

[0203] 6-[3-(Carboxymethyl)phenyl]-8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylic acid (C I - 4 0) の合成

[0204] C I - 1 3 のかわりに C I - 3 8 を用い、C I - 1 8 の合成と同様の方法で C I - 4 0 を得た (収率 7 4 %)。

[0205]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.22 (1H, brs), 8.41 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.10 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.05 (2H, d,  $J = 9.1$  Hz), 7.69 (1H, s), 7.66 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.48 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 7.34 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.12 (2H, d,  $J = 9.1$  Hz), 6.98 (1H, s), 3.87 (3H, s), 3.71 (2H, s).

[0206] Methyl 8-(4-methoxybenzamido)-6-(3-methoxyphenyl)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylate (C I - 4 1) の合成

[0207] 4-(methoxycarbonyl)phenylboronic acid のかわりに対応するボロン酸を用い、C I - 7 の合成と同様の方法で得た (収率 5 2 %)。

[0208]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.22 (1H, brs), 8.40 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.09 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.05 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.45 (1H, m), 7.33 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.28 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 7.14 (2H, m), 7.04 (1H, s), 7.03 (1H, m), 3.92 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.86 (3H, s).

EI-MS (m/z): 459 [M]<sup>+</sup>.

[0209] Methyl 8-(4-methoxybenzamido)-6-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylate (C I - 4 2) の合成

[0210] 4-(methoxycarbonyl)phenylboronic acidのかわりに対応するボロン酸を用い、C I - 7 の合成と同様の方法で得た (収率 3 2 %)。

[0211] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.18 (1H, brs), 8.37 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.04 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.04 (1H, m), 7.72 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.14 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.09 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.02 (1H, s), 3.92 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.83 (3H, s).

[0212] Methyl 6-(3-cyanophenyl)-8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylate (C I - 4 3) の合成

[0213] 4-(methoxycarbonyl)phenylboronic acidのかわりに対応するボロン酸を用い、C I - 7 の合成と同様の方法で得た (収率 4 6 %)。

[0214] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.27 (1H, brs), 8.49 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.31 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.14 (1H, m), 8.05 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.91 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.73 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.14 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.05 (1H, s), 3.93 (3H, s), 3.88 (3H, s). EI-MS (m/z): 454 [M]<sup>+</sup>.

[0215] Methyl 6-(4-cyanophenyl)-8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylate (C I - 4 4) の合成

[0216] 4-(methoxycarbonyl)phenylboronic acidのかわりに対応するボロン酸を用い、C I - 7 の合成と同様の方法で得た (収率 5 4 %)。

[0217] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.27 (1H, brs), 8.49 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.17 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.05 (2H, d, J = 9.1 Hz), 8.00 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.98 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.15 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.06 (1H, s), 3.93 (3H, s), 3.88 (3H, s).

[0218] Methyl 6-(3-formylphenyl)-8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylate (C I - 4 5) の合成

[0219] 4-(methoxycarbonyl)phenylboronic acidのかわりに対応するボロン酸を用い、C I - 7 の合成と同様の方法で得た (収率 59%)。

[0220]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 10.26 (1H, brs), 10.14 (1H, s), 8.52 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.33 (1H, s), 8.20 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.15 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 8.06 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.98 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.76 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz), 7.15 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.06 (1H, s), 3.93 (3H, s), 3.88 (3H, s). EI-MS ( $m/z$ ): 457  $[\text{M}]^+$ .

[0221] Methyl 6-(4-formylphenyl)-8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylate (C I - 46) の合成

[0222] 4-(methoxycarbonyl)phenylboronic acidのかわりに対応するボロン酸を用い、C I - 7 の合成と同様の方法で得た (収率 16%)。

[0223]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 10.30 (1H, brs), 10.09 (1H, s), 8.52 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.21 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.06 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 8.07-8.05 (4H, m), 7.15 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.07 (1H, s), 3.93 (3H, s), 3.88 (3H, s).

[0224] Methyl 6-(3-fluorophenyl)-8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylate (C I - 47) の合成

[0225] 4-(methoxycarbonyl)phenylboronic acidのかわりに対応するボロン酸を用い、C I - 7 の合成と同様の方法で得た (収率 28%)。

[0226]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 10.23 (1H, brs), 8.44 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.13 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.05 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.66-7.63 (2H, m), 7.57 (1H, m), 7.29 (1H, m), 7.14 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.05 (1H, s), 3.92 (3H, s), 3.88 (3H, s). EI-MS ( $m/z$ ): 447  $[\text{M}]^+$ .

[0227] Methyl 8-(4-methoxybenzamido)-6-(3-trifluoromethoxyphenyl)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylate (C I - 48) の合成

[0228] 4-(methoxycarbonyl)phenylboronic acidのかわりに対応するボロン酸を用い、C I - 7 の合成と同様の方法で得た (収率 66%)。

[0229]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 10.25 (1H, brs), 8.46 (1H, d,  $J = 2.0$

Hz), 8.14 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.05 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.85 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.78 (1H, s), 7.67 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.04 (1H, s), 3.92 (3H, s), 3.87 (3H, s). EI-MS (m/z): 513 [M]<sup>+</sup>.

[0230] Methyl 8-(4-methoxybenzamido)-6-(3-nitrophenyl)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylate (C I - 4 9) の合成

[0231] 4-(methoxycarbonyl)phenylboronic acidのかわりに対応するボロン酸を用い、C I - 7 の合成と同様の方法で得た (収率 3%) 。

[0232] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.30 (1H, brs), 8.54 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.33-8.28 (3H, m), 8.22 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.06 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.83 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.15 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.07 (1H, s), 3.93 (3H, s), 3.88 (3H, s).

[0233] Methyl 8-(4-methoxybenzamido)-6-(4-nitrophenyl)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylate (C I - 5 0) の合成

[0234] 4-(methoxycarbonyl)phenylboronic acidのかわりに対応するボロン酸を用い、C I - 7 の合成と同様の方法で得た (収率 5%) 。

[0235] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.30 (1H, brs), 8.54 (1H, s), 8.36 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.23 (1H, s), 8.10 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.05 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.07 (1H, s), 3.93 (3H, s), 3.89 (3H, s).

[0236] Methyl 6-(3-acetylphenyl)-8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylate (C I - 5 1) の合成

[0237] 4-(methoxycarbonyl)phenylboronic acidのかわりに対応するボロン酸を用い、C I - 7 の合成と同様の方法で得た (収率 14%) 。

[0238] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.27 (1H, brs), 8.48 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.28 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.18 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.06 (1H, m), 8.06 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.70 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.06 (1H, s), 3.92 (3H, s), 3.88



(3H, s), 2.69 (3H, s).

[0239] Methyl 6-(3-dimethylaminophenyl)-8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylate (C I - 5 2) の合成

[0240] 4-(methoxycarbonyl)phenylboronic acidのかわりに対応するボロン酸を用い、C I - 7 の合成と同様の方法で得た (収率 2 6 %) 。

[0241]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.22 (1H, brs), 8.36 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.06 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.05 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.03 (1H, m), 7.33 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz), 7.14 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.03 (1H, s), 7.00 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.81 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 3.91 (3H, s), 3.88 (3H, s), 2.99 (6H, s).

[0242] Methyl 8-(4-methoxybenzamido)-6-(3-pyridyl)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylate (C I - 5 3) の合成

[0243] 4-(methoxycarbonyl)phenylboronic acidのかわりに対応するボロン酸を用い、C I - 7 の合成と同様の方法で得た (収率 6 %) 。

[0244]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.30 (1H, brs), 8.99 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.65 (1H, dd,  $J = 5.1$  Hz, 1.6 Hz), 8.46 (1H, m), 8.30 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.05 (2H, d,  $J = 9.1$  Hz), 7.98 (1H, dd,  $J = 8.3$  Hz, 5.1 Hz), 7.11 (2H, d,  $J = 9.1$  Hz), 7.06 (1H, s), 3.92 (3H, s), 3.88 (3H, s).

[0245] Methyl 8-(4-methoxybenzamido)-6-(4-pyridyl)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylate (C I - 5 4) の合成

[0246] 4-(methoxycarbonyl)phenylboronic acidのかわりに対応するボロン酸を用い、C I - 7 の合成と同様の方法で得た (収率 1 5 %) 。

[0247]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.29 (1H, brs), 8.73 (2H, d,  $J = 4.4$  Hz), 8.52 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.25 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.05 (2H, d,  $J = 9.1$  Hz), 7.84 (2H, d,  $J = 4.4$  Hz), 7.15 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.07 (1H, s), 3.93 (3H, s), 3.88 (3H, s).

[0248] Methyl 8-(4-methoxybenzamido)-6-(3-methylphenyl)-4-oxo-4H-chromene-

## 2-carboxylate (C I - 5 5) の合成

[0249] 4-(Methoxycarbonyl)phenylboronic acidのかわりに3-methylphenylboronic acidを用い、C I - 7 の合成と同様の方法でC I - 5 5を得た (収率34%)。

[0250]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 10.23 (1H, brs), 8.41 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.09 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 8.05 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.60 (1H, s), 7.56 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.49 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 7.27 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.14 (2H, d,  $J = 9.1$  Hz), 7.04 (1H, s), 3.92 (3H, s), 3.88 (3H, s), 2.42 (3H, s).

[0251] Methyl 6-(3-tert-butylphenyl)-8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylate (C I - 5 7) の合成

[0252] 4-(Methoxycarbonyl)phenylboronic acidのかわりに3-tert-butylphenylboronic acidを用い、C I - 7 の合成と同様の方法でC I - 5 7を得た (収率59%)。

[0253]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 10.21 (1H, brs), 8.39 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.07 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.05 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.71 (1H, s), 7.56 (1H, d,  $J = 6.7$  Hz), 7.50 (1H, d,  $J = 6.3$  Hz), 7.46 (1H, m), 7.14 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.03 (1H, s), 3.92 (3H, s), 3.87 (3H, s), 1.36 (9H, s). EI-MS ( $m/z$ ): 485  $[\text{M}]^+$ .

[0254] Methyl 6-(3-carbamoylphenyl)-8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylate (C I - 5 8) の合成

[0255] 4-(Methoxycarbonyl)phenylboronic acidのかわりに3-carbamoylphenylboronic acidを用い、C I - 7 の合成と同様の方法でC I - 5 8を得た (収率18%)。

[0256]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 10.04 (1H, brs), 8.50 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.26 (1H, s), 8.19 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.04 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.92 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.86 (1H, m), 7.60 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz), 7.29 (1H, br), 7.13 (2H, d,  $J = 9.1$  Hz), 7.03 (1H, s), 3.93 (3H, s), 3

.88 (3H, s).

[0257] Methyl 8-(4-methoxybenzamido)-6-(3-methylthiophenyl)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylate (C I - 5 9) の合成

4-(Methoxycarbonyl)phenylboronic acidのかわりに3-methylthiophenylboronic acidを用い、C I - 7 の合成と同様の方法でC I - 5 9を得た (収率52%)。

[0258]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.00 (1H, brs), 8.44 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.07 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.03 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.58 (1H, s), 7.51 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.46 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 7.35 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.12 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.01 (1H, s), 3.93 (3H, s), 3.88 (3H, s), 2.56 (3H, s).

[0259] Methyl 8-(4-methoxybenzamido)-6-(3-methylsulfonylphenyl)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylate (C I - 6 0) の合成

[0260] 4-(Methoxycarbonyl)phenylboronic acidのかわりに3-methylsulfonylphenylboronic acidを用い、C I - 7 の合成と同様の方法でC I - 6 0を得た (収率23%)。

[0261]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.29 (1H, brs), 8.51 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.29 (1H, t,  $J = 2.0$  Hz), 8.23 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.06 (2H, d,  $J = 9.1$  Hz), 8.00 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.82 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 7.15 (2H, d,  $J = 9.1$  Hz), 7.07 (1H, s), 3.93 (3H, s), 3.88 (3H, s).

[0262] 8-(4-Methoxybenzamido)-6-(3-methoxyphenyl)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylic acid (C I - 6 1) の合成

[0263] C I - 1 3 のかわりにC I - 4 1 を用い、C I - 1 8 の合成と同様の方法で得た (収率91%)。

[0264]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.18 (1H, brs), 8.40 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.09 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.05 (2H, d,  $J = 9.1$  Hz), 7.45 (1H, t,  $J = 8.3$  Hz), 7.32 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.27 (1H, t,  $J = 2.0$  Hz), 7.12

(2H, m), 7.02 (1H, dd, J = 8.3 Hz, 1.6 Hz), 6.99 (1H, s), 3.87 (3H, s), 3.86 (3H, s). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 177.47, 164.96, 162.28, 161.21, 159.92, 152.94, 148.87, 139.76, 137.33, 130.35, 129.72, 129.21, 129.05, 125.96, 124.50, 119.23, 118.52, 114.06, 113.83, 113.38, 112.18, 55.50, 55.27. EI-MS (m/z): 445 [M]<sup>+</sup>.

[0265] 8-(4-Methoxybenzamido)-6-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylic acid (C I - 6 2) の合成

[0266] C I - 1 3 のかわりに C I - 4 2 を用い、C I - 1 8 の合成と同様の方法で得た (収率 7 5 %)。

[0267] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.16 (1H, brs), 8.37 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.04 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.12 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.3 Hz), 6.97 (1H, s), 3.87 (3H, s), 3.83 (3H, s). EI-MS (m/z): 445 [M]<sup>+</sup>.

[0268] 6-(3-Cyanophenyl)-8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylic acid (C I - 6 3) の合成

[0269] C I - 1 3 のかわりに C I - 4 3 を用い、C I - 1 8 の合成と同様の方法で得た (収率 8 9 %)。

[0270] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.26 (1H, brs), 8.49 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.31 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.14 (1H, m), 8.06 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.91 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.73 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.00 (1H, s), 3.87 (3H, s). EI-MS (m/z): 440 [M]<sup>+</sup>.

[0271] 6-(4-Cyanophenyl)-8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylic acid (C I - 6 4) の合成

[0272] C I - 1 3 のかわりに C I - 4 4 を用い、C I - 1 8 の合成と同様の方法で得た (収率 8 7 %)。

[0273] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.26 (1H, brs), 8.49 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.18 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.05 (2H, d, J = 9.1 Hz), 8.01 (2H, d,

J = 9.1 Hz), 7.98 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.12 (2H, d, J = 9.1 Hz), 6.99 (1H, s), 3.87 (3H, s). EI-MS (m/z): 440 [M]<sup>+</sup>.

[0274] 6-(3-Formylphenyl)-8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylic acid (C I - 6 5) の合成

[0275] C I - 1 3 のかわりに C I - 4 5 を用い、C I - 1 8 の合成と同様の方法で得た (収率 7 3 %)。

[0276] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.26 (1H, brs), 10.14 (1H, s), 8.51 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.33 (1H, s), 8.20 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.15 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.06 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.96 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.76 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.01 (1H, s), 3.87 (3H, s). EI-MS (m/z): 443 [M]<sup>+</sup>.

[0277] 6-(3-Fluorophenyl)-8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylic acid (C I - 6 7) の合成

[0278] C I - 1 3 のかわりに C I - 4 7 を用い、C I - 1 8 の合成と同様の方法で得た (収率 7 2 %)。

[0279] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.23 (1H, brs), 8.43 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.13 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.05 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.66-7.55 (3H, m), 7.28 (1H, m), 7.12 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.00 (1H, s), 3.87 (3H, s). EI-MS (m/z): 433 [M]<sup>+</sup>.

[0280] 8-(4-Methoxybenzamido)-6-(3-trifluoromethoxyphenyl)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylic acid (C I - 6 8) の合成

[0281] C I - 1 3 のかわりに C I - 4 8 を用い、C I - 1 8 の合成と同様の方法で得た (収率 7 0 %)。

[0282] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.24 (1H, brs), 8.45 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.14 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.05 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.78 (1H, s), 7.67 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.00 (1H, s), 3.87 (3H, s). EI-MS (m/z): 499 [M]<sup>+</sup>.

[0283] 8-(4-Methoxybenzamido)-6-(4-nitrophenyl)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylic acid (C I - 7 0) の合成

[0284] C I - 1 3 のかわりに C I - 5 0 を用い、C I - 1 8 の合成と同様の方法で得た (収率 5 1 %)。

[0285]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.27 (1H, brs), 8.54 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.36 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.22 (1H, m), 8.09 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 8.06 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.12 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.00 (1H, s), 3.87 (3H, s).

[0286] 6-(3-Acetylphenyl)-8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylic acid (C I - 7 1) の合成

[0287] C I - 1 3 のかわりに C I - 5 1 を用い、C I - 1 8 の合成と同様の方法で得た (収率 7 6 %)。

[0288]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.17 (1H, brs), 8.49 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.25 (1H, s), 8.09 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.07 (2H, d,  $J = 9.1$  Hz), 8.02 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 8.01 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.70 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz), 7.11 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 6.78 (1H, s), 3.87 (3H, s), 2.68 (3H, s).

[0289] 8-(4-Methoxybenzamido)-6-(4-pyridyl)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylic acid (C I - 7 4) の合成

[0290] C I - 1 3 のかわりに C I - 5 4 を用い、C I - 1 8 の合成と同様の方法で得た (収率 3 9 %)。

[0291]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.30 (1H, brs), 9.07 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz), 8.66 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 8.54 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz), 8.28 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.07 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.14 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.07 (1H, s), 3.88 (3H, s).

[0292] 6-(3-tert-Butylphenyl)-8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylic acid (C I - 7 7) の合成

[0293] C I - 1 3 のかわりに C I - 5 7 を用い、C I - 1 8 の合成と同様の方法

でC I - 7 7を得た (収率 8 1 %)。

[0294]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.40 (1H, brs), 8.45 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.08 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.98 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 7.68 (1H, s), 7.52 (1H, d,  $J = 6.3$  Hz), 7.47 (1H, t,  $J = 6.7$  Hz), 7.46 (1H, m), 7.09 (2H, d,  $J = 9.1$  Hz), 6.73 (1H, s), 3.87 (3H, s), 1.37 (9H, s).

[0295] 8-(4-Methoxybenzamido)-6-(3-methylsulfonylphenyl)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylic acid (C I - 8 0) の合成

[0296] C I - 1 3のかわりにC I - 6 0を用い、C I - 1 8の合成と同様の方法でC I - 8 0を得た (収率 8 9 %)。

[0297]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.29 (1H, brs), 8.51 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.28 (1H, s), 8.22 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 8.06 (2H, d,  $J = 9.1$  Hz), 7.99 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.81 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz), 7.12 (2H, d,  $J = 9.1$  Hz), 7.00 (1H, s), 3.87 (3H, s).

[0298] Methyl 6-(3-furyl)-8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylate (C I - 8 2) の合成

[0299] 4-(Methoxycarbonyl)phenylboronic acidのかわりに3-furylboronic acidを用い、C I - 7の合成と同様の方法でC I - 8 2を得た (収率 2 4 %)。

[0300]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.21 (1H, brs), 8.41 (1H, s), 8.30 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.08 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.04 (2H, dd,  $J = 9.1$  Hz, 2.4 Hz), 7.81 (1H, m), 7.13 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.01 (1H, s), 3.90 (3H, s), 3.87 (3H, d,  $J = 2.0$  Hz).

[0301] Methyl 6-(5-acetyl-2-thienyl)-8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylate (C I - 8 3) の合成

[0302] 4-(Methoxycarbonyl)phenylboronic acidのかわりに5-acetyl-2-thienylboronic acidを用い、C I - 7の合成と同様の方法でC I - 8 3を得た (収率 3 6 %)。

[0303]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.02 (1H, brs), 8.53 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.13 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.03 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.95 (1H, d,

J = 4.4 Hz), 7.76 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.13 (2H, m), 7.02 (1H, s), 3.93 (3H, s), 3.88 (3H, s), 2.56 (3H, s).

[0304] Methyl 8-(4-methoxybenzamido)-6-(2-methoxy-4-pyridyl)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylate (C I - 8 5) の合成

[0305] 4-(Methoxycarbonyl)phenylboronic acidのかわりに2-methoxy-4-pyridylboronic acidを用い、C I - 7 の合成と同様の方法でC I - 8 5を得た (収率34%)。

[0306] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.06 (1H, brs), 8.50 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.29 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.17 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.03 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 5.5 Hz, 1.6 Hz), 7.14 (1H, s), 7.13 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.03 (1H, s), 3.93 (3H, s), 3.93 (3H, s), 3.88 (3H, s).

[0307] Methyl 8-(4-methoxybenzamido)-6-(2-methylthio-5-pyridyl)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylate (C I - 8 7) の合成

[0308] 4-(Methoxycarbonyl)phenylboronic acidのかわりに2-methylthio-5-pyridylboronic acidを用い、C I - 7 の合成と同様の方法でC I - 8 7を得た (収率30%)。

[0309] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.26 (1H, brs), 8.85 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.42 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.14 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.08 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz), 8.05 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.14 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.05 (1H, s), 3.92 (3H, s), 3.88 (3H, s), 2.58 (3H, s).

[0310] Methyl 6-(2-amino-5-pyridyl)-8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylate (C I - 8 8) の合成

[0311] 4-(Methoxycarbonyl)phenylboronic acidのかわりに2-amino-5-pyridylboronic acid pinacol esterを用い、C I - 7 の合成と同様の方法でC I - 8 8を得た (収率7%)。

[0312] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.24 (1H, brs), 8.45 (1H, d, J = 2.4



Hz), 8.12 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.05 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.85–7.75 (2 H, m), 7.71–7.50 (3H, m), 7.14 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.05 (1H, s), 3.92 (3H, s), 3.88 (3H, s).

[0313] Methyl 8-(4-methoxybenzamido)-6-(3-trifluoromethylphenyl)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylate (C I - 8 9) の合成

[0314] 4-(Methoxycarbonyl)phenylboronic acidのかわりに3-trifluoromethylphenylboronic acidを用い、C I - 7 の合成と同様の方法でC I - 8 9を得た (収率48%)。

[0315]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.06 (1H, brs), 8.51 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.15 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.09 (1H, d, J = 7.1 Hz), 8.04 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.04 (1H, s), 7.81 (1H, m), 7.77 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.03 (1H, s), 3.93 (3H, s), 3.88 (3H, s). EI-MS (m/z): 497 [M] $^+$ .

[0316] Methyl 6-(3-hydroxymethylphenyl)-8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylate (C I - 9 1) の合成

[0317] 4-(Methoxycarbonyl)phenylboronic acidのかわりに3-hydroxymethylphenylboronic acidを用い、C I - 7 の合成と同様の方法でC I - 9 1を得た (収率37%)。

[0318]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.22 (1H, brs), 8.43 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.11 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.05 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.73 (1H, s), 7.64 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.49 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.39 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.04 (1H, s), 5.31 (1H, brm), 4.61 (2H, d, J = 5.9 Hz), 3.93 (3H, s), 3.88 (3H, s).

[0319] Methyl 8-(4-chlorobenzamido)-6-(3-hydroxyphenyl)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylate (C I - 9 6) の合成

[0320] (1) 4-Methoxybenzoyl chlorideのかわりに4-chlorobenzoyl chlorideを用い、C I - 2 の合成 (1) と同様の方法でmethyl 6-bromo-8-(4-chlorobenzamido)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylateを得た (定量的収率)。

[0321]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 10.53 (1H, brs), 8.28 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.04 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.01 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 7.70 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.05 (1H, s), 3.91 (3H, s).

[0322] (2) Methyl 6-bromo-8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylateのかわりにmethyl 6-bromo-8-(4-chlorobenzamido)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylateを用い、4-(methoxycarbonyl)phenylboronic acidのかわりに3-hydroxyphenylboronic acidを用い、C I - 7 の合成と同様の方法でC I - 9 6 を得た (収率 1 7 %)。

[0323]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 10.52 (1H, brs), 9.68 (1H, brs), 8.32 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.07 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 8.07 (1H, m), 7.70 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.33 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz), 7.18 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.13 (1H, t,  $J = 2.0$  Hz), 7.04 (1H, s), 6.85 (1H, dd,  $J = 8.3$  Hz, 2.0 Hz), 3.94 (3H, s).

[0324] Methyl 8-(4-chlorobenzamido)-6-(3-cyanophenyl)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylate (C I - 9 8) の合成

[0325] 3-Hydroxyphenylboronic acidのかわりに3-cyanophenylboronic acidを用い、C I - 9 6 の合成と同様の方法でC I - 9 8 を得た (収率 3 0 %)。

[0326]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 10.58 (1H, brs), 8.45 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.32 (1H, t,  $J = 1.6$  Hz), 8.24 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.15 (1H, dt,  $J = 8.7$  Hz, 1.2 Hz), 8.08 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.91 (1H, dt,  $J = 7.9$  Hz, 1.6 Hz), 7.73 (1H, m), 7.71 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.06 (1H, s), 3.92 (3H, s).

[0327] 6-(3-Furyl)-8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylate (C I - 1 0 5) の合成

[0328] C I - 1 3 のかわりにC I - 8 2 を用い、C I - 1 8 の合成と同様の方法でC I - 1 0 5 を得た (収率 9 4 %)。

[0329]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 10.19 (1H, brs), 8.40 (1H, s), 8.29 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.08 (1H, m), 8.05 (2H, d,  $J = 9.1$  Hz), 7.81 (1H, d,  $J$

= 2.0 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.11 (1H, m), 6.96 (1H, s), 3.87 (3H, s).

[0330] 8-(4-Methoxybenzamido)-6-(3-trifluoromethylphenyl)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylic acid (C I - 1 1 2) の合成

[0331] C I - 1 3 のかわりに C I - 8 9 を用い、C I - 1 8 の合成と同様の方法で C I - 1 1 2 を得た (収率 9 1 %)。

[0332] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.25 (1H, brs), 8.49 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.18 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.12 (1H, d, J = 7.1 Hz), 8.09 (1H, s), 8.06 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.82 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.77 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.00 (1H, s), 3.87 (3H, s). EI-MS (m/z): 483 [M]<sup>+</sup>.

[0333] 6-(3-Hydroxymethylphenyl)-8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylic acid (C I - 1 1 4) の合成

[0334] C I - 1 3 のかわりに C I - 9 1 を用い、C I - 1 8 の合成と同様の方法で C I - 1 1 4 を得た (収率 8 9 %)。

[0335] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.20 (1H, brs), 8.42 (1H, m), 8.11 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.05 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.73 (1H, s), 7.64 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.48 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.38 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.99 (1H, s), 5.29 (1H, br), 4.61 (2H, s), 3.87 (3H, s).

[0336] 8-(4-Chlorobenzamido)-6-(3-hydroxyphenyl)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylic acid (C I - 1 1 9) の合成

[0337] C I - 1 3 のかわりに C I - 9 6 を用い、C I - 1 8 の合成と同様の方法で C I - 1 1 9 を得た (収率 7 5 %)。

[0338] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.48 (1H, brs), 9.65 (1H, brs), 8.31 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.07 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.05 (1H, m), 7.67 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.17 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.12 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.98 (1H, s), 6.84 (1H, dd, J = 7.5 Hz, J

= 1.6 Hz).

[0339] Methyl 8-(4-methoxybenzamido)-6-(4-methoxycarbonylphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-2-carboxylate (C I I - 1) の合成

[0340] (1) 市販の5-bromo-2-nitroaniline (4.84 g, 22.3 mmol) のpyridine (30.0 mL) 溶液に、4-methoxybenzoylchloride (3.62 mL, 26.8 mmol) をゆっくり滴下し、室温で40時間攪拌した。析出した結晶を濾取、メタノール洗浄、減圧乾燥し、N-(4-bromo-2-nitrophenyl)-4-methoxybenzamideを得た。また濾液を濃縮し、クロロホルム / メタノール = 1 / 1の混合溶媒で洗浄、減圧乾燥し、合わせてN-(4-bromo-2-nitrophenyl)-4-methoxybenzamide (7.65 g, 21.8 mmol) を得た (収率98%)。

[0341] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 11.36 (1H, brs), 9.31 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.14 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.96 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 9.1 Hz, 2.4 Hz), 7.03 (2H, d, J = 9.1 Hz), 3.90 (3H, s).

[0342] (2) 上記で得られたN-(4-bromo-2-nitrophenyl)-4-methoxybenzamide (3.70 g, 10.5 mmol) のEtOH (50 mL)、THF (50 mL) およびH<sub>2</sub>O (5.0 mL) の混合溶液に、Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (11.0 g, 105 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下で22時間加熱還流した。反応液を濃縮し、残渣に飽和食塩水溶液を加え、酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 1 画分よりN-(2-amino-4-bromophenyl)-4-methoxybenzamide (2.70 g, 8.40 mmol) を得た (収率80%)。

[0343] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.85 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.77 (1H, brs), 7.53 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 8.7 Hz, 2.4 Hz), 6.97 (2H, d, J = 9.1 Hz), 6.72 (1H, d, J = 8.7 Hz), 3.88 (3H, s), 3.85 (2H, br).

[0344] (3) 上記で得られたN-(2-amino-4-bromophenyl)-4-methoxybenzamide (106 mg, 0.330 mmol) の1,4-dioxane (5.0 mL) 溶液に、DMAD (0.0809 mL, 0.495 mmol) を加え、microwave照射下、140 °Cで90分間加熱攪拌した。反応液を

濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン / 酢酸エチル = 4 / 1画分より dimethyl 2-[4-bromo-2-(4-methoxybenzamido)anilino]-2-butenedioate (114 mg, 0.244 mmol) を得た (収率74%)。

[0345]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.04 (1H, brs), 8.53 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.35 (1H, br), 7.86 (2H, d,  $J = 9.1$  Hz), 7.17 (1H, dd,  $J = 8.7$  Hz, 2.4 Hz), 6.99 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 6.81 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 5.69 (1H, s), 3.88 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.66 (3H, s) .

[0346] (4) 上記で得られた dimethyl 2-[4-bromo-2-(4-methoxybenzamido)anilino]-2-butenedioate (121 mg, 0.261 mmol) の xylene (5.0 mL) 溶液を、micro wave照射下、200 °Cで24時間加熱攪拌した。析出した結晶を濾取、xyleneによる洗浄、減圧乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン/ 酢酸エチル = 1 / 1 画分より methyl 6-bromo-8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-2-carboxylate (64 mg, 0.148 mmol) を得た (収率57%)。

[0347]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 10.67 (1H, brs), 8.82 (1H, brs), 7.99 (1H, m), 7.98 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.57 (1H, brs), 7.20 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 3.99 (3H, s), 3.89 (3H, s). EI-MS ( $m/z$ ): 432 [ $^{81}\text{BrM}$ ] $^+$ , 430 [ $^{79}\text{BrM}$ ] $^+$ .

[0348] (5) Methyl 6-bromo-8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylateのかわりに上記で得られた methyl 6-bromo-8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-2-carboxylateを用い、C1-7の合成と同様の方法でC11-1を得た (収率46%)。

[0349]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 10.68 (1H, brs), 9.09 (1H, brs), 8.12 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.12 (1H, m), 8.00 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.94 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.59 (1H, brs), 7.19 (2H, d,  $J = 9.1$  Hz), 4.00 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.89 (3H, s).

[0350] 以下の化合物C11-2からC11-5の合成においては、methyl 6-brom

o-8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylateのかわりに上記で得られたmethyl 6-bromo-8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-2-carboxylateを用い、4-(methoxycarbonyl)phenylboronic acidのかわりに対応するボロン酸を用い、C I I - 1 の合成と同様の方法で得た。

[0351] Methyl 8-(4-methoxybenzamido)-6-(3-methoxycarbonylphenyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-2-carboxylate (C I I - 2) の合成 (収率18%)

[0352]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.67 (1H, brs), 9.05 (1H, brs), 8.29 (1H, s), 8.06 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz), 8.06 (1H, m), 8.00 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.70 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz), 7.57 (1H, brs), 7.18 (2H, m), 4.00 (3H, s), 3.93 (3H, s), 3.89 (3H, s).

[0353] Methyl 6-(4-hydroxyphenyl)-8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-2-carboxylate (C I I - 3) の合成 (収率4%)。

[0354]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.19 (1H, br), 10.70 (1H, brs), 9.75 (1H, brs), 8.99 (1H, brs), 8.01 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 8.01 (1H, m), 7.64 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.54 (1H, brs), 7.21 (2H, d,  $J = 9.1$  Hz), 6.95 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 3.99 (3H, s), 3.89 (3H, s).

[0355] Methyl 6-(3-hydroxyphenyl)-8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-2-carboxylate (C I I - 4) の合成 (収率54%)。

[0356]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.71 (1H, brs), 9.69 (1H, brs), 9.07 (1H, brs), 8.02 (1H, brs), 8.02 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.60 (1H, brs), 7.36 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 7.23-7.20 (2H, m), 7.21 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 6.86 (1H, m), 4.00 (3H, s), 3.89 (3H, s). EI-MS ( $m/z$ ): 444 [M] $^+$ .

[0357] Methyl 6-(2-hydroxyphenyl)-8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-2-carboxylate (C I I - 5) の合成 (収率23%)。

[0358]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.17 (1H, br), 10.70 (1H, brs), 9.74 (1H, brs), 9.01 (1H, brs), 8.00 (1H, m), 8.00 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.60 (1H, brs), 7.40 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.26 (1H, t,  $J = 7.1$  Hz), 7.20 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.02 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 6.96 (1H, t,  $J = 7.5$

Hz), 4.00 (3H, s), 3.89 (3H, s). EI-MS (m/z): 444 [M]<sup>+</sup>.

[0359] 6-(4-Carboxyphenyl)-8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-2-carboxylic acid (C I I - 6) の合成

[0360] C I I - 1 (20 mg, 0.0411 mmol) の1,4-dioxane (2.0 mL) 溶液に、4 M NaOH水溶液 (0.153 mL, 0.603 mmol) を加え、室温で12時間攪拌した後、50 °Cで3日間加熱攪拌した。反応液を濃縮し、結晶が析出するまで1 M 塩酸をゆっくり滴下し、析出した結晶を濾取、水洗、減圧乾燥し、C III - 6 (14 mg, 0.0305 mmol) を得た (収率 74%)。

[0361] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.70 (1H, brs), 10.23 (1H, brs), 8.29 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.12 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.01 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.69 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.13 (2H, m), 6.55 (1H, s), 3.88 (3H, s).

[0362] 6-(3-Carboxyphenyl)-8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-2-carboxylic acid (C I I - 7) の合成

[0363] C I I - 1 のかわりにC I I - 2を用い、C I I - 6の合成と同様の方法でC I I - 7を得た (収率 91%)。

[0364] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.77 (1H, brs), 10.28 (1H, brs), 8.31 (1H, s), 8.28 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.11 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.03 (1H, brs), 7.90 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.71 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.41 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.54 (1H, s), 3.87 (3H, s). EI-MS (m/z): 458 [M]<sup>+</sup>.

[0365] 6-(4-Hydroxyphenyl)-8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-2-carboxylic acid (C I I - 8) の合成

[0366] C I I - 1 のかわりにC I I - 3を用い、C I I - 6の合成と同様の方法でC I I - 8を得た (収率 44%)。

[0367] <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.18 (1H, br), 10.75 (1H, br), 9.72 (1H, brs), 9.12 (1H, br), 8.01 (1H, brs), 8.01 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.63 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.54 (1H, brs), 7.16 (2H, d, J = 8.3 Hz), 6.9

3 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 3.88 (3H, s).

[0368] 6-(3-Hydroxyphenyl)-8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-2-carboxylic acid (C I I - 9) の合成

[0369] C I I - 1 のかわりに C I I - 4 を用い、C I I - 6 の合成と同様の方法で C I I - 9 を得た (収率 71%)。

[0370]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 10.68 (1H, brs), 9.63 (1H, brs), 8.20 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.09 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 8.02 (1H, brs), 7.30 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 7.17 (1H, brs), 7.13 (1H, m), 7.13 (2H, d,  $J = 9.1$  Hz), 6.79 (1H, m), 6.58 (1H, brs), 3.87 (3H, s). EI-MS ( $m/z$ ): 430 [M]<sup>+</sup>.

[0371] 6-(2-Hydroxyphenyl)-8-(4-methoxybenzamido)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-2-carboxylic acid (C I I - 10) の合成

[0372] C I I - 1 のかわりに C I I - 5 を用い、C I I - 6 の合成と同様の方法で C I I - 10 を得た (収率 94%)。

[0373]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 10.71 (1H, brs), 9.80 (1H, brs), 8.70 (1H, br), 8.09 (1H, brs), 8.02 (2H, d,  $J = 9.1$  Hz), 7.38 (1H, dd,  $J = 7.9$  Hz, 1.6 Hz), 7.23 (1H, t,  $J = 8.3$  Hz), 7.14 (2H, d,  $J = 9.1$  Hz), 7.05 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 6.94 (1H, m), 3.87 (3H, s). EI-MS ( $m/z$ ): 430 [M]<sup>+</sup>.

[0374] <GPR35 作動薬としての活性の評価>

下記の試験を行い、GPR35 作動薬としての活性を評価した。試験は、表1及び表2に示す番号の化合物と、ポジティブコントロールとしてラット GPR35 に対する活性を有することが知られているザプリナスト及び DSCG に対して行った。

[0375] (1) 発現ベクターである pCAGGS に、アルカリホスファターゼ融合 TGF- $\alpha$  遺伝子 (詳細は J. Cell Biol. 151, 209-220, 2000. を参照) と、三量体型 G タンパク質  $G_{i1}$ 、 $G_{i3}$ 、 $G_o$ 、 $G_{i2}$ 、 $G_{i3}$ 、 $G_z$ 、 $G_s$ 、 $G_{i6}$  の  $\alpha$  サブユニットのそれぞれと  $G_{\alpha_q}$  との融合遺伝子 (



詳細はNat. Methods, 9, 1021–1029, 2012. を参照) と、ヒトGPR35又はラットGPR35の遺伝子を組み込み、polyethyleneimine “Max” 試薬 (Polyscience, Inc.) を用いてHEK293細胞に遺伝子導入した。

[0376] (2) 遺伝子導入したHEK293細胞に対し、Hank's緩衝液 (5 mM HEPES-NaOH, pH7.4, 137 mM NaCl, 5.3 mM KCl, 1.26 mM CaCl<sub>2</sub>, 0.44 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.34 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 0.41 mM MgSO<sub>4</sub>, 5.6 mM glucose) 中で化合物又はポジティブコントロールを1000 nM、10000 nMの濃度で添加し、30分間37°Cでインキュベートした。

[0377] (3) インキュベート後、緩衝液及び細胞表面のアルカリホスファターゼ活性を、パラニトロフェニルリン酸溶液 (40 mM Tris-HCl, pH 9.5, 40 mM NaCl, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 10 mM p-nitrophenol) を用いて、遊離するp-nitrophenolの濃度から算出した (詳細はNat. Methods, 9, 1021–1029, 2012. を参照)。具体的には、両画分のアルカリホスファターゼ活性の和を総活性とし、shedding率 (%) は (緩衝液中の活性 / 総活性) × 100で示した。結果を表1 (ヒトGPR35) 及び表2 (ラットGPR35) に示す (n=3)。

[0378]

[表1]

Cpd No	評価濃度	shedding率 (%)	SD
ザプリナスト	1000nM	2.9	0.6
ザプリナスト	10000nM	18.3	1.6
DSCG	1000nM	2.6	0.4
DSCG	10000nM	11.5	0.7
CI-11	1000nM	14.7	1.3
CI-15	1000nM	12.0	0.5
CI-16	1000nM	18.8	0.5
CI-17	1000nM	20.1	1.0
CI-18	1000nM	19.5	1.0
CI-23	1000nM	6.1	0.6
CI-25	1000nM	11.0	0.9
CI-26	1000nM	11.1	2.1
CI-32	10000nM	12.6	0.9
CI-35	1000nM	12.8	2.4
CI-41	1000nM	6.2	0.7
CI-43	1000nM	7.7	0.3
CI-45	1000nM	5.5	2.0
CI-47	1000nM	7.0	0.6
CI-61	1000nM	11.2	0.1
CI-62	1000nM	10.5	1.7
CI-63	1000nM	12.8	1.1
CI-64	1000nM	11.6	0.3
CI-65	1000nM	9.2	0.8
CI-67	1000nM	17.8	0.6
CI-68	1000nM	16.0	0.9
CI-7	1000nM	11.9	1.3
CI-9	1000nM	11.6	0.9

[0379]

[表2]

Cpd No	評価濃度	shedding率 (%)	SD
ザブリナスト	1000nM	4.9	0.9
ザブリナスト	10000nM	5.2	1.1
DSCG	1000nM	2.6	2.0
DSCG	10000nM	4.6	0.2
CI-11	1000nM	4.7	1.2
CI-15	1000nM	5.5	1.2
CI-16	1000nM	6.5	0.7
CI-17	1000nM	6.0	0.8
CI-18	1000nM	7.0	0.1
CI-23	1000nM	4.1	0.2
CI-25	1000nM	9.1	1.0
CI-26	1000nM	3.6	1.2
CI-32	1000nM	4.0	1.3
CI-35	1000nM	9.3	0.5
CI-47	1000nM	4.8	0.5
CI-61	1000nM	8.3	0.5
CI-63	1000nM	12.5	0.5
CI-64	1000nM	6.6	0.6
CI-65	1000nM	7.4	1.0
CI-67	1000nM	6.0	0.3
CI-68	1000nM	5.1	0.7
CI-9	1000nM	10.5	1.0

[0380] <ラットGPR35発現RBL-2H3細胞を用いた評価>

ラットマスト細胞株RBL-2H3を用いて、N-末端側にヘマグルチニン(HA)エピトープタグ配列を付加したラットGPR35をコードする遺伝子を構成的に発現した細胞を樹立し、下記の評価に使用した。

[0381] 図1は、ラットGPR35のmRNAの発現を定量RT-PCRにより測定した結果である。RBL-2H3細胞(RBL)はラット腹腔マスト細胞(pMC)と比較して実質的にラットGPR35の発現が認められないことがわかる。あわせて、蛍光標識した抗HA抗体を用いたフローサイトメトリーの結果から、安定的なラットGPR35の発現が検出されることを確認し

た。

[0382] 図2は、ラットGPR35を発現しているRBL-2H3細胞とラットGPR35を発現していないRBL-2H3細胞による脱顆粒 (Degranulation) の度合いの比較実験データである。

HAタグを付加したラットGPR35を安定的に発現しているRBL-2H3細胞を、50ng/mlの抗DNP IgE抗体 (clone SPE-7) で24時間感作した。その後、2回洗浄操作を行って遊離IgE抗体を除いた。次いで、ポジティブコントロールとしてのザプリナスト (1 μM)、又は図2に示す濃度の化合物C1-18又は化合物C1-26の存在下で、細胞をジニトロフェノール-ヒト血清アルブミン (DNP-HSA) (30ng/ml) で刺激をして、細胞による脱顆粒の度合いの指標としてβ-ヘキソサミニダーゼ活性 (%) を調べた。結果を図2に示す。比較のため、上記と同様の処理をラットGPR35を発現していないRBL-2H3細胞 (mock) に対して行った結果を図2に示す。

図2において、エラーバーは標準誤差 (n=3) を示し、\*p < 0.05 及び \*\*p < 0.01 のときは有意差ありと判断する。統計的処理は一元配置分散分析及びダネット検定により行った。

[0383] 図2に示すように、ラットGPR35を発現しているRBL-2H3細胞では、C1-18又はC1-26の存在下でβ-ヘキソサミニダーゼ活性が用量依存的に有意に低下した。この結果は、C1-18又はC1-26はIgEを介する抗原刺激による脱顆粒応答を抑制し、抗アレルギー作用を示すことを示唆している。

[0384] <ラット腹腔マスト細胞を用いた評価>

ラット腹腔マスト細胞を用いてIgEを介する抗原刺激による脱顆粒応答に対する化合物の影響を検討した。

[0385] Wistarラット (雄、7週齢) から採取したラット腹腔細胞を、密度勾配遠心法により分画し、90~95%の純度の精製マスト細胞を得た。得

られた細胞を、抗DNP IgE抗体 (clone SPE-7) ( $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ ) で  $37^\circ\text{C}$  3時間感作した。その後、2回洗浄操作を行って遊離IgE抗体を除いた。次いで、リゾホスファチジルセリン ( $2 \mu\text{M}$ ) およびジニトロフェノール結合ヒト血清アルブミン (DNP-HSA) ( $100 \text{ng}/\text{ml}$ ) で刺激をして、脱顆粒応答を誘導した。

あわせて、上記と同様の操作において、ザプリナスト ( $1 \mu\text{M}$ ) あるいは表3に示す濃度の化合物CI-16、18、26又は63を、DNP-HSAと同時に添加した。脱顆粒応答の程度は、 $\beta$ -ヘキソサミニダーゼ活性 (%) を指標に測定した。結果を表3に示す。表3において、SDは標準偏差 ( $n=3$ ) を示す。

[0386] [表3]

化合物	濃度	脱顆粒 (%)	SD
なし	-	30.0	5.9
ザプリナスト	$1 \mu\text{M}$	16.0	2.9
CI-16	$1 \mu\text{M}$	15.4	2.5
CI-18	$1 \mu\text{M}$	10.8	0.9
CI-26	$1 \mu\text{M}$	9.4	2.6
CI-63	$0.1 \mu\text{M}$	11.8	2.5

[0387] 表3に示すように、CI-16、18、26、63の存在下では $\beta$ -ヘキソサミニダーゼ活性が用量依存的に有意に低下した。この結果は、CI-16、18、26、63はIgEを介する抗原刺激による脱顆粒応答を抑制し、抗アレルギー作用を示すことを示唆している。

## [0388] &lt;製剤例1&gt;

合成したCI-16を用いて、常法により次の組成からなる錠剤を調製した。

CI-16

100mg

乳糖	60 mg
馬鈴薯でんぷん	30 mg
ポリビニルアルコール	2 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 mg
タール色素	微量

## [0389] &lt;製剤例 2&gt;

合成したC I - 1 6 を用いて、常法により次の組成からなる散剤を調製した。

C I - 1 6	150 mg
乳糖	280 mg

## [0390] &lt;製剤例 3&gt;

合成したC I - 1 6 を用いて、常法により次の組成からなるシロップ剤を調製した。

C I - 1 6	100 mg
精製白糖	40 mg
p - ヒドロキシ安息香酸エチル	40 mg
p - ヒドロキシ安息香酸プロピル	10 mg
ストロベリーフレーバー	0.1 cc

以上の材料に水を加えて全量100 ccとする。

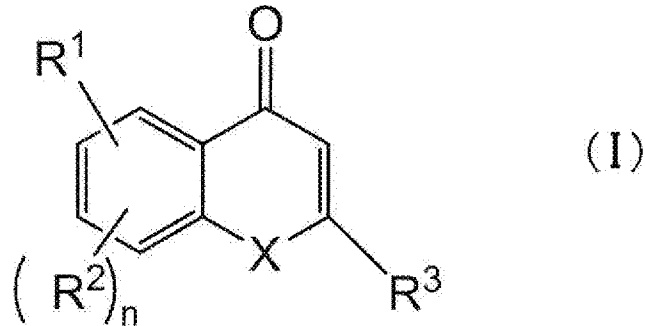
[0391] 日本国特許出願第2017-174799号及び第2018-146961号の開示は、その全体が参照により本明細書に取り込まれる。

本明細書に記載された全ての文献、特許出願、および技術規格は、個々の文献、特許出願、および技術規格が参照により取り込まれることが具体的かつ個々に記された場合と同程度に、本明細書中に援用されて取り込まれる。

## 請求の範囲

[請求項1] 下記一般式（I）で表される複素環化合物又は前記複素環化合物の薬理的に許容される塩。

[化1]

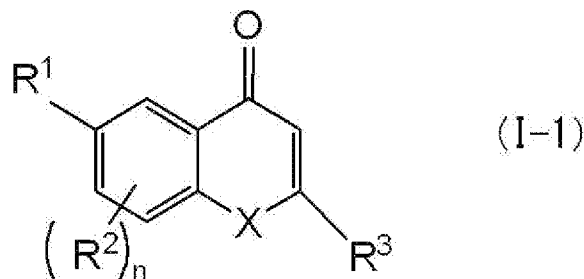


[一般式（I）において、XはO又はNHを表し、R<sup>1</sup>は置換もしくは非置換アリール基又は置換もしくは非置換芳香族複素環基を表し、R<sup>2</sup>は置換もしくは非置換アルキル基、置換もしくは非置換シクロアルキル基、置換もしくは非置換アルケニル基、置換もしくは非置換アルキニル基、置換もしくは非置換脂環式複素環基、置換もしくは非置換アリール基、置換もしくは非置換アラルキル基、置換もしくは非置換芳香族複素環基、置換もしくは非置換芳香族複素環アルキル基、OR<sup>4</sup>（R<sup>4</sup>は水素原子、置換もしくは非置換アルキル基、置換もしくは非置換シクロアルキル基、置換もしくは非置換アルケニル基、置換もしくは非置換アルキニル基、置換もしくは非置換脂環式複素環基、置換もしくは非置換アリール基、置換もしくは非置換アラルキル基、置換もしくは非置換芳香族複素環基、又は置換もしくは非置換芳香族複素環アルキル基である）、NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>（R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>はそれぞれ独立にR<sup>4</sup>と同義であり、一緒になって環を形成してもよい）、NR<sup>7</sup>COR<sup>8</sup>（R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>はそれぞれ独立にR<sup>4</sup>と同義である）、NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>（R<sup>9</sup>及びR<sup>10</sup>はそれぞれ独立にR<sup>4</sup>と同義である）、S（O）<sub>n</sub>R<sup>11</sup>（nは0、1もしくは2であり、R<sup>11</sup>はR<sup>4</sup>と同義である）、COR<sup>12</sup>（R<sup>12</sup>はR<sup>4</sup>と同義である）、COOR<sup>13</sup>（R<sup>13</sup>はR<sup>4</sup>と同

義である)、 $\text{OCOR}^{14}$  ( $\text{R}^{14}$ は $\text{R}^4$ と同義である)、 $\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$  ( $\text{R}^{15}$ 及び $\text{R}^{16}$ はそれぞれ独立に $\text{R}^4$ と同義である)、 $\text{SO}_2\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$  ( $\text{R}^{17}$ 及び $\text{R}^{18}$ はそれぞれ独立に $\text{R}^4$ と同義である)、 $\text{OCH}_2\text{COOR}^{19}$  ( $\text{R}^{19}$ は $\text{R}^4$ と同義である)、 $\text{OSO}_2\text{R}^{20}$  ( $\text{R}^{20}$ は $\text{R}^4$ と同義である)、 $\text{SR}^{21}$  ( $\text{R}^{21}$ は $\text{R}^4$ と同義である)、ニトロ基、シアノ基又はハロゲン原子を表し、 $\text{R}^3$ は $\text{COOR}^{22}$  ( $\text{R}^{22}$ は $\text{R}^4$ と同義である)を表す。 $\text{R}^2$ に付された $n$ は $\text{R}^2$ の個数を表し、 $0\sim 3$ の整数である。]

[請求項2] 前記一般式(1)で表される複素環化合物又は前記複素環化合物は下記一般式(I-1)で表される、請求項1に記載の複素環化合物又は前記複素環化合物の薬理的に許容される塩。

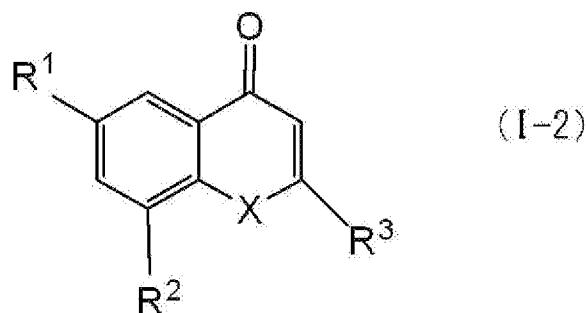
[化2]



[一般式(I-1)において、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{X}$ 及び $n$ は一般式(1)における $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{X}$ 及び $n$ と同義である。]

[請求項3] 前記一般式(1)で表される複素環化合物又は前記複素環化合物は下記一般式(I-2)で表される、請求項1に記載の複素環化合物又は前記複素環化合物の薬理的に許容される塩。

[化3]





[一般式 (1-2) において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X$  及び  $n$  は一般式 (1) における  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X$  及び  $n$  と同義である。]

[請求項4]  $X$  が  $O$  である、請求項 1 ~ 請求項 3 のいずれか 1 項に記載の複素環化合物又は前記複素環化合物の薬理的に許容される塩。

[請求項5]  $R^2$  が  $NR^5R^6$  又は  $NR^7COR^8$  である、請求項 1 ~ 請求項 4 のいずれか 1 項に記載の複素環化合物又は前記複素環化合物の薬理的に許容される塩。

[請求項6]  $R^1$  が置換基を有していないか、置換もしくは非置換アルキル基、 $COOR$  ( $R$  は水素原子又は置換もしくは非置換アルキル基)、 $OCH_2COOR$  ( $R$  は水素原子又は置換もしくは非置換アルキル基)、 $OR$  ( $R$  は水素原子、置換もしくは非置換アルキル基)、 $NRR$  ( $R$  はそれぞれ独立に水素原子又は置換もしくは非置換アルキル基)、 $COR$  ( $R$  は水素原子又は置換もしくは非置換アルキル基)、 $CONRR$  ( $R$  はそれぞれ独立に水素原子又は置換もしくは非置換アルキル基)、 $SO_2R$  ( $R$  は置換もしくは非置換アルキル基)、 $SO_2NRR$  ( $R$  はそれぞれ独立に水素原子又は置換もしくは非置換アルキル基)、 $SR$  ( $R$  は水素原子又は置換もしくは非置換アルキル基)、ニトロ基、シアノ基又はハロゲン原子を置換基として有する、請求項 1 ~ 請求項 5 のいずれか 1 項に記載の複素環化合物又は前記複素環化合物の薬理的に許容される塩。

[請求項7]  $R^3$  が  $COOR$  ( $R$  は水素原子又は置換もしくは非置換アルキル基) である、請求項 1 ~ 請求項 6 のいずれか 1 項に記載の複素環化合物又は前記複素環化合物の薬理的に許容される塩。

[請求項8]  $R^2$  が  $NH_2$  又は  $NHCOR^8$  である、請求項 1 ~ 請求項 7 のいずれか 1 項に記載の複素環化合物又は前記複素環化合物の薬理的に許容される塩。

[請求項9]  $R^2$  が  $NHCOAr$  ( $Ar$  は置換もしくは非置換アリール基) である、請求項 1 ~ 請求項 8 のいずれか 1 項に記載の複素環化合物又は前

記複素環化合物の薬理的に許容される塩。

[請求項10] GPR35作動薬としての活性を有する、請求項1～請求項9のいずれか1項に記載の複素環化合物又は前記複素環化合物の薬理的に許容される塩。

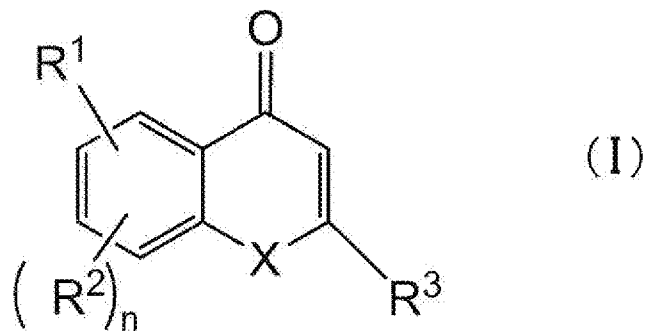
[請求項11] ヒトのGPR35と、ヒト以外の動物のGPR35の少なくとも一方に対する活性を有する、請求項10に記載の複素環化合物又は前記複素環化合物の薬理的に許容される塩。

[請求項12] ヒトのGPR35と、ヒト以外の動物のGPR35の両方に対する活性を有する、請求項10又は請求項11に記載の複素環化合物又は前記複素環化合物の薬理的に許容される塩。

[請求項13] 前記ヒト以外の動物がげっ歯類である、請求項11又は請求項12に記載の複素環化合物又は前記複素環化合物の薬理的に許容される塩。

[請求項14] 下記一般式(1)で表される複素環化合物又は前記複素環化合物の薬理的に許容される塩である、GPR35作動薬。

[化4]

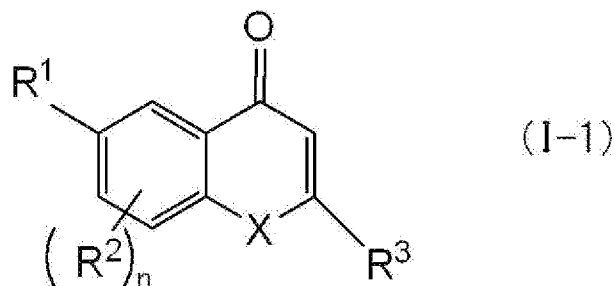


[一般式(1)において、XはO又はNHを表し、R<sup>1</sup>は置換もしくは非置換アリール基又は置換もしくは非置換芳香族複素環基を表し、R<sup>2</sup>は置換もしくは非置換アルキル基、置換もしくは非置換シクロアルキル基、置換もしくは非置換アルケニル基、置換もしくは非置換アルキニル基、置換もしくは非置換脂環式複素環基、置換もしくは非置換アリール基、置換もしくは非置換アラルキル基、置換もしくは非置換芳香族複素環基、置換もしくは非置換芳香族複素環アルキル基、O

$R^4$  ( $R^4$ は水素原子、置換もしくは非置換アルキル基、置換もしくは非置換シクロアルキル基、置換もしくは非置換アルケニル基、置換もしくは非置換アルキニル基、置換もしくは非置換脂環式複素環基、置換もしくは非置換アリール基、置換もしくは非置換アラルキル基、置換もしくは非置換芳香族複素環基、又は置換もしくは非置換芳香族複素環アルキル基である)、 $NR^5R^6$  ( $R^5$ 及び $R^6$ はそれぞれ独立に $R^4$ と同義であり、一緒になって環を形成してもよい)、 $NR^7COR^8$  ( $R^7$ 及び $R^8$ はそれぞれ独立に $R^4$ と同義である)、 $NR^9SO_2R^{10}$  ( $R^9$ 及び $R^{10}$ はそれぞれ独立に $R^4$ と同義である)、 $S(O)_nR^{11}$  ( $n$ は0、1もしくは2であり、 $R^{11}$ は $R^4$ と同義である)、 $COR^{12}$  ( $R^{12}$ は $R^4$ と同義である)、 $COOR^{13}$  ( $R^{13}$ は $R^4$ と同義である)、 $OCOR^{14}$  ( $R^{14}$ は $R^4$ と同義である)、 $CONR^{15}R^{16}$  ( $R^{15}$ 及び $R^{16}$ はそれぞれ独立に $R^4$ と同義である)、 $SO_2NR^{17}R^{18}$  ( $R^{17}$ 及び $R^{18}$ はそれぞれ独立に $R^4$ と同義である)、 $OC(H_2)COOR^{19}$  ( $R^{19}$ は $R^4$ と同義である)、 $OSO_2R^{20}$  ( $R^{20}$ は $R^4$ と同義である)、 $SR^{21}$  ( $R^{21}$ は $R^4$ と同義である)、ニトロ基、シアノ基又はハロゲン原子を表し、 $R^3$ は $COOR^{22}$  ( $R^{22}$ は $R^4$ と同義である)を表す。 $R^2$ に付された $n$ は $R^2$ の個数を表し、0～3の整数である。]

[請求項15] 前記一般式(1)で表される複素環化合物又は前記複素環化合物は下記一般式(I-1)で表される、請求項14に記載のGPR35作動薬。

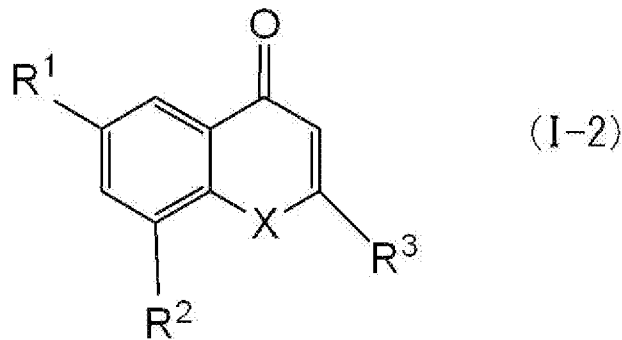
[化5]



[一般式 (I-1) において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X$  及び  $n$  は一般式 (I) における  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X$  及び  $n$  と同義である。]

[請求項16] 前記一般式 (I-1) で表される複素環化合物又は前記複素環化合物は下記一般式 (I-2) で表される、請求項14に記載のGPR35作動薬。

[化6]



[一般式 (I-2) において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X$  及び  $n$  は一般式 (I) における  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X$  及び  $n$  と同義である。]

[請求項17]  $X$  が  $O$  である、請求項14～請求項16のいずれか1項に記載のGPR35作動薬。

[請求項18]  $R^2$  が  $NR^5R^6$  又は  $NR^7COR^8$  である、請求項14～請求項17のいずれか1項に記載のGPR35作動薬。

[請求項19]  $R^1$  が置換基を有していないか、置換もしくは非置換アルキル基、 $COOR$  ( $R$  は水素原子又は置換もしくは非置換アルキル基)、 $OCH_2COOR$  ( $R$  は水素原子又は置換もしくは非置換アルキル基)、 $OR$  ( $R$  は水素原子、置換もしくは非置換アルキル基)、 $NRR$  ( $R$  はそれぞれ独立に水素原子又は置換もしくは非置換アルキル基)、 $COR$  ( $R$  は水素原子又は置換もしくは非置換アルキル基)、 $CONRR$  ( $R$  はそれぞれ独立に水素原子又は置換もしくは非置換アルキル基)、 $SO_2R$  ( $R$  は置換もしくは非置換アルキル基)、 $SO_2NRR$  ( $R$  はそれぞれ独立に水素原子又は置換もしくは非置換アルキル基)、 $SR$  ( $R$  は水素原子又は置換もしくは非置換アルキル基)、ニトロ

基、シアノ基又はハロゲン原子を置換基として有する、請求項14～請求項18のいずれか1項に記載のGPR35作動薬。

[請求項20]  $R^3$ がCOOR（Rは水素原子又は置換もしくは非置換アルキル基）である、請求項14～請求項19のいずれか1項に記載のGPR35作動薬。

[請求項21]  $R^2$ がNH<sub>2</sub>又はNHCO R<sup>8</sup>である、請求項14～請求項20のいずれか1項に記載のGPR35作動薬。

[請求項22]  $R^2$ がNHCOAr（Arは置換もしくは非置換アリール基）である、請求項14～請求項21のいずれか1項に記載のGPR35作動薬。

[請求項23] ヒトのGPR35と、ヒト以外の動物のGPR35の少なくとも一方に対する活性を有する、請求項14～請求項22のいずれか1項に記載のGPR35作動薬。

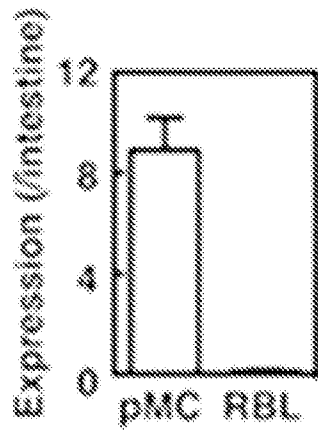
[請求項24] ヒトのGPR35と、ヒト以外の動物のGPR35の両方に対する活性を有する、請求項14～請求項23のいずれか1項に記載のGPR35作動薬。

[請求項25] 前記ヒト以外の動物がげっ歯類である、請求項23又は請求項24に記載のGPR35作動薬。

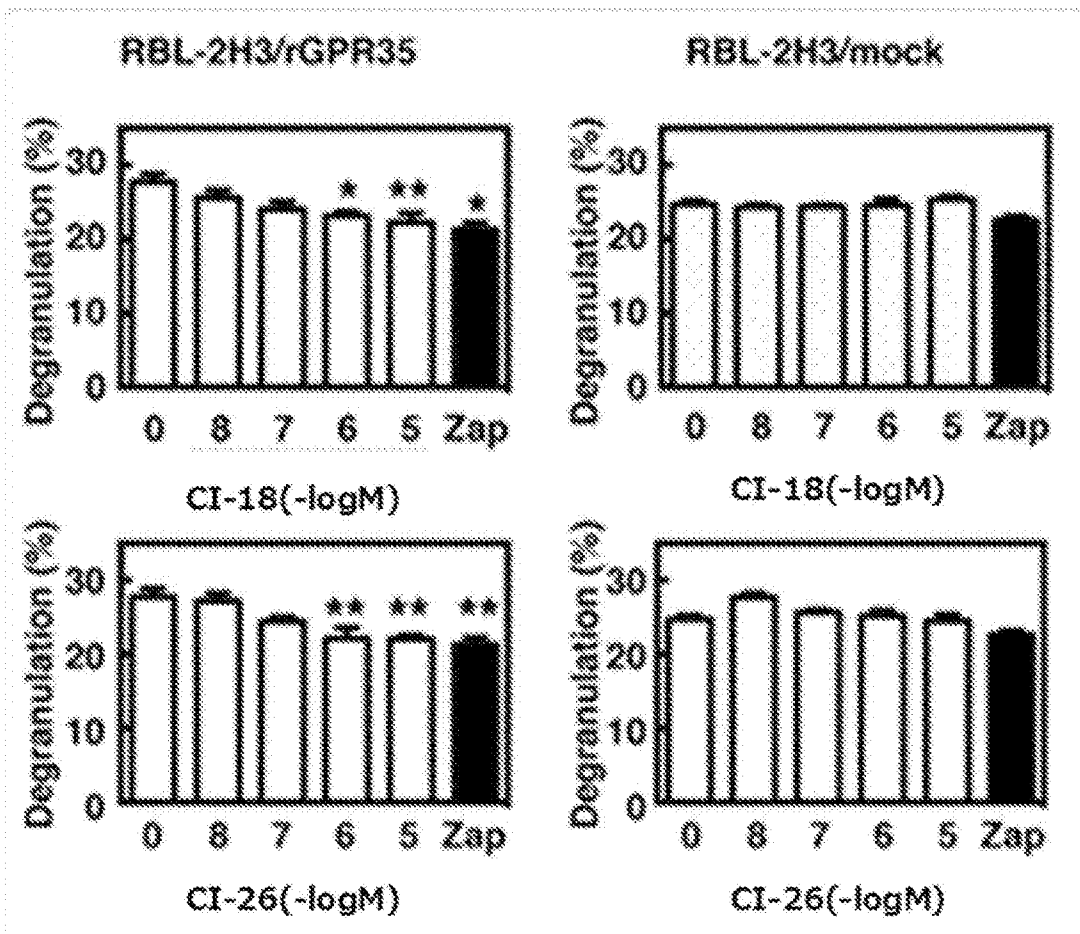
[請求項26] GPR35が関与する症状又は疾患の治療に用いるための、請求項14～請求項25のいずれか1項に記載のGPR35作動薬。

[請求項27] 請求項1～請求項13のいずれか1項に記載の複素環化合物もしくは前記複素環化合物の薬理的に許容される塩、又は請求項14～請求項26のいずれか1項に記載のGPR35作動薬を有効成分として含む、医薬組成物。

[図1]



[図2]



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2018/033694

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

Int.Cl. C07D215/48(2006.01)i, A61K31/352(2006.01)i, A61K31/435(2006.01)i, A61K31/4433(2006.01)i, A61P1/00(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i, C07D311/24(2006.01)i, C07D405/04(2006.01)i, C07D407/04(2006.01)i, C07D409/04(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)

Int.Cl. C07D215/48, A61K31/352, A61K31/435, A61K31/4433, A61P1/00, A61P3/10, A61P9/10, A61P37/08, C07D311/24 C07D405/04, C07D407/04, C07D409/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2018
Registered utility model specifications of Japan	1996-2018
Published registered utility model applications of Japan	1994-2018

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CAplus/REGISTRY (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	US 2012/0115751 A1 (CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE) 10 May 2012, table 3, entry 5 & US 2014/0200161 A1 & WO 2010/150103 A2 & EP 2446033 A2 & DK 2446033 T	1-2, 4-13 3, 14-27
X A	JP 2006-520361 A (SANTHERA PHARMACEUTICALS (SCHWEIZ) GMBH) 07 September 2006, examples 67-68, 114-115, paragraphs [0091]-[0107], [0133] & US 2007/0037823 A1, paragraphs [0332]-[0349], [0368], examples 67-68, 114-115 & WO 2004/083208 A1 & EP 1468999 A1 & EP 1603911 A1 & CA 2519440 A & AU 2004222090 A	1-2, 4-13 3, 14-27

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"I" 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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search  
29 November 2018 (29.11.2018)

Date of mailing of the international search report  
11 December 2018 (11.12.2018)

Name and mailing address of the ISA/  
Japan Patent Office  
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,  
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer  
  
Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/033694

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	FERNANDES, C. et al., Tetrahedron Letters, 2016, vol. 57, pp. 3006-3010, scheme 1 compound 2, scheme 2 compound 5, table 2	1-2,4-13 3,14-27
X A	WANG, P. et al., Angewandte Chemie International Edition, 30 March 2017, vol. 56, pp. 5125-5129, table 4 compound 41	1-2,4-13 3,14-27
X A	WO 2017/015221 A1 (PHARMAKEA, INC.) 26 January 2017, example 3 compound 6, example 4 compound 6 & JP 2018-521044 A & US 2018/0215727 A1 & EP 3325462 A1	1-2,4-13 2-3,14-27
X A	JP 2001-139571 A (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) 22 May 2001, raw materials in examples 36, 37 & US 6552054 B1, examples 36-37 & WO 2001/016127 A1 & EP 1211251 A1 & AU 6866500 A	1-2,4-13 2-3,14-27
X A	ELLIS, G. P. et al., Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1, 1972, pp. 779-783, page 780, left column compounds 12-13 ,35	1-2,4-13 2-3,14-27
X A	NUGIEL, D. A. et al., Journal of Medicinal Chemistry, vol. 53, 2010, pp. 1876-1880, scheme 2 compound 7	1-2,4-13 2-3,14-27
X A	WANG, P. et al., Journal of the American Chemical Society, vol. 138, 2016, pp. 9269-9276, table 3 compounds 9af, 9bh	1-2,4-5,7-13 3,6,14-27
X A	WO 2017/139274 A1 (PHARMAKEA, INC.) 17 August 2017, example 8 compound 5 & CA 3013917 A & AU 2017218889 A	1-2,5-13 3-4,14-27
X A	POLANC, S. et al., Vestnik Slovenskega Kemijskega Drustva, 1986, vol. 33, no. 3, pp. 339-351, scheme IV compounds 7a, 7b	1-3,5,7-13 4,6,14-27
X A	HE, X. -G. et al., Chemical Research in Chinese Universities, 2004, vol. 20, no. 3, pp. 299-304, page 299 Introduction, scheme 3 compounds 17a-17b, table 2	1-2,4-13,27 3,14-26
X A	CN 1382688 A (CHINESE PHARMACOLOGY UNIVERSITY) 04 December 2002, claims, example 6 (Family: none)	1-2,4-13,27 3,14-26
X Y	US 3786071 A (FISONS LIMITED) 15 January 1974, claims, column 1, lines 15-30, last compound of table 1, examples 2, 5, 8-13, 19, A-D & GB 1368243 A & FR 2103489 A & BE 771544 A & CH 567497 A & SU 512709 A & AR 192582 A & NL 7111672 A & AT 318612 B & NO 134838 B & PH 10336 A & AU 3268471 A & SE 382457 B & CA 995229 A & DK 129162 B & EG 10680 A & IE 35506 B & IL 37467 A & YU 216571 A	1-2,4-13,27 3,14-26



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/033694

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	CAIRNS, H. et al., Journal of Medicinal Chemistry, 1972, vol. 15, no. 6, pp. 583-589, page 583, left column, line 1 to page 584, left column, line 19, table IX, compounds no. 59-64, page 589, right column, method I	1-2, 4-13, 27 14-15, 17-26 3, 16
X Y A	JP 2010-529996 A (GLAXOSMITHKLINE LLC) 02 September 2010, claims, paragraphs [0001], [0107]-[0113], examples 14, 14a), 14c), 14d), examples 16, 16b), 16c), biological example 22 & US 2010/0249179 A1, claims, paragraphs [0001], [0160]-[0166], examples 14, 16, 22 & WO 2008/157270 A1 & EP 2170072 A1 & CA 2689980 A & KR 10-2010-0038102 A & EA 200901512 A & MX 2009013624 A & CN 101977505 A & AU2008266154 A	1-2, 4-13, 27 14-15, 17-26 3, 16
X Y A	US 3673218 A (FISONS PHARMACEUTICALS LIMITED) 27 June 1972, claims, column 4, lines 10-23, examples 1-3, 5-7, 12, 15, 20, 26-27 & GB 1292601 A & FR 2021874 A & BE 740548 A & CH 534677 A & SU 365068 A & NL 6916387 A & AT 301544 B & SE 367403 B & ES 372916 A & CA 948202 A & DK 128005 B & IL 33189 A & BR 6913699 D & IT 1035510 B & LU 59707 A & OA 3859 A	1, 2, 4-5, 7-13, 27 14-15, 17-18, 20-26 3, 6, 16, 19
X A	ZEWGE, D. et al., The Journal of Organic Chemistry, 2007, vol. 72, pp. 4276-4279, page 4276, left column, lines 1-3, table 3, entry 14	1-2, 5, 7-13, 27 3-4, 6, 14-26
X Y A	HALL, C. M. et al., Journal of Medicinal Chemistry, 1974, vol. 17, no. 7, pp. 685-690, page 685, left column, lines 1-26, table V, compounds 14a-15a, 14d-15d, table VI	1-2, 5, 7-13, 27 14-15, 18, 20-26 3-4, 6, 16-17, 19
X A	WO 2015/162538 A1 (LUPIN LIMITED) 29 October 2015, claims, page 1, lines 9-27, table 1, intermediate no. 29, example 13, page 76, line 7 to page 78, line 10 (Family: none)	1-2, 4-15, 17-27 3, 16
Y	MACKENZIE, A. E. et al., Frontiers in Endocrinology, 2011, vol. 2, Article 68, pp. 1-10, entire text	14-26

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/033694

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	YANG, Y. et al., <i>Pharmacology</i> , 2010, vol. 86, pp. 1-5, entire text	14-26
A	LIANG, T. et al., <i>Medicinal Chemistry Research</i> , 2015, vol. 24, pp. 2183-2194	1-27
A	US 2015/0265561 A1 (TEMPLE UNIVERSITY - OF THE COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER EDUCATION) 24 September 2015 & US 2012/0122987 A & WO 2011/011235 A1	1-27
A	CN 105769846 A (DALIAN INSTITUTE OF CHEMICAL PHYSICS, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) 20 July 2016 (Family: none)	1-27
P, X	渡邊智博、他, 第 47 回 複素環化学討論会講演要旨集, 10 October 2017, 第 47 回, page 107, 2P-13 entire text, (WATANABE, Chihiro et al., Lecture abstracts of the 47th Congress of Heterocyclic Chemistry)	1-27
P, X	渡邊智博, 第 35 回メディシナルケミストリーシンポジウム講演要旨集, 04 October 2017, 第 35 回, page 131, IP-069 entire text, (WATANABE, Chihiro, Lecture abstracts of the 35th Medicinal Chemistry Symposium)	1-27

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. C07D215/48(2006.01)i, A61K31/352(2006.01)i, A61K31/435(2006.01)i, A61K31/4433(2006.01)i, A61P1/00(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i, C07D311/24(2006.01)i, C07D405/04(2006.01)i, C07D407/04(2006.01)i, C07D409/04(2006.01)i</p>												
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. C07D215/48, A61K31/352, A61K31/435, A61K31/4433, A61P1/00, A61P3/10, A61P9/10, A61P37/08, C07D311/24, C07D405/04, C07D407/04, C07D409/04</p>												
<p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2018年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2018年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2018年</td> </tr> </table>				日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2018年	日本国実用新案登録公報	1996-2018年	日本国登録実用新案公報	1994-2018年	
日本国実用新案公報	1922-1996年											
日本国公開実用新案公報	1971-2018年											
日本国実用新案登録公報	1996-2018年											
日本国登録実用新案公報	1994-2018年											
<p>国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)</p> <p>JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CPlus/REGISTRY (STN)</p>												
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X A</td> <td>US 2012/0115751 A1 (CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE) 2012.05.10, TABLE 3 Entry 5 &amp; US 2014/0200161 A1 &amp; WO 2010/150103 A2 &amp; EP 2446033 A2 &amp; DK 2446033 T</td> <td>1-2, 4-13 3, 14-27</td> </tr> <tr> <td>X A</td> <td>JP 2006-520361 A (サンテラ ファーマシューティカルズ (シュバイツ) ゲーエムベーハー) 2006.09.07, 実施例 67~68、114~115、[0091]-[0107]、[0133] &amp; US 2007/0037823 A1, [0332]-[0349], [0368], Examples 67-68, 114-115 &amp; WO 2004/083208 A1 &amp; EP 1468999 A1 &amp; EP 1603911 A1 &amp; CA 2519440 A &amp; AU 2004222090 A</td> <td>1-2, 4-13 3, 14-27</td> </tr> </tbody> </table>				引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	X A	US 2012/0115751 A1 (CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE) 2012.05.10, TABLE 3 Entry 5 & US 2014/0200161 A1 & WO 2010/150103 A2 & EP 2446033 A2 & DK 2446033 T	1-2, 4-13 3, 14-27	X A	JP 2006-520361 A (サンテラ ファーマシューティカルズ (シュバイツ) ゲーエムベーハー) 2006.09.07, 実施例 67~68、114~115、[0091]-[0107]、[0133] & US 2007/0037823 A1, [0332]-[0349], [0368], Examples 67-68, 114-115 & WO 2004/083208 A1 & EP 1468999 A1 & EP 1603911 A1 & CA 2519440 A & AU 2004222090 A	1-2, 4-13 3, 14-27
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号										
X A	US 2012/0115751 A1 (CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE) 2012.05.10, TABLE 3 Entry 5 & US 2014/0200161 A1 & WO 2010/150103 A2 & EP 2446033 A2 & DK 2446033 T	1-2, 4-13 3, 14-27										
X A	JP 2006-520361 A (サンテラ ファーマシューティカルズ (シュバイツ) ゲーエムベーハー) 2006.09.07, 実施例 67~68、114~115、[0091]-[0107]、[0133] & US 2007/0037823 A1, [0332]-[0349], [0368], Examples 67-68, 114-115 & WO 2004/083208 A1 & EP 1468999 A1 & EP 1603911 A1 & CA 2519440 A & AU 2004222090 A	1-2, 4-13 3, 14-27										
<p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。</p>		<p><input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>										
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</p>		<p>の日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&amp;」 同一パテントファミリー文献</p>										
<p>国際調査を完了した日</p> <p>29.11.2018</p>		<p>国際調査報告の発送日</p> <p>11.12.2018</p>										
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/J P)</p> <p>郵便番号 100-8915</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>		<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p>伊佐地 公美</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3492</p>										
		4 P	5809									

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X A	FERNANDES, C. et al., Tetrahedron Letters, 2016, Vol. 57, pp. 3006-3010, Scheme 1 化合物 2、Scheme 2 化合物 5、Table 2	1-2, 4-13 3, 14-27
X A	WANG, P. et al., Angewandte Chemie International Edition, 2017.03.30, Vol. 56, pp. 5125-5129, Table 4 化合物 41	1-2, 4-13 3, 14-27
X A	WO 2017/015221 A1 (PHARMAKEA, INC.) 2017.01.26, Example 3 化合物 6、Example 4 化合物 6 & JP 2018-521044 A & US 2018/0215727 A1 & EP 3325462 A1	1-2, 4-13 3, 14-27
X A	JP 2001-139571 A (武田薬品工業株式会社) 2001.05.22, 実施例 36、37 の原料 & US 6552054 B1, Examples 36-37 & WO 2001/016127 A1 & EP 1211251 A1 & AU 6866500 A	1, 4-13 2-3, 14-27
X A	ELLIS, G. P. et al., Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1, 1972, pp. 779-783, 第 780 頁左欄化合物 12~13、35	1, 4-13 2-3, 14-27
X A	NUGIEL, D. A. et al., Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 53, 2010, pp. 1876-1880, Scheme 2 化合物 7	1, 4-13 2-3, 14-27
X A	WANG, P. et al., Journal of the American Chemical Society, Vol. 138, 2016, pp. 9269-9276, Table 3 化合物 9af、9bh	1-2, 4-5, 7-13 3, 6, 14-27
X A	WO 2017/139274 A1 (PHARMAKEA, INC.) 2017.08.17, Example 8 化合物 5 & CA 3013917 A & AU 2017218889 A	1-2, 5-13 3-4, 14-27
X A	POLANC, S. et al., Vestnik Slovenskega Kemijskega Drustva, 1986, Vol. 33, No. 3, pp. 339-351, SCHEME IV 化合物 7a、7b	1-3, 5, 7-13 4, 6, 14-27
X A	HE, X.-G. et al., Chemical Research in Chinese Universities, 2004, Vol. 20, No. 3, pp. 299-304, 第 299 頁 Introduction、Scheme 3 化合物 17a~17b、Table 2	1-2, 4-13, 27 3, 14-26
X A	CN 1382688 A (CHINESE PHARMACOLOGY UNIVERSITY) 2002.12.04, 特許請求の範囲、実施例 6 (ファミリーなし)	1-2, 4-13, 27 3, 14-26
X Y	US 3786071 A (FISONS LIMITED) 1974.01.15, 特許請求の範囲、第 1 欄第 15~30 行、TABLE I 一番下の化合物、EXAMPLES 2、5、8-13、19、A-D & GB 1368243 A & FR 2103489 A & BE 771544 A & CH 567497	1-2, 4-13, 27 3, 14-26

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
	A & SU 512709 A & AR 192582 A & NL 7111672 A & AT 318612 B & NO 134838 B & PH 10336 A & AU 3268471 A & SE 382457 B & CA 995229 A & DK 129162 B & EG 10680 A & IE 35506 B & IL 37467 A & YU 216571 A	
X Y A	CAIRNS, H. et al., Journal of Medicinal Chemistry, 1972, Vol. 15, No. 6, pp. 583-589, 第583頁左欄第1行～第584頁左欄第19行、Table IX Compd No. 59～64、第589頁右欄 Method I	1-2, 4-13, 27 14-15, 17-26 3, 16
X Y A	JP 2010-529996 A (グラクソスミスクライン エルエルシー) 2010.09.02, 特許請求の範囲、[0001]、[0107]-[0113]、実施例 14、14a)、14c)、14d)、実施例 16、16b)、16c)、生物学的実施例 22 & US 2010/0249179 A1, Claims, [0001], [0160]-[0166], Examples 14, 16, 22 & WO 2008/157270 A1 & EP 2170072 A1 & CA 2689980 A & KR 10-2010-0038102 A & EA 200901512 A & MX 2009013624 A & CN 101977505 A & AU 2008266154 A	1-2, 4-13, 27 14-15, 17-26 3, 16
X Y A	US 3673218 A (FISONS PHARMACEUTICALS LIMITED) 1972.06.27, Claims, 第4欄第10-23行、Examples 1～3、5～7、12、15、20、26～27 & GB 1292601 A & FR 2021874 A & BE 740548 A & CH 534677 A & SU 365068 A & NL 6916387 A & AT 301544 B & SE 367403 B & ES 372916 A & CA 948202 A & DK 128005 B & IL 33189 A & BR 6913699 D & IT 1035510 B & LU 59707 A & OA 3859 A	1-2, 4-5, 7-13, 27 14-15, 17-18, 20-26 3, 6, 16, 19
X A	ZEWGE, D. et al., The Journal of Organic Chemistry, 2007, Vol. 72, pp. 4276-4279, 第4276頁左欄第1～3行、TABLE 3 Entry 14	1-2, 5, 7-13, 27 3-4, 6, 14-26
X Y A	HALL, C. M. et al., Journal of Medicinal Chemistry, 1974, Vol. 17, No. 7, pp. 685-690, 第685頁左欄第1～26行、Table V Compd 14a～15a、14d～15d、Table VI	1-2, 5, 7-13, 27 14-15, 18, 20-26 3-4, 6, 16-17, 19
X A	WO 2015/162538 A1 (LUPIN LIMITED) 2015.10.29, Claims、第1頁第9～27行 Table-1 Intermediate No. 29、Example 13、第76頁第7行～第78頁第10行 (ファミリーなし)	1-2, 4-15, 17-27 3, 16
Y	MACKENZIE, A. E. et al., Frontiers in Endocrinology, 2011, Vol. 2, Article 68, pp. 1-10, 全文	14-26

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	YANG, Y. et al., Pharmacology, 2010, Vol. 86, pp. 1-5, 全文	14-26
A	LIANG, T. et al., Medicinal Chemistry Research, 2015, Vol. 24, pp. 2183-2194	1-27
A	US 2015/0265561 A1 (TEMPLE UNIVERSITY - OF THE COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER EDUCATION) 2015.09.24, & US 2012/0122987 A1 & WO 2011/011235 A1	1-27
A	CN 105769846 A (中国科学院大連化学物理研究所) 2016.07.20, (ファミリーなし)	1-27
P, X	渡邊智博、他, 第47回 複素環化学討論会講演要旨集, 2017.10.10, 第47回, 第107頁, 2P-13 全文	1-27
P, X	渡邊智博, 第35回メディシナルケミストリーシンポジウム講演要旨集, 2017.10.04, 第35回, 第131頁, 1P-069 全文	1-27