

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6760946号
(P6760946)

(45) 発行日 令和2年9月23日 (2020.9.23)

(24) 登録日 令和2年9月7日 (2020.9.7)

(51) Int. Cl.	F I
C O 7 D 413/04 (2006.01)	C O 7 D 413/04 C S P
C O 7 D 495/04 (2006.01)	C O 7 D 495/04 1 O 5 A
C O 7 D 513/04 (2006.01)	C O 7 D 513/04 3 4 3
C O 7 D 471/04 (2006.01)	C O 7 D 471/04 1 1 3
C O 7 D 417/04 (2006.01)	C O 7 D 417/04

請求項の数 26 (全 157 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-538676 (P2017-538676)	(73) 特許権者	516089784
(86) (22) 出願日	平成28年1月22日 (2016.1.22)		チア タイ ティエンチン ファーマシュー
(65) 公表番号	特表2018-504413 (P2018-504413A)		ーティカル グループ カンパニー リミ
(43) 公表日	平成30年2月15日 (2018.2.15)		テッド
(86) 国際出願番号	PCT/CN2016/071697		Chia Tai Tianqing P
(87) 国際公開番号	W02016/116061		harmaceutical Group
(87) 国際公開日	平成28年7月28日 (2016.7.28)		Co., Ltd.
審査請求日	平成30年11月26日 (2018.11.26)		中華人民共和国222062江蘇省連雲港
(31) 優先権主張番号	201510033985.2		市郁州南路369号
(32) 優先日	平成27年1月22日 (2015.1.22)		No. 369 Yuzhou South
(33) 優先権主張国・地域又は機関	中国 (CN)		Rd., Lianyungang, Ji
			angsu 222062 China
(31) 優先権主張番号	201610019396.3	(74) 代理人	110001999
(32) 優先日	平成28年1月12日 (2016.1.12)		特許業務法人はなぶさ特許商標事務所
(33) 優先権主張国・地域又は機関	中国 (CN)		最終頁に続く

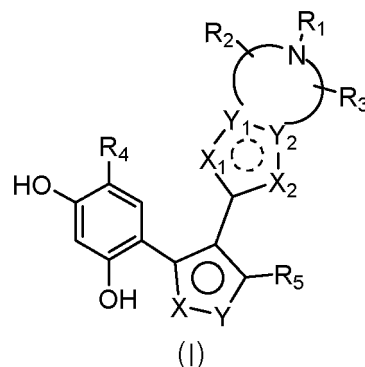
(54) 【発明の名称】 HSP90阻害剤としてのレゾルシノール誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I)

【化1】



(I)

(式中：

X 及び Y は、それぞれ独立して、N、O 又は S から選択され；

X₁、X₂、Y₁、Y₂ 並びに、X₁ 及び X₂ に結合する炭素原子は、一緒になって 5 ないし 6 員の芳香族環、脂肪族飽和環又は脂肪族不飽和環を形成し；X₁ 及び X₂ は、それぞれ独立して、C、O、S、N、-C=C-、-C=N- から選択され；

X_1 又は X_2 中の C は、未置換であり得るか、又は、 R_{01} 又は R_{02} で置換されていてよく；

R_{01} 又は R_{02} は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、CN、OH、SH、 NH_2 、CHO、COOH、炭素原子数 1 ないし 10 のアルキル基、N - 炭素原子数 1 ないし 10 のアルキルアミノ基、N, N - ジ (炭素原子数 1 ないし 10 のアルキル) アミノ基、炭素原子数 1 ないし 10 のアルコキシ基、炭素原子数 1 ないし 10 のアルカノイル基、炭素原子数 1 ないし 10 のアルコキシカルボニル基、炭素原子数 1 ないし 10 のアルキルスルホニル基、炭素原子数 1 ないし 10 のアルキルスルフィニル基、炭素原子数 3 ないし 10 のシクロアルキル基、炭素原子数 3 ないし 10 のシクロアルキルアミノ基、炭素原子数 3 ないし 10 のシクロアルコキシ基、炭素原子数 3 ないし 10 のシクロアルキルアシル基、炭素原子数 3 ないし 10 のシクロアルコキシカルボニル基、炭素原子数 3 ないし 10 のシクロアルキルスルホニル基、炭素原子数 3 ないし 10 のシクロアルキルスルフィニル基、炭素原子数 3 ないし 10 のシクロアルキル基で置換された炭素原子数 1 ないし 10 のアルキル基から選択され；

Y_1 及び Y_2 は、それぞれ独立して、C 又は N から選択され；

Y_1 及び Y_2 上の 2 つの置換基は、一緒に結合して、置換基 R_1 、 R_2 及び R_3 を有する、6 又は 7 員の窒素含有の飽和環を形成し；

R_1 、 R_2 及び R_3 は、それぞれ独立して、水素原子、炭素原子数 1 ないし 10 のアルキル基、ヒドロキシル炭素原子数 1 ないし 10 のアルキル基、炭素原子数 1 ないし 6 のアルコキシ - 炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル基、ハロ炭素原子数 1 ないし 10 のアルキル基、炭素原子数 1 ないし 6 のアルキルスルホニル - 炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル基、炭素原子数 1 ないし 6 のアルキルアミド - 炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル基、N, N - ジ (炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル) アミノアシル - 炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル基、N, N - ジ (炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル) アミノ - 炭素原子数 1 ないし 6 のアルカノイル基、モルホリニル - 炭素原子数 1 ないし 6 のアルカノイル基、N - 炭素原子数 1 ないし 10 のアルキルアミノ基、N, N - ジ (炭素原子数 1 ないし 10 のアルキル) アミノ基、炭素原子数 1 ないし 10 のアルコキシ基、炭素原子数 1 ないし 10 のアルカノイル基、炭素原子数 1 ないし 10 のアルコキシカルボニル基、炭素原子数 1 ないし 10 のアルキルスルホニル基、炭素原子数 1 ないし 10 のアルキルスルフィニル基、炭素原子数 3 ないし 10 のシクロアルキル基、炭素原子数 3 ないし 10 のシクロアルキルアミノ基、炭素原子数 3 ないし 10 のシクロアルキルオキシ基、炭素原子数 3 ないし 10 のシクロアルキルアシル基、炭素原子数 3 ないし 10 のシクロアルコキシカルボニル基、炭素原子数 3 ないし 10 のシクロアルキルスルホニル基、炭素原子数 3 ないし 10 のシクロアルキルスルフィニル基、炭素原子数 3 ないし 10 のシクロアルキル - 炭素原子数 1 ないし 5 のアルキル基から選択され；

或いは、 R_2 及び R_3 の置換基は、共有結合により互いに結合して、置換基 R_{03} を有するか又は置換基を有さない、5、6 又は 7 員の飽和環を形成し；

R_{03} は、炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル基又はハロゲン原子から選択され；

R_4 は、H、ハロゲン原子、炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル基、炭素原子数 3 ないし 10 のシクロアルコキシ基、フェニルで置換された炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル基、フェニルで置換された炭素原子数 2 ないし 6 のアルケニル基、フェニル基、炭素原子数 1 ないし 6 のアルキルで置換されたフェニル基、炭素原子数 3 ないし 6 のシクロアルキル基から選択され；

R_5 は、H、シアノ基、カルボキシ基、炭素原子数 1 ないし 6 のアルコシアシル基、炭素原子数 1 ないし 7 のアルキルアミノカルボニル基、ハロ炭素原子数 1 ないし 6 のアルキルアミノカルボニル基、炭素原子数 1 ないし 6 のアルコキシ - 炭素原子数 1 ないし 6 のアルキルアミノカルボニル基、N, N - ジ (炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル) アミノ - 炭素原子数 1 ないし 6 のアルキルアミノカルボニル基、アミノカルボニル基、ヒドロキシル炭素原子数 1 ないし 6 のアルキルアミノカルボニル基、ヒドロキシルで置換されたハロ炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル基、ニトリル基で置換されたアミジノ基、から選択される

か、又は炭素原子数 3 ないし 10 のシクロアルキル基、炭素原子数 3 ないし 10 のシクロアルケニル基、から選択されるか、又は 1 個以上の $R_{0.5}$ で任意に置換された 5 ないし 10 員の芳香族環であり；

$R_{0.5}$ は、炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル基、炭素原子数 3 ないし 10 のシクロアルキル基から選択される。) で表される化合物、又はその薬学的に許容される塩又は水和物。

【請求項 2】

Y_1 及び Y_2 は C である、請求項 1 記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩又は水和物。

【請求項 3】

R_1 、 R_2 及び R_3 は、それぞれ独立して、水素原子、炭素原子数 1 ないし 10 のアルキル基、ヒドロキシル炭素原子数 1 ないし 10 のアルキル基、炭素原子数 3 ないし 10 のシクロアルキル基、炭素原子数 1 ないし 6 のアルコキシ - 炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル基、ハロ炭素原子数 1 ないし 10 のアルキル基、炭素原子数 1 ないし 6 のアルキルスルホニル - 炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル基、炭素原子数 1 ないし 6 のアルキルアミド - 炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル基、N, N - ジ (炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル) アミノアシル - 炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル基、N, N - ジ (炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル) アミノ - 炭素原子数 1 ないし 6 のアルカノイル基、モルホリニル - 炭素原子数 1 ないし 6 のアルカノイル基、炭素原子数 3 ないし 10 のシクロアルキル - 炭素原子数 1 ないし 5 のアルキル基から選択されるか、又は、 R_2 及び R_3 の置換基は、共有結合により互いに結合して、置換基 $R_{0.3}$ を有するか又は置換基を有さない、5、6 又は 7 員の飽和環を形成する、請求項 1 記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩又は水和物。

【請求項 4】

R_1 、 R_2 及び R_3 は、それぞれ独立して、水素原子、炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル基、ヒドロキシル炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル基、炭素原子数 3 ないし 10 のシクロアルキル基、炭素原子数 1 ないし 4 のアルコキシ - 炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基、ハロ炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基、炭素原子数 1 ないし 4 のアルキルスルホニル - 炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基、炭素原子数 1 ないし 4 のアルキルアミド - 炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基、N, N - ジ (炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル) アミノアシル - 炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基、N, N - ジ (炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル) アミノ - 炭素原子数 1 ないし 4 のアルカノイル基、モルホリニル - 炭素原子数 1 ないし 4 のアルカノイル基、炭素原子数 3 ないし 6 のシクロアルキル - 炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基から選択されるか、又は、 R_2 及び R_3 の置換基は、共有結合により互いに結合して、置換基 $R_{0.3}$ を有するか又は置換基を有さない、5、6 又は 7 員の飽和環を形成する、請求項 3 記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩又は水和物。

【請求項 5】

R_1 は、水素原子、炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル基、ヒドロキシル炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル基、炭素原子数 3 ないし 10 のシクロアルキル基、炭素原子数 1 ないし 4 のアルコキシ - 炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基、ハロ炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基、炭素原子数 1 ないし 4 のアルキルスルホニル - 炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基、炭素原子数 1 ないし 4 のアルキルアミド - 炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基、N, N - ジ (炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル) アミノアシル - 炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基、N, N - ジ (炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル) アミノ - 炭素原子数 1 ないし 4 のアルカノイル基、モルホリニル - 炭素原子数 1 ないし 4 のアルカノイル基、炭素原子数 3 ないし 6 のシクロアルキル - 炭素原子数 1 ないし 5 のアルキル基から選択され；

R_2 及び R_3 は、水素原子又はメチル基から選択されるか；又は、 R_2 及び R_3 の置換基は、共有結合により互いに結合して、置換基を有さない 5、6 又は 7 員の飽和環を形成する、請求項 4 記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩又は水和物。

【請求項 6】

R_4 は、H, 炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル基、フェニルで置換された炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル基、ハロゲン原子、炭素原子数 3 ないし 6 のシクロアルキル基から選択

10

20

30

40

50

される、請求項 1 記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩又は水和物。

【請求項 7】

R₄ は、炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基、C l、B r 又はシクロプロピル基から選択される、請求項 6 記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩又は水和物。

【請求項 8】

R₄ はイソプロピル基から選択される、請求項 7 記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩又は水和物。

【請求項 9】

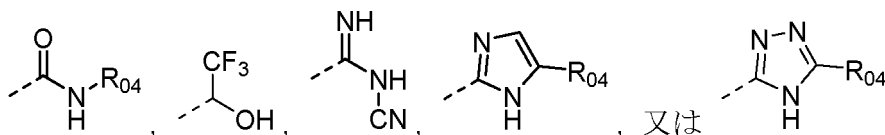
R₅ は、シアノ基、炭素原子数 1 ないし 6 のアルキルアミノカルボニル基、八員炭素原子数 1 ないし 4 のアルキルアミノカルボニル基、炭素原子数 1 ないし 4 のアルコキシ - 炭素原子数 1 ないし 4 のアルキルアミノカルボニル基、N, N - ジ (炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル) アミノ - 炭素原子数 1 ないし 4 のアルキルアミノカルボニル基、アミノカルボニル基、ヒドロキシ炭素原子数 1 ないし 4 のアルキルアミノカルボニル基、ヒドロキシル基で置換された八員炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基、ニトリル基で置換されたアミノ基から選択されるか、又は、1 個以上の R₀₋₅ で任意に置換された 5 ないし 6 員の窒素含有芳香族複素環から選択され；

R₀₋₅ は、炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル基から選択される、請求項 1 記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩又は水和物。

【請求項 10】

R₅ は、

【化 2】



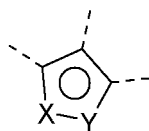
から選択され；

R₀₋₄ は、H、炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル基、八員炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基、炭素原子数 1 ないし 4 のアルコキシ - 炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基、N, N - ジ (炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル) アミノ - 炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基、ヒドロキシ炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基から選択される、請求項 1 記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩又は水和物。

【請求項 11】

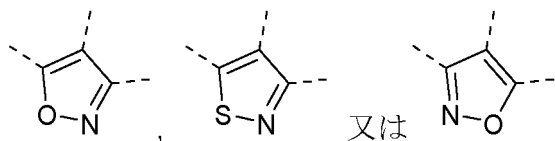
下記の構造ユニット

【化 3】



は、

【化 4】



から選択される、請求項 1 ないし 10 の何れか 1 項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩又は水和物。

【請求項 12】

下記の構造ユニット

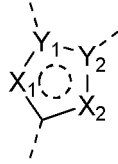
10

20

30

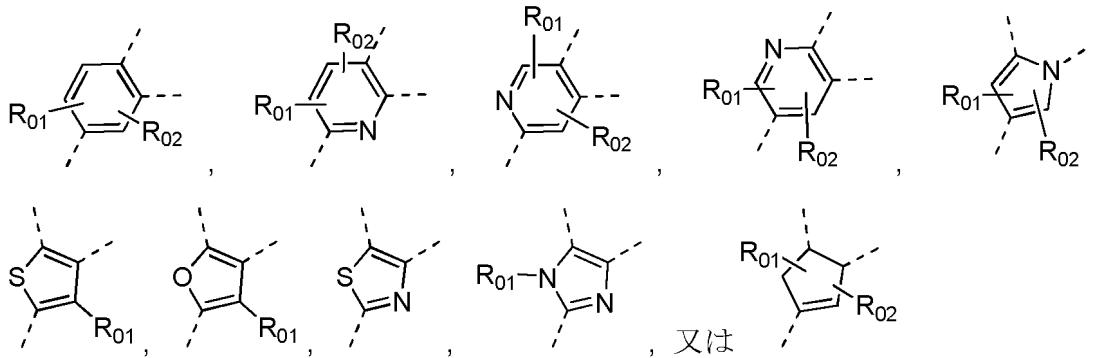
40

【化 5】



は、

【化 6】



10

から選択され；

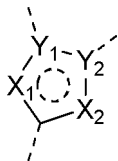
R₀₁ 及び R₀₂ は、それぞれ独立して、H、ハロゲン原子、炭素原子数 1 ないし 10 のアルキル基、炭素原子数 3 ないし 10 のシクロアルキル基、炭素原子数 3 ないし 10 のシクロアルキル基で置換された炭素原子数 1 ないし 10 のアルキル基から選択される、請求項 1 ないし 10 の何れか 1 項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩又は水和物。

20

【請求項 13】

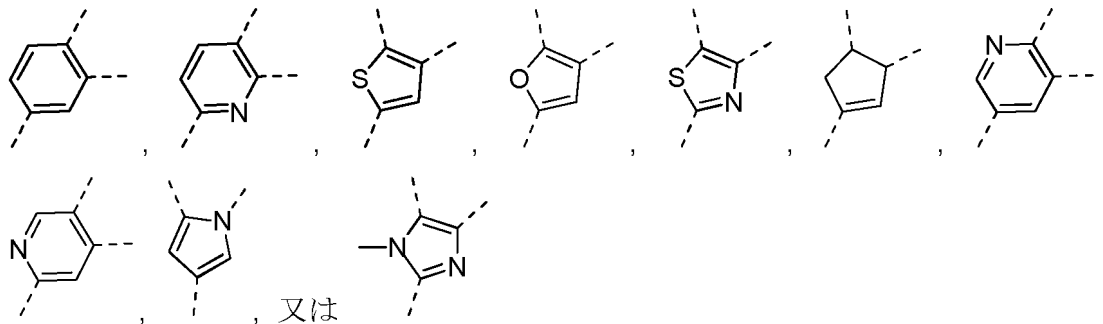
下記の

【化 7】



は、

【化 8】



30

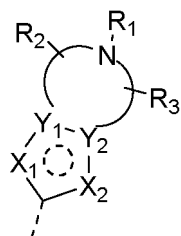
40

から選択される、請求項 12 記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩又は水和物。

【請求項 14】

下記の構造ユニット

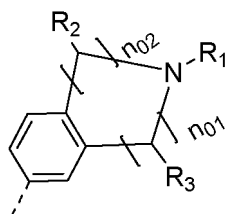
【化 9】



は、

【化 10】

10



(式中、

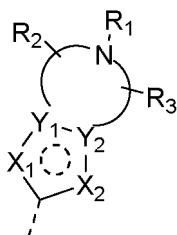
n₀₁ 及び n₀₂ は、0、1、2 又は 3 から選択され、n₀₁ 及び n₀₂ の合計は、3 又は 4 であり、及びR₂ 及び R₃ は、結合して環を形成しない。) から選択される、請求項 1 ないし 10 の何れか 1 項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩又は水和物。

20

【請求項 15】

下記の構造ユニット

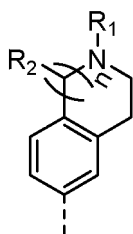
【化 11】



30

は、

【化 12】



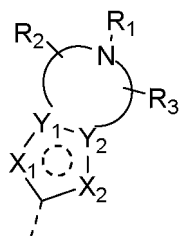
40

(式中、n = 1 又は 2 である。) から選択される、請求項 1 ないし 10 の何れか 1 項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩又は水和物。

【請求項 16】

下記の構造ユニット

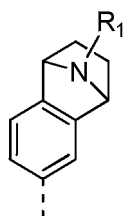
【化 1 3】



は、

【化 1 4】

10



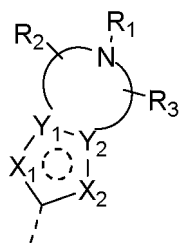
から選択される、請求項 1 ないし 10 の何れか 1 項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩又は水和物。

【請求項 17】

20

下記の構造ユニット

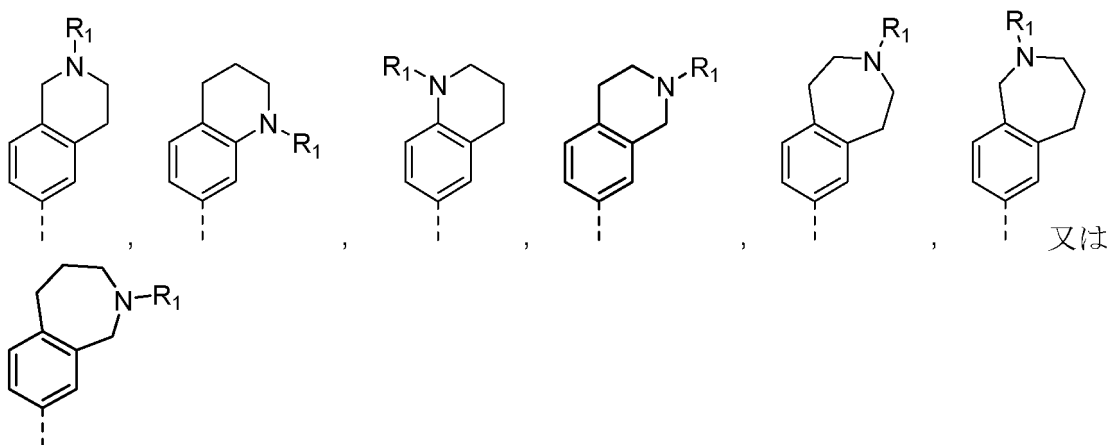
【化 1 5】



は、

30

【化 1 6】



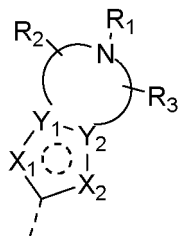
40

から選択される、請求項 14 記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩又は水和物。

【請求項 18】

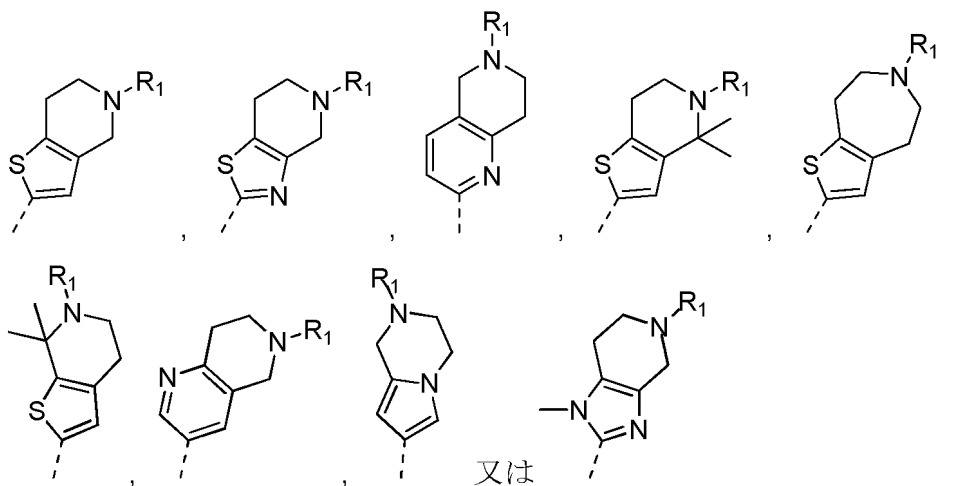
下記の構造ユニット

【化 17】



は、

【化 18】

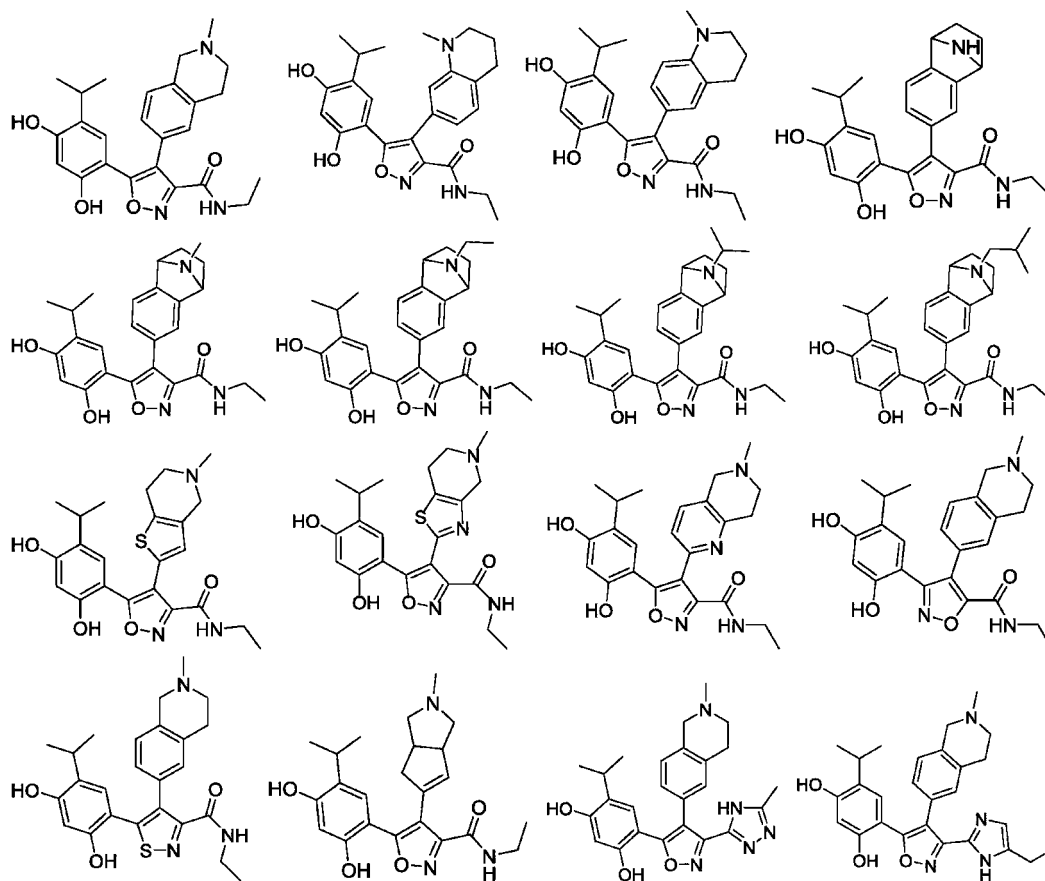


から選択される、請求項 1 ないし 10 の何れか 1 項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩又は水和物。

【請求項 19】

以下の構造式：

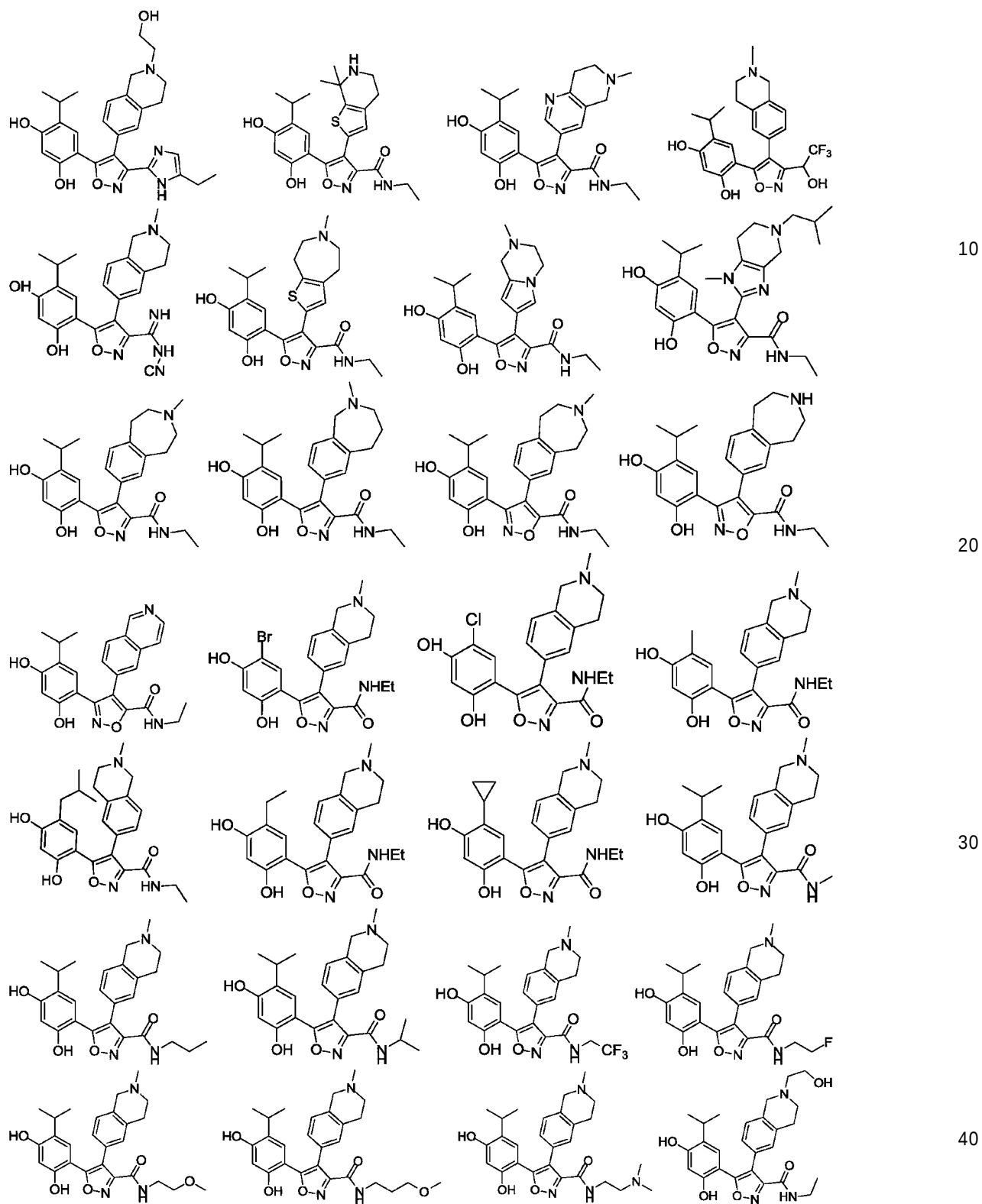
【化 19】



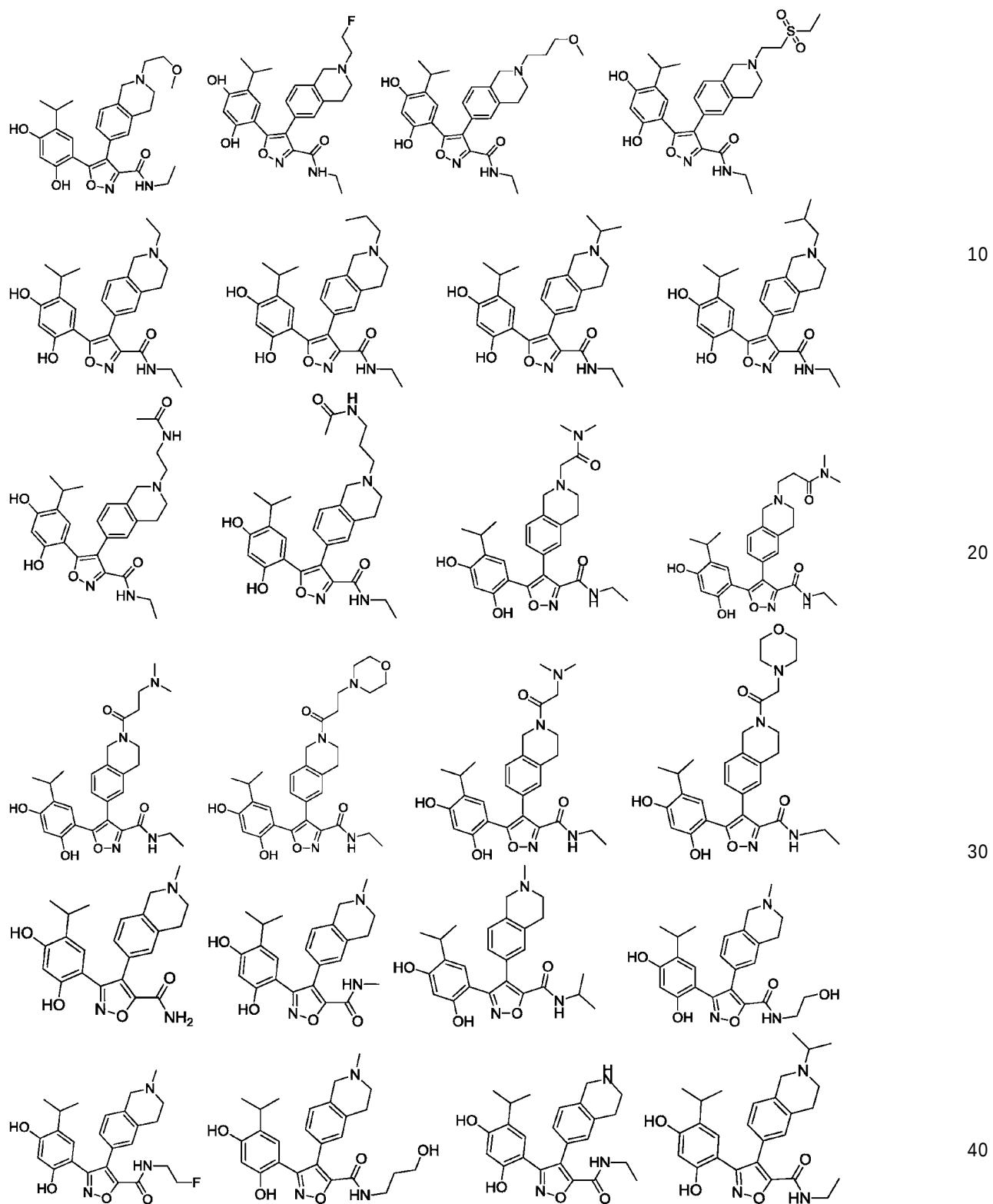
10

20

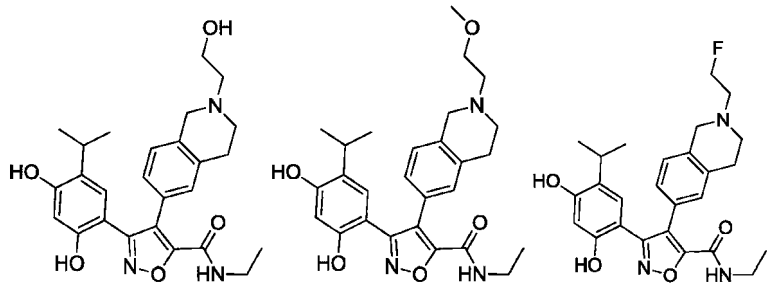
【化 20】



【化 2 1】



【化 2 2】



で表される化合物、又はその薬学的に許容される塩又は水和物。

10

【請求項 2 0】

請求項 1 ないし 1 9 の何れか 1 項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩又は水和物の治療有効量、並びに、薬学的に許容されるキャリアを含む薬学組成物。

【請求項 2 1】

H S P 9 0 タンパク質介在疾患を治療するための薬剤の製造における、請求項 1 ないし 1 9 の何れか 1 項に記載の化合物又は請求項 2 0 に記載の組成物の使用。

【請求項 2 2】

前記 H S P 9 0 タンパク質介在疾患は、ガン及び神経変性障害から選択される請求項 2 1 記載の使用。

【請求項 2 3】

20

膀胱がん、乳がん、結腸がん、腎臓がん、肝臓がん、小細胞肺がんを含む肺がん、食道がん、胆嚢がん、卵巣がん、脾臓がん、胃がん、子宮頸がん、甲状腺がん、前立腺がん、扁平上皮細胞がんを含む皮膚がん等のがん；白血病、急性リンパ性白血病、急性リンパ芽球性白血病、B - 細胞リンパ腫、T - 細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、有毛細胞リンパ腫及びパーキットリンパ腫を含むリンパ造血腫瘍；急性及び慢性の骨髄性白血病、骨髄異形成症候群及び前骨髄球性白血病を含む骨髄造血器腫瘍；線維肉腫及び横紋筋肉腫を含む間葉由来のがん；星状細胞腫、神経細胞腫、神経膠腫及び神経鞘腫を含む中枢及び末梢神経系のがん；並びに、黒色腫、精上皮腫、奇形腫、骨肉腫、色素性乾皮症、ケラトアカントーマ、濾胞性甲状腺がん及びカボジ肉腫を含む他のがん：を含む上皮性悪性腫瘍の特定のタイプを治療するための薬剤の製造における、請求項 1 ないし 1 9

30

【請求項 2 4】

アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、多発性硬化症及び球脊髄性筋萎縮症を含む神経変性障害の特定のタイプを治療するための薬剤の製造における、請求項 1 ないし 1 9 の何れか 1 項に記載の化合物又は請求項 2 0 に記載の組成物の使用。

【請求項 2 5】

抗がん療法のための薬剤の製造における、請求項 1 ないし 1 9 の何れか 1 項に記載の化合物又は請求項 2 0 に記載の組成物の使用であって、前記薬剤は、放射線療法又は化学療法レジメンと、同時に、別々に又は連続して使用される、使用。

【請求項 2 6】

40

インビトロにおいて H S P 9 0 タンパク質の活性を阻害するための、請求項 1 ないし 1 9 の何れか 1 項に記載の化合物又は請求項 2 0 に記載の組成物の使用であって、前記タンパク質に、式 (I) で表される化合物の有効量を接触させることを含む、使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、新規なレゾルシノール誘導体、特に、式 (I) により表される化合物に関するものであり、また、その製造方法、薬剤組成物、並びに、抗がん剤の製造における及び神経変性疾患を治療するためのその使用に関するものである。

【背景技術】

50

【 0 0 0 2 】

現在、がん治療のための標的療法は、腫瘍進行をもたらす特定のタンパク質の同定及び上記タンパク質の効果に拮抗することができる特定の薬剤の同定に基づく。医薬産業は、大抵は非常に限られた数の高度に立証されたタンパク質標的に努力を集中している。一般的な欠点は、薬剤耐性突然変異の発生が、これらの特定の阻害剤で治療されたがん患者においてしばしば見つかるということにある。近年、ガン進行を含むシグナル伝達経路を同時にブロックすることで、より良い抗腫瘍効果に貢献し及び薬剤耐性の進展の可能性を減少することが期待され得るというのが一般的な見方である。HSP90は、アデノシン三リン酸に結合する非常に特異的なC - モード（ベルグラット・フォールド（Bergerat fold））を一般的に有するタンパク質の小さなファミリーに属する（GHKL、DNAギラーゼ由来、HSP90、ヒスチジン キナーゼ、mutL）。HSP90は、細胞において最も豊富なタンパク質であり、真核生物の生存のために不可欠である。ヒトの細胞は4種のHSP90のアイソタイプ：構造的に発現した細胞質のβ - アイソタイプ、誘導可能なα - フォーム、小胞体中のGRP94 / gp96、及び、ミトコンドリア中のTRAP1 / HSP75、を含む。α - フォーム及びβ - フォームは、85%の配列相同性を示す。

10

【 0 0 0 3 】

HSP90は、HSP90クライアントとして好まれるタンパク質の折り畳みを触媒し、正常細胞内において及びストレス条件下でその質をコントロールする、シャペロン構造の鍵成分である。アデノシン三リン酸の活性に厳密に依存する分子シャペロン活性は、他の調節性の共 - シャペロンの結合により厳密に調節される。

20

【 0 0 0 4 】

例えば、がん又は他の増殖性疾患の場合、HSP90が、特定のがん遺伝子の突然変異又は過剰発現に起因して、又は、しばしば過負荷をかける異常（いじょう）な折り畳み構造のタンパク質（それは、分子シャペロン機能の増加した需要をもたらす。）を有する腫瘍に起因して、危機的になるという強力な証拠が存在する。

【 0 0 0 5 】

HSP90は、構造において3つの主ドメインからなるホモ二量体である：非常に保存されているN - 末端ドメイン、トリホスファターゼ・アデニル酸ドメインの中間ドメイン及びC - 末端ドメイン。N - 末端及びC - 末端ドメインは、アデノシン三リン酸に結合することができる。ゲルダナマイシン、ラディシコール、ジアリールピラゾール及びプリン誘導体のような既知の阻害剤の大部分は、アデノシン三リン酸との、N - 末端アデノシン三リン酸結合部位への競合的結合を示し、一方、ノボピオシンは、C - 末端ポケットに結合する阻害剤のプロトタイプである。

30

【 0 0 0 6 】

現状において、報告されているHSP90クライアントは、増加しており（Jolly等., J. Natl. Cancer Inst. 92巻；1564 - 1572頁（2000年））、キナーゼ・ファミリー（Her2、B - RAF V600E、bcr - Abl、Flt3、NPM - ALK、Akt、Npm - Alk、ZAP - 70）、転写因子（p53、HIF）、テロメラーゼ及び他の分子シャペロンに属し、それらの大部分は、がんの進展と密接に関係している。損傷した折り畳みを阻害するか又はそのクライアントタンパク質を安定化するHSP90の能力は、これらの折り畳まれていないタンパク質のプロテアーゼに基づく分解をもたらす。これらのクライアントタンパク質の分解は、HSP90阻害剤の指標としてしばしば使用され、典型的な適用は、BT474乳がん細胞のような、Her2過剰発現細胞中において、Her2が、化合物で処理された後に分解されるというものである。

40

【 0 0 0 7 】

天然化合物ゲルダナマイシンが、N - 末端アデノシン三リン酸結合部位へ相補的に結合し及びHSP90アデノシン三リン酸の活性を阻害する能力により、多くの腫瘍細胞の増殖を実際にブロックできることが示されたが、それは、当初、HSP90の分野において

50

相当量の研究を生じた。驚くべきことに、この化合物は正常細胞中では不活性であり、そして、このことは、H S P 9 0 が、腫瘍細胞中のみに存在する活性複合体（ゲルダナマイシンに対して高い親和性を有する）中に存在するためであり得る（K a m a l 等 . , N a t u r e 4 2 5 巻 , 4 0 7 - 4 1 0 頁（2003年））。腫瘍に対する選択的な感受性のための別の可能な理由は、腫瘍の貯留性が多いH S P 9 0 阻害剤で示されることである。

【0008】

多数の臨床評価が、ゲルダナマイシン（G D A）の半合成誘導体であるタネスピマイシン（17 - A A G）及び他の関連する誘導体（アルベスピマイシン、17 - D M A G、I P I - 5 0 4）において進行中であるが、その効果は、多くの因子：複合体調製、活性代謝物を産生するための代謝への依存性、患者の十分量の欠如及びおそらくキノン部位と関連した肝臓毒性、により制限されているように思われる。このことは、より良い薬らしい特性及びより良い認容性を有する第二世代のH S P 9 0 阻害剤を特定するための多数の努力を誘導する。このことは、結果として、プリン誘導体及びアリアル - レゾルシノール誘導体の特定を生じる。

【0009】

アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病及びプリオン病のような神経変性疾患の主な原因は、プラーク形成をもたらす異常な折り畳み構造のタンパク質の蓄積である。これらの異常な折り畳み構造のタンパク質は、タンパク質凝集体の再 - 成熟、解重合及び再 - 可溶化のために分子シャペロン（H S P 7 0、H S P 4 0 等）に依存する。熱ショックタンパク質は、多数の細胞培養モデルにおいて、この機能を提供することを示してきた。H S F 1 はH S Pを誘導することができ、H S F 1 は、正常細胞中のH S P 9 0 により厳密に調節される。ゲルダナマイシン及び17 - A A G誘導体のようなH S P 9 0 阻害剤が、この相互作用を中断することができ且つH S P誘導をもたらすことができ、結果として神経保護活性、並びに、異常な折り畳み構造のタンパク質の再 - 可溶化及び解重合を生じることが示された。H S P 9 0の過剰発現は、異常な折り畳み構造のタンパク質の蓄積を顕著に減少し、異常な折り畳み構造のタンパク質の蓄積は、アルツハイマー病の原因である。事実、凝集したタウタンパク質とH S P 7 0 / 9 0レベルの間には逆相関が存在することが示されている。異常なタウタンパク質の凝集は、H S P 7 0、H S P 2 7 及びH S P 4 0の過剰発現により減少され得る（分解による）が、それは、H S P 9 0の阻害により引き起こされる。パーキンソン病のマウスモデルにおける、1 - メチル - 4 - フェニル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン（M P T P）により誘導された神経毒性におけるG D Aのインビボ効果に基づいて、H S P 9 0 阻害剤はパーキンソン病を治療するために使用されてきた。G D Aは、M P T P - 誘導毒性からニューロンを保護するが、それは、H S P 7 0の上昇に緊密に関係する。加えて、H S P 9 0の過剰発現が、運動損傷、多発性硬化症、脊髄性及び延髄性筋萎縮症並びに他の疾患の原因である異常な折り畳み構造のタンパク質の蓄積を顕著に減少し得ることも示された。

【0010】

英国特許第1406345号明細書は、薬理活性を有する4,6 - ジ置換のレゾルシノール化合物を開示する。他の特許出願は、H S P 9 0 阻害剤として、フェニル - 複素環化化合物を記載するが、それらの全ては、日本化薬株式会社の国際公開第2006/101052号パンフレット、ベルナリス（V e r n a l i s）の国際公開第2005/000300号パンフレット、国際公開第2004/072051号パンフレット及び国際公開第2004/056782号パンフレット；リボターゲット（R i b o t a r g e t s）の国際公開第2003/055860号パンフレット；シンタ・ファーマシューティカルズ（S y n t a P h a r m a c e u t i c a l s）の国際公開第2008/097640号パンフレット；及び、協和発酵工業の国際公開第2005/063222号パンフレットのような、5 - 員複素環の特定の置換様式を有することにより特徴付けられる。

【0011】

国際公開第2004/072051号パンフレットは、ルミネスピブを含むH S P 9 0

10

20

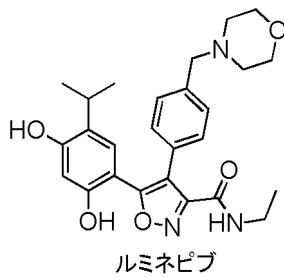
30

40

50

阻害剤のクラスに関する：

【化 1】

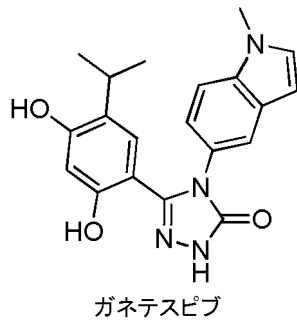


10

【 0 0 1 2 】

国際公開第 2 0 0 6 / 0 5 5 7 6 0 号パンフレットは、

【化 2】



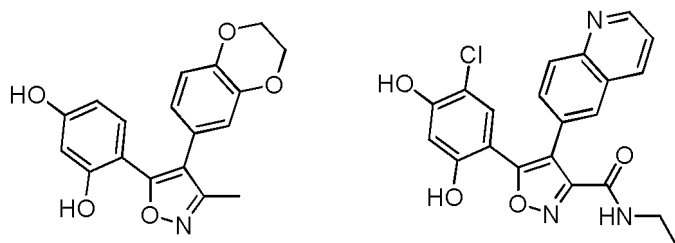
20

のような幾つかの化合物を報告した。

【 0 0 1 3 】

中国特許第 1 7 7 1 2 3 5 号明細書は、

【化 3】



30

のような幾つかの化合物を開示した。

【 0 0 1 4 】

これらの化合物は、有効性、薬物動態、水溶性、薬剤能力 (drugability) 等の観点から望ましいものではない。

上記の開発にも拘わらず、副作用が少ない、より有効な H S P 9 0 阻害剤を開発する必要性が依然として存在する。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【 0 0 1 5 】

【特許文献 1】英国特許第 1 4 0 6 3 4 5 号明細書

【特許文献 2】国際公開第 2 0 0 6 / 1 0 1 0 5 2 号パンフレット

【特許文献 3】国際公開第 2 0 0 5 / 0 0 0 3 0 0 号パンフレット

【特許文献 4】国際公開第 2 0 0 4 / 0 7 2 0 5 1 号パンフレット

【特許文献 5】国際公開第 2 0 0 4 / 0 5 6 7 8 2 号パンフレット

【特許文献 6】国際公開第 2 0 0 3 / 0 5 5 8 6 0 号パンフレット

【特許文献 7】国際公開第 2 0 0 8 / 0 9 7 6 4 0 号パンフレット

50

【特許文献 8】国際公開第 2005/063222 号パンフレット

【特許文献 9】国際公開第 2006/055760 号パンフレット

【特許文献 10】中国特許第 1771235 号明細書

【非特許文献】

【0016】

【非特許文献 1】Jolly 等., J. Natl. Cancer Inst. 92 巻; 1564 - 1572 頁 (2000 年)

【非特許文献 2】Kamal 等., Nature 425 巻, 407 - 410 頁 (2003 年)

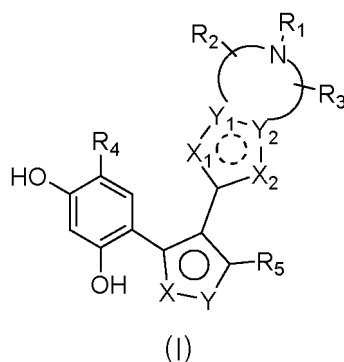
【発明の概要】

10

【0017】

本発明の目的は、式 (I) で表される化合物、又はその薬学的に許容される塩又は水和物を提供することであり、

【化 4】



20

ここで、X 及び Y は、それぞれ独立して、N、O 又は S から選択され；好ましくは、X は、N、O 又は S から選択され、Y は、N 又は O から選択され；

X₁、X₂、Y₁、Y₂ 並びに、X₁ 及び X₂ に結合する炭素原子は、一緒になって 5 - ないし 7 - 員の芳香族環、脂肪族飽和環又は脂肪族不飽和環を形成し；好ましくは、X₁、X₂、Y₁、Y₂ 並びに、X₁ 及び X₂ に結合する炭素原子は、一緒になって 5 - ないし 6 - 員の芳香族環、脂肪族飽和環又は脂肪族不飽和環を形成し；

30

X₁ 及び X₂ は、それぞれ独立して、C、O、S、N、-C=C-、-C=N- から選択され；

X₁ 又は X₂ 中の C は、未置換であり得るか、又は、R₀₁ 又は R₀₂ で置換されているもよい。

【0018】

R₀₁ 又は R₀₂ は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、CN、OH、SH、NH₂、CHO、COOH、炭素原子数 1 ないし 10 のアルキル基、N - 炭素原子数 1 ないし 10 のアルキルアミノ基、N, N - ジ (炭素原子数 1 ないし 10 のアルキル) アミノ基、炭素原子数 1 ないし 10 のアルコキシ基、炭素原子数 1 ないし 10 のアルカノイル基、炭素原子数 1 ないし 10 のアルコキシカルボニル基、炭素原子数 1 ないし 10 のアルキルスルホニル基、炭素原子数 1 ないし 10 のアルキルスルフィニル基、炭素原子数 3 ないし 10 のシクロアルキル基、炭素原子数 3 ないし 10 のシクロアルキルアミノ基、炭素原子数 3 ないし 10 のシクロアルコキシ基、炭素原子数 3 ないし 10 のシクロアルキルアシル基、炭素原子数 3 ないし 10 のシクロアルコキシカルボニル基、炭素原子数 3 ないし 10 のシクロアルキルスルホニル基、炭素原子数 3 ないし 10 のシクロアルキルスルフィニル基、又は炭素原子数 3 ないし 10 のシクロアルキル基で置換された炭素原子数 1 ないし 10 のアルキル基から選択され；

40

Y₁ 及び Y₂ は、それぞれ独立して、C 又は N から選択され、Y₁ 及び Y₂ の両方は、C が好ましく；

Y₁ 及び Y₂ 上の 2 つの置換基は、一緒に結合して、置換基 R₁、R₂ 及び R₃ を有する

50

、5 -、6 - 又は7 - 員の窒素含有の飽和複素環又は芳香族複素環を形成し；

R_1 、 R_2 及び R_3 は、それぞれ独立して、水素原子、炭素原子数1ないし10のアルキル基、ヒドロキシ炭素原子数1ないし10のアルキル基、炭素原子数1ないし6のアルコキシ - 炭素原子数1ないし6のアルキル基、ハロ炭素原子数1ないし10のアルキル基、炭素原子数1ないし6のアルキルスルホニル - 炭素原子数1ないし6のアルキル基、炭素原子数1ないし6のアルキルアミド - 炭素原子数1ないし6のアルキル基、N, N - ジ(炭素原子数1ないし6のアルキル)アミノアシル - 炭素原子数1ないし6のアルキル基、N, N - ジ(炭素原子数1ないし6のアルキル)アミノ - 炭素原子数1ないし6のアルカノイル基、モルホリニル - 炭素原子数1ないし6のアルカノイル基、N - 炭素原子数1ないし10のアルキルアミノ基、N, N - ジ(炭素原子数1ないし10のアルキル)アミノ基、炭素原子数1ないし10のアルコキシ基、炭素原子数1ないし10のアルカノイル基、炭素原子数1ないし10のアルコキシカルボニル基、炭素原子数1ないし10のアルキルスルホニル基、炭素原子数1ないし10のアルキルスルフィニル基、炭素原子数3ないし10のシクロアルキル基、炭素原子数3ないし10のシクロアルキルアミノ基、炭素原子数3ないし10のシクロアルキルオキシ基、炭素原子数3ないし10のシクロアルキルアシル基、炭素原子数3ないし10のシクロアルコキシカルボニル基、炭素原子数3ないし10のシクロアルキルスルホニル基、炭素原子数3ないし10のシクロアルキルスルフィニル基、又は炭素原子数3ないし10のシクロアルキル - 炭素原子数1ないし5のアルキル基から選択され；

或いは、 R_2 及び R_3 の置換基は、共有結合により互いに結合して、置換基 $R_{0.3}$ を有するか又は置換基を有さない、5 -、6 - 又は7 - 員の飽和環を形成し；

好ましくは、 R_1 、 R_2 及び R_3 は、それぞれ独立して、水素原子、炭素原子数1ないし10のアルキル基、ヒドロキシ炭素原子数1ないし10のアルキル基、炭素原子数3ないし10のシクロアルキル基、炭素原子数1ないし6のアルコキシ - 炭素原子数1ないし6のアルキル基、ハロ炭素原子数1ないし10のアルキル基、炭素原子数1ないし6のアルキルスルホニル - 炭素原子数1ないし6のアルキル基、炭素原子数1ないし6のアルキルアミド - 炭素原子数1ないし6のアルキル基、N, N - ジ(炭素原子数1ないし6のアルキル)アミノアシル - 炭素原子数1ないし6のアルキル基、N, N - ジ(炭素原子数1ないし6のアルキル)アミノ - 炭素原子数1ないし6のアルカノイル基、モルホリニル - 炭素原子数1ないし6のアルカノイル基、炭素原子数3ないし10のシクロアルキル - 炭素原子数1ないし5のアルキル基から選択されるか、又は、 R_2 及び R_3 の置換基は、共有結合により互いに結合して、置換基 $R_{0.3}$ を有するか又は置換基を有さない、5 -、6 - 又は7 - 員の飽和環を形成し；

より好ましくは、 R_1 、 R_2 及び R_3 は、それぞれ独立して、水素原子、炭素原子数1ないし6のアルキル基、ヒドロキシ炭素原子数1ないし6のアルキル基、炭素原子数3ないし10のシクロアルキル基、炭素原子数1ないし4のアルコキシ - 炭素原子数1ないし4のアルキル基、ハロ炭素原子数1ないし4のアルキル基、炭素原子数1ないし4のアルキルスルホニル - 炭素原子数1ないし4のアルキル基、炭素原子数1ないし4のアルキルアミド - 炭素原子数1ないし4のアルキル基、N, N - ジ(炭素原子数1ないし4のアルキル)アミノアシル - 炭素原子数1ないし4のアルキル基、N, N - ジ(炭素原子数1ないし4のアルキル)アミノ - 炭素原子数1ないし4のアルカノイル基、モルホリニル - 炭素原子数1ないし4のアルカノイル基、又は炭素原子数3ないし6のシクロアルキル - 炭素原子数1ないし4のアルキル基から選択されるか、又は、 R_2 及び R_3 の置換基は、共有結合により互いに結合して、置換基 $R_{0.3}$ を有するか又は置換基を有さない、5 -、6 - 又は7 - 員の飽和環を形成し；

最も好ましくは、 R_1 は、水素原子、炭素原子数1ないし6のアルキル基、ヒドロキシ炭素原子数1ないし6のアルキル基、炭素原子数3ないし10のシクロアルキル基、炭素原子数1ないし4のアルコキシ - 炭素原子数1ないし4のアルキル基、ハロ炭素原子数1ないし4のアルキル基、炭素原子数1ないし4のアルキルスルホニル - 炭素原子数1ないし4のアルキル基、炭素原子数1ないし4のアルキルアミド - 炭素原子数1ないし4のアル

10

20

30

40

50

ルキル基、N, N - ジ (炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル) アミノアシル - 炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基、N, N - ジ (炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル) アミノ - 炭素原子数 1 ないし 4 のアルカノイル基、又はモルホリニル - 炭素原子数 1 ないし 4 のアルカノイル基から選択され；

R₂ 及び R₃ は、水素原子又はメチル基から選択されるか；又は、R₂ 及び R₃ の置換基は、共有結合により互いに結合して、置換基を有さない 5 - 、6 - 又は 7 - 員の飽和環を形成し；

R₀₃ は、炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル基又はハロゲン原子から選択され；

R₄ は、H、ハロゲン原子、炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル基、炭素原子数 3 ないし 10 のシクロアルコキシ基、フェニルで置換された炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル基、フェニルで置換された炭素原子数 2 ないし 6 のアルケニル基、フェニル基、炭素原子数 1 ないし 6 のアルキルで置換されたフェニル基、又は炭素原子数 3 ないし 6 のシクロアルキル基から選択され；好ましくは、R₄ は、H、炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル基、フェニルで置換された炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル基、ハロゲン原子、又は炭素原子数 3 ないし 6 のシクロアルキル基から選択され；より好ましくは、R₄ は、炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基、Cl、Br、又はシクロプロピル基から選択され；最も好ましくは、R₄ は、イソプロピル基から選択される。

【0019】

R₅ は、H、シアノ基、カルボキシル基、炭素原子数 1 ないし 6 のアルコキシアシル基、炭素原子数 1 ないし 7 のアルキルアミノカルボニル基、ハロ炭素原子数 1 ないし 6 のアルキルアミノカルボニル基、炭素原子数 1 ないし 6 のアルコキシ - 炭素原子数 1 ないし 6 のアルキルアミノカルボニル基、N, N - ジ (炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル) アミノ - 炭素原子数 1 ないし 6 のアルキルアミノカルボニル基、アミノカルボニル基、ヒドロキシ炭素原子数 1 ないし 6 のアルキルアミノカルボニル基、ヒドロキシルで置換されたハロ炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル基、又はニトリル基で置換されたアミジノ基、から選択されるか、又は炭素原子数 3 ないし 10 のシクロアルキル基、炭素原子数 3 ないし 10 のシクロアルケニル基、から選択されるか、又は 1 個以上の R₀₅ で任意に置換された 5 - ないし 10 - 員の芳香族環であり；ここで、R₀₅ は、炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル基、又は炭素原子数 3 ないし 10 のシクロアルキル基から選択される。

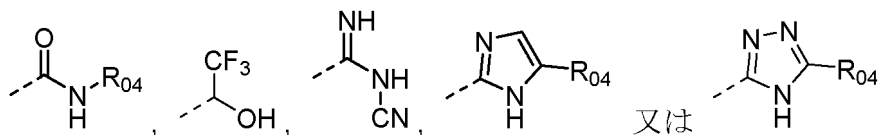
【0020】

R₅ は、好ましくは、シアノ基、炭素原子数 1 ないし 6 のアルキルアミノカルボニル基、ハロ炭素原子数 1 ないし 4 のアルキルアミノカルボニル基、炭素原子数 1 ないし 4 のアルコキシ - 炭素原子数 1 ないし 4 のアルキルアミノカルボニル基、N, N - ジ (炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル) アミノ - 炭素原子数 1 ないし 4 のアルキルアミノカルボニル基、アミノカルボニル基、ヒドロキシ炭素原子数 1 ないし 4 のアルキルアミノカルボニル基、ヒドロキシル基で置換されたハロ炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基、ニトリル基で置換されたアミジノ基から選択されるか、又は、1 個以上の R₀₅ で任意に置換された 5 - ないし 6 - 員の窒素含有芳香族複素環から選択され；ここで、R₀₅ は、炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル基から選択される。

【0021】

本発明の 1 態様において、上記 R₅ は、

【化 5】



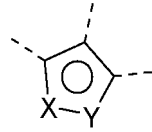
から選択され；ここで、R₀₄ は、H、炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル基、ハロ炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基、炭素原子数 1 ないし 4 のアルコキシ - 炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基、N, N - ジ (炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル) アミノ - 炭素原子数 1

ないし 4 のアルキル基、又はヒドロキシ炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基から選択される。

【 0 0 2 2 】

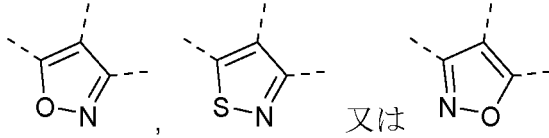
本発明の 1 態様において、上記

【化 6】



は、

【化 7】



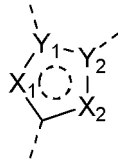
10

から選択され；他の可変物は式（Ⅰ）で定義されたものと同様である。

【 0 0 2 3 】

本発明の 1 態様において、上記

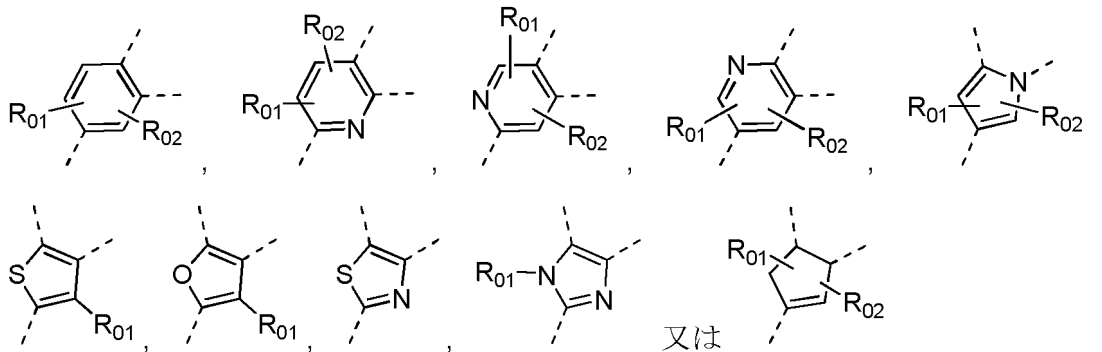
【化 8】



20

は、

【化 9】



30

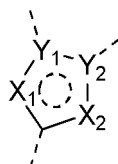
から選択され；ここで、 R_{01} 及び R_{02} は、それぞれ独立して、H、ハロゲン原子、炭素原子数 1 ないし 10 のアルキル基、炭素原子数 3 ないし 10 のシクロアルキル基、炭素原子数 3 ないし 10 のシクロアルキル基で置換された炭素原子数 1 ないし 10 のアルキル基から選択され；他の可変物は式（Ⅰ）で定義されたものと同様である。

40

【 0 0 2 4 】

本発明の 1 態様において、上記

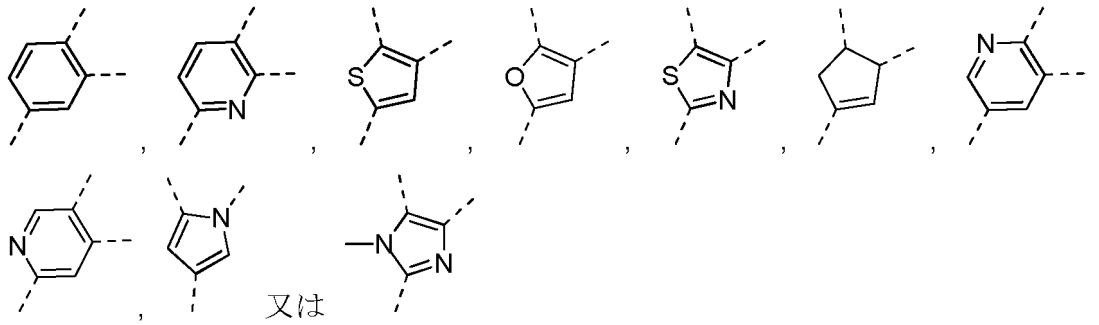
【化 10】



は、

50

【化 1 1】



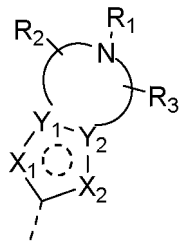
10

から選択され、他の可変物は式 (I) で定義されたものと同様である。

【0025】

本発明の 1 態様において、上記

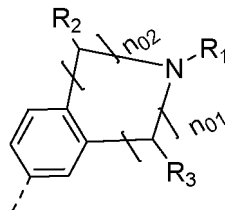
【化 1 2】



20

は、

【化 1 3】



30

(式中、

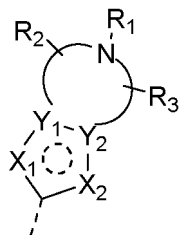
n_{01} 及び n_{02} は、0、1、2 又は 3 から選択され、

n_{01} 及び n_{02} の合計は、2、3 又は 4 であり；他の可変物は式 (I) で定義されたものと同様であり、及び、 R_2 及び R_3 は、結合して環を形成しない。) から選択される。

【0026】

本発明の 1 態様において、上記

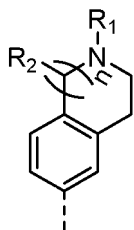
【化 1 4】



40

は、

【化 1 5】



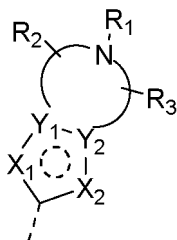
(式中、 $n = 1$ 又は 2 であり；他の可変物は式 (I) で定義されたものと同様である。)
から選択される。

10

【0027】

本発明の 1 態様において、上記

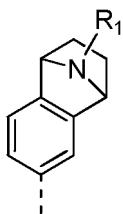
【化 1 6】



20

は、

【化 1 7】



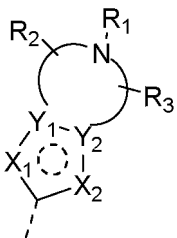
から選択され、他の可変物は式 (I) で定義されたものと同様である。

30

【0028】

本発明の 1 態様において、上記

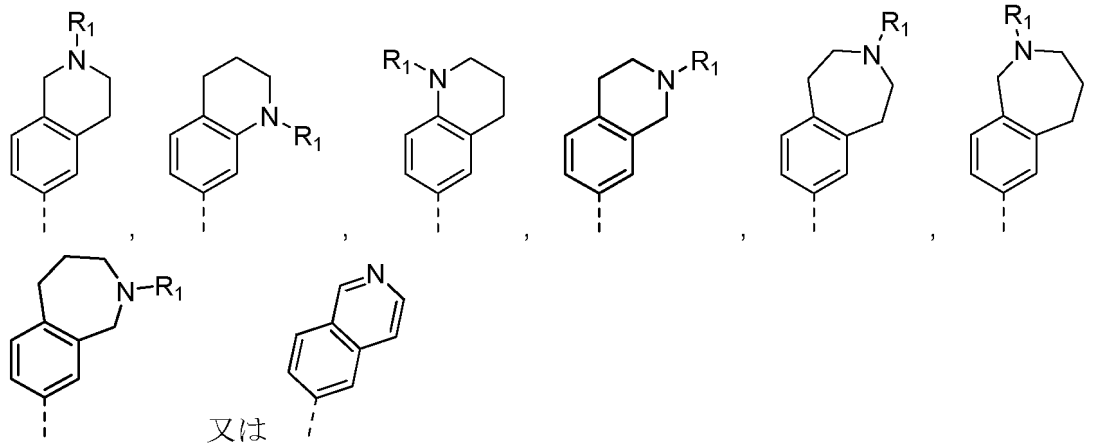
【化 1 8】



40

は、

【化 19】

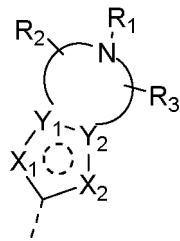


から選択され、他の可変物は式 (I) で定義されたものと同様である。

【0029】

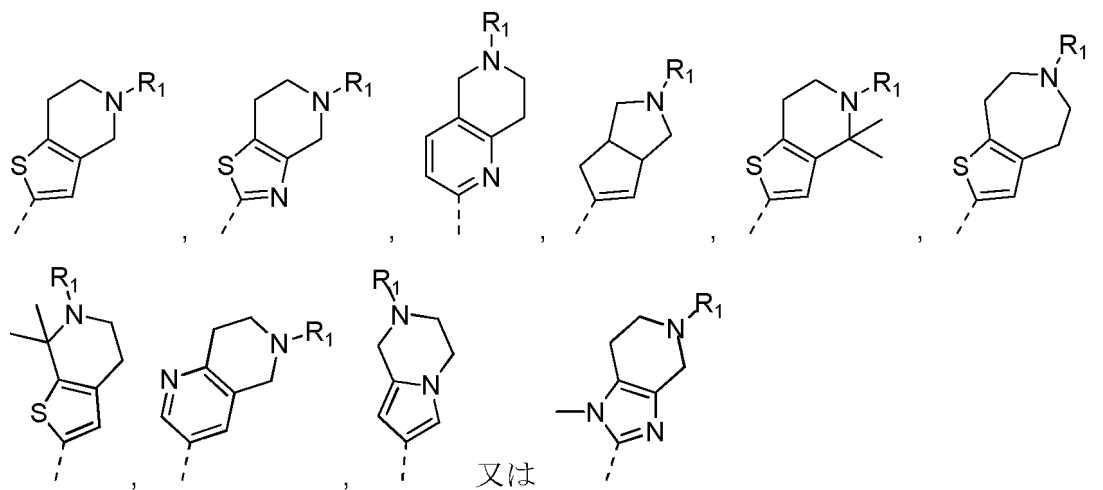
本発明の 1 態様において、上記

【化 20】



は、

【化 21】

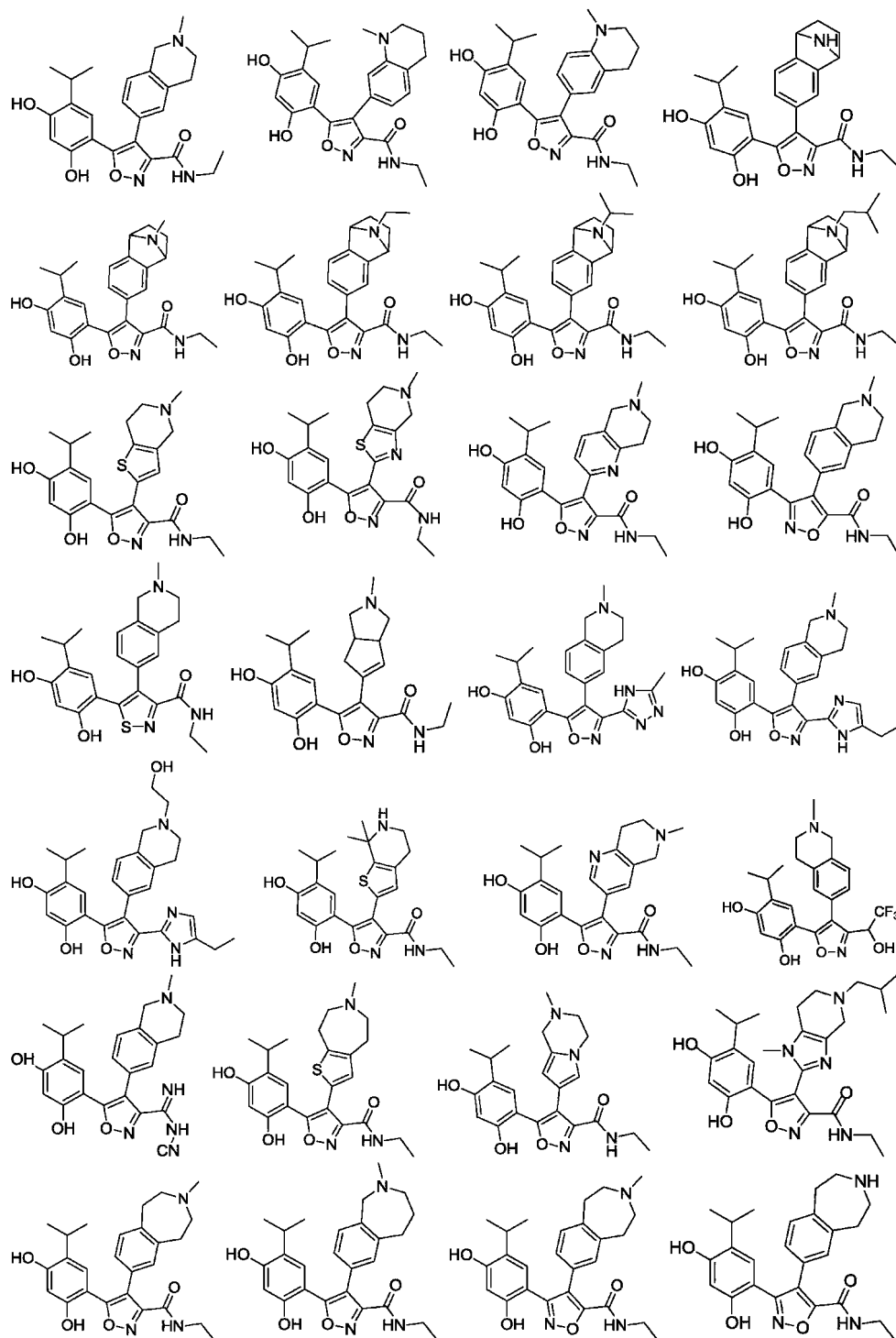


から選択され、他の可変物は式 (I) で定義されたものと同様である。

【0030】

本発明の 1 態様において、上記化合物、又はその薬学的に許容される塩又は水和物は、以下の構造式で表される化合物、又はその薬学的に許容される塩又は水和物から選択される：

【化 2 2】



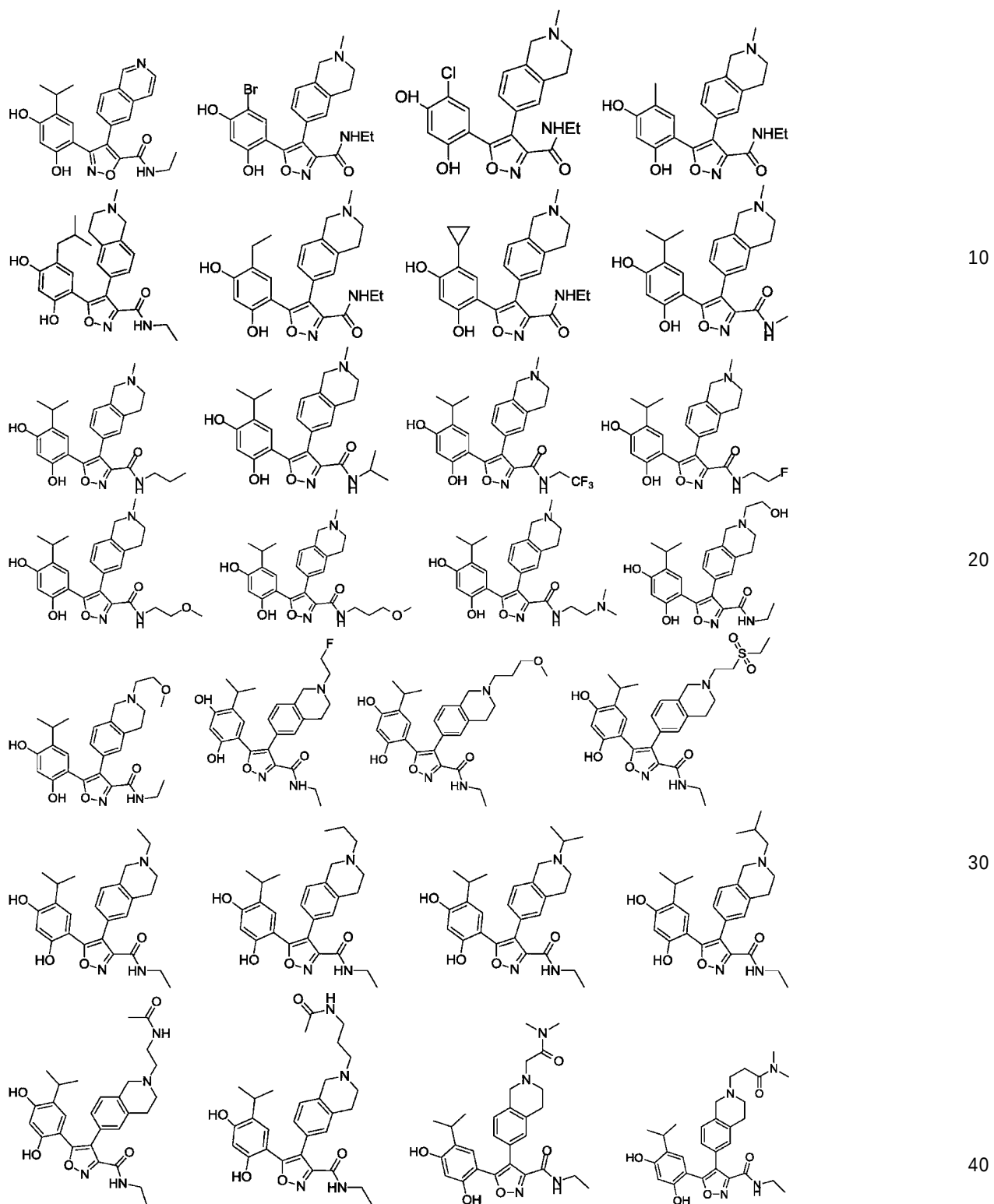
10

20

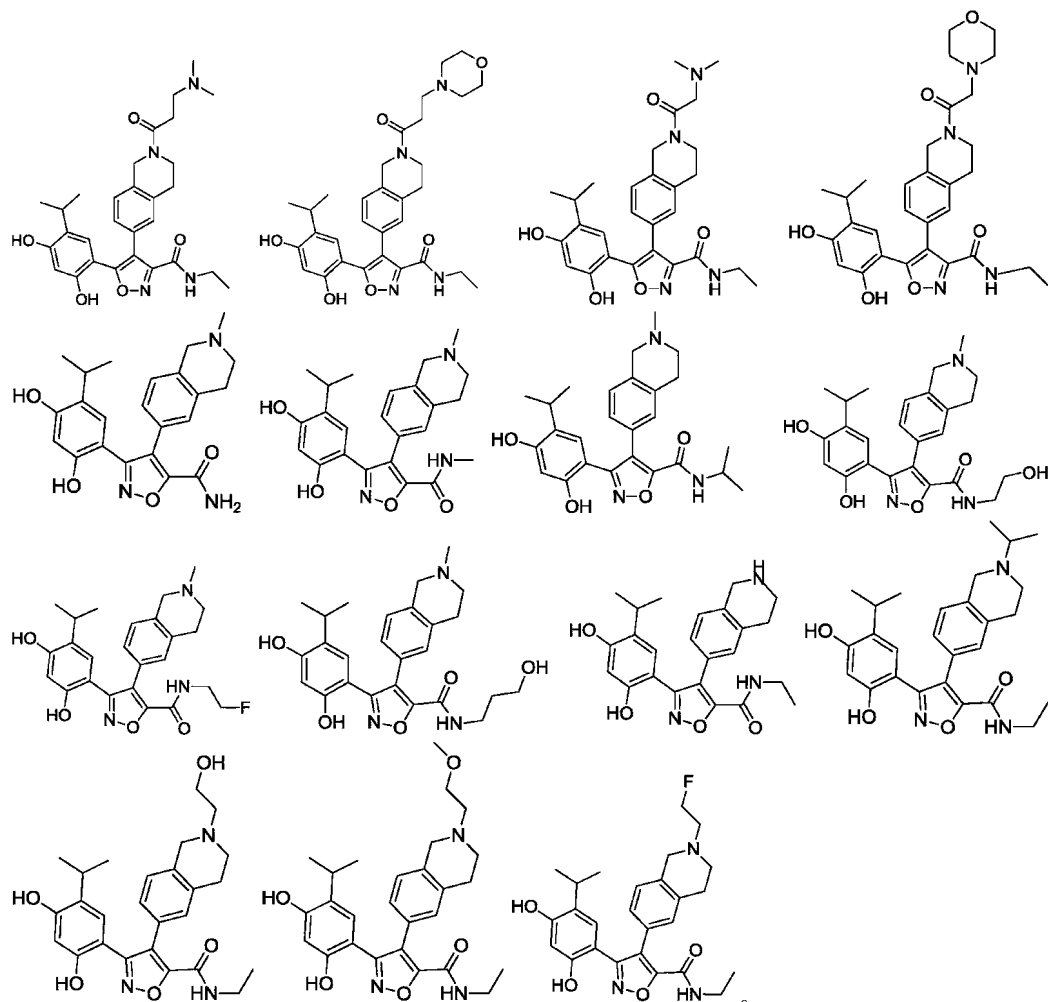
30

40

【化 2 3】



【化 2 4】



10

20

。

【 0 0 3 1】

30

本発明の 1 態様において、上記化合物、又はその薬学的に許容される塩又は水和物は、以下から選択される：

1)

5 - (2 , 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩；

2)

5 - (2 , 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 7 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩；

40

3)

5 - (2 , 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩；

4)

5 - (2 , 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 4 - エピミノナフト - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩；

5)

5 - (2 , 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (9 -

50

メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 4 - エピミノナフト - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩;

6)

5 - (2, 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (9 - エチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 4 - エピミノナフト - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩;

7)

5 - (2, 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (9 - イソプロピル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 4 - エピミノナフト - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩;

10

8)

5 - (2, 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (9 - イソブチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 4 - エピミノナフト - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩;

9)

5 - (2, 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ [3, 2 - c] ピリジン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩;

10)

5 - (2, 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピル - フェニル) - N - エチル - 4 - (5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩;

20

11)

5 - (2, 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (6 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩;

12)

3 - (2, 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 5 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩;

30

13)

5 - (2, 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピル - フェニル) - N - エチル - 4 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソチアゾール - 3 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩;

14)

5 - (2, 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピル - フェニル) - N - エチル - 4 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 3a, 4, 6a - ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩;

15)

4 - イソプロピル - 6 - [4 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - 3 - (5 - メチル - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) イソキサゾール - 5 - イル] ベンゼン - 1, 3 - ジオール又はその薬学的に許容される塩;

40

16)

4 - (3 - (5 - エチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 5 - イル) - 6 - イソプロピルベンゼン - 1, 3 - ジオール又はその薬学的に許容される塩;

17)

4 - (3 - (5 - エチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - (2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 5 - イル) - 6 - イソプロピルベンゼン - 1, 3 - ジオール又はその薬学的に許容される

50

塩；

18)

5 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - 4 - (7, 7 - ジメチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - イル) - N - エチルイソキサゾール - 3 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩；

19)

5 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (6 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩；

20)

4 - イソプロピル - 6 - (4 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) イソキサゾール - 5 - イル) ベンゼン - 1, 3 - ジオール又はその薬学的に許容される塩；

21)

N - シアノ - 5 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - 4 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミジン又はその薬学的に許容される塩；

22)

5 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (6 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 4 H - チエノ [2, 3 - d] アゼピン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩；

23)

5 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 7 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩；

24)

5 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (5 - イソブチル - 1 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩；

25)

5 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (3 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] アゼピン - 7 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩；

26)

5 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (3 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [c] アゼピン - 7 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩；

27)

3 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (3 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] アゼピン - 7 - イル) イソキサゾール - 5 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩；

28)

3 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンズアゼピン - 7 - イル) イソキサゾール - 5 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩；

29)

3 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (イソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 5 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩；

10

20

30

40

50

30)

5 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - ブロモ - フェニル) - N - エチル - 4 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩;

31)

5 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - クロロ - フェニル) - N - エチル - 4 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩;

32)

5 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - メチルフェニル) - N - エチル - 4 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩;

10

33)

5 - (5 - イソブチル - 2, 4 - ジヒドロキシ - フェニル) - N - エチル - 4 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩;

34)

5 - (5 - エチル - 2, 4 - ジヒドロキシ - フェニル) - N - エチル - 4 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩;

20

35)

5 - (5 - シクロプロピル - 2, 4 - ジヒドロキシ - フェニル) - N - エチル - 4 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩;

36)

5 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - N - メチル - 4 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩;

37)

5 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - N - プロピル - 4 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩;

30

38)

5 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - N - イソプロピル - 4 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩;

39)

5 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 4 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩;

40

40)

5 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - N - (2 - フルオロエチル) - 4 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩;

41)

5 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - N - (2 - メトキシエチル) - 4 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩;

42)

5 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - N - (3 - メトキシプロ

50

ピル) - 4 - (2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩 ;

4 3)

5 - (2 , 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 4 - (2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩 ;

4 4)

5 - (2 , 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (2 - (2 - ヒドロキシルエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩 ;

10

4 5)

5 - (2 , 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (2 - (2 - メトキシエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩 ;

4 6)

5 - (2 , 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (2 - (2 - フルオロエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩 ;

4 7)

5 - (2 , 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (2 - (3 - メトキシプロピル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩 ;

20

4 8)

5 - (2 , 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (2 - (2 - エチルスルホニル) エチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩 ;

4 9)

5 - (2 , 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (2 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩 ;

30

5 0)

5 - (2 , 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (2 - プロピル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩 ;

5 1)

5 - (2 , 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (2 - イソプロピル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩 ;

5 2)

5 - (2 , 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (2 - イソブチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩 ;

40

5 3)

4 - (2 - (2 - アセチルアミノエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - 5 - (2 , 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチルイソキサゾール - 3 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩 ;

5 4)

4 - (2 - (2 - アセチルアミノプロピル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - 5 - (2 , 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチルイソキサゾール - 3 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩 ;

50

5 5)

5 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - 4 - (2 - (2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - N - エチルイソキサゾール - 3 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩 ;

5 6)

5 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - 4 - (2 - (2 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソプロピル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - N - エチルイソキサゾール - 3 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩 ;

10

5 7)

5 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - 4 - (2 - (3 - (ジメチルアミノ) プロピオニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - N - エチルイソキサゾール - 3 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩 ;

5 8)

5 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (2 - (3 - モルホリノ - 4 - イル - プロピオニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩 ;

5 9)

5 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - 4 - (2 - (2 - (ジメチルアミノ) アセチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - N - エチルイソキサゾール - 3 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩 ;

20

6 0)

5 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (2 - (2 - モルホリノ - 4 - イル - アセチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩 ;

6 1)

3 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - 4 - (2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 5 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩 ;

30

6 2)

3 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - N - メチル - 4 - (2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 5 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩 ;

6 3)

3 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - N - イソプロピル - 4 - (2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 5 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩 ;

6 4)

3 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - (2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 5 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩 ;

40

6 5)

3 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - N - (2 - フルオロエチル) - 4 - (2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 5 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩 ;

6 6)

3 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - N - (3 - ヒドロキシプロピル) - 4 - (2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 5 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩 ;

50

67)

3 - (2, 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 5 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩;

68)

3 - (2, 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (2 - イソプロピル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 5 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩;

69)

3 - (2, 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (2 - (2 - ヒドロキシルエチル) - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 5 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩;

10

70)

3 - (2, 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (2 - (2 - メトキシエチル) - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 5 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩;

71)

3 - (2, 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (2 - (2 - フルオロエチル) - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 5 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩。

20

【0032】

本発明の別の目的は、式(I)で表される化合物、又はその薬学的に許容される塩又は水和物の治療有効量、並びに、薬学的に許容されるキャリアを含む薬学組成物を提供する事である。

【0033】

本発明の別の目的は、HSP90タンパク質介在疾患を治療するための薬剤の製造における上記化合物の使用を提供する事である。

【0034】

本発明に従うHSP90タンパク質により介在される疾患は、ガン及び神経変性障害から選択される。

30

【0035】

本発明の別の目的は、

膀胱がん、乳がん、結腸がん、腎臓がん、肝臓がん、小細胞肺がんを含む肺がん、食道がん、胆嚢がん、卵巣がん、膵臓がん、胃がん、子宮頸がん、甲状腺がん、前立腺がん、扁平上皮細胞がんを含む皮膚がん等のがん；白血病、急性リンパ性白血病、急性リンパ芽球性白血病、B - 細胞リンパ腫、T - 細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、有毛細胞リンパ腫及びパーキットリンパ腫を含むリンパ造血腫瘍；急性及び慢性の骨髄性白血病、骨髄異形成症候群及び前骨髄球性白血病を含む骨髄造血器腫瘍；線維肉腫及び横紋筋肉腫を含む間葉由来のがん；星状細胞腫、神経細胞腫、神経膠腫及び神経鞘腫を含む中枢及び末梢神経系のがん；並びに、黒色腫、精上皮腫、奇形腫、骨肉腫、色素性乾皮症、ケラトアkantoma、濾胞性甲状腺{ろほう せい こうじょうせん}がん及びカボジ肉腫を含む他のがん：を含むが、これらに限定されない、上皮性悪性腫瘍の特定のタイプを治療するための薬剤の製造における上記化合物の使用を提供することである。

40

【0036】

本発明の別の目的は、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、多発性硬化症及び球脊髄性筋萎縮症を含むが、これらに限定されない、神経変性障害の特定のタイプを治療するための薬剤の製造における上記化合物の使用を提供することである。

【0037】

本発明の別の目的は、抗がん療法のための薬剤の製造における式(I)で表される化合物の使用であって、前記薬剤は、放射線療法又は化学療法レジメンと、同時に、別々に又

50

は連続して使用される、使用を提供することである。

【0038】

更に、本発明は、HSP90タンパク質の活性を阻害するためのインビトロ方法であって、前記タンパク質に、式(I)で表される化合物の有効量を接触させることを含む方法を提供する。

【0039】

本発明はまた、1種以上の式(I)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩、及び、薬学的に許容される賦形剤、キャリア又は希釈剤を含む薬学組成物も提供する。

【0040】

本発明はまた、式(I)で表される化合物及び以下の物質：既知の細胞増殖阻害剤又は細胞毒性薬、抗生物質製剤、アルキル化剤、代謝拮抗物質、ホルモン剤、免疫学的薬剤、インターフェロン剤、シクロオキシゲナーゼ阻害剤(COX-2阻害剤のような)、マトリクス・メタロプロテイナーゼ阻害剤、テロメラーゼ阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、抗-成長因子受容体剤、抗-HER剤、抗-EGFR剤、抗-血管新生剤(血管新生阻害剤のような)、ファルネシル転換酵素阻害剤、ras-raf信号変換経路阻害剤、細胞周期阻害剤、他のcdk阻害剤、チューブリン結合剤、トポイソメラーゼI阻害剤、トポイソメラーゼII阻害剤等、を含む薬学組成物も提供する。

【0041】

更に、本発明は、上記で規定される式(I)で表される化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は、その薬学組成物、及び、1種以上の化学療法薬を含む製品又はキットであって、該製品又はキットは、配合剤の形態であり、上記で規定される式(I)で表される化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は、その薬学組成物、及び、1種以上の化学療法薬は、抗がん療法のために、同時に、別々に又は連続して使用される、製品又はキットを提供する。

【0042】

更なる別の観点において、本発明は、薬剤として、上記で規定される式(I)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0043】

更に、本発明は、抗腫瘍活性を有する薬剤の製造における上記で規定される式(I)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【0044】

最後に、本発明は、HSP90の活性変化により引き起こされるか又は該活性変化に関連する疾患を治療するための薬剤の製造において使用される、上記で規定される式(I)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を提供するが、前記疾患は、特に、がん又は神経変性障害である。

【0045】

別段の指示がない限り、式(I)で表される化合物それ自身及び何れかのその薬学組成物又は該化合物を含む何れかの治療方法を言及するとき、本発明は、本発明の化合物の全ての異性体、互変異性体、水和物、溶媒和物、錯体、N-酸化物及び薬学的に許容される塩を包含する。

【0046】

式(I)で表される化合物の薬学的に許容される塩は、硝酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、過塩素酸、リン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、ヒドロキシ酢酸、フマル酸、乳酸、シュウ酸、マロン酸、リンゴ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、イセチオン酸及びサリチル酸のような、無機又は有機酸を用いて形成された酸付加塩を含む。式(I)で表される化合物の薬学的に許容される塩はまた、アルカリ金属又はアルカリ土類金属(特に、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム又はマグネシウム)の水酸化物、炭酸塩又は重炭酸塩、及び、非環状又は環状アミン、好ましくは、メチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ピペリジン等、のような、無機又は有機塩基を用いて形成された塩も含む

。

【 0 0 4 7 】

用語 “ ハロゲン原子 ” は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を意味する。

【 0 0 4 8 】

用語 “ アルキル基 ” は、何れの飽和炭化水素又は 1 - 3 個のヘテロ原子で置換された何れの飽和炭化水素も意味するが、ここで、該炭化水素は直鎖又は分岐鎖であり得る。 “ アルキル基 ” は、アルカン基及びヘテロアルキルを含む。例えば、 “ 炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル基 ” は、 1 ないし 6 個の炭素原子を含むアルカン又は 1 ないし 3 個の炭素原子がヘテロ原子で置換された、 1 ないし 6 個の炭素原子のアルカンを言及する。例えば、 “ 炭素原子数 1 ないし 10 のアルキル基 ” は、 1 ないし 10 個の炭素原子を含むアルカン又は 1 ないし 3 個の炭素原子がヘテロ原子で置換された、 1 ないし 10 個の炭素原子のアルカンを言及する。 “ アルキル基 ” の非 - 限定の例は、メチル基、エチル基、*n* - プロピル基、イソプロピル基、*n* - ブチル基、イソブチル基、*t* - ブチル基、*sec* - ブチル基、*n* - ペンチル基、*n* - ヘキシル基等を含む。

【 0 0 4 9 】

用語 “ 炭素原子数 2 ないし 7 のアルケニル基 ” は、直鎖又は分岐鎖であり得、 1 又は 2 個のヘテロ原子で置換され得る、少なくとも 1 個の二重結合を含む脂肪族の炭素原子数 2 ないし 7 の炭化水素鎖を意味する。代表的な例は、ビニル基、1 - プロペニル基、2 - プロペニル基、1 - 又は 2 - ブテニル基等を含むが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 5 0 】

用語 “ 炭素原子数 2 ないし 7 のアルキニル基 ” は、直鎖又は分岐鎖であり得る、少なくとも 1 個の炭素 - 炭素三重結合を含む脂肪族の炭素原子数 2 ないし 7 の炭化水素鎖を意味する。代表的な例は、エチニル基、1 - プロピニル基、2 - プロピニル基、1 - 又は 2 - ブチニル基等を含むが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 5 1 】

用語 “ シクロアルキル基 ” は、別段の指示がない限り、飽和環状炭化水素基又は、1 個以上のヘテロ原子で置換された、飽和環状炭化水素基を意味する。 “ シクロアルキル基 ” は、環状アルカン基及びヘテロ環状アルキル基を含む。シクロアルキル基の非 - 限定の例は、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン等である。例えば、 “ 炭素原子数 3 ないし 10 のシクロアルキル基 ” は、3 ないし 10 個の炭素原子を含む飽和環状炭化水素基又は 1 個以上のヘテロ原子で置換された 3 ないし 10 個の炭素原子を含む飽和環状炭化水素基を意味する。シクロアルキル基の非 - 限定の例は、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピラン、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、チアゾリジン、1, 3 - ジオキソラン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン等である。

【 0 0 5 2 】

用語 “ シクロアルケニル基 ” は、別段の指示がない限り、完全に共役した π - 電子系を含むものを除く、二重結合を含む環状炭化水素基又は、1 個以上のヘテロ原子で置換された、二重結合を含む環状炭化水素基を意味する。 “ シクロアルケニル基 ” は、環状アルケン基及びヘテロ環状アルケン基を含む。シクロアルケニル基の非 - 限定の例は、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン、ピロリン、イミダゾリン、ピラゾリン、チアゾリン、ジヒドロフラン等である。

【 0 0 5 3 】

用語 “ アリール基 ” 又は “ 芳香族環 ” は、芳香族ヒドロカルビル基及びヘテロアリール基を含む。

【 0 0 5 4 】

用語 “ 芳香族ヒドロカルビル基 ” は、1 ないし 4 の環系を有するモノ - 、ジ - 又はポリ - 炭素環式の炭化水素であって、前記環系は、任意に、互いに縮合するか又は単結合で結

10

20

30

40

50

合する、炭化水素を意味し、ここで、少なくとも 1 個の炭素環式の環は“芳香族”であり、そして、用語“芳香族”は完全に共役した π -電子系を意味する。アリール基の非-限定の例は、フェニル基、 α -又は β -ナフチル基又はビフェニル基である。

【0055】

用語“ヘテロアリール基”は、芳香族複素環を意味し、典型的には、N、O 又は S から選択される 1 ないし 3 個のヘテロ原子を有する 5 - ないし 10 - 員の複素環であり；ヘテロアリール環は、任意に、芳香族及び非芳香族の炭素環並びに複素環と更に縮合又は結合し得る。ヘテロアリール基の非-限定の例は、例えば、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、インドリル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ピロリル基、フェニル-ピロリル基、フラニル基、フェニル-フリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピラゾリル基、チエニル基、ベンゾチエニル基、イソインドリル基、ベンズイミダゾリル基、キノリニル基、イソキノリル基、1, 2, 3-トリアゾリル基、1-フェニル-1, 2, 3-トリアゾリル基、2, 3-ジヒドロインドリル基、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル基、2, 3-ジヒドロベンゾチエニル基；ベンゾピラニル基、2, 3-ジヒドロベンズオキサジニル基、2, 3-ジヒドロキノキサリニル基等である。

【0056】

本発明に従って、別段の指示がない限り、上記 R_1 ないし R_5 の基の何れも、その非占有位置の何れにおいても、1 個以上の基、例えば、1 ないし 6 個の基で任意に置換されるが、該基は、独立して：ハロゲン原子、ニトロ基、オキソ基 (=O)、シアノ基、炭素原子数 1 ないし 6 のアルキル基、ポリフルオロアルキル基、ポリフルオロアルコキシ基、炭素原子数 2 ないし 6 のアルケニル基、炭素原子数 2 ないし 6 のアルキニル基、ヒドロキシルアルキル基、アリール基、アリールアルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、ヘテロシクリル基、ヘテロシクロアルキル基、炭素原子数 3 ないし 7 のシクロアルキル基、ヒドロキシル基、アルコキシ基、アリールオキシ基、複素環オキシ基、メチレンジオキシ基、アルキルカルボニルオキシ基、アリールカルボニルオキシ基、シクロアルケニルオキシ基、ヘテロシクリルカルボニルオキシ基、アルキレンアミノオキシ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、シクロアルキルオキシカルボニル基、ヘテロシクリルアルキルオキシカルボニル-アミノ基、ウレイド基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アリールアミノ基、ジアリールアミノ基、ヘテロシクリルアミノ基、ホルムアミド基、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、ヘテロシクリルカルボニルアミノ基、アミノカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、アリールアミノカルボニル基、ヘテロシクリルアミノカルボニル基、アルコキシカルボニルアミノ基、ヒドロキシルアミノカルボニルアルコキシイミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、ヘテロシクリルスルホニルアミノ基、ホルミル基、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、シクロアルキルカルボニル基、ヘテロシクリルカルボニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アミノスルホニル基、アルキルアミノスルホニル基、ジアルキルアミノスルホニル基、アリールアミノスルホニル基、ヘテロシクリルアミノスルホニル基、アリールチオ基、アルキルチオ基、ホスホン酸塩、ホスホン酸、ホスホン酸ラジカル及びホスホン酸アルキルから選択される。適切な場合、上記置換基の各々は、順次、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_5 のような前述の基の 1 種以上により更に置換され得る。

【0057】

用語“ポリフルオロアルキル基”又は“ポリフルオロアルコキシ基”は、1 個以上のフッ素原子で置換された、上記の直鎖又は分岐鎖の炭素原子数 1 ないし 8 のアルキル基又はアルコキシ基、例えば、トリフルオロメチル基、トリフルオロエチル基、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロピル基、トリフルオロメトキシ基等の何れもを意味する。

【0058】

用語“ヒドロキシルアルキル基”は、ヒドロキシル基を含む上記の炭素原子数 1 ないし

10

20

30

40

50

8のアルキル基、例えば、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシルエチル基、3-ヒドロキシルプロピル基等の何れもを意味する。

【0059】

上記の様な全ての記載により、当業者にとって、その名称が複合名である何れの基も、慣例により、基の由来となる部分により構成されることを意味し、例えば、アリールアミノ基は、アリール基で更に置換されているアミノ基であり、ここで、アリール基は上記で規定される通りである。

【0060】

同様に、アルキル、アルコキシ、アリール、炭素原子数3ないし10のシクロアルキル及びヘテロシクリル部分を含む何れの用語、例えば、アルキルチオ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアミノ基、ヘテロシクリルカルボニル基、ヘテロシクリルカルボニルアミノ基、シクロアルキルオキシカルボニル基等も、上記で定義された通りの基である。

【0061】

本発明の化合物は、以下に列挙される特定の態様、上記特定の態様と他の化学合成法とを組み合わせることにより形成される態様、及び、当業者に既知の同等の代替物を含む、当業者に既知の種々の合成法により調製され得、そして、好ましい態様は、本発明の実施例を含むが、これらに限定されるものではない。

【0062】

本発明において使用された全ての溶媒は、市販で入手でき、更なる精製なしに使用できる。反応は一般に、不活性な窒素ガス下、無水溶媒中で実施される。プロトン核磁気共鳴データは、Bruker Avance III 400 (400 MHz) スペクトロメーターで記録され、化学シフトは、テトラメチルシランの低領域における δ (ppm) として表される。質量スペクトルは、Agilent 1200 シリーズ及び6110 (& 1956 A) において測定される。LC/MS又はShimadzu MSは、DAD: SPD-M20A (LC) 及びShimadzu Micromass 2020 検出器を含む。質量分析計は、ポジティブモード又はネガティブモードにおいて動作するエレクトロスプレーイオン源 (ESI) が備えられる。

【0063】

本発明において、以下の略語が使用されている: PGは、保護基を表し; DMFは、N,N-ジメチルカルボキサミドを表し; PEは、石油エーテルを表し; EAは、酢酸エチルを表し; NCSは、1-クロロピロリジン-2,5-ジオンを表し; NBSは、1-ブロモピロリジン-2,5-ジオンを表し; NISは、1-ヨードピロリジン-2,5-ジオンを表し; eqは、定量的又は当量を表し; DCMは、ジクロロメタンを表し; DMSOは、ジメチルスルホキシドを表し; EtOHは、エタノールを表し; MeOHは、メタノールを表し; CBzは、ベンジルオキシカルボニルを表し、そして、アミンの保護基であり; BOCは、t-ブチルオキシカルボニルを表し、そして、アミンの保護基であり; HOAcは、酢酸を表し; NaCNBH₃は、ナトリウムシアノボロヒドリドを表し; THFは、テトラヒドロフランを表し; Boc₂Oは、二炭酸ジ第三ブチルを表し; TFAは、トリフルオロ酢酸を表し; TFAAは、無水トリフルオロ酢酸を表し; DIEAは、ジイソプロピルエチルアミンを表し; DMAPは、N,N-ジメチルアミノピリジンを表し; TEAは、トリエチルアミンを表し; TMSClは、トリメチルクロロシランを表し; MTBEは、メチル第三ブチルエーテルを表し; AIBNは、アゾビスイソブチロニトリルを表し; DMEは、ジメチルエーテルを表し; DCEを、ジクロロエタンを表し; LDAは、リチウム N,N-ジイソプロピルアミドを表し; CANは、硝酸セリウムアンモニウムを表し; mpは、融点を表す。

【0064】

化合物は、手動で又はChemDraw (登録商標) ソフトウェアにより名称を付け、市販で入手可能な化合物は、供給業者のカatalog名を使用した。

【0065】

高性能液体クロマトグラフィー (HPLC) は、Shimadzu SIL-20A オートサンプラー及び Shimadzu DAD: SPD-M20A 検出器を備えた、Shimadzu LC20AB システムを伴う、Xtimate C18 (2.1×300 mm) の仕様を有する 3 µm の充填材) カラムを使用することにより行われる。0-60 AB__6 分間の方法: 100% A (A は、水中の 0.0675% TFA 溶液) で溶離を開始し、直線勾配を適用して、60% B (B は、MeCN 中の 0.0625% TFA 溶液) で終結し、ここで、このプロセスは、4.2 分間を要し; その後、60% B で 1 分間溶離し; そして、0.8 分間でクロマトグラフィーカラムを 100:0 に再びバランスを取り、そして、総実行時間は 6 分間である。0-80 AB__6 分間の方法: 90% A (A は、水中の 0.0675% TFA 溶液) で溶離を開始し、直線勾配を適用して、80% B (B は、アセトニトリル中の 0.0625% TFA 溶液) で終結し、ここで、このプロセスは、4.2 分間を要し; その後、80% B で 1 分間溶離し; そして、0.8 分間でクロマトグラフィーカラムを 90:10 に再びバランスを取り、そして、総実行時間は 6 分間である。カラム温度は、50 であり、流速は、0.8 mL/分である。ダイオードアレイ検出器は、200-400 nm の走査波長を有する。

【0066】

薄層クロマトグラフィー (TLC) は、Sanpont-group のシリカゲル GF 254 において行われた。スポットは、通常、UV ランプ照射を使用して検出された。幾つかの状況において、スポットはまた、他の方法でも検出され、これらの状況において、薄層板は、化合物を検出するために、ヨウ素 (10 g のシリカゲル中に約 1 g のヨウ素を添加し、十分に混合することにより得た。)、バニリン (100 mL の 10% H₂SO₄ 中に約 1 g のバニリンを溶解することにより得た。)、ニンヒドリン (Aldrich から購入) 又は特別な顕色剤 ((NH₄)₆Mo₇O₂₄·4H₂O、5 g の (NH₄)₂Ce(IV)(NO₃)₆、450 mL の H₂O 及び 50 mL の濃 H₂SO₄ を十分に混合することにより得た。) で顕色された。フラッシュカラムクロマトグラフィーは、Still, W. C., Kahn, M., 及び Mitra, M., Journal of Organic Chemistry, 1978 年, 43 巻, 2923-2925 頁において開示された技術と類似した方法を使用することにより、Silicycle 40-63 µm (230-400 メッシュ) シリカゲルにおいて行われた。フラッシュカラムクロマトグラフィー又は薄層クロマトグラフィーにおいて一般に使用された溶媒は、ジクロロメタン/メタノール、酢酸エチル/メタノール及びヘキサン/酢酸エチルの混合物である。

【0067】

調製用クロマトグラフィー分析は、Agella Venusil ASB Prep C18, 5 µm, 150×21.2 mm; Phenomenex Gemini C18, 5 µm, 150×30 mm; Boston Symmetrix C18, 5 µm, 150×30 mm; 又は、Phenomenex Synergi C18, 4 µm, 150×30 mm のクロマトグラフィーカラムを用いる、Gilson-281 Prep LC 322 システムにおける、Gilson UV/VIS-156 検出器を用いて行われる。流速が約 25 mL/分である場合、化合物は、低勾配においてアセトニトリル/水で溶離されたが、ここで、該水は、0.05% HCl、0.25% HCOOH 又は 0.5% NH₃·H₂O を含み、総実行時間は 8-15 分間である。

【0068】

SFC 分析は、Agilent 1260 オートサンプラー及び Agilent DAD: 1260 検出器を備えた、Agilent 1260 Infinity SFC システムにおいて行われる。クロマトグラフィーカラムは、Chiralcel OD-H 250×4.6 mm I.D., 5 µm; 又は Chiralpak AS-H 250×4.6 mm I.D., 5 µm; 又は Chiralpak AD-H 250×4.6 mm I.D., 5 µm を適用する。OD-H__5__40__2.35 ML のクロマトグラフィー条件は、: Chiralcel OD-H クロマトグラフィーカラム (250×4

、6 mm I . D . , 5 μ mの充填材料、の仕様を伴う)、40 %エタノール(0 . 05 % D E A) - C O ₂ の移動相、2 . 35 mL / 分の流速、及び、220 nmの検出波長である。A S - H _ 3 _ 40 _ 2 . 35 M Lのクロマトグラフィー条件は、: C h i r a l p a k A S - Hクロマトグラフィーカラム(250 $\times$ 4 . 6 mm I . D . , 5 μ mの充填材料、の仕様を伴う)、40 %メタノール(0 . 05 % D E A) - C O ₂ の移動相、2 . 35 mL / 分の流速、及び、220 nmの検出波長である。O D - H _ 3 _ 40 _ 2 . 35 M Lのクロマトグラフィー条件は、: C h i r a l c e l O D - Hクロマトグラフィーカラム(250 $\times$ 4 . 6 mm I . D . , 5 μ mの充填材料、の仕様を伴う)、40 %メタノール(0 . 05 % D E A) - C O ₂ の移動相、2 . 35 mL / 分の流速、及び、220 nmの検出波長である。A D - H _ 2 _ 50 _ 2 . 35 M Lのクロマトグラフィー条件は、: C h i r a l p a k A D - Hクロマトグラフィーカラム(250 $\times$ 4 . 6 mm I . D . , 5 μ mの充填材料、の仕様を伴う)、50 %メタノール(0 . 1 % D E A) - C O ₂ の移動相、2 . 35 mL / 分の流速、及び、220 nmの検出波長である。
【0069】

10

調製用SFC分析は、G i l s o n UV検出器を使用する、W a t e r s T h a r 80 P r e - S F Cシステムにおいて行われ、クロマトグラフィーカラムは、C h i r a l c e l O D - H(250 $\times$ 4 . 6 mm I . D . , 5 μ mの充填材料、の仕様を伴う)又はC h i r a l p a k A D - H(250 $\times$ 4 . 6 mm I . D . , 5 μ mの充填材料、の仕様を伴う)を適用する。流速が約40 - 80 mL / 分である場合、化合物は、低勾配において、エタノール - 二酸化炭素又はメタノール - 二酸化炭素で溶離されたが、ここで、該メタノール又はエタノールは、0 . 05 % H ₃ $\cdot$ H ₂ O、0 . 05 % D E A又は0 . 1 % M E Aを含み、総実行時間は20 - 30分間である。

20

【0070】

本発明の化合物の1部のための製造方法:

本発明の化合物は、以下に列挙される特定の態様、該特定の態様と他の化学合成法とを組み合わせることにより形成される態様、及び、当業者に既知の同等の代替物を含む、当業者に既知の種々の合成法により調製され得、そして、好ましい態様は、本発明の実施例を含むが、これらに限定されるものではない。

【0071】

本発明の特定の態様における化学反応は、適当な溶媒中で行われるが、それは、本発明の化学変化のために、並びに、化学変化が必要とする試薬又は材料のために好適であるべきである。本発明の化合物を得るために、修飾物又は代替物を、存在する態様に基づく合成工程又は反応工程とすることは、当業者のために、時々望ましい。

30

【0072】

本分野の何れの合成経路計画における重要な留意事項は、反応官能基(本発明におけるアミノ基のような)のための適当な保護基の選択である。熟練した施術者のために、G r e e n e及びW u t sによる、P r o t e c t i v e G r o u p s I n O r g a n i c S y n t h e s i s , W i l e y及びS o n s , 1991年が、この関連において権威である。ここに提示される全ての引用文献は、その全てが引用として組み込まれる。

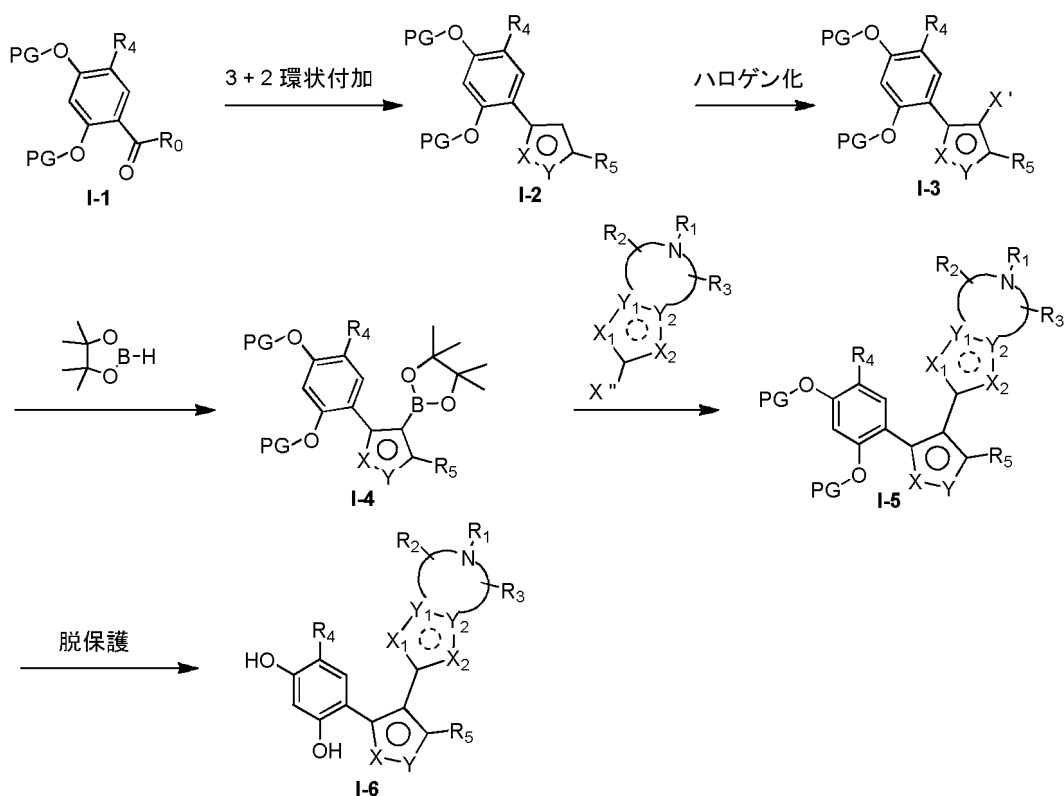
【0073】

40

本発明において、式(I)で表される化合物は、反応スキーム1及び当業者に既知の標準方法により調製され得る。レゾルシノールの原材料(1-1)に、例えば、保護基を施し、それを、ヒドロキシルアミンの基質と、(3+2)環化で反応させ、水の分子を脱離させて5員の芳香族の複素環系(1-2)を形成し、その後、親電子ハロゲン化が、5員の芳香族の複素環において行われる。形成したハロゲン化物は、パラジウム触媒下の鈴木反応により、複素環が縮合した芳香族ボレートと直接反応することができるか、又は、形成したハロゲン化物は、最初にボレートを形成し、その後、複素環が縮合した芳香族ハロゲン化物との鈴木反応に従うことができる。該2つの経路は、5員の芳香族複素環上の種々の縮合芳香環基に導入して(1-5)を与えることができる。最後に、レゾルシノール化合物(1-6)、即ち、本発明のHSP90阻害剤が、保護基の除去により形成される

50

【化 2 5】



反応スキーム 1

【0074】

特異的に、本発明において提供される式(I)で表される化合物は、反応スキーム1及び当業者に既知の標準方法により、調製され得る。それは、市販で入手可能であるパレロラクタム(1-1)誘導体から開始されるか、又は、官能基の異なる修飾体を有する他の類似の誘導体から開始され得るが、ここで、 R_0 は、H、ハロゲン原子、アルキル基、ヘテロ原子で置換されたアルキル基、カルボン酸、カルボン酸のアルキルエステルから選択され；PGは、メチル基(Me)、ベンジル基(Bn)、4-メトキシベンジル基(PMB)、3,4-ジメトキシベンジル基(DMB)、メトキシメチル基(MOM)、2-メトキシエトキシメチル基(MEM)、2-テトラヒドロフリル基(THP)、トリメチルシリル基(TMS)、トリエチルシリル基(TEs)、トリイソプロピルシリル基(TIPS)、第三ブチルジメチルシリル基(TBDMS)、第三ブチルジフェニルシリル基(TBDPS)、アセチル基、ベンゾイル基、ピバロイル基から選択される保護基であり； X' は、ハロゲン原子であり； X'' は、ハロゲン原子、トリフルオロメタンスルホン酸等である。

【0075】

他の置換基は、式(I)で表されるものと同じである。これらの全ての可変物、代替物は、「詳細な説明」の部分において詳細に記載される。反応スキーム1中の反応工程の順番が本発明の化合物を調製するために変わり得ることは、当業者にとって適当であるべきであるが、それはまた、本発明の範囲内でもある。

【0076】

本発明の式(I)で表される一連の新規レゾルシノール化合物は、HSP90タンパク質阻害剤であるが、それは、がん及び神経変性障害の治療のために使用することができる。先行技術と比較すると、本発明の化合物は、改善された活性及び増加した効果を有する。よって、式(I)で表される化合物は、がん及び神経変性障害のための治療剤であり得る。

【 0 0 7 7 】

詳細な説明

以降、本発明は実施例により詳細に記載されるが、しかし、それは本発明の如何なる不利な限定も目的としない。

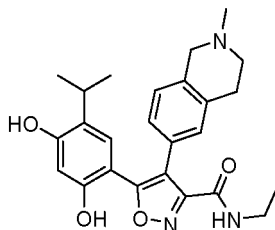
【実施例】

【 0 0 7 8 】

実施例 1

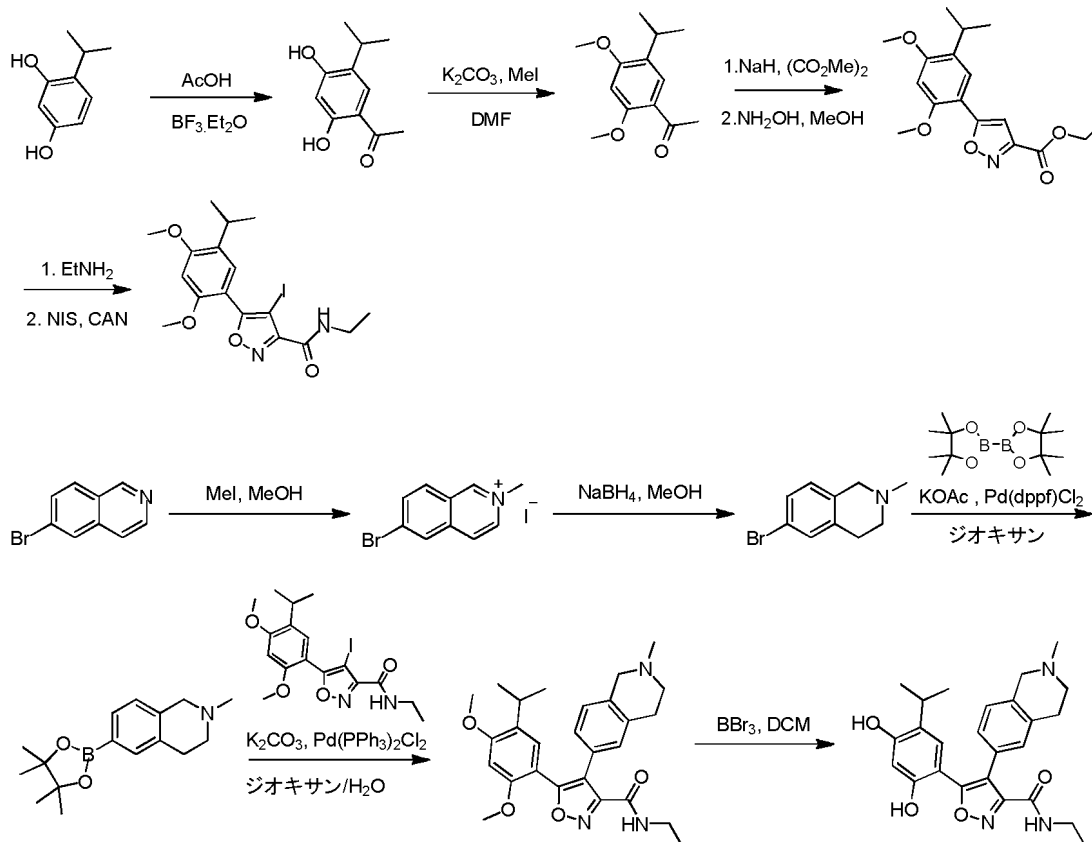
5 - (2 , 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド

【化 2 6】



反応スキーム：

【化 2 7】



【 0 0 7 9 】

工程 A：窒素ガスの保護下、酢酸（3.26 g，54.2 mmol，1.1 当量）を、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ （60 mL）中に溶解された 4 - イソプロピルベンゼン - 1 , 3 - ジオール（7.5 g，49.3 mmol，1.0 当量）の溶液に、20 で滴下添加した。添加が完了した後、反応混合物を 80 で 3 時間攪拌した。反応混合物を酢酸カリウム水溶液（120 mL）でクエンチし、その後、酢酸エチル（150 mL × 3）で抽出した。合せた有機相を飽和食塩水（100 mL）で洗浄した後に無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過

10

20

30

40

50

し、真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（PE：EA = 50：1）で精製して、1 - (2, 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) エタノン (6.0 g, 30.9 mmol, 収率 62.7%) を黄色固体として得た。

【0080】

工程B：炭酸セシウム (25.2 g, 77.2 mmol, 2.5 当量) を、DMF (80 mL) 中の 1 - (2, 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピル - フェニル) エタノン (6.00 g, 30.89 mmol, 1.00 当量) 及び MeI (52.6 g, 370.7 mmol, 12.0 当量) の混合物を、窒素ガスの保護下 20 で添加した。混合物を 20 で 16 時間攪拌し、その後、水 (80 mL) 中に注いだ。水相を酢酸エチル (100 mL × 2) で抽出した。合せた有機相を飽和食塩水 (100 mL) で洗浄した後に無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE / EA = 10 / 1 から 5 / 1) で精製して、1 - (5 - イソプロピル - 2, 4 - ジメトキシフェニル) エタノン (3.40 g, 15.3 mmol, 収率 49.5%) を黄色固体として得た。

10

【0081】

工程C：NaH (1.22 g, 30.6 mmol, 2.0 当量) 及びシュウ酸ジメチル (5.42 g, 45.9 mmol, 3.0 当量) を、THF (50 mL) 中に溶解した 1 - (5 - イソプロピル - 2, 4 - ジメトキシ - フェニル) - エタノン (3.40 g, 15.30 mmol, 1.00 当量) の溶液に、窒素ガスの保護下 20 で添加した。60 で更に 1 時間攪拌した後、反応混合物を塩化アンモニウム水溶液 (1000 mL) 中に注いで、クエンチし、その後、EA (80 mL × 2) で抽出した。合せた有機相を飽和食塩水 (80 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して、生成物であるメチル 2 - ヒドロキシル - 4 - (5 - イソプロピル - 2, 4 - ジメトキシ - フェニル) - 4 - オキソ - ブチレート (4.80 g, 粗生成物) を黄色固体として得たが、それは次工程でそのまま使用された。

20

【0082】

工程D：NH₂OH・HCl (2.16 g, 31.14 mmol, 2.00 当量) を、MeOH (60 mL) 中のメチル 2 - ヒドロキシル - 4 - (5 - イソプロピル - 2, 4 - ジメトキシ - フェニル) - 4 - オキソ - ブチレート (4.80 g, 15.57 mmol, 1.00 当量) の溶液に、窒素ガスの保護下室温で添加した。混合物を 60 に加熱し、1 時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、水 (50 mL) 中へ注いだ。水相を EA (50 mL × 2) で抽出した。飽和食塩水 (30 mL) で洗浄した後、合せた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE / EA = 6 / 1 から 3 / 1) で精製して、エチル 5 - (5 - イソプロピル - 2, 4 - ジメトキシ - フェニル) - イソキサゾール - 3 - カルボキシレート (4.80 g, 15.0 mmol, 収率 96.5%) を黄色固体として得た。

30

【0083】

工程E：エチルアミン (3.54 g, 78.6 mmol, 5.0 当量) を、MeOH (50 mL) 中のエチル 5 - (5 - イソプロピル - 2, 4 - ジメトキシ - フェニル) - イソキサゾール - 3 - カルボキシレート (4.80 g, 15.7 mmol, 1.00 当量) の溶液に、室温で添加した。反応溶液を 60 で 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、粗生成物を PE / EA = 50 / 1 (100 mL) で洗浄して、生成物である N - エチル - 5 - (5 - イソプロピル - 2, 4 - ジメトキシフェニル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (3.70 g, 11.6 mmol, 収率 73.9%) を黄色固体として得た。

40

【0084】

工程F：CAN (301 mg, 549 μmol, 0.05 当量) 及びNIS (4.95 g, 22 mmol, 2.00 当量) を、MeCN (50 mL) 中の N - エチル - 5 - (5 - イソプロピル - 2, 4 - ジメトキシフェニル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (3.50 g, 11 mmol, 1.0 当量) の溶液に、N₂ 保護下室温で添加した。混合物を 80 に加熱し、16 時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、水 (30 mL) 中に注ぎ

50

、水相をE A (4 0 m L × 2) で抽出した。合せた有機相を、飽和食塩水 (2 0 m L × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して乾燥した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (P E / E A = 1 0 / 1 から 4 / 1) で精製し、N - エチル - 4 - ヨード - 5 - (5 - イソプロピル - 2 , 4 - ジメトキシフェニル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (4 . 1 0 g , 9 . 2 m m o l , 収率 8 4 . 0 %) を黄色オイルとして得た。

【 0 0 8 5 】

工程 G : M e I (1 9 7 . 2 g , 1 . 4 m o l) を、M e O H (1 7 0 m L) 中に溶解した 6 - プロモイソキノリン (1 7 . 0 0 g , 8 1 . 7 m m o l) の溶液に、0 で一度に添加した。混合物を 0 で 2 0 分攪拌し、その後、2 5 まで温め、1 6 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、6 - プロモ - 2 - メチルイソキノリン - 2 - ヨードニウム (2 8 . 8 g , 粗生成物) を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , メタノール - d_4) : δ 9 . 9 0 (s , 1 H) , 8 . 6 5 - 8 . 6 1 (m , 2 H) , 8 . 4 5 - 8 . 3 9 (m , 2 H) , 8 . 2 2 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 4 . 5 5 (s , 1 H) .

【 0 0 8 6 】

工程 H : N a B H ₄ (9 . 3 1 g , 2 4 6 . 2 m m o l) を、M e O H (3 5 0 m L) 中の 6 - プロモ - 2 - メチルイソキノリン - 2 - ヨードニウム ヨーダイド (2 8 . 8 0 g , 8 2 . 1 m m o l) の溶液に、0 で一度に添加した。2 5 で 2 時間攪拌した後、混合物を N a H C O ₃ 水溶液を用いて p H = 9 に調整し、酢酸エチル (5 0 m L × 3) で抽出した。合せた有機相を飽和食塩水 (1 0 0 m L × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュのシリカゲル , ジクロロメタン / メタノール = 5 0 / 1 から 2 0 / 1) で精製し、6 - プロモ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン (1 6 . 6 5 g , 収率 8 0 . 8 % , 純度 9 0 %) を黄色固体として得た。

【 0 0 8 7 】

工程 I : ビス (ピナコラト) ジボロン (2 8 . 0 5 g , 1 1 0 . 4 6 m m o l) 及び K O A c (1 4 . 4 5 g , 1 4 7 . 2 7 m m o l) を、ジオキサン (1 5 0 m L) 中の 6 - プロモ - 2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン (1 6 . 6 5 g , 7 3 . 6 4 m m o l) の溶液に、窒素ガスの保護下、2 5 で添加し、続けて、触媒である P d (d p p f) C l ₂ · C H ₂ C l ₂ (6 . 0 1 g , 7 . 3 6 m m o l) を添加した。混合物を 2 5 で 1 0 分攪拌し、その後、9 0 に加熱して 1 4 時間攪拌した。混合物を 2 5 に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュのシリカゲル , ジクロロメタン / メタノール = 1 0 / 0 から 1 / 1) で精製し、表題の生成物 (3 1 . 0 g , 粗生成物) を黒色個体として得たが、それは次工程でそのまま使用された。

M S (E S I) M / Z : 2 7 4 (M + 1) .

【 0 0 8 8 】

工程 J : K ₂ C O ₃ (2 . 4 9 g , 1 8 . 0 m m o l) , H ₂ O (1 0 . 0 m L) 及び P d (P P h ₃) ₄ (1 . 2 6 g , 1 . 8 0 m m o l) を、ジオキサン (5 0 m L) 中の 2 - メチル - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン (6 . 1 5 g , 1 3 . 5 m m o l) 及び N - エチル - 4 - ヨード - 5 - (5 - イソプロピル - 2 , 4 - ジメトキシフェニル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (4 . 0 0 g , 9 . 0 m m o l) の混合溶液に、窒素ガスの保護下、2 5 で添加した。混合物を 2 5 で 1 0 分攪拌し、その後、1 1 0 に加熱して 1 8 時間攪拌した。混合物を 2 5 に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (2 0 0 ~ 3 0 0 メッシュのシリカゲル , 石油エーテル / 酢酸エチル , ジクロロメタン / メタノール = 5 / 1 , 1 0 / 1) で精製し、N - エチル - 5 - (5 - イソプロピル - 2 , 4 - ジメトキシフェニル) - 4 - (2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (2 .

87 g, 収率 68.8%) を茶色個体として得た。

MS (ESI) m/z : 464 ($M+1$).

【0089】

工程 K: BBR_3 (9.19 g, 36.67 mmol) を、DCM (16.00 mL) 中の N-エチル-5-(5-イソプロピル-2,4-ジメトキシフェニル)-4-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)イソキサゾール-3-カルボキサミド (1.70 g, 3.67 mmol) の溶液に、窒素ガスの保護下、-78

で少しづつ添加したが、それは2時間に亘った。反応混合物を1時間かけて0℃まで温め、反応混合物を更なる16時間25℃で攪拌した。反応を25℃で攪拌しながら1時間かけて MeOH (10 mL) の添加によりクエンチし、混合物を、飽和 NaHCO_3 水溶液に、少しづつ滴下添加し、0℃で濾過した。水相をジクロロメタン：メタノール = 10

: 1 (10 mL $\times$ 3) で抽出した。合せた有機相を飽和食塩水 (10 mL $\times$ 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (100 ~ 200 メッシュのシリカゲル, ジクロロメタン/メタノール = 10

/ 0 から 1 / 1) で精製し、5-(2,4-ジヒドロキシル-5-イソプロピルフェニル)-N-エチル-4-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)イソキサゾール-3-カルボキサミド (566.0 mg, 収率 35.4%) を得た。

10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.08 (s, 1H), 9.92 - 9.78 (m, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.16 - 7.12 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.6 - 4.42 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.27 - 4.21 (m, 1H), 3.26 - 3.22 (m, 4H), 3.05 - 3.02 (m, 1H), 2.88 - 2.87 (m, 4H), 1.11 - 1.08 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H), 1.03 - 0.98 (m, 6H). MS (ESI) m/z : 436 ($M+1$).

20

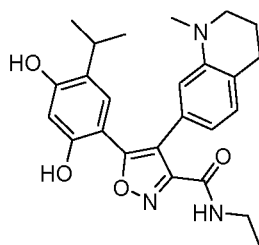
【0090】

実施例 2

5-(2,4-ジヒドロキシル-5-イソプロピルフェニル)-N-エチル-4-(1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イル)イソキサゾール-3-カルボキサミド

30

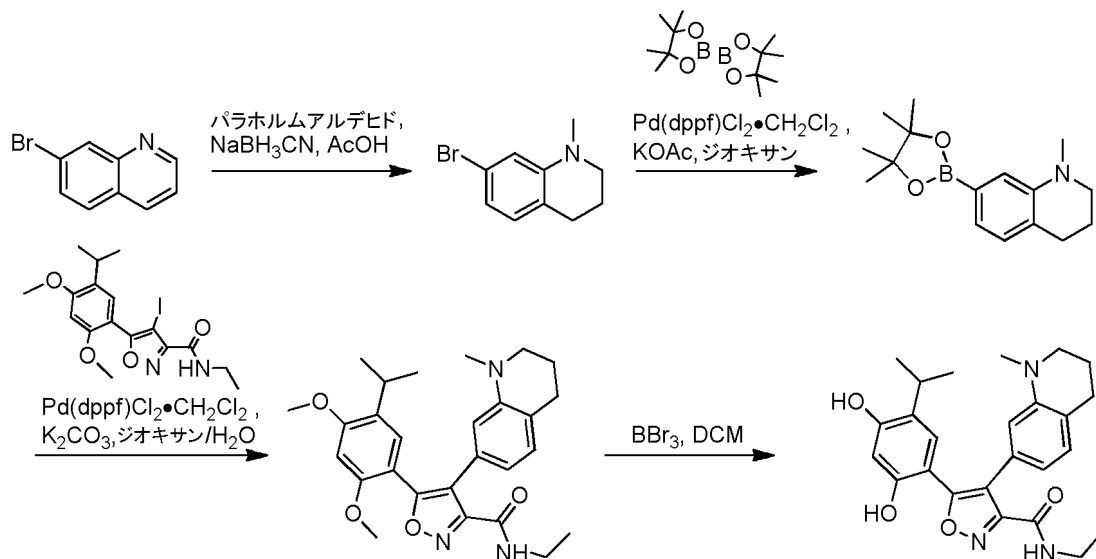
【化 28】



反応スキーム：

40

【化 29】



10

【0091】

工程 A : NaBH_3CN (151 mg, 2.4 mmol) を、 AcOH (3 mL) 中に溶解した 7-ブromoキノリン (100.00 mg, 480.65 μmol) 及びパラホルムアルデヒド (433 mg, 4.8 mmol) の混合物に、25 で添加した。混合物を 25 で 40 分攪拌し、 NaOH で中和した。全ての反応溶液を DCM (3 mL $\times$ 3) で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水 (3 mL $\times$ 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。残った粗生成物 7-ブromo-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン (155 mg) を茶色オイルとして得たが、それは更なる精製を行うこと無しに次工程でそのまま使用された。

20

$\text{MS (ESI)} \text{ } m/z$: 226 ($M+1$) .

【0092】

工程 B : ビス(ピナコラト)ジボロン (318 mg, 1.25 mmol) 及び KOAc (144 mg, 1.47 mmol) を、ジオキサン (7 mL) 中の 7-ブromo-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン (250 mg, 1.11 mmol) の溶液に、窒素ガスの保護下、25 で添加し、続けて、触媒である $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (272 mg, 333 μmol) を添加した。混合物を 25 で 10 分攪拌し、その後、90 に加熱して 17 時間攪拌した。混合物を 25 に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (100 ~ 200 メッシュのシリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル = 50/1) で精製し、1-メチル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン (316 mg) を黄色オイルとして得た。

30

$\text{MS (ESI)} \text{ } m/z$: 274 ($M+1$) .

【0093】

工程 C : K_2CO_3 (224 mg, 1.6 mmol) 及び $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (66 mg, 81 μmol) を、ジオキサン (9.9 mL) 及び H_2O (2.1 mL) 中に溶解した 1-メチル-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン (221 mg, 810.3 μmol) 及び N-エチル-4-ヨード-5-(5-イソプロピル-2,4-ジメトキシフェニル)イソキサゾール-3-カルボキサミド (360 mg, 810 μmol) の混合溶液に、窒素ガスの保護下、25 で添加した。混合物を 25 で 20 分間攪拌し、その後、90 に加熱して 17 時間攪拌した。混合物を 25 に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を水 (5 mL) 中に注ぎ入れ、10 分間攪拌した。水相を酢酸エチル (5 mL $\times$ 3) で抽出した。合せた有機相を飽和食塩水 (5 mL $\times$ 2) で洗浄し、無水硫酸ナト

40

50

リウムで乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィー板（ジクロロメタン：酢酸エチル＝５／１）で精製して、N - エチル - ５ - （５ - イソプロピル - ２，４ - ジメトキシフェニル） - ４ - （１ - メチル - １，２，３，４ - テトラヒドロキノリン - ７ - イル）イソキサゾール - ３ - カルボキサミド（７２ｍｇ，収率１９．２％）を茶色オイルとして得た。

MS (ESI) m/z : 464 ($M+1$) .

【００９４】

工程 D : BBr₃ (462 mg, 1.85 mmol) を、DCM (5 mL) 中の N - エチル - ５ - （５ - イソプロピル - ２，４ - ジメトキシフェニル） - ４ - （１ - メチル - １，２，３，４ - テトラヒドロキノリン - ７ - イル）イソキサゾール - ３ - カルボキサミド（８３ mg, 184.6 μ mol) の溶液に、 -78°C で 15 分間かけて添加した。この間、温度を -78°C に維持した。添加後、反応混合物を 0 に温め、30 分間攪拌した。その後、反応混合物を更なる 16 時間 25°C で攪拌した。反応を飽和 NaHCO₃ 溶液でゆっくりクエンチし、ろ過した。ろ液を真空中の蒸留により除去した。粗生成物を調製用 HPLC で更に精製して ５ - （２，４ - ジヒドロキシル - ５ - イソプロピルフェニル） - N - エチル - ４ - （１ - メチル - １，２，３，４ - テトラヒドロキノリン - ７ - イル）イソキサゾール - ３ - カルボキサミド（23 mg, 収率 29.8%）を得た。

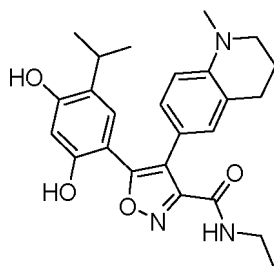
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 9.73 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.83 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.43 - 6.42 (m, 2H), 3.27 - 3.21 (m, 2H), 3.06 - 2.99 (m, 1H), 2.65 - 2.63 (m, 5H), 1.88 - 1.82 (m, 2H), 1.09 (t, $J = 4.0$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 4.0$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z : 436 ($M+1$) .

【００９５】

実施例 3

５ - （２，４ - ジヒドロキシル - ５ - イソプロピルフェニル） - N - エチル - ４ - （１ - メチル - １，２，３，４ - テトラヒドロキノリン - ６ - イル）イソキサゾール - ３ - カルボキサミド

【化 30】



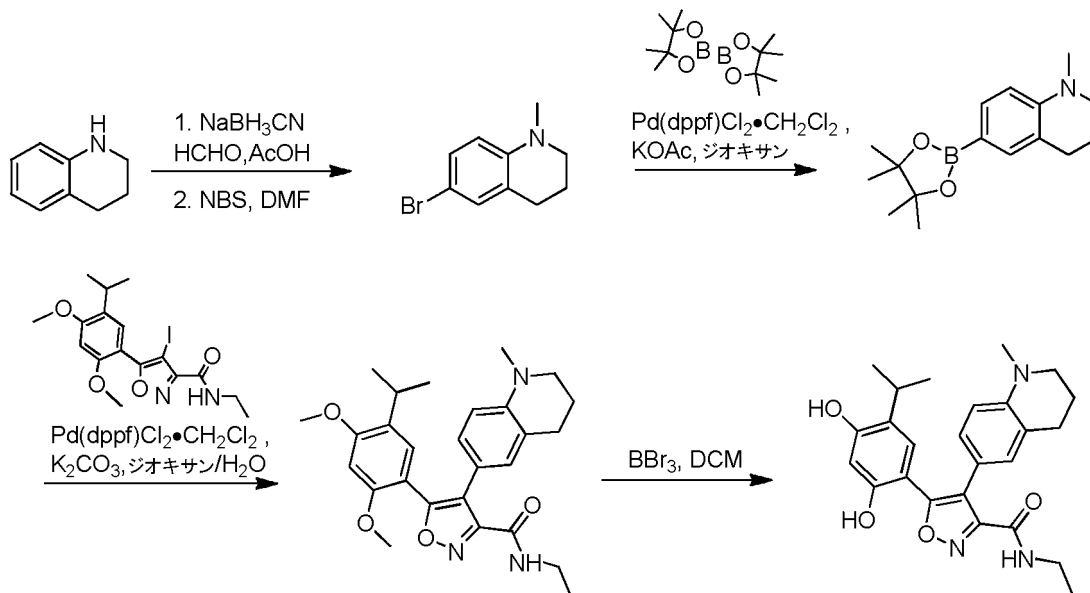
反応スキーム：

10

20

30

【化 3 1】



10

【 0 0 9 6 】

工程 A : AcOH (210 mg , 3.5 mmol) を、 MeOH (20 mL) 中に溶解した 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン (2.0 g , 15.0 mmol) 及びパラホルムアルデヒド (6.77 g , 75.1 mmol) の混合物に、 25 で一度に添加した。混合物を 25 で 1 時間攪拌し、続いて、 NaBH₃CN (1.89 g , 30.0 mmol) を添加し、 16 時間攪拌を継続した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を水 (15 mL) 中に注ぎ入れ、 10 分間攪拌した。水相を酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出した。合せた有機相を飽和食塩水 (10 mL × 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して、 1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン (1.17 g , 52.9 %) を黄色オイルとして得た。

MS (ESI) M/Z : 148 (M + 1) .

【 0 0 9 7 】

工程 B : DMF (5 mL) 中の 1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン (300 mg , 2.04 mmol) の溶液を 0 に冷却し、その後、 NBS (363.1 mg , 2.0 mmol) を添加した。反応溶液を 0 で 2 時間攪拌し、その後、 25 に温めて 16 時間攪拌した。その後、反応物質を 5 mL の水中に注ぎ入れ、該懸濁液を酢酸エチル (5 mL × 3) で抽出した。合せた有機相を飽和食塩水 (5 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して、粗生成物 6 - ブロモ - 1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン (485 mg) を、茶色固体として得たが、これは更なる精製を行うこと無しに次工程で使用された。

MS (ESI) M/Z : 226 (M + 1) .

【 0 0 9 8 】

工程 C : Pd (dppf) Cl₂ · CH₂Cl₂ (271 mg , 331.7 μmol) を、ジオキサン (7 mL) 中に溶解した 6 - ブロモ - 1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン (250 mg , 1.1 mmol) , ビス (ピナコラト) ジボロン (318 mg , 1.2 mmol) 及び KOAc (325 mg , 3.3 mmol) の溶液に、窒素ガスの保護下、 25 で添加した。混合物を 25 で 10 分間攪拌し、その後、 90 に加熱して 17 時間攪拌した。混合物を 25 に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (100 ~ 200 メッシュのシリカゲル , 石油エーテル / 酢酸エチル = 50 / 1) で精製して、 1 - メチル - 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン (187 mg) を、黄色オイルとして得た。

50

MS (ESI) M/Z : 274 (M + 1) .

【0099】

工程D : Pd (PPh₃)₂Cl₂ (15.8 mg, 22.5 μmol) 及び NaHCO₃ (37.8 mg, 450.2 μmol) を、ジオキサン (6.6 mL) 及び H₂O (1.4 mL) 中に溶解した、1 - メチル - 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン (92 mg, 337.6 μmol) 及び N - エチル - 4 - ヨード - 5 - (5 - イソプロピル - 2, 4 - ジメトキシフェニル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (100 mg, 225.1 μmol) の混合溶液に、窒素ガスの保護下、25 で添加した。混合物を 25 で 10 分間攪拌し、その後、90 に加熱して 17 時間攪拌した。混合物を 25 に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を水 (8 mL) 中に注ぎ入れ、10 分間攪拌した。水相を酢酸エチル (5 mL × 3) で抽出した。合せた有機相を飽和食塩水 (5 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィー板 (ジクロロメタン : 酢酸エチル = 3 / 1) で精製して、N - エチル - 5 - (5 - イソプロピル - 2, 4 - ジメトキシフェニル) - 4 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (51 mg, 収率 48.9 %) を、茶色オイルとして得た。

10

MS (ESI) M/Z : 464 (M + 1) .

【0100】

工程E : BBr₃ (270 mg, 1.08 mmol, 1.00 当量) を、DCM (5 mL) 中の N - エチル - 5 - (5 - イソプロピル - 2, 4 - ジメトキシフェニル) - 4 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (50 mg, 107.9 μmol, 1.00 当量) の溶液に、-78 で 15 分間かけて添加した。この間、温度は -78 に維持された。添加後、反応混合物を 0 に温め、30 分間攪拌した。その後反応混合物を 25 で更に 16 時間攪拌した。反応物質を飽和 NaHCO₃ 溶液でゆっくりクエンチし、ろ過した。ろ液を真空下の蒸留により除去した。粗生成物を調製用 HPLC により精製して 5 - (2, 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (1 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (26.8 mg, 57.0 %) を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : δ 9.73 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.78 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.87 - 6.89 (m, 1H), 6.84 - 6.80 (m, 1H), 6.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.27 - 3.20 (m, 2H), 3.17 - 3.14 (m, 2H), 3.06 - 2.97 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.56 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 1.87 - 1.83 (m, 2H), 1.09 (t, J = 4.0 Hz, 3H), 1.02 - 0.99 (m, 6H) .

30

MS (ESI) m/z : 356 (M + 1) .

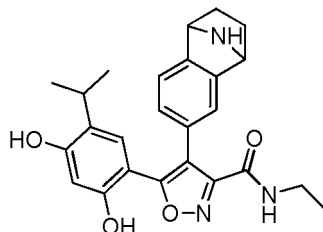
【0101】

実施例 4

40

5 - (2, 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 4 - エピミノナフト - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド

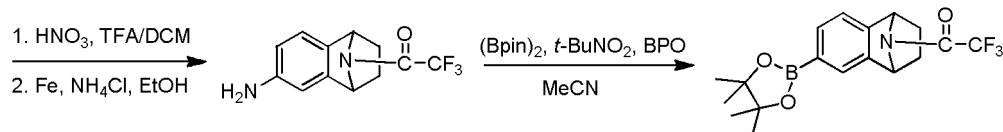
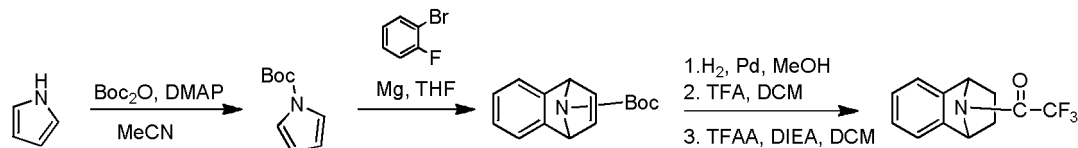
【化 3 2】



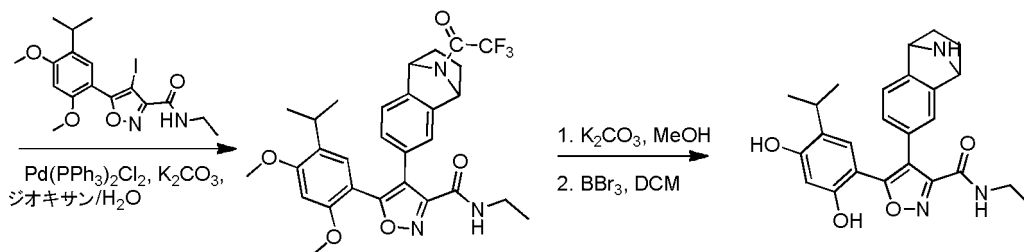
反応スキーム：

【化 3 3】

10



20



30

【0102】

工程 A：DMAP (1.00 g, 8.2 mmol, 0.14 当量) を、アセトニトリル (200 mL) 中に溶解したピロール (4.00 g, 59 mmol, 1.00 当量) 及び (Boc)₂O (15.60 g, 71.5 mmol, 1.20 当量) の溶液を添加した。混合物を 25℃ で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラム (溶離液は PE) で精製して、t-ブチルピリル-1-ホルメート (7.80 g, 46.7 mmol, 収率 78.3%) を無色液体として得た。

【0103】

工程 B：THF (20 mL) 中の t-ブチルピリル-1-ホルメート (4.60 g, 27.5 mmol, 1.00 当量) 及びマグネシウム粉末 (720 mg, 27.5 mmol, 1.0 当量) の混合溶液を、油浴中で 66℃ に加熱した。1-ブロモ-2-フルオロ-ベンゼン (4.88 g, 27.89 mmol, 1.0 当量) を、20 分間でゆっくり添加し、添加後、混合物を 66℃ で 8 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、0.5 N HCl 水溶液を添加し、続いて、DCM で抽出した。有機相を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。結果として得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (PE/EA = 20/1) で精製して t-ブチル 1,4-ジヒドロ-1,4-エピミノナフチル-9-ホルメート (2.43 g, 10 mmol, 収率 36.3%) を黄色液体として得た。

40

【0104】

工程 C：MeOH (50 mL) 中の t-ブチル 1,4-ジヒドロ-1,4-エピミノナ

50

フチル - 9 - ホルメート (2 . 4 3 g , 1 0 m m o l , 1 . 0 0 当量) 及び無水 P d / C (2 0 0 m g) の溶液を、H₂ 雰囲気下、2 5 °C で 2 時間攪拌した。混合物を珪藻土パッドを通してろ過し、ろ液を濃縮して t - ブチル 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 4 - エピミノナフチル - 9 - ホルメート (2 . 3 3 g , 9 . 5 m m o l , 収率 9 5 . 1 %) を黄色オイルとして得た。

【 0 1 0 5 】

工程 D : t - ブチル 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 4 - エピミノナフチル - 9 - ホルメート (2 . 3 3 g , 9 . 5 m m o l , 1 . 0 当量) を、D C M (1 . 2 m L) 及び T F A (4 . 5 m L) の混合溶媒に、0 °C で添加した。混合物を 0 °C で 0 . 5 時間攪拌し、続いて 2 5 °C で 4 . 5 時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去した後、2 N N a O H 水溶液を添加し、水相を D C M で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 4 - エピミノナフタレン (1 . 3 8 g , 9 . 5 m m o l , 収率 1 0 0 %) を、黄色固体として得た。

10

【 0 1 0 6 】

工程 E : 無水 D C M (2 0 . 0 0 m L) 中の 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 4 - エピミノナフタレン (1 . 3 8 g , 9 . 5 m m o l , 1 . 0 0 当量) 及び D I E A (1 . 3 7 g , 1 0 . 6 m m o l , 1 . 1 2 当量) の混合物を、0 °C に冷却し、T F A A (2 . 2 7 g , 1 0 . 8 m m o l , 1 . 1 4 当量) を添加した。反応混合物を、窒素ガスの保護下、2 5 °C まで徐々に温め、5 時間攪拌した。結果として得られた反応混合物を、0 °C まで冷却し、水 (2 m L) を添加して、残存する無水物をクエンチした。水相を、N a O H 水溶液 (1 N) を用いて中性に調整し、その後、有機相を分離した。水相を D C M で 2 回抽出し、合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 4 - エピミノナフト - 9 - イル) エタン (2 . 2 4 g , 9 . 2 9 m m o l , 収率 9 7 . 8 %) を、茶色オイルとして得た。

20

【 0 1 0 7 】

工程 F : T F A 中の、2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 4 - エピミノナフト - 9 - イル) エタン (2 . 2 4 g , 9 . 2 9 m m o l , 1 . 0 0 当量) の溶液 (5 . 0 0 m L) を 0 °C まで冷却し、発煙硝酸 (1 m L) を滴下添加した。結果として得られた反応混合物を 0 °C で 1 時間攪拌し、その後、2 5 °C で 1 時間攪拌した。混合物を 3 0 0 m L の氷水中に注ぎ入れ、D C M で 3 回抽出した。合わせた有機相を飽和 N a H C O₃ 水溶液及び飽和 N a C l 水溶液で連続的に洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (D C M で溶出) で精製して標的生成物 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - (6 - ニトロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 4 - エピミノナフト - 9 - イル) エタノン (1 . 8 6 g , 6 . 5 0 m m o l , 収率 6 7 . 0 %) を、黄色固体として得た。

30

【 0 1 0 8 】

工程 G : N H₄ C l (2 . 6 3 g , 4 9 . 2 m m o l , 4 . 0 2 当量) 及び鉄粉 (3 . 4 3 g , 6 1 . 4 m m o l , 5 . 0 2 当量) を、ジオキサン (2 0 . 0 0 m L) / エタノール (1 6 . 0 0 m L) / H₂ O (1 2 . 0 0 m L) 中に溶解した 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - (6 - ニトロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 4 - エピミノナフト - 9 - イル) エタノン (3 . 5 g , 1 2 . 2 3 m m o l , 1 . 0 0 当量) の混合溶液に連続的に添加した。結果として得られた混合物を窒素ガスの保護下で 8 0 °C に加熱し、3 時間攪拌した。反応混合物を 2 5 °C に冷却し、E t O A c 及び H₂ O で希釈し、珪藻土パッドを通してろ過した。液体分離により有機相を集め、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - (6 - アミノ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 4 - エピミノナフト - 9 - イル) エタノン (2 . 7 g , 1 0 . 5 m m o l , 収率 8 6 . 2 %) を得たが、それは、更なる精製無しに次工程でそのまま使用された。

40

【 0 1 0 9 】

工程 H : M e C N (1 5 . 0 m L) 中に溶解した、2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - (6 - アミノ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 4 - エピミノナフト - 9 - イル) エタノ

50

ン(2.7 g, 10.5 mmol, 1.0当量)、ビス(ピナコラト)ジボロン(2.68 g, 10.5 mmol, 1.0当量)、BPO(76 mg, 316 μ mol, 0.03当量)及び亜硝酸t-ブチル(1.63 g, 15.8 mmol, 1.5当量)の溶液を、25 で16時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=40：1~5：1)で精製して、2,2,2-トリフルオロ-1-(6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-エピミノナフト-9-イル)エタノン(2.2 g, 6.0 mmol, 収率56.9%)を、黄色オイルとして得た。

【0110】

工程I：THF(5.00 mL)中に添加されたN-エチル-4-ヨード-5-(5-イソプロピル-2,4-ジメトキシ-フェニル)-イソキサゾール-3-カルボキサミド(500 mg, 1.13 mmol, 1.00当量)、2,2,2-トリフルオロ-1-(6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-エピミノナフト-9-イル)エタノン(539 mg, 1.47 mmol, 1.3当量)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(158 mg, 225.1 μ mol, 0.20当量)及びNaHCO₃(283 mg, 3.38 mmol, 3.0当量)の溶液を、窒素雰囲気下に置換し、その後、マイクロ波により120 に加熱し、30分間反応した。反応混合物を水(15 mL)中に注ぎ入れた。混合物を、酢酸エチル(10 mL×2)で抽出した。合わせた有機相を、飽和食塩水(15 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=50/1~5/1)で精製して、N-エチル-5-(5-イソプロピル-2,4-ジメトキシ-フェニル)-4-(9-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-エピミノナフト-6-イル)イソキサゾール-3-カルボキサミド(500 mg, 807 μ mol, 収率71.4%, 純度90%)を得た。

【0111】

工程J：K₂CO₃(526 mg, 3.8 mmol, 5.0当量)を、MeOH(4.2 mL)及びH₂O(1.8 mL)中のN-エチル-5-(5-イソプロピル-2,4-ジメトキシ-フェニル)-4-(9-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-エピミノナフト-6-イル)イソキサゾール-3-カルボキサミド(500 mg, 762.3 μ mol, 1.0当量)の混合溶液に、30 で添加した。反応溶液を30 で18時間攪拌し、水(10 mL)中に注ぎ入れた。水相をEA(10 mL×3)で抽出した。合わせた有機相を、飽和食塩水(10 mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。残渣を、薄層クロマトグラフィー板(DCM/メタノール=15：1)で精製して、N-エチル-5-(5-イソプロピル-2,4-ジメトキシ-フェニル)-4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-エピミノナフト-6-イル)イソキサゾール-3-カルボキサミド(220 mg, 476.7 μ mol, 収率62.5%)を、白色固体として得た。

【0112】

工程K：BBr₃(271 mg, 1.08 mmol, 10.00当量)を、無水DCM(2.0 mL)中のN-エチル-5-(5-イソプロピル-2,4-ジメトキシ-フェニル)-4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-エピミノナフト-6-イル)イソキサゾール-3-カルボキサミド(50 mg, 108.3 μ mol, 1.0当量)の溶液に、-78 でゆっくり滴下添加した。添加後、溶液を30 に温め、18時間攪拌した。溶液を-78 に冷却し、MeOH(1 mL)を添加し、続いて、飽和NaHCO₃水溶液(3 mL)を添加した。混合物を、30 で5分間攪拌した。混合物をDCM(10 mL×3)で抽出し、有機相を合わせ、食塩水(10 mL×2)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣を高性能液体クロマトグラフィー(蟻酸システム)で精製して、5-(2,4-ジヒドロキシル-5-イソプロピルフェニル)-N-エチル-4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-エピミノナフト-6

10

20

30

40

50

-イル)イソキサゾール-3-カルボキサミド(30mg, 69.2 μmol , 収率63.9%)を得た。

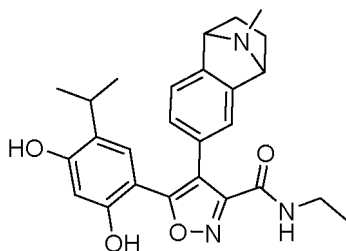
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.83 (t, $J = 5.4\text{ Hz}$, 1H), 8.31 (brs, 1H), 7.25 - 7.14 (m, 2H), 7.01 (d, $J = 7.0\text{ Hz}$, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.72 - 4.57 (m, 2H), 3.28 - 3.17 (m, 2H), 3.03 - 2.90 (m, 1H), 1.95 (brs, 2H), 1.18 - 1.04 (m, 5H), 0.91 (t, $J = 6.0\text{ Hz}$, 6H)。

【0113】

実施例5

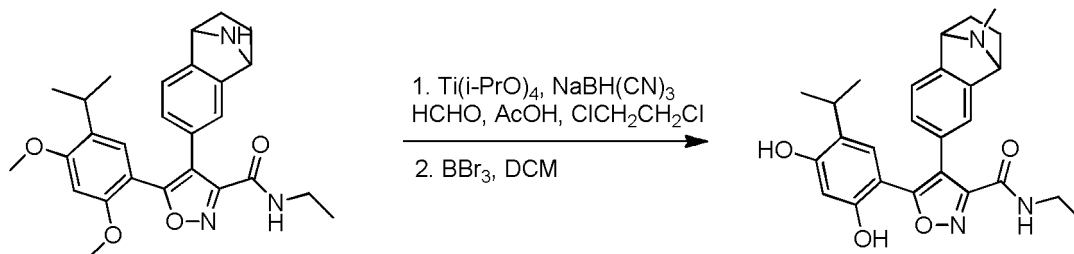
5-(2,4-ジヒドロキシル-5-イソプロピルフェニル)-N-エチル-4-(9-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-エピミノナフト-6-イル)イソキサゾール-3-カルボキサミド

【化34】



反応スキーム：

【化35】



【0114】

工程A：ハラホルムアルデヒド(39mg, 433.3 μmol , 10.00当量)、酢酸(1.3mg, 21.7 μmol , 0.50当量)及びオルトチタン酸テトライソプロピル(6.2mg, 21.7 μmol , 0.50当量)を、1,2-ジクロロエタン(3mL)中のN-エチル-5-(5-イソプロピル-2,4-ジメトキシフェニル)-4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-エピミノナフト-6-イル)イソキサゾール-3-カルボキサミド(20mg, 43.3 μmol , 1.0当量)の溶液に、添加した。混合溶液を、30℃で18時間攪拌し、その後、 NaBH_3CN (8.2mg, 130 μmol , 3.00当量)を添加し、混合物を更なる2時間攪拌した。反応溶液に水(10mL)を添加し、ろ過し、ろ液をDCM(10mL $\times$ 3)で抽出した。有機相を合わせ、食塩水(5mL $\times$ 2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮してN-エチル-5-(5-イソプロピル-2,4-ジメトキシフェニル)-4-(9-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-エピミノナフト-6-イル)イソキサゾール-3-カルボキサミド(20mg, 42.1 μmol , 収率97.1%)を、黄色オイルとして得た。

【0115】

工程B： BBr_3 (158mg, 630.8 μmol , 10当量)を、無水DCM(2mL)中のN-エチル-5-(5-イソプロピル-2,4-ジメトキシフェニル)-4-(9-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-エピミノナフト-6-イル)イソ

キサゾール - 3 - カルボキサミド (30 mg , 63 . 1 μ mol , 1 . 0 当量) の溶液に、 - 78 でゆっくり滴下添加した。添加後、溶液を 30 に温め、18 時間攪拌した。溶液を - 78 に冷却し、MeOH (1 mL) をゆっくり添加し、続いて、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (3 mL) を添加した。その後、混合物を 30 で 5 分間攪拌した。混合物を DCM (10 mL $\times$ 3) で抽出し、有機相を合わせ、食塩水 (10 mL $\times$ 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。結果として得られた残渣を調製用 HPLC で精製して、5 - (2 , 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (9 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 4 - エピミノナフト - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (10 mg , 22 . 3 μ mol , 収率 35 . 4 %) を得た。

10

¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) δ 8 . 79 (t , J = 5 . 5 Hz , 1 H) , 7 . 22 - 7 . 12 (m , 2 H) , 6 . 99 (d , J = 7 . 3 Hz , 1 H) , 6 . 68 (s , 1 H) , 6 . 46 (s , 1 H) , 4 . 04 (d , J = 19 . 8 Hz , 2 H) , 3 . 27 - 3 . 16 (m , 2 H) , 3 . 01 - 2 . 89 (m , 1 H) , 2 . 05 - 1 . 80 (m , 5 H) , 1 . 10 - 0 . 97 (m , 6 H) , 0 . 89 (d , J = 6 . 8 Hz , 6 H) .

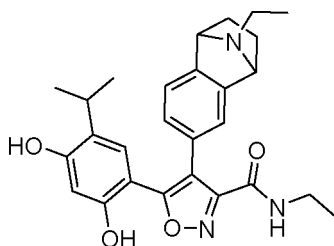
【 0116 】

実施例 6

5 - (2 , 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (9 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 4 - エピミノナフト - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド

20

【 化 36 】



【 0117 】

30

工程 A : この実施例の表題化合物は、実施例 5 における工程 A 及び B の順序に従って調製されたが、ここで、工程 A におけるパラホルムアルデヒドがアセトアルデヒドに置き換えられた。

¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) δ 8 . 80 (t , J = 5 . 5 Hz , 1 H) , 8 . 24 (b r s , 1 H) , 7 . 23 - 7 . 11 (m , 2 H) , 6 . 98 (d , J = 7 . 5 Hz , 1 H) , 6 . 67 (s , 1 H) , 6 . 46 (s , 1 H) , 4 . 22 (d , J = 19 . 8 Hz , 2 H) , 3 . 25 - 3 . 15 (m , 2 H) , 2 . 95 (t d , J = 6 . 8 , 13 . 7 Hz , 1 H) , 2 . 17 - 1 . 86 (m , 4 H) , 1 . 06 (t , J = 7 . 2 Hz , 5 H) , 0 . 95 - 0 . 84 (m , 9 H) .

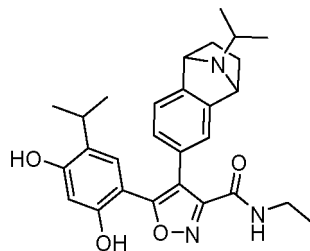
【 0118 】

40

実施例 7

5 - (2 , 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (9 - イソプロピル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 4 - エピミノナフト - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド

【化 3 7】



【 0 1 1 9 】

10

工程 A：この実施例の表題化合物は、実施例 5 における工程 A 及び B の順序に従って調製されたが、ここで、工程 A におけるパラホルムアルデヒドがアセトンに置き換えられた。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.80 (t, $J = 5.5$ Hz, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.23 - 7.11 (m, 2 H), 6.98 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 6.45 (s, 1 H), 4.40 (d, $J = 16.6$ Hz, 2 H), 3.22 (q, $J = 6.7$ Hz, 2 H), 2.95 (td, $J = 6.9, 13.6$ Hz, 1 H), 1.98 (brs, 3 H), 1.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 5 H), 0.96 - 0.79 (m, 12 H).

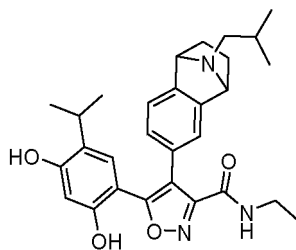
【 0 1 2 0 】

20

実施例 8

5 - (2, 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (9 - イソブチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 4 - エピミノナフト - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド

【化 3 8】



30

【 0 1 2 1 】

工程 A：この実施例の表題化合物は、実施例 5 における工程 A 及び B の順序に従って調製されたが、ここで、工程 A におけるパラホルムアルデヒドがイソブチルアルデヒドに置き換えられた。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.78 (t, $J = 5.5$ Hz, 1 H), 7.19 - 7.10 (m, 2 H), 6.96 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 6.46 (s, 1 H), 4.18 - 4.04 (m, 2 H), 3.26 - 3.17 (m, 3 H), 3.01 - 2.88 (m, 1 H), 1.96 (brs, 2 H), 1.83 (d, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 1.53 (td, $J = 6.7, 13.3$ Hz, 1 H), 1.09 - 0.95 (m, 5 H), 0.87 (d, $J = 6.0$ Hz, 6 H), 0.80 (dd, $J = 1.8, 6.3$ Hz, 6 H).

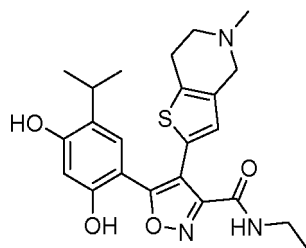
40

【 0 1 2 2 】

実施例 9

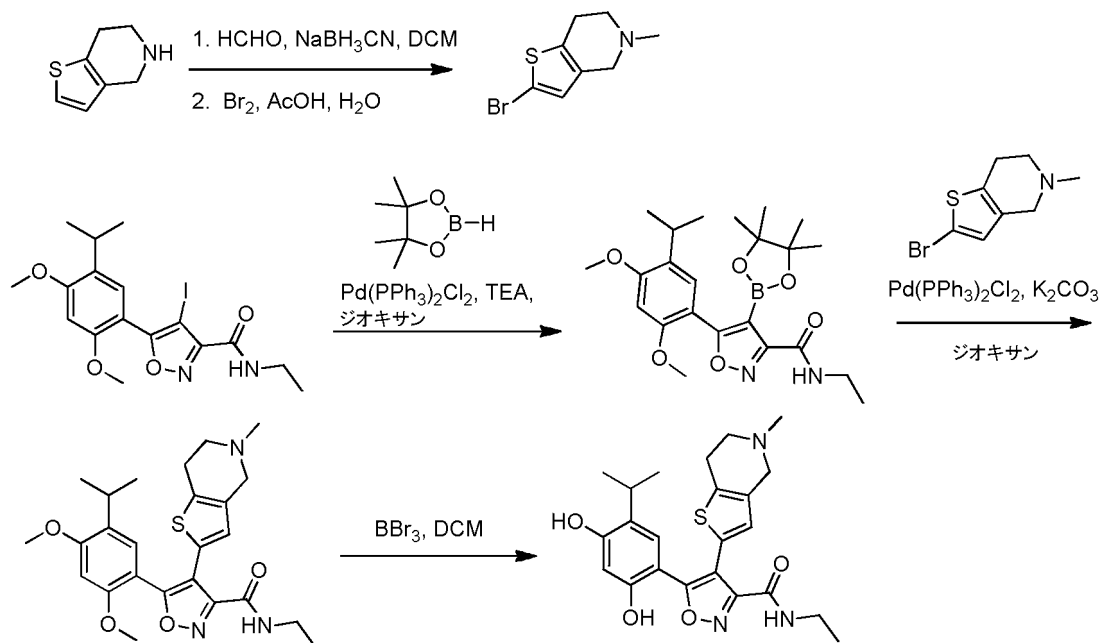
5 - (2, 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド

【化 3 9】



反応スキーム：

【化 4 0】



【0 1 2 3】

工程 A：4 のモレキュラーシーブ（10.00g）、オルトチタン酸テトライソプロピル（1.02g，3.59mmol，0.05当量）及び AcOH（215.67mg，3.59mmol，0.05当量）を、DCM（120.0mL）中の 4，5，6，7 - テトラヒドロチエノ [3，2 - c] ピリジン（10.0g，71.8mmol，1.0当量）の溶液に添加した。混合物を 25 で 16 時間攪拌し、その後、NaBH₃CN（9.03g，143.66mmol，2.00当量）を添加し、25 で更なる 3 時間攪拌した。混合物を、水（300mL）中に注ぎ入れ、EA（100mL × 2）で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（DCM / メタノール = 50 / 1 ~ 10 / 1）で精製して、5 - メチル - 4，5，6，7 - テトラヒドロチエノ [3，2 - c] ピリジン（2.50g，16.31mmol，収率 22.71%）を、黄色オイルとして得た。

【0 1 2 4】

工程 B：Br₂（1.88g，11.75mmol，0.90当量）を、AcOH（20.00mL）及び水（20.00mL）中に溶解した 5 - メチル - 4，5，6，7 - テトラヒドロチエノ [3，2 - c] ピリジン（2.00g，13.05mmol，1.0当量）の混合溶液に、0 で添加した。0 で 1 時間攪拌した後、混合物を水（100mL）中に注ぎ入れ、NaOH（10N）で pH = 8 ~ 9 までの塩基性とし、その後、EA（100mL × 2）で抽出した。合わせた有機相を濃縮して、2 - ブロモ - 5 - メチル - 4，5，6，7 - テトラヒドロチエノ [3，2 - c] ピリジン（2.70g，11.6mmol，収率 89.1%）を得たが、それはそのまま次工程で使用された。

【0 1 2 5】

10

20

30

40

50

工程C: Pd(PPh₃)₂Cl₂ (142.5 mg, 203.0 μmol, 0.10当量)、TEA (616 mg, 6.1 mmol, 3.0当量) 及び 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (779 mg, 6.1 mmol, 3.0当量) を、ジオキサン (20.00 mL) 中の N - エチル - 4 - ヨード - 5 - (5 - イソプロピル - 2, 4 - ジメトキシ - フェニル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (900 mg, 2.03 mmol, 0.10当量) の溶液に、窒素ガスの保護下で添加した。混合物を 80 °C で 16 時間攪拌した。冷却後、混合物を水 (60 mL) 中に注ぎ入れ、EA (60 mL × 2) で抽出し、その後、有機相を合わせた。有機相を濃縮して、N - エチル - 5 - (5 - イソプロピル - 2, 4 - ジメトキシ - フェニル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (1.0 g, 粗生成物) を、黒 - 茶色オイルとして得たが、それはそのまま次工程で使用された。

10

【0126】

工程D: Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ (91.9 mg, 112.5 μmol, 0.10当量) 及び K₂CO₃ (466 mg, 3.4 mmol, 3.00当量) を、ジオキサン (10.00 mL) 及び水 (2.00 mL) 中の N - エチル - 5 - (5 - イソプロピル - 2, 4 - ジメトキシ - フェニル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (500 mg, 1.13 mmol, 1.00当量) 及び 2 - ブロモ - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ [3, 2 - c] ピリジン (268 mg, 1.13 mmol, 1.00当量) の混合溶液に、窒素ガスの保護下で添加した。混合物を 80 °C で 16 時間攪拌した。冷却後、混合物を水 (80 mL) 中に注ぎ入れ、EA (80 mL × 2) で抽出した。有機相を合わせ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EA = 1/1 ~ 0/1) で精製した。N - エチル - 5 - (5 - イソプロピル - 2, 4 - ジメトキシ - フェニル) - 4 - (5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ [3, 2 - c] ピリジン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (430 mg, 915.7 μmol, 収率 81.0%) を、黒 - 茶色固体として得た。

20

【0127】

工程E: BBr₃ (1.49 g, 5.96 mmol, 5.0当量) を、DCM (15 mL) 中の N - エチル - 5 - (5 - イソプロピル - 2, 4 - ジメトキシ - フェニル) - 4 - (5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ [3, 2 - c] ピリジン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (560 mg, 1.19 mmol, 1.00当量) の溶液に、-78 °C でゆっくり添加した。混合物を、25 °C で 16 時間攪拌し、MeOH (20 mL) を添加し、濃縮した。残渣を調製用 HPLC (蟻酸システム) で精製した。生成物 5 - (2, 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピル - フェニル) - N - エチル - 4 - (5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ [3, 2 - c] ピリジン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (243 mg, 550.3 μmol, 収率 46.1%) を得た。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ 9.73 (m, 2H), 8.91 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.27 - 3.24 (m, 2H), 3.07 - 3.04 (m, 1H), 2.72 - 2.70 (m, 2H), 2.65 - 2.63 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.16 - 1.04 (s, 9H) .

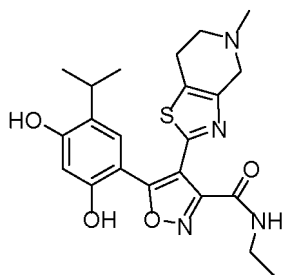
40

【0128】

実施例 10

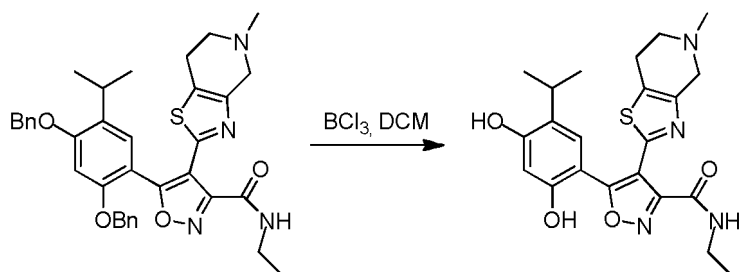
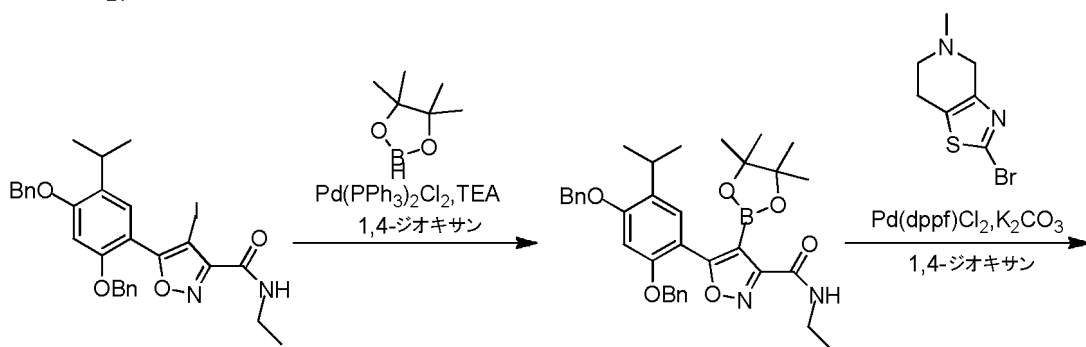
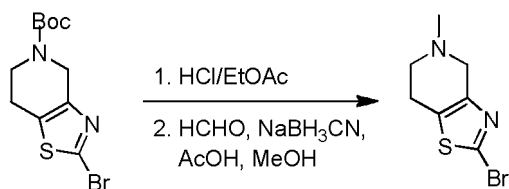
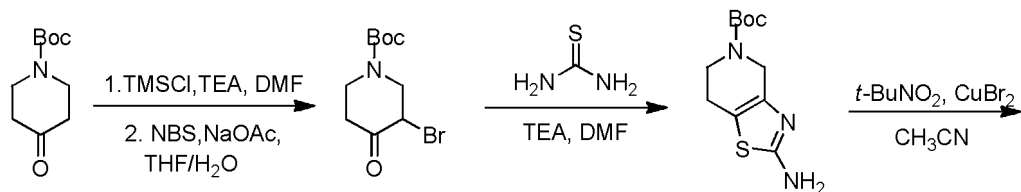
5 - (2, 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピル - フェニル) - N - エチル - 4 - (5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド

【化 4 1】



反応スキーム：

【化 4 2】



【 0 1 2 9 】

工程 A：TEA (10.2 g, 100.4 mmol, 2.0 当量) を、DMF (100.00 mL) 中の *t*-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (10.0 g, 50.2 mmol, 1.0 当量) の溶液に添加した。次に、TMSCl (6.27 g, 57.7 mmol, 1.15 当量) を、溶液に 20 で滴下添加し、雰囲気室素雰囲気に変更した。混合物を 80 で 16 時間攪拌した後、300 mL の飽和 NaHCO₃ 水溶液を添加した。混合物を EA (150 mL × 3) で抽出し、その後、合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリ

10

20

30

40

50

カゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、*t*-ブチル 4-トリメチルシリル-3,6-ジヒドロ-2*H*-ピリジン-1-カルボキシレート(9.2 g, 収率 67%)を無色オイルとして得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.77 (brs, 1H), 3.85 (brs, 2H), 3.5 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.08 (brs, 2H), 1.45 (s, 9H), 0.17 (s, 9H).

【0130】

工程 B: NaOAc (420 mg, 5.1 mmol, 0.1 当量) 及び NBS (13.67 g, 76.8 mmol, 1.5 当量) を、THF (150 mL) 及び水 (150 mL) 中の *t*-ブチル 4-トリメチルシリル-3,6-ジヒドロ-2*H*-ピリジン-1-カルボキシレート (13.9 g, 51.2 mmol, 1.0 当量) の混合溶液に、0 で添加した。混合物を 20 で 12 時間攪拌した。反応を 100 mL のチオ硫酸ナトリウムの飽和水溶液でクエンチし、その後、200 mL の飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄及び中和した。混合物を EA (2 × 500 mL) で抽出し、合わせた有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、*t*-ブチル 3-ブromo-4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (7 g, 収率 49%) を、白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 4.28 - 4.31 (m, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.57 - 3.77 (m, 2H), 2.97 - 3.00 (m, 1H), 2.40 - 2.46 (m, 1H), 1.48 (s, 9H).

【0131】

工程 C: TEA (7.64 g, 75.5 mmol, 3.0 当量) 及びチオウレア (2.11 g, 27.7 mmol, 1.1 当量) を、DMF (70 mL) 中の *t*-ブチル 3-ブromo-4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (7.0 g, 25.2 mmol, 1.0 当量) の溶液に添加した。混合物を 110 で 12 時間攪拌し、その後、300 mL の水中に注ぎ入れ、続いて固体をろ過した。固体を 100 mL の水で洗浄し、4.5 g の赤色粗生成物 *t*-ブチル 2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[4,5-*c*]ピリジン-5-ホルメートを得た。粗生成物は次工程でそのまま使用された。

MS (ESI) m/z : 256.0 ($M+1$).

【0132】

工程 D: CuBr_2 (4.52 g, 20.3 mmol, 1.1 当量) 及び *t*-ブチルニトリル (2.09 g, 20.3 mmol, 1.1 当量) を、 CH_3CN (50 mL) 中の *t*-ブチル 2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[4,5-*c*]ピリジン-5-ホルメート (4.70 g, 18.4 mmol, 1.0 当量) の溶液に、0 で添加した。混合物を 0 で 1 時間攪拌し、3 mL の 0.5 mol/L の HCl 溶液の添加によりクエンチし、その後、50 mL の飽和 NaHCO_3 水溶液の添加により中和した。混合物をろ過し、ろ液を EA (50 mL × 2) で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE: EA = 5:1) で精製して、*t*-ブチル 2-ブromo-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[4,5-*c*]ピリジン-5-カルボキシレート (1.7 g, 収率 29%) を、白色固体生成物として得た。

MS (ESI) m/z : 318.9, 320.9 ($M+1$, $M+3$).

【0133】

工程 E: *t*-ブチル 2-ブromo-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[4,5-*c*]ピリジン-5-カルボキシレート (1.70 g, 5.33 mmol, 1.00 当量) を、塩酸/酢酸エチル (4*N*, 30 mL) に添加し、混合物を 20 で 2 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮して 1.35 g の粗生成物 2-ブromo-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[4,5-*c*]ピリジンを、白色固体として得たが、それは次工程でそのまま使用された。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.88 (brs, 2H), 4.31

(s, 2H), 3.39 - 3.41 (m, 2H), 2.99 (t, J = 6.0 Hz, 2H).

【0134】

工程F：ホルムアルデヒド(194 mg, 6.46 mmol, 3.00当量)及びAcOH(258 mg, 4.3 mmol, 2.0当量)を、MeOH(10.00 mL)中の2-ブロモ-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[4,5-c]ピリジン(550.0 mg, 2.15 mmol, 1.00当量)の溶液に添加した。混合物を20℃で1時間攪拌し、その後、NaBH₃CN(406 mg, 6.5 mmol, 3.0当量)を添加し、混合物を更に20℃で4時間攪拌した。反応を0.5 mol/L HCl溶液(2 mL)でクエンチし、続いて、飽和NaHCO₃(20 mL)を添加して中和した。その後、混合物をEA(20 mL × 2)で抽出し、合わせた有機相を無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して、生成物2-ブロモ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾール[4,5-c]ピリジン(490 mg, 収率97%)を、白色固体として得た。

10

MS (ESI) m/z: 232.8, 234.8 (M+1, M+3).

【0135】

工程G：TEA(510 mg, 5.04 mmol, 3.0当量)及びPd(PPh₃)₂Cl₂(117.9 mg, 168.00 μmol, 0.1当量)を、1,4-ジオキサン(15 mL)中の5-(2,4-ジベンジルオキシ-5-イソプロピル-フェニル)-N-エチル-4-ヨード-イソキサゾール-3-カルボキサミド(1.00 g, 1.68 mmol, 1.0当量)の溶液に、窒素ガスの保護下で添加した。4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(1.08 g, 8.4 mmol, 5.0当量)の溶液を最後に添加し、混合物を90℃で12時間攪拌した。反応混合物をEA(20 mL)で希釈し、珪藻土を通して濾過した。ろ液を30 mLの水で洗浄し、有機相を無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して、橙色ゲル粗生成物5-(2,4-ジベンジルオキシ-5-イソプロピル-フェニル)-N-エチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソキサゾール-3-カルボキサミド(1.7 g, LCMSによる純度60%)を得たが、粗生成物は次工程でそのまま使用された。

20

MS (ESI) m/z: 597.3 (M+1).

30

【0136】

工程H：2-ブロモ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[4,5-c]ピリジン(313 mg, 1.34 mmol, 1.0当量)及びK₂CO₃(371 mg, 2.7 mmol, 2.0当量)を、1,4-ジオキサン(20 mL)及び水(4 mL)中の5-(2,4-ジベンジルオキシ-5-イソプロピル-フェニル)-N-エチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソキサゾール-3-カルボキサミド(800 mg, 1.34 mmol, 1.0当量)の混合溶液に添加した。混合物を窒素雰囲気中に置換え、その後、Pd(dppf)Cl₂(196 mg, 268.2 μmol, 0.2当量)を添加した。混合物を95℃で8時間攪拌し、反応物質を20 mLのEAで希釈し、珪藻土を通してろ過した。ろ液をEA(20 mL × 2)で抽出し、合わせた有機相を無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM:メタノール=20:1)で精製して、5-(2,4-ジベンジルオキシ-5-イソプロピル-フェニル)-N-エチル-4-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[4,5-c]ピリジン-2-イル)イソキサゾール-3-カルボキサミド(60 mg, 収率7.2%)を得たが、それは白色固体生成物であった。

40

MS (ESI) m/z: 623.3 (M+1).

【0137】

工程I：BCl₃(34 mg, 289 μmol, 3.0当量)を、DCM(2 mL)中の5-(2,4-ジベンジルオキシ-5-イソプロピル-フェニル)-N-ジエチル-4-

50

(5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (60 mg , 96 . 3 μ mol , 1 . 0 当量) の溶液に 0 で添加した。混合物を 0 で 1 時間攪拌した後、2 mL の MeOH をクエンチするために添加し、混合物を 5 mL の飽和 NaHCO₃ 水溶液中に注ぎ入れた。その後、混合物を DCM (5 mL $\times$ 3) で抽出し、合わせた有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を調製用 HPLC (ギ酸、カラム : Welch Ultimate AQ - C18 150 $\times$ 30 mm $\times$ 5 μ m , 条件 : 0 . 225 % FA - ACN , 流速 : 25) で精製して、5 - (2 , 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピル - フェニル) - N - エチル - 4 - (5 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチアゾロ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (17 mg , 収率 34 %) を得た。

10

¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) δ 9 . 93 (brs , 2 H) , 9 . 09 (brs , 1 H) , 7 . 07 (s , 1 H) , 6 . 47 (s , 1 H) , 3 . 54 (s , 2 H) , 3 . 26 (m , 2 H) , 3 . 07 (m , 1 H) , 2 . 71 (brs , 4 H) , 2 . 35 (s , 3 H) , 1 . 07 - 1 . 12 (m , 9 H) .

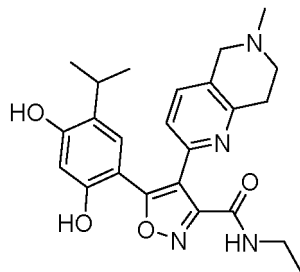
【 0138 】

実施例 11

5 - (2 , 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド

20

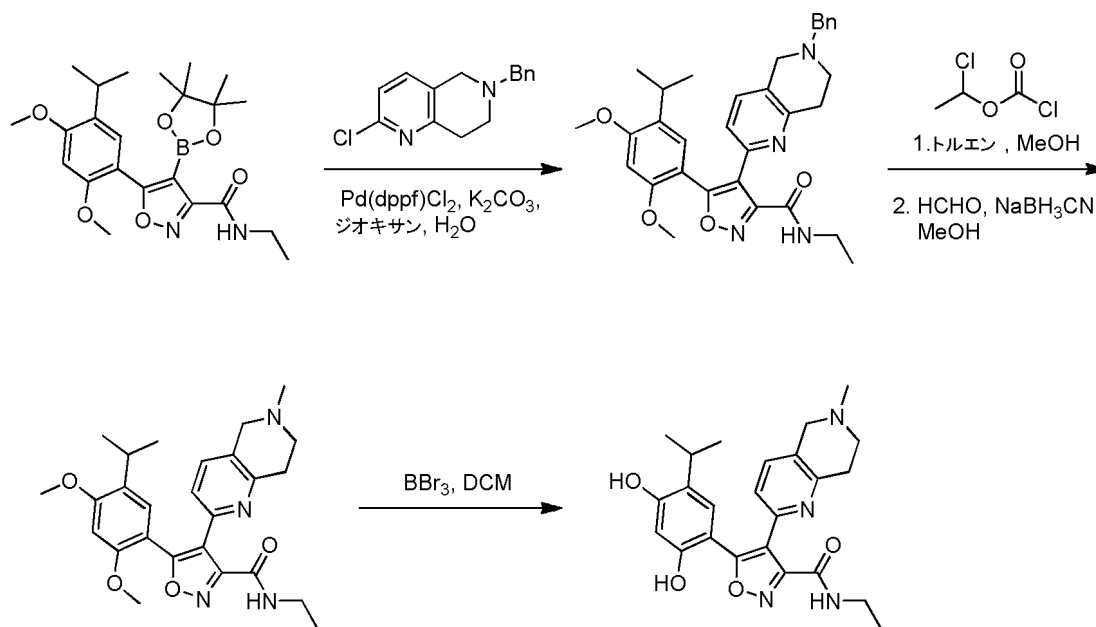
【 化 43 】



反応スキーム :

30

【 化 44 】



40

【 0139 】

工程 A : Pd (dppf) Cl₂ (115 mg , 157 . 5 μ mol , 0 . 1 当量) 及び

50

K_2CO_3 (435 mg, 3.2 mmol, 2.0 当量) を、ジオキサン (3 mL) 及び水 (500 μ L) 中の N - エチル - 5 - (5 - イソプロピル - 2, 4 - ジメトキシ - フェニル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (700 mg, 1.58 mmol, 1.0 当量) 及び 6 - ベンジル - 2 - クロロ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン (409 mg, 1.58 mmol, 1.0 当量) の混合溶液に添加した。混合物を 80 で 16 時間攪拌した後、混合物を水 (80 mL) 中に注ぎ入れ、EA (60 mL $\times$ 2) で抽出した。合せた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮し、結果として得られた粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (PE/EA = 1:1 ~ EA) で精製して、4 - (6 - ベンジル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 2 - イル) - N - エチル - 5 - (5 - イソプロピル - 2, 4 - ジメトキシ - フェニル) - イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (250 mg, 462.4 μ mol, 収率 29.3%) を、黄色固体として得た。

10

【0140】

工程 B: 1 - クロロエチルカルボニルクロリド (264 mg, 1.85 mmol, 4.0 当量) を、トルエン (8 mL) 中の 4 - (6 - ベンジル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 2 - イル) - N - エチル - 5 - (5 - イソプロピル - 2, 4 - ジメトキシ - フェニル) - イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (250 mg, 462.4 μ mol, 1.00 当量) の溶液に室温で添加し、その後、混合物を、110 で 8 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を MeOH (8 mL) 中に溶解した。混合物を 80 に加熱し、12 時間攪拌した。混合物を濃縮して、粗生成物 N - エチル - 5 - (5 - イソプロピル - 2, 4 - ジメトキシ - フェニル) - 4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (200.00 mg, 粗生成物) を、黄色固体として得たが、それは次工程でそのまま使用された。

20

【0141】

工程 C: パラホルムアルデヒド (200 mg, 2.2 mmol, 5.0 当量)、オルトチタン酸テトライソプロピル (126 mg, 443.9 μ mol, 1.0 当量)、酢酸 (27 mg, 444 μ mol, 1.0 当量) 及び 4A のモレキュラーシーブ (300 mg, 444 μ mol, 1.0 当量) を、DCE (8 mL) 中の N - エチル - 5 - (5 - イソプロピル - 2, 4 - ジメトキシ - フェニル) - 4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (200 mg, 443.9 μ mol, 1.0 当量) の溶液に添加した。混合物を 25 で 8 時間攪拌し、その後、 $NaBH_3CN$ (56 mg, 887.8 μ mol, 2.0 当量) を添加した。混合物を更に 25 で 12 時間攪拌した。混合物をろ過し、ろ液を濃縮し、粗生成物を薄層クロマトグラフィー板 (DCM/MeOH = 10:1) で精製して N - エチル - 5 - (5 - イソプロピル - 2, 4 - ジメトキシ - フェニル) - 4 - (6 - メチル - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - 1, 6 - ナフチリジン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (120 mg, 258.3 μ mol, 収率 58.2%) を黄色固体として得た。

30

【0142】

工程 D: BBr_3 (323.6 mg, 1.3 mmol, 10.0 当量) を、DCM (8 mL) 中の N - エチル - 5 - (5 - イソプロピル - 2, 4 - ジメトキシ - フェニル) - 4 - (6 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (60 mg, 129.2 μ mol, 1.0 当量) の溶液に、0 でゆっくり添加した。混合物を、25 で 16 時間攪拌し、混合物を MeOH (15 mL) にゆっくり添加し、続いて混合物を濃縮した。粗生成物を調製用 HPLC (Phenomenex Synergi Max - RP 250 $\times$ 80 10 μ m, 0.225% FA - ACN) で精製して 5 - (2, 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (6 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (3.1 mg, 6.4 μ mol, 収率 5.0%) を得た。

40

50

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.99 - 8.95 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.26 - 3.19 (m, 4H), 3.09 - 3.05 (m, 1H), 2.84 - 2.81 (m, 2H), 2.72 - 2.68 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.13 - 1.03 (m, 9H).

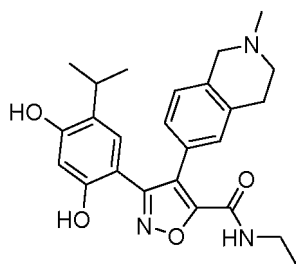
【0143】

実施例 12

3 - (2, 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 5 - カルボキサミド

10

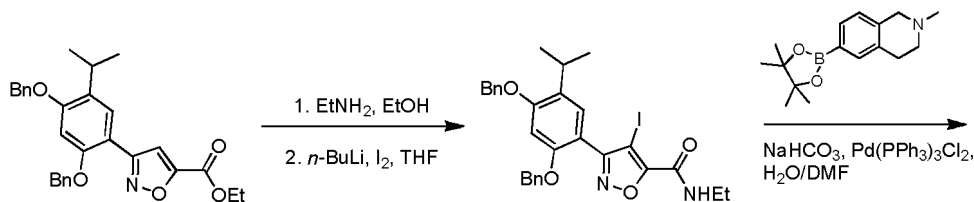
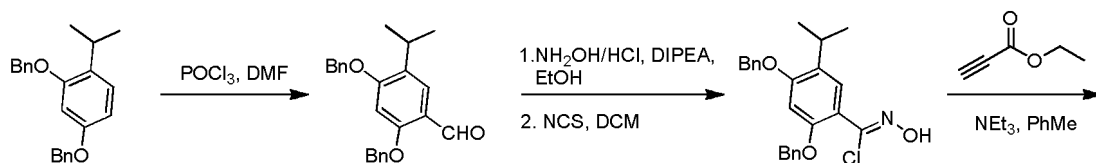
【化 45】



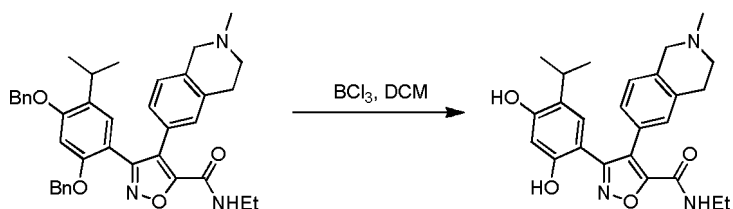
20

反応スキーム：

【化 46】



30



40

【0144】

工程 A：POCl₃ (6.25 g, 40.8 mmol, 1.5 当量) を、DMF (60 mL) に 0 で添加し、0 で 10 分間攪拌した。その後、2, 4 - ジベンジルオキシ - 1 - イソプロピルベンゼン (9.0 g, 27.1 mmol, 1.0 当量) を 0 で添加し、添加後、攪拌を 0 で 10 分間継続した。温度を 15 ~ 25 に上昇し、10 分間攪拌した後、温度を更に 100 に 2.5 時間攪拌しながら上昇した。反応混合物を 15 ~ 25 に冷却し、氷水 (120 mL) 中に注ぎ入れ、10% NaOAc 水溶液の添加により溶液を pH = 6 に調整し、その後、EA (120 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を

50

乾燥し、ろ過し、濃縮して、2, 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピル - ベンズアルデヒド (9.70 g, 粗生成物) を、黄色固体として得たが、それは次工程においてそのまま使用された。

【0145】

工程B: $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (3.66 g, 52.7 mmol, 2.0 当量) を、EtOH (100 mL) 中に溶解した2, 4 - ジベンジル - 5 - イソプロピル - ベンズアルデヒド (9.5 g, 26.4 mmol, 1.0 当量) の溶液に、15 ~ 25 °C で添加し、続いて、DIEA (5.11 g, 39.5 mmol, 1.5 当量) を添加し、その後、16時間攪拌して温度を80 °C まで上昇した。反応混合物を15 ~ 25 °C に冷却し、真空中で濃縮して残渣を得た。残渣をEA (80 mL) 中に溶解して、水 (80 mL) で洗浄した。有機層を乾燥し、ろ過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE : EA = 10 : 1 ~ 5 : 1) で精製した。(1E) - 2, 4 - ジベンジル - 5 - イソプロピル - ベンズアルデヒド オキシム (7.00 g, 18.6 mmol, 収率70.7%) を、黄色固体として得た。

10

【0146】

工程C: NCS (1.28 g, 9.59 mmol, 1.2 当量) を、DCM (30.00 mL) 中の(1E) - 2, 4 - ジベンジル - 5 - イソプロピル - ベンズアルデヒド オキシム (3.00 g, 7.99 mmol, 1.0 当量) の溶液に、0 ~ 5 °C で添加して0 ~ 5 °C で2時間攪拌し、その後、更に15 ~ 25 °C で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、2, 4 - ジベンジルオキシ - N - ヒドロキシル - 5 - イソプロピルベンゾイミドイル クロリド (4.0 g, 粗生成物) を、黄色オイルとして得た。粗生成物は、次工程においてそのまま使用された。

20

【0147】

工程D: エチル2 - プロピオレート (588.60 mg, 6.00 mmol, 1.50 当量) を、トルエン (15.00 mL) 中の2, 4 - ジベンジルオキシ - N - ヒドロキシ - 5 - イソプロピルベンゾイミドイル クロリド (1.64 g, 4.00 mmol, 1.0 当量) の溶液に、15 ~ 25 °C で添加し、続いて、TEA (445.24 mg, 4.40 mmol, 1.10 当量) を、0.5時間以内に15 ~ 25 °C で滴下添加した。添加後、混合物を15 ~ 25 °C で0.5時間攪拌し、その後、80 °C で3時間攪拌した。反応混合物を15 ~ 25 °C に冷却し、水 (20 mL) 中に注ぎ入れ、EA (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を、乾燥し、ろ過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE : EA = 20 : 1 ~ 5 : 1) で精製した。エチル3 - (2, 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) イソキサゾール - 5 - カルボキシレート (1.20 g, 粗生成物) を、黄色固体として得た。

30

【0148】

工程E: エチルアミン (573.6 mg, 12.7 mmol, 10.0 当量) を、EtOH (10.00 mL) 中に溶解したエチル3 - (2, 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) イソキサゾール - 5 - カルボキシレート (600 mg, 1.27 mmol, 1.0 当量) の溶液に、15 ~ 25 °C で添加し、80 °C で16時間攪拌した。反応混合物を、15 ~ 25 °C に冷却し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE : EA = 10 : 1 ~ 3 : 1) で精製し、3 - (2, 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - N - エチル - イソキサゾール - 5 - カルボキサミド (150 mg, 318.8 μmol , 収率25.1%) を、黄色固体として得た。

40

【0149】

工程F: n - ブチルリチウム (2 M, 132 μL , 2.5 当量) を、THF (2 mL) 中の3 - (2, 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - N - エチル - イソキサゾール - 5 - カルボキサミド (50 mg, 106.3 μmol , 1.0 当量) の溶液に、-78 °C で添加し、添加後に-78 °C で1時間攪拌し、続いて、THF (1 mL) 中の I_2 (40.5 mg, 159.4 μmol , 1.5 当量) の溶液を添加し、継続して-78 °C で1時間攪拌した。反応溶液を15 ~ 25 °C に温め16時間攪拌した。反応混合物

50

を、飽和 NH_4Cl 水溶液 (10 mL) 中に注ぎ入れ、EA (10 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し、ろ過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を調製用 TLC (PE : EA = 3 : 1) で精製して、3 - (2, 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - N - エチル - 4 - ヨード - イソキサゾール - 5 - カルボキサミド (15 mg, 25.2 μmol , 収率 23.7%) を、黄色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 597 ($M+1$) .

【0150】

工程 G : 2 - メチル - 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボラン - 2 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン (13.7 mg, 50.3 μmol , 2.00 当量)、水 (500.00 μL) 及び炭酸水素ナトリウム (6.34 mg, 75.5 μmol , 3.0 当量) を、DMF (2.5 mL) 中の 3 - (2, 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - N - エチル - 4 - ヨード - イソキサゾール - 5 - カルボキサミド (15 mg, 25.15 μmol , 1.00 当量) の溶液に、窒素ガスの保護下、15 ~ 25 で添加し、続いて、Pd (PPh₃)₂Cl₂ (3.5 mg, 5.0 μmol , 0.2 当量) を添加した。混合物を 80 で 16 時間攪拌した。反応混合物を、15 ~ 25 に冷却し、水 (10 mL) 中に注ぎ入れ、EA (10 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し、ろ過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を調製用 TLC (DCM : メタノール = 15 : 1) で精製した。3 - (2, 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - N - エチル - 4 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 5 - カルボキサミド (10.00 mg, 16.24 μmol , 収率 64.57%) を、黄色固体として得た。

(ESI) m/z : 616 ($M+1$) .

【0151】

工程 H : DCM 中の BCl₃ (1 M, 324.8 μL , 20.0 当量) の溶液を、DCM (1 mL) 中の 3 - (2, 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - N - エチル - 4 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 5 - カルボキサミド (10 mg, 16.2 μmol , 1.0 当量) の溶液に、0 で添加し、0 で 2 時間攪拌した後、温度を 15 ~ 25 に上げ、1 時間攪拌した。反応混合物を 0 に冷却し、MeOH (2 mL) を添加し、0 で 0.5 時間攪拌し、その後、更に 15 ~ 25 で 0.5 時間攪拌した。混合物を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を調製用 HPLC (0.225% FA - ACN; Phenomenex Synergi Max - RP 250 $\times$ 80 10 μm) で精製して、3 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - N - エチル - 4 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 5 - カルボキサミド (3.5 mg, 8.0 μmol , 収率 49.5%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.87 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.00 - 6.98 (m, 1H), 6.95 - 6.90 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.26 - 3.19 (m, 2H), 3.06 - 2.98 (m, 1H), 2.69 - 2.66 (m, 2H), 2.55 - 2.50 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 6H) .

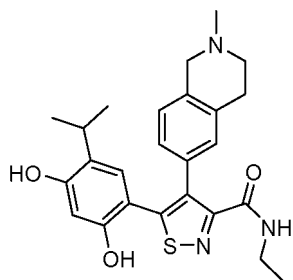
MS (ESI) m/z : 436 ($M+1$) .

【0152】

実施例 13

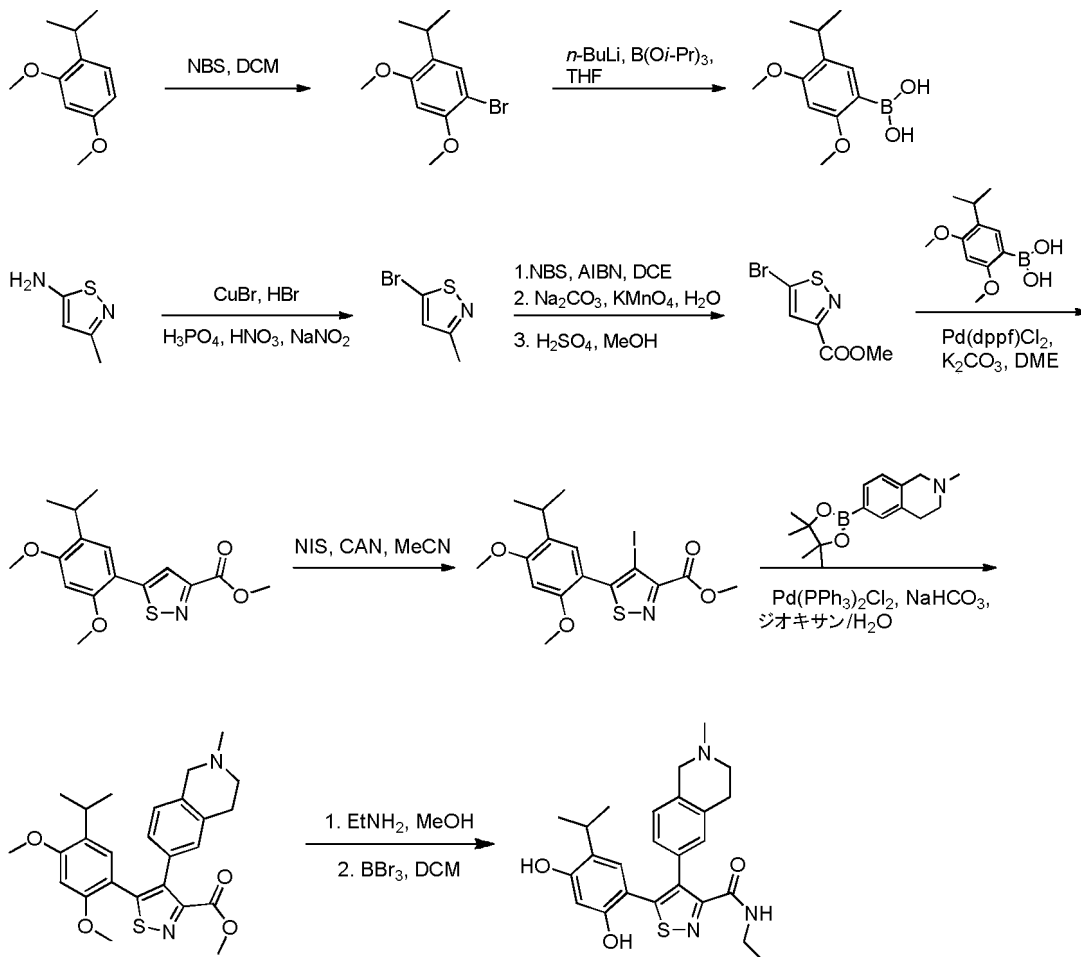
5 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - N - エチル - 4 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソチアゾール - 3 - カルボキサミド

【化 4 7】



反応スキーム：

【化 4 8】



【0153】

工程 A：NBS (2.21 g, 12.42 mmol, 1.12 当量) を、DCM (40 mL) 中の 1-イソプロピル-2,4-ジメトキシ-ベンゼン (2.0 g, 11.1 mmol, 1.0 当量) の溶液に 0 で添加した。混合物を、0 で 3 時間攪拌し、その後、25 で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (PE/EA = 10/1) で精製して、1-ブロモ-5-イソプロピル-2,4-ジメトキシ-ベンゼン (2.77 g, 10.69 mmol, 収率 96.30%) を、黄色固体として得た。

【0154】

工程 B：n-BuLi (2.5 M, 6.00 mL, 1.40 当量) を、無水 THF (100 mL) 中の 1-ブロモ-5-イソプロピル-2,4-ジメトキシ-ベンゼン (2.77 g, 10.69 mmol, 1.0 当量) の溶液に、-78 で添加した。混合物を -78 で 1 時間攪拌した。その後、無水 THF (10 mL) 中のホウ酸トリイソプロピル (6.03 g, 32.07 mmol, 3.0 当量) の溶液を、ゆっくり添加し、温度を -78

10

20

30

40

50

に維持した。添加後、反応物質を25で4時間攪拌した。混合物を氷水中に注ぎ入れ、1N塩酸でpHを3~4に調整した。結果として得られた混合物を、EAで3回抽出し、合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をPE中で再結晶して標的化合物(5-イソプロピル-2,4-ジメトキシ-フェニル)-ボロン酸(1.60g, 7.14mmol, 収率66.8%)を、白色固体として得た。
MS (ESI) m/z: 225.2 (M+H).

【0155】

工程C: 3-メチルイソキノリン-5-アミン塩酸塩(8.00g, 53.11mmol, 1.00当量)を、EA(100mL)に添加し、10%炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を乾燥し、濃縮して遊離塩基を得、遊離塩基を、リン酸(20mL)中に溶解し、0に冷却した。混合物を、硝酸(10mL)中に滴下添加し、続いて、温度を0~5に維持しながら、飽和亜硝酸ナトリウム水溶液(4.17g, 60.4mmol, 1.14当量)を滴下添加した。反応混合物を10で30分間攪拌し、その後、臭化第一銅(9.50g, 66.2mmol, 1.25当量)を溶解した48%HBr水溶液(100mL)中に滴下添加し、結果として得られた混合物を、室温で2時間攪拌した。反応溶液を、4N NaOH水溶液及び水(200mL)で、pHを6~7に調整した。水相をMTBEで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して5-ブロモ-3-メチルイソチアゾール(8.0g, 粗生成物)を得たが、これは次工程においてそのまま使用された。

【0156】

工程D: DCE(150mL)中の5-ブロモ-3-メチルイソチアゾール(8.0g, 44.9mmol, 1.0当量)、NBS(16.0g, 89.9mmol, 2.0当量)及びAIBN(1.40g, 8.53mmol, 0.19当量)の混合物を、90に加熱し、48時間攪拌しながら、150Wのハロゲンランプ下に設置して照射した。混合物を飽和NaHSO₃水溶液で洗浄し、DCMで3回抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(PE/DCM=100/0~1/2)で精製して、標的生成物5-ブロモ-3-(ブロモメチル)イソチアゾール(4.60g, 17.9mmol, 収率39.8%)を得た。

【0157】

工程E: 水(90mL)中の5-ブロモ-3-(ブロモメチル)イソチアゾール(4.10g, 15.96mmol, 1.0当量)及び炭酸ナトリウム(1.92g, 18.11mmol, 1.14当量)の混合物を加熱して還流させ、その後、幾つかの小さなバッチにおいて、過マンガン酸カリウム(3.28g, 20.76mmol, 1.3当量)中に添加した。反応混合物を、還流下で1時間攪拌し、冷却し、ろ過した。ろ液を1N HClで酸性とし、EAで3回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、5-ブロモイソチアゾール-3-カルボン酸(1.26g, 6.06mmol, 収率38.0%)を、白色固体として得た。

【0158】

工程F: 硫酸(0.5mL)を、MeOH(50mL)中の5-ブロモイソチアゾール-3-カルボン酸(1.26g, 6.06mmol, 1.0当量)の溶液に添加した。反応混合物を、65で16時間還流した。混合物を室温に冷却し、飽和NaHCO₃水溶液でクエンチし、水層をEAで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、メチル5-ブロモイソチアゾール-3-カルボキシレート(1.30g, 5.85mmol, 収率96.6%)を、黄色オイルとして得た。

【0159】

工程G: メチル5-ブロモイソチアゾール-3-カルボキシレート(1.00g, 4.50mmol)、(5-イソプロピル-2,4-ジメトキシ-フェニル)-ボロン酸(1.20g, 5.36mmol, 1.19当量)、Pd(dppf)Cl₂(340.00mg, 464.67μmol, 0.10当量)及びK₂CO₃(1.29g, 9.33mmol, 2.07当量)を、DME(30mL)及び水(0.12mL)の混合溶液に添加

10

20

30

40

50

した。窒素雰囲気下において反応溶液を100 で16時間攪拌した。混合物を珪藻土を通してろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(PE/EA=6/1~3/1)で精製して、標的生成物メチル5-(5-イソプロピル-2,4-ジメトキシ-フェニル)イソチアゾール-3-カルボキシレート(1.10g, 3.42mmol, 収率76.1%)を、白色固体として得た。

MS (ESI) m/z: 322.1 (M+H).

【0160】

工程H: メチル5-(5-イソプロピル-2,4-ジメトキシ-フェニル)-イソチアゾール-3-カルボキシレート(300mg, 933μmol, 1.0当量)、NIS(24mg, 1.07mmol, 1.14当量)及びCAN(55mg, 100.3μmol, 0.11当量)を、MeCN(20mL)に添加した。混合物を、82 で16時間攪拌した。混合物を濃縮した。残渣をDCM中に溶解し、水及び食塩水で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を調製用TLC(PE/EA=3/1)で精製して、メチル4-ヨード-5-(5-イソプロピル-2,4-ジメトキシ-フェニル)イソチアゾール-3-カルボキシレート(300mg, 670.7μmol, 収率71.9%)を、黄色オイルとして得た。

MS (ESI) m/z: 448.0 (M+H).

【0161】

工程I: メチル4-ヨード-5-(5-イソプロピル-2,4-ジメトキシフェニル)イソチアゾール-3-カルボキシレート(120mg, 268.3μmol, 1.00当量)、2-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,2,3,4-テトライソキノリン(100mg, 366.1μmol, 1.36当量)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(30mg, 57μmol, 0.21当量)及びNaHCO₃(50mg, 595.2μmol, 2.22当量)を、ジオキサン(10mL)及びH₂O(1mL)の混合溶液に、窒素ガスの保護下で添加した。混合物を80 で16時間攪拌した。冷却後、混合物を、珪藻土パッドを通して濾過し、ろ液を濃縮した。残渣を調製用TLC(DCM/メタノール=20/1)で精製して、標的生成物メチル5-(5-イソプロピル-2,4-ジメトキシ-フェニル)-4-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)イソチアゾール-3-カルボキシレート(80mg, 171.5μmol, 収率63.9%)を、黄色固体として得た。

MS (ESI) m/z: 467.2 (M+H).

【0162】

工程J: メチル5-(5-イソプロピル-2,4-ジメトキシ-フェニル)-4-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)イソチアゾール-3-カルボキシレート(80mg, 171.5μmol, 1.0当量)及びエチルアミン(1mL, 15.3mmol, 89当量)を、MeOH(10mL)に添加した。混合物を65 で16時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮して、標的生成物N-エチル-5-(5-イソプロピル-2,4-ジメトキシ-フェニル)-4-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)イソチアゾール-3-カルボキサミド(82mg, 171μmol, 収率99.7%)を、黄色固体として得た。

MS (ESI) m/z: 480.2 (M+H).

【0163】

工程K: BBr₃(1mL, 10.4mmol, 62当量)を、DCM(1mL)中のN-エチル-5-(5-イソプロピル-2,4-ジメトキシ-フェニル)-4-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)イソチアゾール-3-カルボキサミド(80mg, 166.8μmol, 1.0当量)の溶液に、-78 で添加した。混合物を25 で2時間攪拌した。0.1mLの水及び1gの固体のNaHCO₃を、混合物に添加し、混合物を25 で10分間攪拌した。混合物をろ過し、残渣を調製用HPLCで精製して、標的生成物5-(2,4-ジヒドロキシル-5-イソプロピル-フ

10

20

30

40

50

エニル) - N - エチル - 4 - (2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソチアゾール - 3 - カルボキサミド (16 mg , 35.4 μ mol , 収率 21.2%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz , DMSO - d_6) δ 8.20 (br s , 1H) , 7.06 (d , J = 7.6 Hz , 1H) , 6.94 - 6.91 (m , 2H) , 6.44 (s , 1H) , 6.06 (br s , 1H) , 3.52 (s , 2H) , 3.13 - 3.07 (m , 3H) , 2.82 - 2.78 (m , 4H) , 2.59 (br s , 2H) , 2.36 (s , 3H) , 1.00 (t , J = 7.2 Hz , 3H) , 0.67 (d , J = 6.8 Hz , 6H) .
MS (ESI) m/z : 452.2 ($M+H$) .

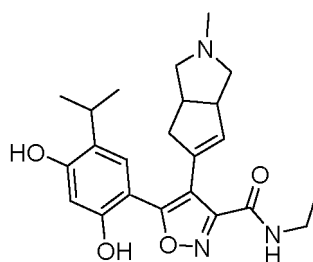
【 0164 】

10

実施例 14

5 - (2 , 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピル - フェニル) - N - エチル - 4 - (2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 3a , 4 , 6a - ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド

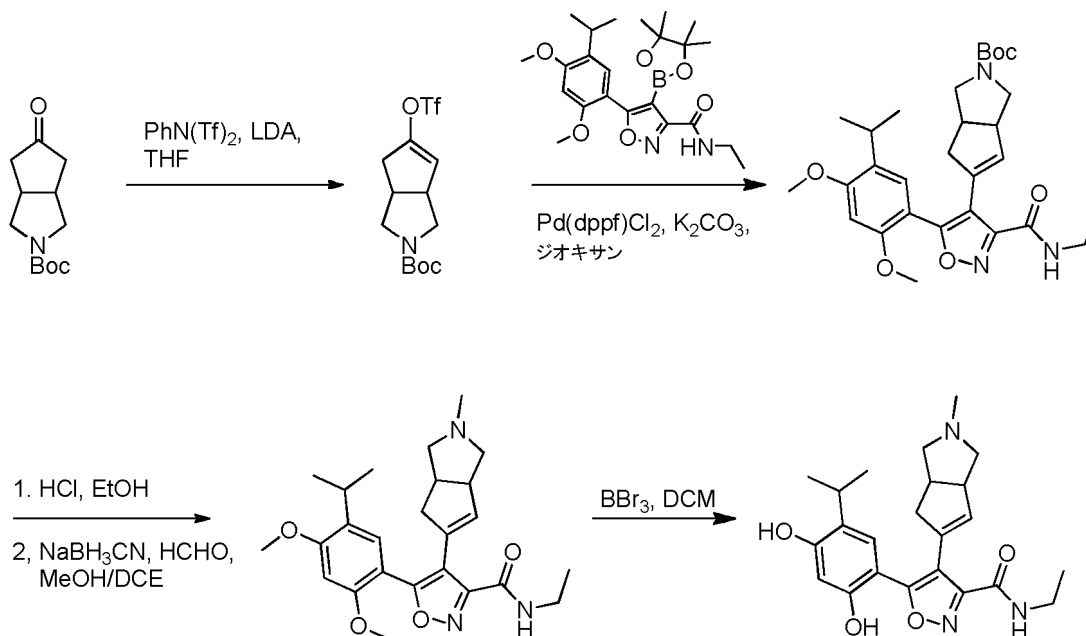
【 化 49 】



20

反応スキーム :

【 化 50 】



30

40

【 0165 】

工程 A : LDA (2 M , 1.0 mL , 2.0 当量) を、無水 THF (20 mL) 中の t - ブチル 5 - オキシ - 1 , 3 , 3a , 4 , 6 , 6a - ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 - カルボキシレート (226 mg , 1.0 mmol , 1.0 当量) の溶液に、 - 78 で添加した。結果として得られた混合物を、 - 78 で 1 時間攪拌し、更に、無水 THF (20 mL) 中の N , N - bis (トリフルオロメタンスルホニル) アニリン (467 mg , 1.2 mmol , 1.2 当量) の溶液を添加した。その後、混合物を室温まで温め、16 時間攪拌した。混合物を濃縮して乾燥し、残渣を DCM 中に溶解し、連続して

50

飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥し、濃縮して、*t*-ブチル 5-(トリフルオロメチルスルホニル)-3,3a,6,6-テトラヒドロ-1*H*-シクロペンタ[*c*]ピロール-2-カルボキシレート(360 mg, 粗生成物)を、茶色オイルとして得たが、これは次工程においてそのまま使用された。

【0166】

工程 B: *t*-ブチル 5-(トリフルオロメチルスルホニル)-3,3a,6,6-テトラヒドロ-1*H*-シクロペンタ[*c*]ピロール-2-カルボキシレート(350 mg, 979.43 μmol , 1.0 当量)、*N*-エチル-5-(5-イソプロピル-2,4-ジメトキシ-フェニル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソキサゾール-3-カルボキサミド(440 mg, 990.3 μmol , 1.01 当量)、 Pd(dppf)Cl_2 (140 mg, 191.3 μmol , 0.2 当量)及び K_2CO_3 (280 mg, 2.03 mmol, 2.07 当量)を、ジオキサン(20 mL)及び水(2 mL)の混合溶液に、窒素ガスの保護下で添加した。混合物を 80 で 16 時間撹拌した。冷却後、混合物を珪藻土を通して濾過し、ろ液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー($\text{PE/EA} = 5/1 \sim 1/1$)で精製して、標的生成物 *t*-ブチル 5-[3-(エチルカルバモイル)-5-(5-イソプロピル-2,4-ジメトキシ-フェニル)-イソキサゾール-4-イル]-3,3a,6,6a-テトラヒドロ-1*H*-シクロペンタ[*c*]ピロール-2-カルボキシレート(290 mg, 551.7 μmol , 収率 56.3%)を、オフ・ホワイトの固体として得た。

$\text{MS(ESI)} m/z: 426.2 (M-99)$.

【0167】

工程 C: 塩酸ノエチルエステル(4 N, 1 mL)を、EA(10 mL)中の *t*-ブチル 5-[3-(エチルカルバモイル)-5-(5-イソプロピル-2,4-ジメトキシ-フェニル)-イソキサゾール-4-イル]-3,3a,6,6a-テトラヒドロ-1*H*-シクロペンタ[*c*]ピロール-2-カルボキシレート(290 mg, 551.7 μmol , 1.0 当量)の溶液に添加した。混合物を 25 で 2 時間撹拌した。混合物を濃縮して、標的生成物 4-(1,2,3,3a,4,6a-ヘキサヒドロシクロペンタ[*c*]ピロール-5-イル)-*N*-エチル-5-(5-イソプロピル-2,4-ジメトキシ-フェニル)-イソキサゾール-3-カルボキサミド(234 mg, 549.9 μmol , 収率 99.7%)を、黄色固体として得た。

$\text{MS(ESI)} m/z: 426.2 (M+H)$.

【0168】

工程 D: ホルムアルデヒド(500 μL , 18.2 mmol, 33.00 当量)を、DCE(12 mL)及び MeOH (4 mL)中の 4-(1,2,3,3a,4,6a-ヘキサヒドロシクロペンタ[*c*]ピロール-5-イル)-*N*-エチル-5-(5-イソプロピル-2,4-ジメトキシ-フェニル)-イソキサゾール-3-カルボキサミド(234 mg, 549.9 μmol , 1.00 当量)の混合溶液に添加した。混合物を 25 で 16 時間撹拌し、その後、 NaBH(OAc)_3 (500 mg, 2.36 mmol, 4.3 当量)を添加し、混合物を更に 25 で 2 時間撹拌した。反応を飽和 NaHCO_3 水溶液でクエンチし、DCMで3回抽出した。合わせた有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣を調製用 TLC(DCM/メタノール = 10/1)で精製して、標的生成物 *N*-エチル-5-(5-イソプロピル-2,4-ジメトキシ-フェニル)-4-(2-メチル-1,2,3,3a,4,6a-ヘキサヒドロシクロペンタ[*c*]ピロール-5-イル)イソキサゾール-3-カルボキサミド(160 mg, 364.0 μmol , 収率 66.2%)を得た。

$\text{MS(ESI)} m/z: 440.2 (M+H)$.

【0169】

工程 E: BBR_3 (1 mL, 10.4 mmol, 28.5 当量)を、DCM(1 mL)中の *N*-エチル-5-(5-イソプロピル-2,4-ジメトキシ-フェニル)-4-(2-メチル-1,2,3,3a,4,6a-ヘキサヒドロシクロペンタ[*c*]ピロール-5-

イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (160 mg , 364.0 μ mol , 1.0 当量) の溶液に、 - 78 で添加した。混合物を 25 で 2 時間攪拌し、0.1 mL の水及び 1 g の NaHCO_3 を混合物に添加し、結果として得られた混合物を 25 で 10 分間攪拌した。混合物をろ過し、残液を調製用 HPLC (ギ酸システム) で精製して、標的生成物 5 - (2 , 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピル - フェニル) - N - エチル - 4 - (2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 3 a , 4 , 6 a - ヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 5 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (75.5 mg , 165.0 μ mol , 収率 45.3%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.82 (t , $J = 5.2$ Hz , 1 H) , 8.20 (s , 1 H) , 6.91 (s , 1 H) , 6.47 (s , 1 H) , 5.61 (d , $J = 1.6$ Hz , 1 H) , 3.28 - 3.23 (m , 4 H) , 3.11 - 3.09 (m , 1 H) , 2.75 (br , 1 H) , 2.63 - 2.59 (m , 3 H) , 2.31 - 2.26 (m , 5 H) , 2.15 - 2.13 (m , 1 H) , 1.11 (dd , $J = 7.2$, 1.6 Hz , 9 H) .

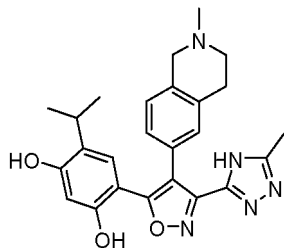
MS (ESI) m/z : 412.2 ($M+H$) .

【 0170 】

実施例 15

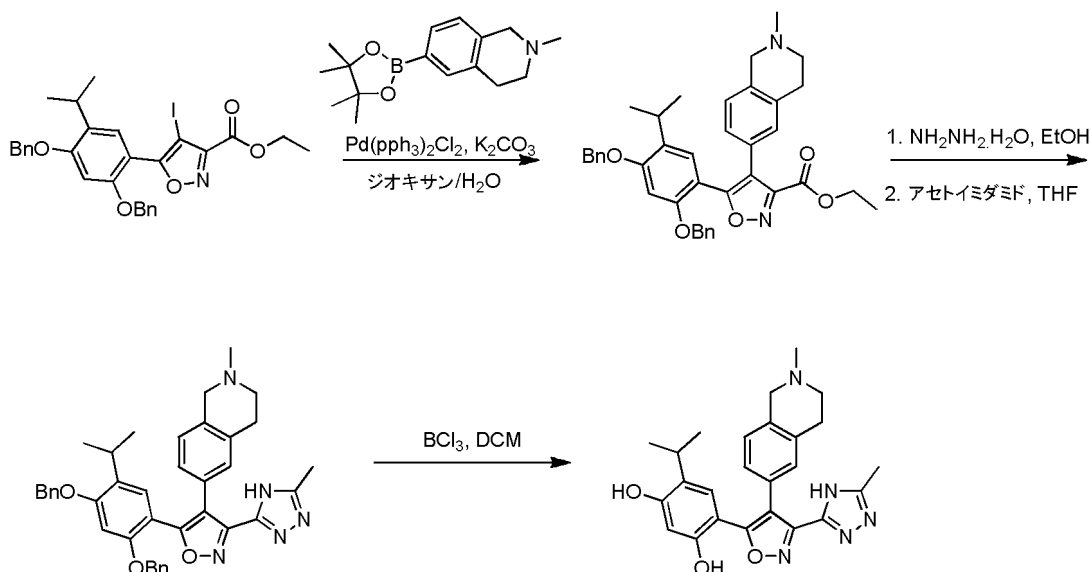
4 - イソプロピル - 6 - [4 - (2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - 3 - (5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) イソキサゾール - 5 - イル] ベンゼン - 1 , 3 - ジオール

【 化 51 】



反応スキーム :

【 化 52 】



【 0171 】

工程 A : 2 - メチル - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン (3.66 g , 8.7 mmol , 1.3 当量) 、 エチル 5 - (2 , 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピル - フ

エニル) - 4 - ヨード - イソキサゾール - 3 - カルボキシレート (4.00 g, 6.7 mmol, 1.0 当量)、Pd (PPh₃)₂Cl₂ (470 mg, 670.0 μmol, 0.1 当量) 及び K₂CO₃ (1.85 g, 13.4 mmol, 2.0 当量) を、ジオキサン (30 mL) 及び水 (6 mL) の混合溶液に、窒素ガスの保護下で添加した。混合物を、N₂ の保護下で 80 ° に加熱し、18 時間攪拌した。冷却後、反応混合物を、水 (15 mL) 中に注ぎ入れ、酢酸エチル (10 mL × 2) で抽出した。有機相を飽和食塩水 (15 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 50 / 1 ~ 5 / 1) で精製して、エチル 5 - (2, 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 4 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキシレート (2.90 g, 3.5 mmol, 収率 52.6%, 純度 75%) を、黄色オイルとして得た。

【0172】

工程 B: ヒドラジン水和物 (1.20 g, 24.1 mmol, 5 当量) を、EtOH (30 mL) 中のエチル 5 - (2, 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 4 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキシレート (2.90 g, 4.1 mmol, 1.0 当量) の溶液に添加した。溶液を 90 ° に加熱し、18 時間攪拌した。溶液を真空下で濃縮し、その後、水 (20 mL) を添加し、混合物を EA (15 mL × 3) で抽出した。有機層を合わせ、食塩水 (10 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM / メタノール = 60 / 1, 10 / 1) で精製して、5 - (2, 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 4 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボヒドラジド (1.50 g, 2.5 mmol, 収率 51.7%) を、黄色固体として得た。

【0173】

工程 C: NaOH (149.32 mg, 3.73 mmol, 1.50 当量) を、THF (4.00 mL) 中の 5 - (2, 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 4 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボヒドラジド (1.50 g, 2.49 mmol, 1.00 当量) 及びアセトアミジン塩酸塩 (352.93 mg, 3.73 mmol, 1.50 当量) の溶液に添加した。溶液を 80 ° に加熱し、18 時間攪拌した。溶液を冷却し、濃縮し、エチレングリコール (4.00 mL) を添加した。結果として得られた混合物を 120 ° に加熱し、2 時間攪拌した。混合物を冷却した後、水 (10 mL) を添加し、溶液を EA (10 mL × 3) で抽出した。有機層を合わせ、食塩水 (10 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM / メタノール = 60 / 1, 1 / 10) で精製して、5 - (2, 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 4 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - 3 - (5 - メチル - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) イソキサゾール (1.10 g, 1.76 mmol, 収率 70.6%) を、黄色固体として得た。

【0174】

工程 D: DCM 中の BCl₃ の溶液 (1 M, 1.92 mL, 10.0 当量) を、DCM (2.0 mL) 中の 5 - (2, 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 4 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - 3 - (5 - メチル - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) イソキサゾール (120 mg, 191.77 μmol, 1.0 当量) の溶液に、5 分間かけて、0 ° で滴下添加した。懸濁液を 0 ° で 30 分間攪拌し、その後、25 ° まで温め、2 時間攪拌した。混合物を、-78 ° に冷却し、MeOH (2 mL) をゆっくり添加してクエンチし、飽和 NaHCO₃ 水溶液を用いて pH = 8 の塩基性とし、その後、DCM (10 mL × 3) で抽出した。有機

10

20

30

40

50

相を合わせ、食塩水(10 mL × 2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して、残渣を得た。残渣を調製用TLC(DCM/メタノール = 5/1)で精製して、4-イソプロピル-6-[4-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-3-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)イソキサゾール-5-イル]ベンゼン-1,3-ジオール(30 mg, 67.3 μmol, 収率35.1%)を得た。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.74(s, 1H), 9.63(s, 1H), 7.06-6.95(m, 3H), 6.86(s, 1H), 6.44(s, 1H), 3.17(d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.06-2.95(m, 1H), 2.77(br s, 4H), 2.38(s, 3H), 0.97(d, J = 7.0 Hz, 7H)

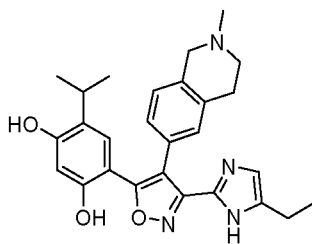
10

【0175】

実施例16

4-(3-(5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)-4-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)イソキサゾール-5-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール

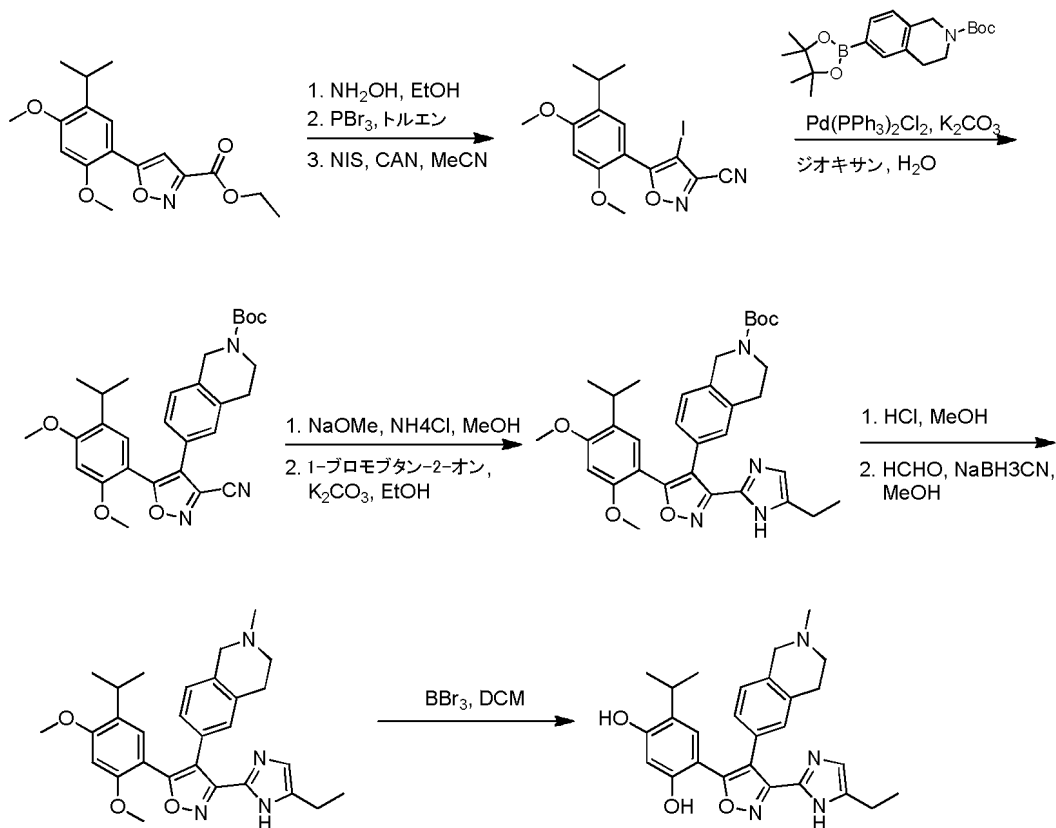
【化53】



20

反応スキーム：

【化54】



30

40

【0176】

工程A: MeOH(3 mL)中のKOH(1.41 g, 25.1 mmol, 150当量)

50

の溶液を、MeOH (6 mL) 中のNH₂OH・HCl (1.16 g, 16.74 mmol, 100 当量) の溶液に、0 で滴下添加した。混合物を、0 で30分間攪拌し、その後、固体をろ去した。残ったメタノール溶液に、エチル5-(5-イソプロピル-2, 4-ジメトキシフェニル)イソキサゾール-3-ホルメート (100.00 mg, 333.38 μmol, 1.0 当量) を添加し、5 で30分間攪拌した。混合物を、1.2 M の希塩酸でpH 4 に調整し、減圧下で濃縮し、水を添加し、EA (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水 (10 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、粗生成物N-エチル-5-(5-イソプロピル-2, 4-ジメトキシフェニル)イソキサゾール-3-カルボキサミド (97 mg, 330 μmol, 収率98%) を、白色固体として得たが、それは次工程においてそのまま使用された。

10

【0177】

工程B: PBr₃ (6.01 g, 22.2 mmol, 2.0 当量) を、トルエン (80 mL) 中のN-ヒドロキシル-5-(5-イソプロピル-2, 4-ジメトキシフェニル)イソキサゾール-3-カルボキサミド (3.40 g, 11.1 mmol, 1.0 当量) の溶液に、窒素ガスの保護下、29 で一度に添加した。混合物を29 で10分間攪拌し、その後、110 に加熱して8時間攪拌した。混合物を29 に冷却し、その後、飽和NaHCO₃水溶液 (60 mL) 中に注ぎ入れ、5分間攪拌した。水相をEA (100 mL × 3) で抽出し、有機相を合わせ、食塩水 (30 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。得られた粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (PE/EA = 10/1 ~ 5/1) で精製して、5-(イソプロピル-2, 4-ジメトキシフェニル)イソキサゾール-3-カルボニトリル (1.0 g, 3.67 mmol, 収率33.1%) を、白色固体として得た。

20

【0178】

工程C: NIS (1.93 g, 8.59 mmol, 1.3 当量) 及びCAN (362 mg, 661 μmol, 0.1 当量) を、MeCN (32 mL) 中の5-(イソプロピル-2, 4-ジメトキシフェニル)イソキサゾール-3-カルボニトリル (1.80 g, 6.6 mmol, 1.0 当量) の溶液に、窒素ガスの保護下、28 で添加した。混合物を、28 で10分間攪拌し、その後、80 に加熱して4時間攪拌した。混合物を28 に冷却し、その後、減圧下で濃縮した。残渣を飽和NaHCO₃水溶液 (50 mL) 中に注ぎ入れ、5分間攪拌した。水相を酢酸エチル (5 mL × 3) で抽出し、合わせた有機相を飽和食塩水 (10 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。結果として得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー (PE/EA = 20/1 ~ 10/1) で精製して、4-ヨード-5-(イソプロピル-2, 4-ジメトキシフェニル)イソキサゾール-3-ニトリル (1.30 g, 3.26 mmol, 収率49.4%) を、淡黄色固体として得た。

30

【0179】

工程D: 4-ヨード-5-(5-イソプロピル-2, 4-ジメトキシフェニル)イソキサゾール-3-ニトリル (2.04 g, 5.12 mmol, 0.80 当量)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (314.45 mg, 448.00 μmol, 0.07 当量) 及びK₂CO₃ (1.77 g, 12.80 mmol, 2.0 当量) を、ジオキサン (30 mL) 中のt-ブチル6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート (2.30 g, 6.40 mmol, 1.0 当量) の溶液に、窒素ガスの保護下で添加した。混合物を80 で16時間攪拌した。混合物を水 (100 mL) 中に注ぎ入れ、EA (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EA = 5/1, 2/1) で精製して、t-ブチル6-[3-シアノ-5-(5-イソプロピル-2, 4-ジメトキシフェニル)イソキサゾール-4-イル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート (2.00 g, 3.97 mmol, 収率62.1%) を、黒-茶色固体として得た。

40

【0180】

50

工程E：ナトリウムメトキシド（2.14 g, 39.7 mmol, 1.0当量）を、MeOH（15 mL）中のt-ブチル6-[3-シアノ-5-(5-イソプロピル-2,4-ジメトキシ-フェニル)-イソキサゾール-4-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート（2.00 g, 3.97 mmol, 1.0当量）の溶液に、25 で添加した。混合物を25 で2時間攪拌し、その後、塩化アンモニウム（2.12 g, 39.71 mmol, 1.0当量）を添加した。反応混合物を25 で14時間攪拌した。混合物を水（80 mL）中に注ぎ入れ、EA（60 mL×2）で抽出し、有機層を合わせ、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（PE/EA=30/1）で精製して、t-ブチル6-[3-ホルムアミジニル-5-(5-イソプロピル-2,4-ジメトキシ-フェニル)イソキサゾール-4-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート（1.50 g, 2.88 mmol, 収率72.6%）を、白色固体として得た。

10

【0181】

工程F：K₂CO₃（265 mg, 1.92 mmol, 1.0当量）及び1-ブロモ-2-ブタノン（290 mg, 1.92 mmol, 1.0当量）を、EtOH（15 mL）中のt-ブチル6-[3-ホルムアミジニル-5-(5-イソプロピル-2,4-ジメトキシ-フェニル)イソキサゾール-4-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート（1.00 g, 1.92 mmol, 1.0当量）の溶液に添加した。混合物を80 で10時間攪拌し、水（80 mL）中に注ぎ入れ、EA（60 mL×2）で抽出し、有機層を合わせ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（PE/EA=5/1, 2/1）で精製して、t-ブチル6-[3-(5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-(5-イソプロピル-2,4-ジメトキシ-フェニル)イソキサゾール-4-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート（850 mg, 1.48 mmol, 収率77.3%）を、白色固体として得た。

20

【0182】

工程G：HCl/MeOH（4M, 15.00 mL）中のt-ブチル6-[3-(5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-(5-イソプロピル-2,4-ジメトキシ-フェニル)イソキサゾール-4-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート（600 mg, 1.05 mmol, 1.00当量）の混合物を、25 で30分間攪拌した。混合物を40 で濃縮して、3-(5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-(5-イソプロピル-2,4-ジメトキシフェニル)-4-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)イソキサゾール（50 mg, 982.2 µmol, 収率93.6%）を、黄色固体として得た。

30

【0183】

工程H：パラホルムアルデヒド（476 mg, 5.29 mmol, 5.0当量）及びAcOH（63.7 mg, 1.06 mmol, 1.0当量）を、MeOH（8 mL）中の3-(5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-(5-イソプロピル-2,4-ジメトキシフェニル)-4-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)イソキサゾール（500 mg, 1.06 mmol, 1.0当量）の溶液に添加した。混合物を25 で2時間攪拌し、NaBH₃CN（133 mg, 2.12 mmol, 2.0当量）を添加した。反応を25 で14時間連続的に攪拌し、混合物を水（80 mL）中に注ぎ入れ、EA（80 mL×2）で抽出し、有機層を合わせ、濃縮して、3-(5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-(5-イソプロピル-2,4-ジメトキシ-フェニル)-4-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)イソキサゾール（450 mg, 924.8 µmol, 収率87.2%）を、黄色固体として得た。

40

【0184】

工程I：BBR₃（1.54 g, 6.15 mmol, 5.0当量）を、DCM（12 mL）中の3-(5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-(5-イソプロピル-

50

2, 4 - ジメトキシ - フェニル) - 4 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール (600 mg, 1.23 mmol, 1.0 当量) の溶液に、- 78 で添加した。混合物を 25 で 16 時間攪拌し、MeOH (20 mL) をゆっくり添加することによりクエンチした。混合物を濃縮し、残渣を調製用 HPLC (ギ酸システム) により精製して、生成物 4 - [3 - (5 - エチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 5 - イル] - 6 - イソプロピル - ベンゼン - 1, 3 - ジオール (262 mg, 571.4 μ mol, 収率 46.5%) を得た。

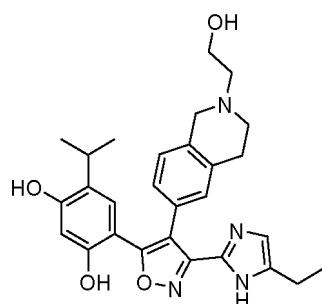
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.55 (m, 1H), 9.65 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.07 - 6.81 (brs, 5H), 6.41 (d, 1H), 3.52 - 3.50 (m, 4H), 3.11 - 2.97 (m, 1H), 2.70 - 2.61 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.15 (t, $J = 3.6$ Hz, 3H), 0.96 - 0.94 (m, 6H)。

【0185】

実施例 17

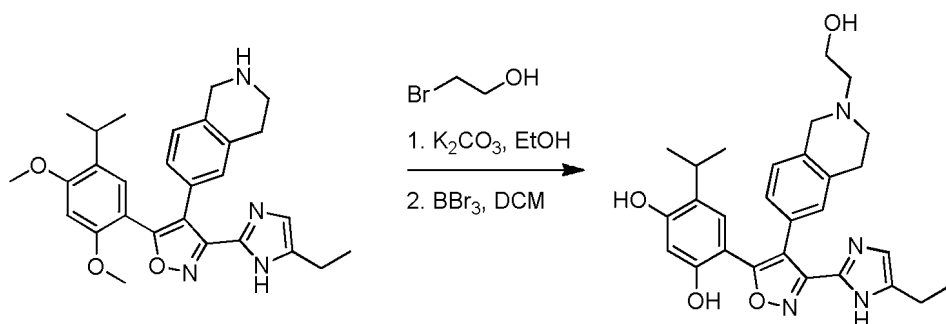
4 - (3 - (5 - エチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - (2 - (2 - ヒドロシエチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 5 - イル) - 6 - イソプロピルベンゼン - 1, 3 - ジオール

【化55】



反応スキーム：

【化56】



【0186】

工程 A：2 - ブロモエタノール (137.5 mg, 1.1 mmol, 4.0 当量) 及び K_2CO_3 (114 mg, 825.3 μ mol, 3.0 当量) を、EtOH (6 mL) 中の 3 - (5 - エチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 5 - (5 - イソプロピル - 2, 4 - ジメトキシ - フェニル) - 4 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール (130 mg, 275.1 μ mol, 1.0 当量) の溶液に添加した。混合物を 50 で 16 時間攪拌し、その後、水 (30 mL) 中に注ぎ入れ、EA (30 mL $\times$ 2) で抽出した。有機層を合わせ、濃縮した。粗生成物を調製用 TLC (DCM / MeOH = 10 : 1) で精製して、2 - [6 - [3 - (5 - エチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 5 - (5 - イソプロピル - 2, 4 - ジメトキシ - フェニル) - イソキサゾール - 4 - イル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - イル] エタノール

(80 mg, 154.9 μ mol, 収率56.3%)を、黄色固体として得た。

【0187】

工程B: BBr_3 (387.9 mg, 1.55 mmol, 10.0当量)を、DCM (8 mL)中の2-[6-[3-(5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-(5-イソプロピル-2,4-ジメトキシ-フェニル)-イソキサゾール-4-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル]エタノール(80 mg, 154.9 μ mol, 1.0当量)の溶液に、0 で添加した。混合物を25 で16時間攪拌し、MeOH (15 mL)を添加することによりクエンチし、混合物を濃縮した。粗生成物を調製用HPLC (Phenomenex Synergi C18 250 $\times$ 21.2 mm $\times$ 4 μ m, 0.05% HCl-ACN)で精製して、4-(3-(5-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)-4-(2-(2-ヒドロキシエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)イソキサゾール-5-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール(24.5 mg, 50.2 μ mol, 収率32.4%)を得た。

10

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (br s, 1H), 10.05-9.99 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.18-7.03 (m, 3H), 6.91 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.55-4.34 (m, 2H), 4.30-4.28 (m, 2H), 3.27-3.01 (m, 7H), 2.88-2.82 (m, 2H), 1.23 (t, J = 4.5 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。

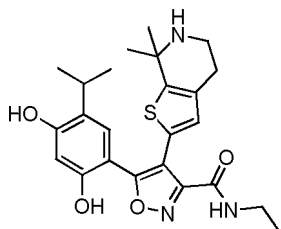
20

【0188】

実施例18

5-(2,4-ジヒドロキシル-5-イソプロピルフェニル)-4-(7,7-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)-N-エチル-イソキサゾール-3-カルボキサミド

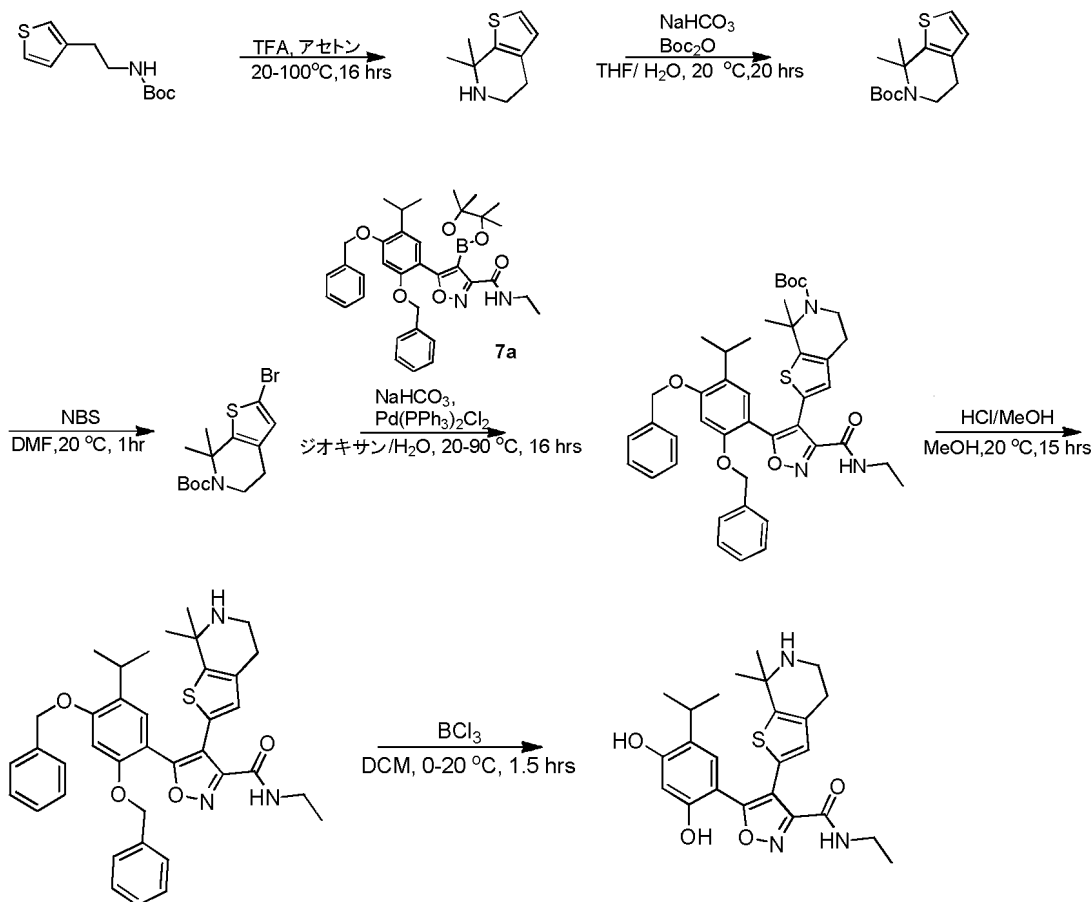
【化57】



30

反応スキーム：

【化 5 8】



10

20

【 0 1 8 9】

工程 A : トリフルオロ酢酸 (1 8 . 3 6 g , 1 6 1 . 0 1 m m o l , 1 5 . 2 5 当量) を、アセトン (9 . 4 8 g , 1 6 3 . 2 2 m m o l , 1 5 . 4 6 当量) 中に溶解した t - ブチル [2 - (チオフェン - 3 - イル) エチル] カルバメート (2 . 4 0 g , 1 0 . 5 6 m m o l , 1 . 0 当量) の溶液に、窒素ガスの保護下、20 で滴下添加した。添加後、反応混合物を 100 で 16 時間攪拌した。反応溶液を 20 に冷却し、その後、50 で濃縮して、7,7 - ジメチル - 4,5,6,7 - テトラヒドロチエノ [2,3 - c] ピリジン (10 . 0 5 g , 粗生成物) を得た。結果として得られた粗生成物を、2 M NaOH 溶液を用いて pH = 10 に調整し、アルカリ化後の溶液を、反応の次工程のために使用した。

30

【 0 1 9 0】

工程 B : Boc₂O (2 . 3 1 g , 1 0 . 5 7 m m o l , 1 当量) を、テトラヒドロフラン (10 mL) 中に溶解した 7,7 - ジメチル - 4,5,6,7 - テトラヒドロチエノ [2,3 - c] ピリジン (10 . 0 5 g , 粗生成物) の溶液に、窒素ガスの保護下、20 で滴下添加した。添加後、反応混合物を 20 で 20 時間攪拌した。反応溶液を 20 mL の水中に注ぎ入れ、5 分間攪拌した。水相を、各 10 mL の酢酸エチルで 3 回抽出し、有機相を、各 10 mL の食塩水で 3 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー (100 ~ 200 メッシュのシリカゲル , 石油エーテル / 酢酸エチル = 400 / 1 ~ 90 / 1) で精製して、t - ブチル 7,7 - ジメチル - 4,5 - ジヒドロチエノ [2,3 - c] ピリジン - 6 (7 H) - カルバメート (7 3 3 m g , 2 . 7 4 m m o l , 収率 2 5 . 9 3 %) を、黄色オイルとして得た。

40

【 0 1 9 1】

工程 C : NBS (4 8 7 . 6 7 m g , 2 . 7 4 m m o l , 1 当量) を、N,N - ジメチルカルボキサミド (7 mL) 中に溶解した t - ブチル 7,7 - ジメチル - 4,5 - ジヒドロ

50

チエノ[2,3-c]ピリジン-6(7H)-カルバメート(733 mg, 2.74 mmol, 1当量)の溶液に、窒素ガスの保護下、20 においてバッチで添加した。反応溶液を20 で1時間反応させた。反応溶液を20 mLの水中に注ぎ入れ、5分間攪拌した。水相を、各10 mLの酢酸エチルで3回抽出し、有機相を、各10 mLの食塩水で3回洗浄した。その後、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、t-ブチル2-ブロモ-7,7-ジメチル-4,5-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-6(7H)-カルバメート(840 mg, 2.43 mmol, 収率88.53%)を、黄色オイルとして得た。

【0192】

工程D：炭酸水素ナトリウム(743.49 mg, 8.85 mmol, 3当量)及びPd(PPh₃)₂Cl₂(414.12 mg, 590.00 μmol, 0.20当量)を、ジオキサン(20 mL)及び水(4 mL)中のt-ブチル2-ブロモ-7,7-ジメチル-4,5-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-6(7H)-カルバメート(1.02 g, 2.95 mmol, 1当量)及び5-(2,4-ジベンジルオキシ-5-イソプロピルフェニル)-N-エチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソキサゾール-3-カルボキサミド(1.76 g, 2.95 mmol, 1当量)の溶液に、窒素ガスの保護下、25 で添加した。反応溶液を90 で16時間反応させた。反応溶液を室温まで冷却し、その後、濃縮して粗生成物を得た。粗残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(100~200メッシュのシリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=100/1~3/1)で精製して、t-ブチル2-[5-(2,4-ジベンジルオキシ-5-イソプロピルフェニル)-3-(エチルカルボキサミド)イソキサゾール-4-イル]-7,7-ジメチル-4,5-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-6(7H)-カルバメート(841.00 mg, 719.95 μmol, 収率24.40%, 純度63%)を、茶色固体として得た。

【0193】

工程D：HCl/MeOH(4 mol/L, 8 mL, 44.50当量)を、メタノール(8 mL)中のt-ブチル2-[5-(2,4-ジベンジルオキシ-5-イソプロピルフェニル)-3-(エチルカルボキサミド)イソキサゾール-4-イル]-7,7-ジメチル-4,5-ジヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-6(7H)-カルバメート(840 mg, 719.09 μmol, 1当量)の溶液に、20 で滴下添加した。反応溶液を20 で15時間攪拌した。反応溶液を濃縮して粗生成物を得、その後、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(100~200メッシュのシリカゲル、ジクロロメタン/メタノール=1/0~10/1)で精製して、5-(2,4-ジベンジルオキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(7,7-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)-N-エチル-イソキサゾール-3-カルボキサミド(442.00 mg, 695.18 μmol, 収率96.67%)を、薄茶色固体として得た。

【0194】

工程E：三塩化ホウ素(1 mol/L, 4.72 mL, 10当量)を、無水ジクロロメタン(20 mL)中の5-(2,4-ジベンジルオキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(7,7-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)-N-エチル-イソキサゾール-3-カルボキサミド(300 mg, 471.84 μmol, 1当量)の溶液に、窒素ガスの雰囲気下、0 でゆっくり滴下添加した。反応溶液を0 で1時間反応させ、その後、0.5時間で20 に温めた。反応が完結した後、反応溶液を、0 に冷却し、メタノール(30 mL)をゆっくり滴下添加し、続いて、0.5時間攪拌した。有機相を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をプレ-HPLC(Phenomenex Synergi Max-RP 250×80 10 μm, 0.225%FA-ACN)で精製して、5-(2,4-ジヒドロキシル-5-イソプロピルフェニル)-4-(7,7-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)-N-エチル-イソキサゾール-3-カルボキサミド(1

10

20

30

40

50

50.00 mg, 311.43 μmol , 収率 66.0%) を、白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.94 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.31 - 3.24 (m, 2H), 3.09 - 3.03 (m, 3H), 2.56 - 2.54 (m, 2H), 1.38 (s, 6H), 1.11 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.04 (d, $J = 7$ Hz, 6H).

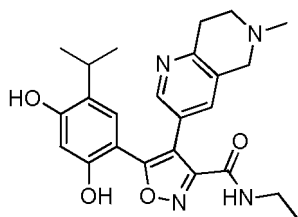
【0195】

実施例 19

5 - (2, 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (6 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド

10

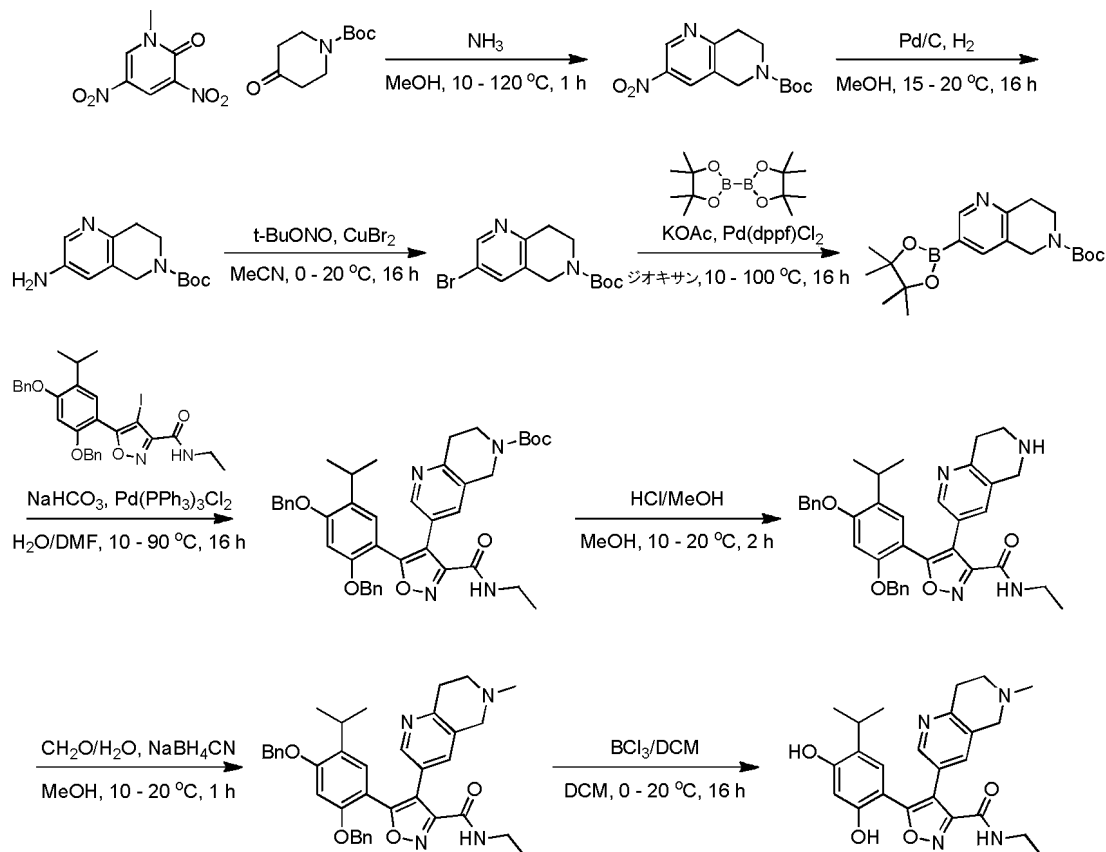
【化 59】



反応スキーム：

20

【化 60】



30

40

【0196】

工程 A：アンモニアガス (1.37 g, 80.32 mmol, 8 当量) を、メタノール (50 mL) 中の 1 - メチル - 3, 5 - ジニトロ - ピリジン - 2 - オン (2 g, 10.04 mmol, 1 当量) 及び t - ブチル 4 - ピペリドン - 1 - カルボキシレート の溶液に、室温で添加した。反応溶液を密閉タンク内で、120 で 1 時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーカラム (

50

PE/E A = 10 / 1 ~ 3 / 1) で精製して、t - ブチル 3 - ニトロ - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボキシレート (1.9 g, 6.8 mmol, 収率 67.76%) を、灰 - 白色固体として得た。

【0197】

工程 B: Pd/C (1.00 g) を、メタノール (100 mL) 中の t - ブチル 3 - ニトロ - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボキシレート (3 g, 10.74 mmol, 1 当量) の溶液に、水素ガスの雰囲気下 (40 Psi)、室温で添加した。反応溶液を室温で 16 時間攪拌した。反応が完結した後、反応溶液をろ過し、濃縮して、t - ブチル 3 - アミノ - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボキシレート (2.5 g, 10.03 mmol, 収率 93.37%) を、白色固体として得た。

10

【0198】

工程 C: CuBr₂ (402.03 mg, 1.8 mmol, 1.5 当量) を、アセトニトリル (6 mL) 中の t - ブチル 3 - アミノ - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボキシレート (300 mg, 1.2 mmol, 1 当量) の溶液に、室温で添加し、続いて、t - ブチルニトリル (148.49 mg, 1.44 mmol, 1.2 当量) を、0 - 5 で滴下添加して、1 時間反応させた。温度を室温まで上昇させ、15 時間攪拌した。反応溶液を水 (20 mL) 中に注ぎ入れ、ろ過し、各 20 mL の酢酸エチルで 3 回抽出した。有機相を、各 30 mL の水で 2 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーカラム (PE/E A = 10 / 1 ~ 3 / 1) で精製して、t - ブチル 3 - ブロモ - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボキシレート (180 mg, 534.5 μmol, 収率 44.54%, 純度 93%) を、無色で透明なオイルとして得た。

20

【0199】

工程 D: ビス (ピナコラト) ジボロン (194.60 mg, 766.31 μmol, 1.50 当量) 及び KOAc (150.41 mg, 1.53 mmol, 3 当量) を、ジオキサン (3 mL) 中の t - ブチル 3 - ブロモ - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボキシレート (160 mg, 510.87 μmol, 1 当量) の溶液に、窒素ガスの保護下、25 で添加し、続いて、触媒 Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ (74.76 mg, 102.17 μmol, 0.20 当量) を添加した。混合物を 25 で 10 分間攪拌し、その後、100 に加熱し、16 時間攪拌した。混合物を 25 に冷却し、減圧下で濃縮して粗生成物を得たが、それは次工程でそのまま使用された。

30

【0200】

工程 E: NaHCO₃ (63.38 mg, 754.46 μmol, 3.00 当量)、H₂O (1 mL) 及び Pd(PPh₃)₂Cl₂ (35.30 mg, 50.30 μmol, 0.2 当量) を、ジオキサン (5 mL) 中の t - ブチル 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボキシレート (181.20 mg, 502.98 μmol, 2.00 当量) 及び N - エチル - 4 - ヨード - 5 - (5 - イソプロピル - 2, 4 - ジメトキシフェニル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (150.00 mg, 251.49 μmol, 1.00 当量) の混合溶液に、窒素ガスの保護下、25 で添加した。混合物を 25 で 10 分間攪拌し、その後、90 に加熱し、16 時間攪拌した。混合物を 25 に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (200 ~ 300 メッシュのシリカゲル, 石油エーテル / 酢酸エチル, ジクロロメタン / エタノール = 30 / 1, 1 / 15) で精製して、t - ブチル 3 - [5 - (2, 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 3 - (エチルカルボキサミド) イソキサゾール - 4 - イル] - 7, 8 - ジヒドロ - 5 H - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - カルボキシレート (90.00 mg, 粗生成物) を、黄色固体として得た。

40

【0201】

工程 F: HCl / MeOH (4 mol / L, 2.00 mL, 62.4 当量) を、メタノー

50

ル(2 mL)中のt-ブチル3-[5-(2,4-ジベンジルオキシ-5-イソプロピル-フェニル)-3-(エチルカルボキサミド)イソキサゾール-4-イル]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-カルボキシレート(90 mg, 128.05 μmol , 1当量)の溶液に、20 で滴下添加した。反応溶液を室温で2時間攪拌した。反応溶液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得、粗生成物をジクロロメタン(10 mL)中に室温で溶解し、その後、炭酸水素ナトリウム(1 g)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、ろ過し、濃縮した。粗生成物をTLC大判プレート(ジクロロメタン/メタノール=20/1)で分離及び精製して、5-(2,4-ジベンジルオキシ-5-イソプロピル-フェニル)-N-エチル-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)イソキサゾール-3-カルボキシレート(50.00 mg, 82.96 μmol , 収率64.79%)を、黄色固体として得た。

10

【0202】

工程G：水中のホルムアルデヒド溶液(62.28 mg, 829.6 μmol , 10当量)を、メタノール(5 mL)中の5-(2,4-ジベンジルオキシ-5-イソプロピル-フェニル)-N-エチル-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)イソキサゾール-3-カルボキシレート(50.00 mg, 82.96 μmol , 1.00当量)の溶液に、窒素ガスの保護下、20 で滴下添加した。反応溶液を室温で10分間攪拌し、その後、 NaBH_3CN (15.64 mg, 248.88 μmol , 3.00当量)を室温で添加して、50分間攪拌した。反応溶液を直接濃縮して粗生成物を得、粗生成物をTLC大判プレート(ジクロロメタン/メタノール=10/1)で分離及び精製して、5-(2,4-ジベンジルオキシ-5-イソプロピル-フェニル)-N-エチル-4-(6-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)イソキサゾール-3-カルボキシレート(40.00 mg, 64.86 μmol , 収率78.18%)を、白色固体として得た。

20

【0203】

工程H：三塩化ホウ素(1 mol/L, 0.648 mL, 10当量)を、無水ジクロロメタン(2.5 mL)中の5-(2,4-ジベンジルオキシ-5-イソプロピル-フェニル)-N-エチル-4-(6-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)イソキサゾール-3-カルボキシレート(40 mg, 64.86 μmol , 1当量)の溶液に、窒素雰囲気下、0 でゆっくり滴下添加した。反応溶液を0 で1時間反応させ、その後、20 に温め、14時間反応させた。反応が完結した後、反応溶液を0 に冷却し、メタノール(1 mL)をゆっくり滴下添加し、続いて、0.5時間攪拌した。有機相を濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をプレ-HPLC(Phenomenex Synergi Max-RP 250×80 10 μm , 0.225%FA-ACN)で精製して、5-(2,4-ジヒドロキシル-5-イソプロピル-フェニル)-N-エチル-4-(6-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)イソキサゾール-3-カルボキサミド ホルメート(18 mg, 37.3 μmol , 収率57.00%)を得た。

30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ 8.88(t, $J=5.6\text{ Hz}$, 1H), 8.12(d, $J=1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.32(d, $J=1.6\text{ Hz}$, 1H), 6.91(s, 1H), 6.41(s, 1H), 3.42(s, 2H), 3.27-3.19(m, 2H), 3.07-2.99(m, 1H), 2.85(t, $J=6.0\text{ Hz}$, 2H), 2.67(t, $J=6.0\text{ Hz}$, 2H), 2.34(s, 3H), 1.10(t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H), 1.01(d, $J=6.8\text{ Hz}$, 6H).

40

MS(ESI) m/z : 437 ($M+1$).

【0204】

実施例20:

4-イソプロピル-6-(4-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)イソキサゾール-5-イル)ベンゼン-1,3-ジオール

50

CC(C)c1cc(O)c(O)c(c1)-c1cc2c(c1)[n+]([O-])c1cc(C(F)(F)F)c(O)c1-c1ccc2c1N(C)CC1

10



30

40

50

室温で添加した。混合物を、80 に加熱し、16時間攪拌した。混合物を、室温まで冷却し、水(40 mL)中に注ぎ入れ、水相をEA(40 mL × 3)で抽出した。合わせた有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して、メチル5-(2, 4-ジベンジルオキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-ヨード-イソキサゾール-3-カルボキシレート(2.00 g, 3.35 mmol, 収率78.95%)を、黄色固体として得た。

【0207】

工程C: NaHCO₃(632.60 mg, 7.53 mmol, 3.0当量)、H₂O(3.00 mL)及びPd(PPh₃)₂Cl₂(176.18 mg, 251.00 mmol, 0.10当量)を、ジオキサン(15 mL)中の2-メチル-6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン(6.15 g, 13.5 mmol)及びエチル5-(2, 4-ジベンジルオキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-ヨード-イソキサゾール-3-カルボキシレート(1.50 g, 2.51 mmol, 1.0当量)の溶液に、窒素ガスの保護下、25 で添加した。混合物を、90 に加熱して1.5時間攪拌した。混合物を、珪藻土を通してろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=20/1)で精製して、エチル5-(2, 4-ジベンジルオキシ-5-イソプロピルベンゼン-4-(2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)イソキサゾール-3-カルボキシレート(600 mg, 972.86 μmol, 収率38.76%)を、黄色固体として得たが、それは次工程においてそのまま使用された。

MS(ESI)M/Z: 617.2 (M+1).

【0208】

工程D: リチウムテトラヒドロアルミネート(153.83 mg, 4.05 mmol, 5.0当量)を、テトラヒドロフラン(2.0 mL)中のエチル5-(2, 4-ジベンジルオキシ-5-イソプロピルベンゼン-4-(2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)イソキサゾール-3-カルボキシレート(500.00 mg, 810.71 μmol, 1.0当量)の溶液に、窒素ガスの保護下、-20 で添加した。混合物を、-20 に冷却して0.5時間攪拌した。15% NaOH溶液(0.3 mL)を混合物に滴下添加し、その後、混合物をろ過して有機相を得た。有機相を減圧下で濃縮した。残渣を調製用-TLC(ジクロロメタン/メタノール=10/1)で精製して、(5-(2, 4-ジベンジルオキシ)-5-イソプロピルベンゼン)-4-(2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)イソキサゾール-3-メタノール(300 mg, 522.00 μmol, 収率64.39%)を、黄色固体として得たが、それは次工程でそのまま使用された。

MS(ESI)M/Z: 575.2 (M+1).

【0209】

工程E: デス・マーチン(221.40 mg, 522.00 μmol, 1.5当量)を、ジクロロメタン(5.0 mL)中の(5-(2, 4-ジベンジルオキシ)-5-イソプロピルベンゼン)-4-(2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)イソキサゾール-3-メタノール(200.00 mg, 348.00 μmol, 1.0当量)の溶液に、N₂の保護下、5 で添加した。混合物を5 で1時間攪拌した。飽和NaHCO₃溶液(1.0 mL)及び飽和Na₂SO₃水溶液(1.0 mL)を混合物に添加して5分間攪拌した。15 mLの水を添加して希釈し、水相をジクロロメタン(15 mL × 2)で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して乾燥した。(5-(2, 4-ジベンジルオキシ)-5-イソプロピルベンゼン)-4-(2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)イソキサゾール-3-カルバルデヒド(200 mg, 粗生成物)を、黄色固体として得た。

MS(ESI)M/Z: 573.2 (M+1).

【0210】

工程 F : 炭酸セシウム (5 . 6 9 m g , 1 7 . 4 6 5 μ m o l , 0 . 0 5 当量) 及びトリメチル (トリフルオロメチル) シラン (6 0 m g , 4 1 9 μ m o l , 1 . 2 当量) を、テトラヒドロフラン (5 . 0 m L) 中の (5 - (2 , 4 - ジベンジルオキシ) - 5 - イソプロピルベンゼン) - 4 - (2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルバルデヒド (2 0 0 . 0 0 m g , 3 4 9 . 2 3 μ m o l , 1 . 0 当量) の溶液に、 N_2 の保護下、5 で添加した。混合物を 5 で 4 時間攪拌した。テトラ - ブチルアンモニウムフルオリド (1 3 6 . 9 6 m g , 5 2 3 . 8 5 μ m o l , 1 . 5 0 当量) を、混合物に 5 で添加して 1 2 時間攪拌した。混合物を水 (1 5 m L) 中に注ぎ入れ、水相をジクロロメタン (1 5 m L $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して乾燥した。残渣を薄層クロマトグラフィー (D C M / M e O H = 8 / 1) で精製して、1 - (5 - (2 , 4 - ジベンジルオキシ) - 5 - イソプロピルベンゼン) - 4 - (2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - イル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタノール (1 0 0 . 0 m g , 1 5 5 . 5 9 m m o l , 収率 4 4 . 5 5 %) を、黄色固体として得た。

10

M S (E S I) M / Z : 6 4 3 . 2 (M + 1) .

【 0 2 1 1 】

工程 G : 1 m o l / L の B C l ₃ $\cdot$ D C M (2 m L) を、D C M (8 m L) 中の 1 - (5 - (2 , 4 - ジベンジルオキシ) - 5 - イソプロピルベンゼン) - 4 - (2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - イル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタノール (1 0 0 . 0 0 m g , 1 5 5 . 5 9 μ m o l , 1 . 0 当量) の溶液に、- 2 0 で添加した。混合物を - 2 0 で 1 時間攪拌し、1 m L の M e O H の添加によりクエンチし、真空中で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を薄層クロマトグラフィー (D C M / M e O H = 8 / 1) で 2 回精製して、4 - イソプロピル - 6 - (4 - (2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) イソキサゾール - 5 - イル) ベンゼン - 1 , 3 - ジオール (2 0 . 1 0 m g , 収率 2 7 . 9 3 %) を得た。

20

¹ H N M R B 0 0 0 1 3 9 9 4 8 E W 2 4 0 7 - 1 6 - P 1 A (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : δ 9 . 7 7 (s , 1 H) , 9 . 6 5 (s , 1 H) , 7 . 2 8 (d , J = 7 . 2 H z , 1 H) , 7 . 0 5 - 7 . 1 5 (m , 3 H) , 6 . 8 2 (s , 1 H) , 6 . 4 2 (s , 1 H) , 5 . 1 5 (t , J = 7 . 2 H z , 2 H) , 3 . 8 7 (b r s , 2 H) , 2 . 8 5 - 3 . 0 5 (m , 5 H) , 2 . 5 9 (s , 3 H) , 0 . 9 5 (d , J = 6 . 8 H z , 9 H) .

30

M S (E S I) m / z : 6 2 3 (M + 1)

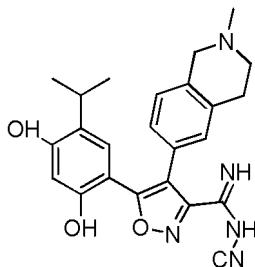
【 0 2 1 2 】

実施例 2 1

N - シアノ - 5 - (2 , 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - 4 - (2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミジン

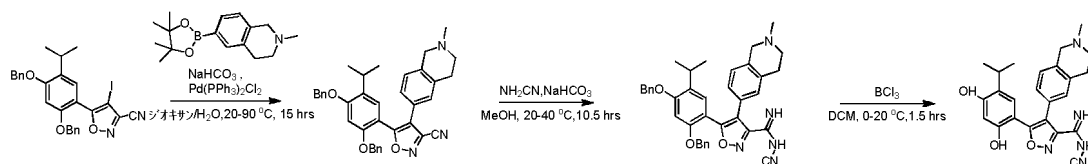
【 化 6 3 】

40



反応スキーム :

【化 6 4】



【 0 2 1 3 】

工程 A：2 - メチル - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボラン - 2 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン (3 7 2 m g , 8 1 8 μ m o l , 1 . 5 当量)、水 (9 0 0 . 0 0 μ L) 及び炭酸水素ナトリウム (2 2 4 m g , 2 . 7 m m o l , 4 . 9 当量) を、ジオキサン (4 . 5 m L) 中の 5 - (2 , 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - 4 - ヨード - イソキサゾール - 3 - カルボニトリル (3 0 0 m g , 5 4 5 μ m o l , 1 . 0 0 当量) の溶液に、窒素ガスの保護下、1 5 - 2 5 で添加し、続いて、Pd (P P h ₃) ₂ C l ₂ (7 7 m g , 1 0 9 μ m o l , 0 . 2 当量) を添加した。混合物を 9 0 で 1 5 時間攪拌した。反応混合物を 1 5 - 2 5 に冷却し、水 (5 0 m L) 中に注ぎ入れ、E A (5 0 m L × L) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し、ろ過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (D C M : メタノール = 2 0 : 1) で精製して、5 - (2 , 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - 4 - (2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボニトリル (3 0 6 m g , 3 7 6 μ m o l , 収率 7 0 %) を、黄色固体として得た。

(E S I) M / Z : 5 7 0 (M + 1) .

【 0 2 1 4 】

工程 B：Na H C O ₃ (2 2 1 m g , 2 . 6 m m o l , 1 0 . 0 当量) を、Me O H (4 m L) 中の 5 - (2 , 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - 4 - (2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボニトリル (1 5 0 m g , 2 6 3 μ m o l , 1 . 0 当量) の溶液に添加した。混合物を 4 0 で 6 . 5 時間攪拌した。続いて、アミノニトリル (2 2 1 m g , 5 m m o l , 2 0 . 0 当量) を添加して 4 0 で 4 時間攪拌した。反応溶液を水 (2 0 m L) 中に注ぎ入れ、E A (1 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na ₂ S O ₄ で乾燥し、ろ過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を調製用 T L C (D C M / Me O H = 1 5 : 1) で精製して、N - シアノ - 5 - (2 , 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - 4 - (2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミジン (1 2 5 m g , 2 0 4 μ m o l , 収率 7 7 %) を、白色固体として得た。

M S (E S I) m / z : 6 1 2 (M + 1) .

【 0 2 1 5 】

工程 C：D C M 中の B C l ₃ の溶液 (1 M , 1 . 3 m L , 1 0 . 0 当量) を、D C M (6 m L) 中の N - シアノ - 5 - (2 , 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - 4 - (2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミジン (7 8 m g , 1 2 7 μ m o l , 1 . 0 当量) の溶液に、0 で添加した。0 で 2 時間攪拌した後、温度を 1 5 - 2 5 に上昇させて 1 時間攪拌した。反応混合物を 0 に冷却し、Me O H (3 m L) を添加し、続いて、0 で 0 . 5 時間攪拌し、1 5 - 2 5 で更に 0 . 5 時間攪拌した。混合物を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を調製用 H P L C (0 . 2 2 5 % F A - A C N ; P h e n o m e n e x S y n e r g i M a x - R P 2 5 0 × 8 0 1 0 μ m) で精製して、N - シアノ - 5 - (2 , 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - 4 - (2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミジン (1 7 m g , 3 9 μ m o l , 収率 3 0 %) を得た。

¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : δ 8 . 2 6 (s , 1 H) , 7 . 0 5

- 6.83 (m, 4H), 6.44 (s, 1H), 3.02 - 2.98 (m, 1H), 2.72 - 2.55 (m, 6H), 2.33 (s, 1H), 0.96 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

MS (ESI) m/z : 432 (M + 1).

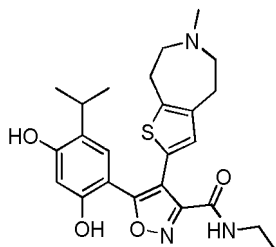
【0216】

実施例 22

5 - (2, 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (6 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 4H - チエノ[2, 3 - d]アゼピン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド

【化65】

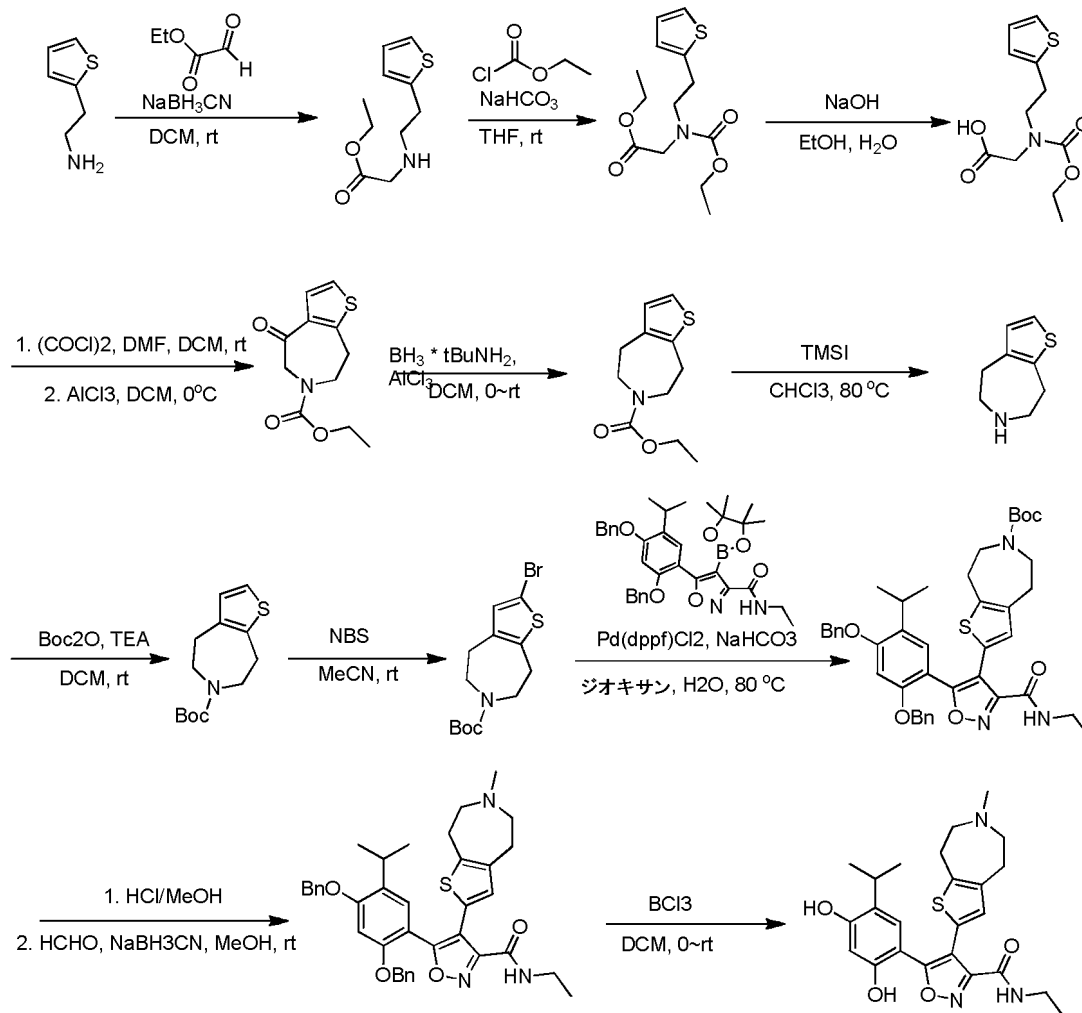
10



反応スキーム：

【化66】

20



30

40

【0217】

工程 A：酢酸 (1.4 g, 23.6 mmol, 1.0 当量) 及び NaBH(OAc)₃ (10.0 g, 47.2 mmol, 2.0 当量) を、DCM (40.0 mL) 中の 2 - (チオフェン - 2 - イル) エチルアミン (3.0 g, 23.6 mmol, 1.00 当量) 及び

50

エチル 2 - カルバルデヒド ホルメート (4 . 8 g , 23 . 6 mmol , 1 . 00 当量) の溶液に、15 - 25 で添加した。混合物を25 で16時間攪拌した。反応混合物を水 (60 mL) 中に注ぎ入れ、EA (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し、ろ過し、濃縮して、エチル 2 - ((2 - (チオフェン - 2 - イル) エチル) アミノ) アセテート (5 . 0 g , 粗生成物) を得たが、それは次工程においてそのまま使用された。

【 0 2 1 8 】

工程 B : クロロギ酸エチル (1 . 6 g , 15 . 0 mmol , 1 . 00 当量) を、THF (40 . 0 mL) 中のエチル 2 - ((2 - (チオフェン - 2 - イル) エチル) アミノ) アセテート (3 . 2 g , 15 . 0 mmol , 1 . 00 当量) 及び NaHCO₃ (3 . 8 g , 45 . 0 mmol , 3 . 00 当量) の溶液に、0 で滴下添加した。混合物を25 で16時間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (80 mL) 中に注ぎ入れ、EA (60 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し、ろ過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (PE : EA = 5 : 1 ~ 1 : 1) で精製して、エチル 2 - ((エトキシホルミル) (2 - (チオフェン - 2 - イル) エチル) アミノ) アセテート (2 . 9 g , 10 . 2 mmol , 収率 68 %) を、黄色オイルとして得た。

【 0 2 1 9 】

工程 C : NaOH / H₂O (20 . 3 mL , 20 . 4 mmol , 2 . 00 当量 , 1 M) を、EtOH (20 . 0 mL) 中のエチル 2 - ((エトキシホルミル) (2 - (チオフェン - 2 - イル) エチル) アミノ) アセテート (2 . 9 g , 10 . 2 mmol , 1 . 00 当量) の溶液に、0 で滴下添加した。混合物を25 で16時間攪拌した。反応混合物を水 (80 mL) 中に注ぎ入れ、1 M の塩化水素水溶液で、pH = 1 に調整し、EA (80 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し、ろ過し、濃縮して、2 - ((エトキシホルミル) (2 - (チオフェン - 2 - イル) エチル) アミノ) 酢酸 (2 . 0 g , 粗生成物) を、白色固体として得た。

【 0 2 2 0 】

工程 D : DMF (14 mg , 195 μmol , 0 . 05 当量) 及び (COCl)₂ (987 mL , 7 . 8 mmol , 2 . 00 当量) を、DCM (15 . 0 mL) 中の2 - ((エトキシホルミル) (2 - (チオフェン - 2 - イル) エチル) アミノ) 酢酸 (1 . 0 g , 3 . 9 mmol , 1 . 00 当量) の溶液に、0 で添加した。混合物を25 で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、エチル (2 - クロロ - 2 - エトキシ) (2 - (チオフェン - 2 - イル) エチル) カルバメート (1 . 1 g , 粗生成物) を、黄色オイルとして得た。

【 0 2 2 1 】

工程 E : AlCl₃ (5 . 8 g , 43 mmol , 2 . 5 当量) を、DCM (50 . 0 mL) 中のエチル (2 - クロロ - 2 - エトキシ) (2 - (チオフェン - 2 - イル) エチル) カルバメート (4 . 8 g , 17 mmol , 1 . 00 当量) の溶液に、0 で添加した。混合物を25 で1時間攪拌した。反応混合物に、EtOH (5 . 0 mL) を添加し、反応混合物を氷中に注ぎ入れ、1時間攪拌した。混合物をDCM (60 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (PE : EA = 5 : 1 ~ 1 : 1) で精製して、エチル 4 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [2 , 3 - d] アゼピン - 6 (5 H) - ホルメート (1 . 1 g , 4 . 6 mmol , 収率 26 %) を、黄色オイルとして得た。

【 0 2 2 2 】

工程 F : ボラン / 2 - メチルプロパン - 2 - アミン (2 . 6 g , 30 mmol , 6 . 0 当量) を、DCM (20 . 0 mL) 中の AlCl₃ (2 . 0 g , 15 mmol , 3 . 0 当量) の溶液に、0 で添加した。混合物を0 で5分間攪拌し、続けて、DCM (10 . 0 mL) 中のエチル 4 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [2 , 3 - d] アゼピン - 6 (5 H) - ホルメート (1 . 2 g , 5 . 0 mmol , 1 . 0 当量) の溶液を添加した。反応混合物を25 で12時間攪拌した。反応混合物をHCl 水溶液 (60 mL , 1 M

10

20

30

40

50

）中に注ぎ入れ、混合溶液をDCM（50 mL × 3）で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（PE：EA = 10：1～5：1）で精製して、エチル7，8 - ジヒドロ - 4 H - チエノ[2，3 - d]アゼピン - 6（5 H） - ホルメート（700 mg，3.1 mmol，収率62%）を、黄色オイルとして得た。

【0223】

工程G：TMSI（12.4 g，62 mmol，20.0当量）を、CHCl₃（15.0 mL）中のエチル7，8 - ジヒドロ - 4 H - チエノ[2，3 - d]アゼピン - 6（5 H） - ホルメート（700 mg，3.1 mmol，1.00当量）の溶液に、25 で添加した。混合物を80 で12時間攪拌した。反応混合物に、NaOH（10.0 mL，2 M）を添加し、飽和NaHCO₃水溶液（100 mL）中に注ぎ入れ、混合溶液をDCM（60 mL × L）で抽出した。合わせた有機層を、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して、生成物5，6，7，8 - テトラヒドロ - 4 H - チエノ[2，3 - d]アゼピン（550 mg，粗生成物）を、黄色固体として得た。

【0224】

工程H：Et₃N（1.1 g，11 mmol，3.0当量）及びBoc₂O（1.2 g，5.4 mmol，1.5当量）を、DCM（10.0 mL）中の5，6，7，8 - テトラヒドロ - 4 H - チエノ[2，3 - d]アゼピン（550 mg，3.6 mmol，1.00当量）の溶液に、25 で添加した。混合物を25 で12時間攪拌した。反応混合物を水（60 mL）中に注ぎ入れ、混合溶液をDCM（60 mL × 2）で抽出し、合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（PE：EA = 5：1）で精製して、生成物t - ブチル7，8 - ジヒドロ - 4 H - チエノ[2，3 - d]アゼピン - 6（5 H） - ホルメート（500 mg，2.0 mmol，収率55%）を、黄色オイルとして得た。

【0225】

工程I：NBS（245 mg，1.4 mmol，0.7当量）を、MeCN（5.0 mL）中のt - ブチル7，8 - ジヒドロ - 4 H - チエノ[2，3 - d]アゼピン - 6（5 H） - ホルメート（500 mg，2.0 mmol，1.00当量）の溶液に、25 で添加した。混合物を25 で2時間攪拌した。反応混合物を、飽和NaHSO₃水溶液（30 mL）中に注ぎ入れ、混合溶液をDCM（30 mL × L）で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（PE：EA = 10：1～6：1）で精製して、生成物t - ブチル2 - プロモ - 7，8 - ジヒドロ - 4 H - チエノ[2，3 - d]アゼピン - 6（5 H） - ホルメート（470 mg，1.4 mmol，収率72%）を、黄色オイルとして得た。

【0226】

工程J：Pd（PPh₃）₂Cl₂（88 mg，126 μmol，0.10当量）及びNaHCO₃（212 mg，2.5 mmol，2.00当量）を、ジオキサン（20.00 mL）及び水（4.00 mL）中のN - エチル - 5 - （5 - イソプロピル - 2，4 - ジベンジルオキシ - フェニル） - 4 - （4，4，5，5 - テトラメチル - 1，3，2 - ジオキサボロラン - 2 - イル）イソキサゾール - 3 - カルボキサミド（1.1 g，1.8 mmol，1.40当量）及びt - ブチル2 - プロモ - 7，8 - ジヒドロ - 4 H - チエノ[2，3 - d]アゼピン - 6（5 H） - ホルメート（420 mg，1.3 mmol）の混合溶液に、窒素ガスの存在下で添加した。混合物を80 で12時間攪拌した。混合物を冷却し、その後、水（100 mL）中に注ぎ入れ、EA（80 mL × L）で抽出した。有機層を合わせ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（PE / EA = 10 / 1～3 / 1）で精製して、t - ブチル2 - （5 - （2，4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピル - フェニル） - 3 - （エチルホルマミル）イソキサゾール - 4 - イル） - 4，5，7，8 - テトラヒドロチエノ[2，3 - d]アゼピン - ホルメート（800 mg，1.1 mmol，収率88.0%）を、黄色固体として得た。

【0227】

工程K：HCl / MeOH (4 M, 10.00 mL) を、MeOH (10.00 mL) 中の t - ブチル 2 - (5 - (2, 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 3 - (エチルホルマミル) イソキサゾール - 4 - イル) - 4, 5, 7, 8 - テトラヒドロチエノ [2, 3 - d] アゼピン - ホルメート (880 mg, 1.2 mmol, 1.0 当量) の溶液に添加し、25 で1時間攪拌した。混合物を40 で濃縮して、生成物 5 - (2, 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - N - エチル - 4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 4 H - チエノ [2, 3 - d] アゼピン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - ホルメート (800 mg, 1.2 μ mol, 収率99%) を、黄色固体として得た。

【0228】

工程L：パラホルムアルデヒド (7.93 g, 98 mmol, 83.5 当量) 及び AcOH (70 mg, 1.2 mmol, 1.0 当量) を、MeOH (15 mL) 中の 5 - (2, 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - N - エチル - 4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 4 H - チエノ [2, 3 - d] アゼピン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (730 mg, 1.2 mmol, 1.0 当量) の溶液に添加した。混合物を25 で2時間攪拌し、その後、NaBH₃CN (147 mg, 2.3 mmol, 2.0 当量) を添加した。反応を更に25 で12時間攪拌した。混合物を水 (80 mL) 中に注ぎ入れ、EA (80 mL $\times$ 2) で抽出した。有機層を合わせ、濃縮して、組成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (PE / EA = 1 / 1, 0 / 1) で精製して、生成物 5 - (2, 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - N - エチル - 4 - (6 - メチル - 4, 5, 7, 8 - テトラヒドロチエノ [2, 3 - d] アゼピン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (340 mg, 535 μ mol, 収率46%) を、黄色固体として得た。

【0229】

工程M：DCM中のBCl₃の溶液 (1 M, 0.8 mL, 5.0 当量) を、DCM (8 mL) 中の 5 - (2, 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - N - エチル - 4 - (6 - メチル - 4, 5, 7, 8 - テトラヒドロチエノ [2, 3 - d] アゼピン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (100 mg, 157 μ mol, 1.0 当量) の溶液に、0 で添加した。0 で2時間攪拌した後、温度を15 - 25 に上昇させて1時間攪拌した。反応混合物を、0 に冷却し、MeOH (3 mL) を添加し、続いて、0 で0.5時間攪拌し、15 - 25 で更に0.5時間攪拌した。混合物を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を調製用HPLC (0.225% FA - ACN; Phenomenex Synergi Max - RP 250 $\times$ 80 10 μ m) で精製して、5 - (2, 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピル - フェニル) - N - エチル - 4 - (6 - メチル - 4, 5, 7, 8 - テトラヒドロチエノ [2, 3 - d] アゼピン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (20 mg, 44 μ mol, 収率28%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : δ 11.05 (m, 1H), 9.92 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.97 - 8.94 (m, 1H), 6.92 - 6.90 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.48 - 3.36 (m, 2H), 3.28 - 3.23 (m, 3H), 3.08 - 3.03 (m, 1H), 2.82 - 2.81 (m, 3H), 1.13 - 1.05 (m, 9H).

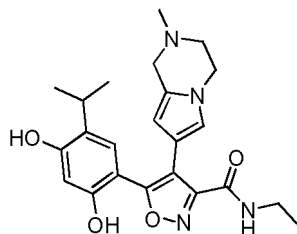
MS (ESI) m/z : 456 (M + 1).

【0230】

実施例 23

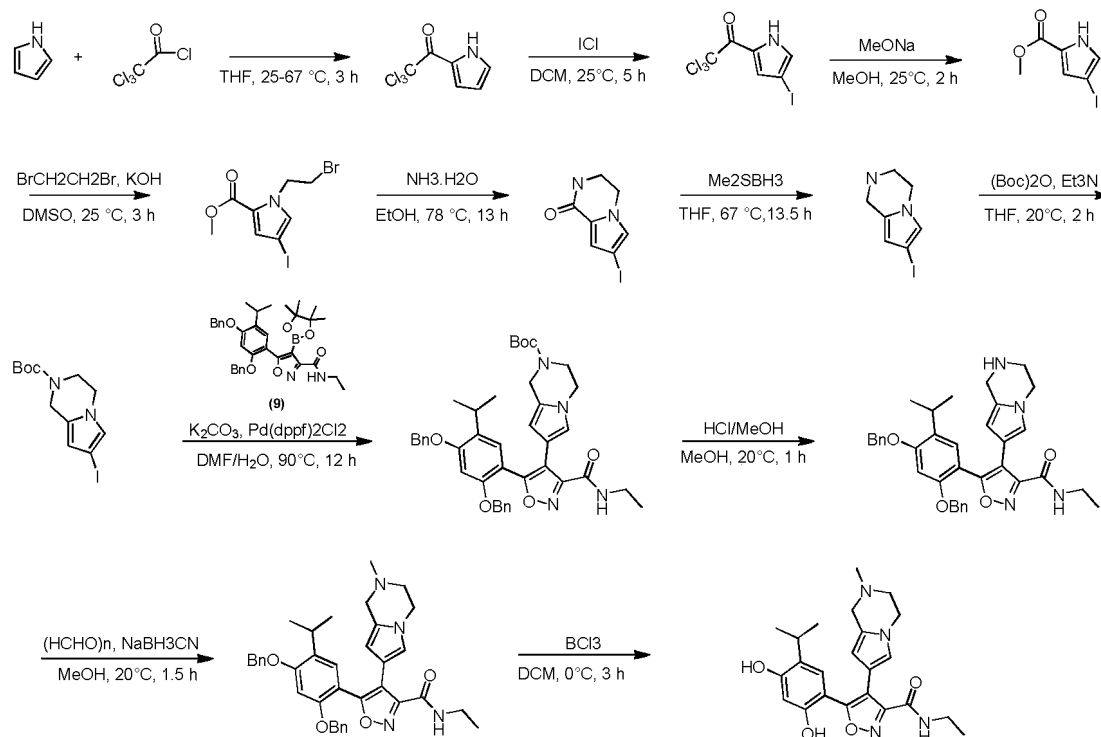
5 - (2, 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 7 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド

【化 6 7】



反応スキーム：

【化 6 8】



【0 2 3 1】

工程 A：テトラヒドロフラン（120 mL）中のピロール（6.00 g，89.43 mmol，1.00 当量）の溶液を、テトラヒドロフラン（36 mL）中の 2,2,2-トリクロロアセチルクロリド（19.51 g，107.32 mmol，1.20 当量）の溶液に、窒素ガスの保護下、25 でゆっくり滴下添加した。反応溶液を 25 で 5 分間攪拌し、その後、67 に温めて 2 時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、水（50 mL）中の炭酸水素ナトリウム（10 g）の溶液を、反応溶液にゆっくり滴下添加した。水相を酢酸エチルで 3 回（各 50 mL）抽出した。有機相を合わせ、水（80 mL）で 3 回洗浄し、飽和食塩水（40 mL）で 2 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、2,2,2-トリクロロ-1-（1H-ピロール-2-イル）エタノン（18.0 g，84.72 mmol，収率 94.74%）を得た。

【0 2 3 2】

工程 B：一塩化ヨウ素（16.81 g，103.55 mmol，1.00 当量）を、ジクロロメタン（250 mL）中の 2,2,2-トリクロロ-1-（1H-ピロール-2-イル）エタノン（22.00 g，103.55 mmol，1.00 当量）の溶液に、窒素ガスの保護下、20 で滴下添加し、反応溶液を 20 で 5 時間攪拌した。反応溶液を 10% K_2CO_3 溶液（100 mL）で洗浄し、ジクロロメタン（300 mL）で 3 回抽出した。有機相を合わせ、水（50 mL）、1 mol/L チオ硫酸ナトリウム（100 mL）及び飽和食塩水（100 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、2,2,2-トリクロロ-1-（4-ヨード-1H-ピロール-2-イル）エタ

ノン (33.00 g , 97.53 mmol , 収率 94.19%) を、白色固体として得た。

【 0233 】

工程 C : メタノール (50 mL) 中のナトリウムエトキシド (6.63 g) の溶液を、メタノール (200 mL) 中の 2, 2, 2 - トリクロロ - 1 - (4 - ヨード - 1 H - ピロール - 2 - イル) エタノン (34.60 g , 102.26 mmol , 1.0 当量) の溶液に、窒素ガスの保護下、25 で滴下添加した。反応溶液を 25 で 2 時間反応させた。反応が完結した後、反応溶液を水 (150 mL) 中に注ぎ入れ、水相を酢酸エチル (600 mL) で 3 回抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水 (200 mL) で 2 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、メチル 4 - ヨード - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸 メチルエステル (24.00 g , 95.61 mmol , 収率 93.50%) を、灰 - 白色固体として得た。

10

【 0234 】

工程 D : 水酸化カリウム (14.08 g , 250.95 mmol , 7.00 当量) を、ジメチルスルホキシド (80 mL) 中のメチル 4 - ヨード - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸 メチルエステル (9.00 g , 35.85 mmol , 1.00 当量) の溶液に、窒素ガスの保護下、20 で添加した。反応溶液を 20 で 3 時間反応させ、その後、ジプロモエタン (53.88 g , 286.80 mmol , 8.00 当量) を、反応溶液に滴下添加した。反応溶液を 20 で 10 時間反応させた。反応が完結した後、反応溶液を水 (100 mL) 中に注ぎ入れ、酢酸エチル (450 mL) で 3 回抽出した。有機相を合わせ、水 (150 mL) で 3 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (100 ~ 200 メッシュのシリカゲル , 石油エーテル / 酢酸エチル = 30 / 1 ~ 20 / 1) で精製して、メチル 1 - (2 - プロモエチル) - 4 - ヨード - 1 H - ピロール - 2 - カルボキシレート (9.50 g , 26.54 mmol , 収率 74.03%) を、黄色オイルとして得た。

20

【 0235 】

工程 E : アンモニア水 (14.56 g , 124.55 mmol , 11.15 当量) を、エタノール (20 mL) 中のメチル 1 - (2 - プロモエチル) - 4 - ヨード - 1 H - ピロール - 2 - カルボキシレート (4.00 g , 11.17 mmol , 1.00 当量) の溶液に、窒素ガスの保護下、20 で滴下添加した。反応溶液を 20 で 1 時間攪拌した。その後、反応溶液を 78 に温めて 12 時間攪拌した。反応が完結した後、反応溶液を減圧下で濃縮し、粗生成物を水 (20 mL) で希釈し、その後、酢酸エチル (150 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水 (40 mL) で 2 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (100 ~ 200 メッシュのシリカゲル , ジクロロメタン / メタノール = 10 / 1) で精製して、7 - ヨード - 3, 4 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン (1.00 g , 3.82 mmol , 収率 34.16%) を、白色固体として得た。

30

【 0236 】

工程 F : $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (10 M , 7.25 mL , 10.00 当量) を、テトラヒドロフラン (40 mL) 中の 7 - ヨード - 3, 4 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 1 (2 H) - オン (1.90 g , 7.25 mmol , 1.00 当量) の溶液に、窒素ガスの保護下、0 で滴下添加した。反応溶液を 0 で 30 分間攪拌し、その後、20 に温めて 1 時間攪拌した。温度を最終的に 67 に上げて 12 時間攪拌した。反応が完結した後、反応溶液を 0 に冷却し、メタノール (5 mL) でクエンチし、その後、67 で 4 時間還流した。反応溶液を減圧下で濃縮して、7 - ヨード - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン (1.80 g , 粗生成物) を、黄色固体として得た。

40

【 0237 】

工程 G : トリエチルアミン (3.67 g , 36.30 mmol , 5.0 当量) 及び (Boc)₂O (3.17 g , 14.52 mmol , 2.00 当量) を、テトラヒドロフラン (20 mL) 中の 7 - ヨード - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジ

50

ン (1 . 8 0 g , 7 . 2 6 m m o l , 1 . 0 0 当量) の溶液に、窒素ガスの保護下、20 で添加した。反応溶液を20 で2時間攪拌した。反応が完結した後、反応溶液を水 (3 0 m L) 中に注ぎ入れ、酢酸エチル (1 5 0 m L) で3回抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水 (2 0 m L) で2回洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュのシリカゲル、石油エーテル / 酢酸エチル = 2 0 / 1 ~ 1 0 / 1) で精製して、*t*-ブチル7-ヨード-3,4-ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 (1 H) - ホルメート (8 0 0 . 0 0 m g , 2 . 3 0 m m o l , 収率 3 1 . 6 5 %) を、黄色オイルとして得た。

【 0 2 3 8 】

工程 H : この実施例の表題化合物を、実施例 2 2 における工程 J、K、L 及び M の順番に従って調製したが、ここで、工程 J における *t*-ブチル 2 - プロモ - 7 , 8 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [2 , 3 - d] アゼピン - 6 (5 H) - ホルメートを、*t*-ブチル 7 - ヨード - 3 , 4 - ジヒドロピロロ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 (1 H) - ホルメートに置換えた。

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , D M S O - d_6) : δ 1 . 0 1 - 1 . 1 5 (m , 9 H) ; 2 . 2 9 (s , 3 H) ; 2 . 6 4 (t , J = 5 . 4 0 H z , 2 H) ; 3 . 1 9 - 3 . 3 0 (m , 5 H) ; 3 . 8 3 (t , J = 5 . 4 6 H z , 2 H) ; 5 . 6 1 (s , 1 H) ; 6 . 4 7 (s , 1 H) ; 6 . 6 9 (d , J = 1 . 5 1 H z , 1 H) ; 6 . 9 0 (s , 1 H) ; 8 . 7 9 (t , J = 5 . 5 2 H z , 1 H) ; 9 . 5 6 (s , 1 H) ; 9 . 7 0 (s , 1 H) .

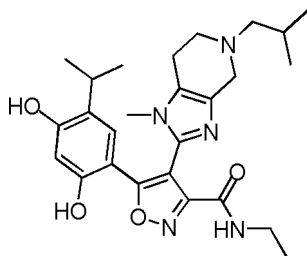
m/z : 4 2 5 . 1 [M + 1] .

【 0 2 3 9 】

実施例 2 4

5 - (2 , 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (5 - イソブチル - 1 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド

【 化 6 9 】



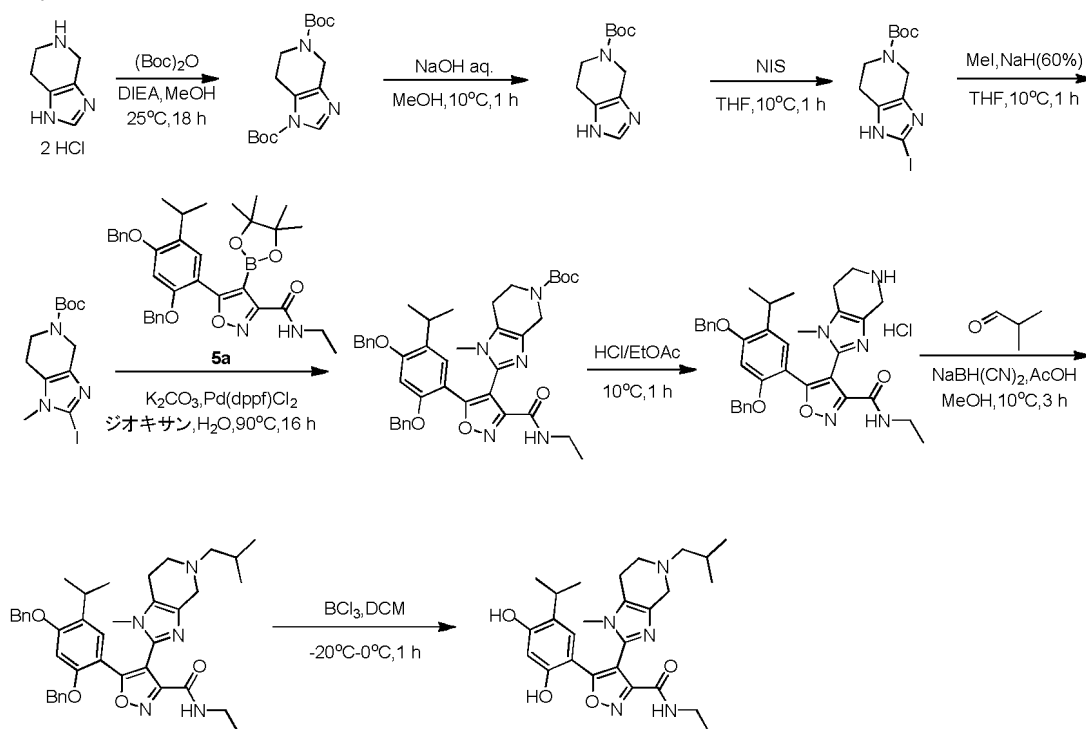
反応スキーム：

10

20

30

【化 70】



10

20

【0240】

工程 A : DIPEA (7.42 g, 57.37 mmol, 2.50 当量) 及び (Boc)₂O (12.52 g, 57.37 mmol, 2.50 当量) を、メタノール (50.00 mL) 中に溶解した 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン (4.5 g, 22.95 mmol, 1.00 当量) の溶液に、窒素ガスの保護下、25 で添加した。添加後、反応混合物 25 で 18 時間攪拌した。反応溶液を水 (20 mL) で希釈し、その後、酢酸エチル (20 mL × L) で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (PE : EA = 2 : 1) で精製して、生成物ビス - t - ブチル 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 1, 5 (4 H) - ジホルメート (5.4 g, 16.70 mmol, 収率 72.76 %) を、白色固体として得た。

30

【0241】

工程 B : 1 mol / L NaOH (20 mL) を、メタノール (40.00 mL) 中に溶解したビス - t - ブチル 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 1, 5 (4 H) - ジホルメート (5.40 g, 16.70 mmol, 1.00 当量) の溶液に、窒素ガスの保護下、25 で添加した。添加後、反応混合物を 25 で 1 時間攪拌した。反応溶液を、水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (50 mL × L) で抽出し、合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。生成物 t - ブチル 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 5 - ホルメート (3.30 g, 14.78 mmol, 収率 88.50 %) を、黄色固体として得た。

40

【0242】

工程 C : NIS (4.99 g, 22.17 mmol, 1.50 当量) を、テトラヒドロフラン (30.00 mL) 中に溶解した 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 5 - ホルメート (3.30 g, 14.78 mmol, 1.00 当量) の溶液に、窒素ガスの保護下、10 で添加した。添加後、混合溶液を 10 で 1 時間攪拌した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (15 mL) で希釈し、その後、酢酸エチル (15 mL × L) で抽出した。合わせた有機相を水 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。生成物 t - ブチル 2 - ヨード - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 5 - ホルメート (4.30 g, 12.31 mmol, 収率 83.32 %) を、黄色固体として得た。

50

【 0 2 4 3 】

工程 D：水素化ナトリウム（34.37 mg, 859.18 μmol , 2.00 当量）及びヨウ化メチル（630.00 mg, 4.44 mmol, 10.33 当量）を、テトラヒドロフラン（3.00 mL）中に溶解した t - ブチル 2 - ヨード - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 5 - ホルメート（150 mg, 429.59 mmol, 1.00 当量）の溶液に、窒素ガスの保護下、10 で添加した。添加後、反応混合物を 10 で 16 時間攪拌した。反応溶液を水（20 mL）で希釈し、その後、酢酸エチル（20 mL $\times$ L）で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。生成物 t - ブチル 2 - ヨード - 1 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 5 - ホルメート（150.00 mg, 粗生成物）を、黄色固体として得た。粗生成物は、次工程においてそのまま使用された。

MS (ESI) M/Z: 363.9 (M+1).

10

【 0 2 4 4 】

工程 E：この実施例の表題化合物を、実施例 22 における工程 J、K、L 及び M の順番に従って調製したが、ここで、工程 J における t - ブチル 2 - ブロモ - 7, 8 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [2, 3 - d] アゼピン - 6 (5 H) - ホルメートを、t - ブチル 2 - ヨード - 1 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 4 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 5 - ホルメートに置換えた。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.26 (br s, 2 H), 9.96 (s, 1 H), 9.96 - 10.03 (m, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 6.48 (s, 1 H), 3.23 - 3.26 (m, 2 H), 3.15 - 3.23 (m, 5 H), 3.00 (t, J = 6.8 Hz, 1 H), 2.60 - 2.70 (m, 2 H), 2.50 - 2.55 (m, 2 H), 2.20 - 2.35 (m, 2 H), 1.75 - 1.90 (br s, 1 H), 1.08 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 0.99 (d, J = 3.6 Hz, 6 H), 0.83 (d, J = 3.6 Hz, 6 H).

m/z: 482 [M+1].

20

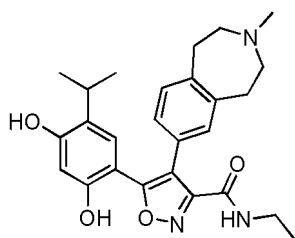
【 0 2 4 5 】

実施例 25

5 - (2, 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (3 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] アゼピン - 7 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド

30

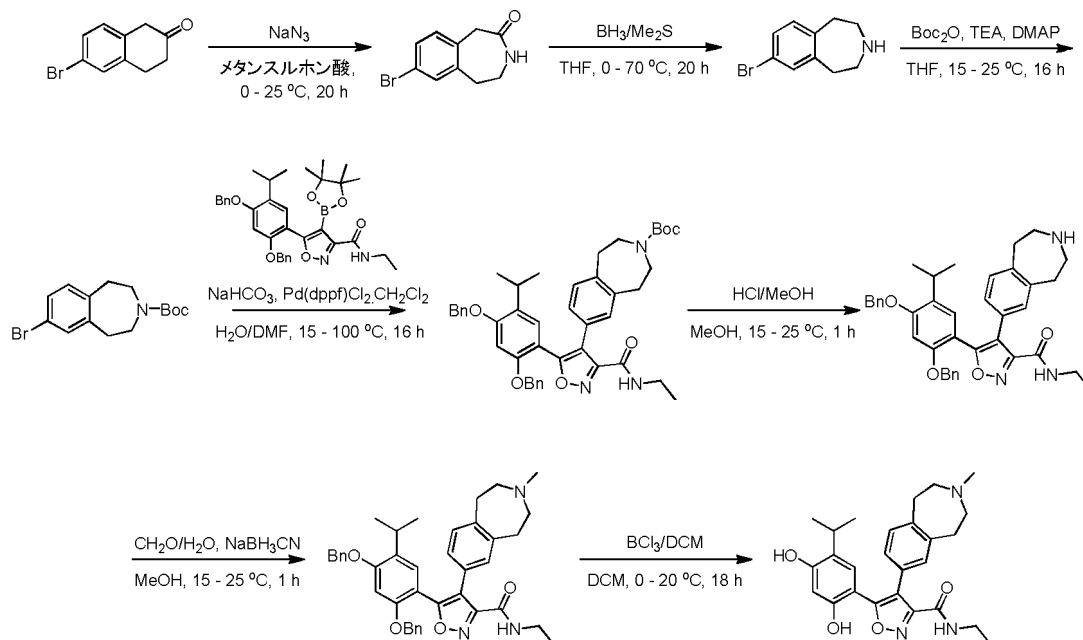
【 化 7 1 】



反応スキーム：

40

【化 7 2】



10

【 0 2 4 6】

工程 A : NaN₃ (1 . 0 6 g , 1 6 m m o l) を、メタンスルホン酸 (2 0 . 0 0 m L) 中の 6 - プロモ - 3 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 (1 H) - オン (2 . 2 5 g , 1 0 m m o l) の溶液に、バッチにおいて、0 で 0 . 5 時間かけてゆっくり添加した。反応混合物を 0 で 3 . 5 時間攪拌し、その後、反応混合物を 2 5 で更に 1 6 時間攪拌した。その後、混合物を、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (1 0 0 m L) にゆっくり滴下添加し、続いて、酢酸エチル (1 0 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (1 0 0 ~ 2 0 0 メッシュのシリカゲル , ジクロロメタン / メタノール = 5 0 / 1 ~ 2 0 / 1) で精製して、7 - プロモ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾ [d] アゼピン - 2 (3 H) - オン (8 0 0 m g , 収率 3 3 %) を、黄色固体として得た。

20

【 0 2 4 7】

工程 B : BH₃ - Me₂S (3 . 3 m L , 1 0 M) を、THF (8 . 0 0 m L) 中の 7 - プロモ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾ [d] アゼピン - 2 (3 H) - オン (8 0 0 m g , 3 . 3 m m o l) の溶液に、0 で滴下添加した。反応混合物を 0 で 1 時間攪拌し、2 5 で 3 時間攪拌し、その後、反応混合物を 7 0 で更に 1 6 時間攪拌した。その後、混合物を 0 に冷却し、MeOH (4 m L) を、反応溶液に、0 でゆっくり滴下添加し、2 5 で 0 . 5 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、粗生成物 7 - プロモ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾ [d] アゼピン (8 0 0 m g , 粗生成物) を、黄色オイルとして得た。

30

【 0 2 4 8】

工程 C : TEA (1 . 0 7 g , 1 0 . 6 m m o l) を、THF (1 6 . 0 0 m L) 中の 7 - プロモ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾ [d] アゼピン (8 0 0 m g , 3 . 5 4 m m o l) の溶液に、2 5 で添加し、続いて、Boc₂O (1 . 1 6 g , 1 0 . 6 m m o l) を添加した。反応混合物を 2 5 で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、粗生成物を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (2 0 0 ~ 3 0 0 メッシュのシリカゲル , 石油エーテル / 酢酸エチル = 3 0 / 1 ~ 1 0 / 1) で精製して、t - ブチル 7 - プロモ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] アゼピン - 3 (2 H) - ホルメート (5 0 0 m g , 収率 4 3 %) を、黄色オイルとして得た。
MS (ESI) m/z : 270 , 272 (M - 56 + 1) .

40

【 0 2 4 9】

工程 D : この実施例の表題化合物を、実施例 2 2 における工程 J、K、L 及び M の順番に

50

従って調製したが、ここで、工程 J における *t*-ブチル 2-ブロモ-7,8-ジヒドロ-4*H*-チエノ[2,3-*d*]アゼピン-6(5*H*)-ホルメートを、*t*-ブチル 7-ブロモ-4,5-ジヒドロ-1*H*-ベンゾ[*d*]アゼピン-3(2*H*)ホルメートに置換えたが、生成物は白色固体であった。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) : δ 8.82 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.04 (dd, $J = 1.6, 8.0$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.25 - 3.18 (m, 2H), 3.02 - 2.94 (m, 1H), 2.86 - 2.76 (m, 2H), 2.76 - 2.66 (m, 2H), 2.49 - 2.40 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.07 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).

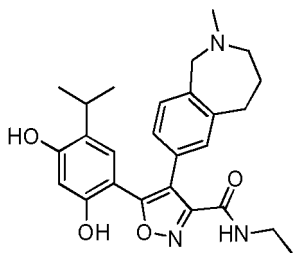
MS (ESI) m/z : 450 ($M + 1$).

【0250】

実施例 26

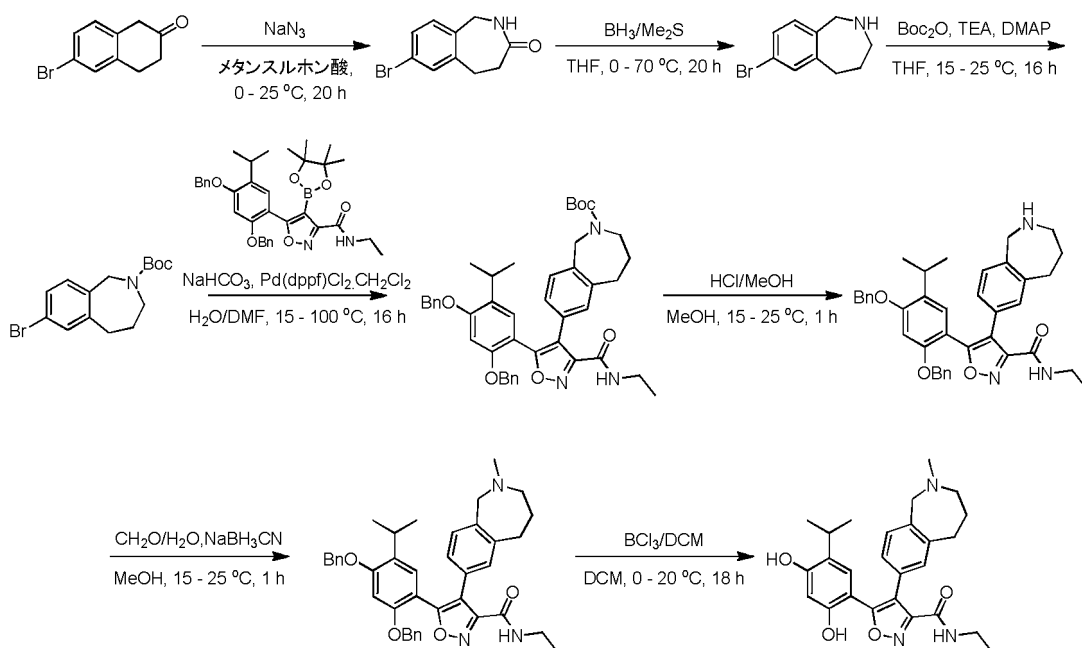
5-(2,4-ジヒドロキシル-5-イソプロピルフェニル)-*N*-エチル-4-(2-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-ベンゾ[*c*]アゼピン-7-イル)イソキサゾール-3-カルボキサミド

【化73】



反応スキーム：

【化74】



【0251】

工程 A : NaN_3 (1.06 g, 16 mmol) を、メタンスルホン酸 (20.00 mL) 中の 6-ブロモ-3,4-ジヒドロナフタレン-2(1*H*)-オン (2.25 g, 10 mmol) の溶液に、0 で 0.5 時間かけてゆっくりバッチで添加した。反応混合物を 0 で 3.5 時間攪拌し、その後、反応混合物を 25 で更に 16 時間攪拌した。その後

、混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液 (100 mL) にゆっくり滴下添加し、続いて、酢酸エチル (100 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (100 ~ 200 メッシュのシリカゲル, ジクロロメタン/メタノール = 50/1 ~ 20/1) で精製して、7 - プロモ - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [c] アゼピン - 3 (2H) - オン (400 mg, 収率 17%) を、黄色固体として得た。

【0252】

工程 B: $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (1.7 mL, 10 M) を、THF (4.00 mL) 中の 7 - プロモ - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [c] アゼピン - 3 (2H) - オン (400 mg, 1.7 mmol) の溶液に、0 で滴下添加した。反応混合物を 0 で 1 時間攪拌し、25 で 3 時間攪拌し、その後、反応混合物を 70 で更に 16 時間攪拌した。その後、混合物を 0 に冷却し、MeOH (2 mL) を、反応溶液に、0 でゆっくり滴下添加し、続いて、25 で 0.5 時間攪拌した。反応混合物を真空中で層縮して、粗生成物 7 - プロモ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [c] アゼピン (400 mg, 粗生成物) を、黄色オイルとして得た。

10

【0253】

工程 C: TEA (537 mg, 5.3 mmol) を、THF (8.00 mL) 中の 7 - プロモ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [c] アゼピン (400 mg, 1.7 mmol) の溶液に、25 で添加し、続いて、 Boc_2O (579 mg, 5.3 mmol) を添加した。反応混合物を 25 で 16 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、粗生成物を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (200 ~ 300 メッシュのシリカゲル, 石油エーテル/酢酸エチル = 30/1 ~ 10/1) で精製して、t - ブチル 7 - プロモ - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [c] アゼピン - 2 (3H) - ホルメート (210 mg, 収率 36%) を、黄色オイルとして得た。

20

MS (ESI) m/z: 270, 272 (M - 56 + 1) .

【0254】

工程 D: この実施例の表題化合物を、実施例 22 における工程 J、K、L 及び M の順番に従って調製したが、ここで、工程 J における t - ブチル 2 - プロモ - 7, 8 - ジヒドロ - 4H - チエノ [2, 3 - d] アゼピン - 6 (5H) - ホルメートを、t - ブチル 7 - プロモ - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ベンゾ [c] アゼピン - 2 (3H) - ホルメートに置換えた。

30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ 8.83 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.08 - 7.00 (m, 2H), 6.97 - 6.97 (m, 1H), 6.80 - 6.75 (m, 1H), 6.44 - 6.42 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.26 - 3.16 (m, 2H), 3.02 - 2.95 (m, 1H), 2.93 - 2.87 (m, 1.4H), 2.85 - 2.80 (m, 0.7H), 2.77 - 2.68 (m, 2H), 2.68 - 2.66 (m, 0.5H), 2.26 - 2.16 (m, 3H), 1.65 - 1.55 (m, 1.4H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.96 - 0.92 (m, 6H) .

MS (ESI) m/z: 450 (M + 1) .

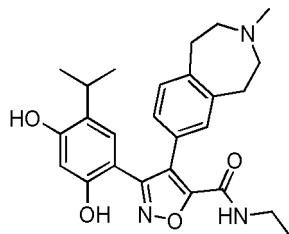
40

【0255】

実施例 27

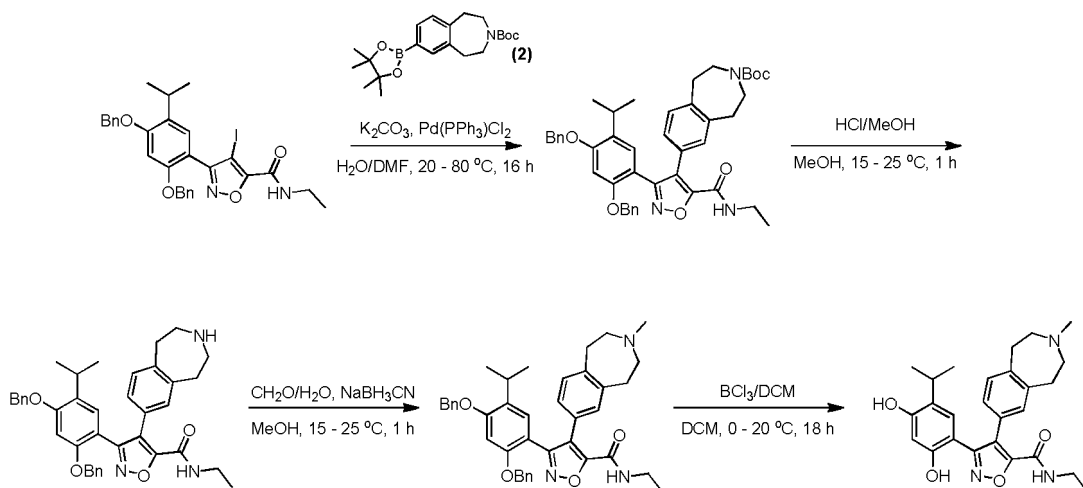
3 - (2, 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (3 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [d] アゼピン - 7 - イル) イソキサゾール - 5 - カルボキサミド

【化 7 5】



反応スキーム：

【化 7 6】



【 0 2 5 6】

工程 A：t - ブチル 7 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - ベンズアゼピン - 3 - ホルメート (2 8 2 m g , 7 5 4 μ m o l , 1 . 5 当量)、水 (1 . 5 m L) 及び炭酸カリウム (3 4 8 m g , 2 . 5 m m o l , 5 . 0 当量) を、DMF (7 . 5 m L) 中の 3 - (2 , 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - N - エチル - 4 - ヨード - イソキサゾール - 5 - カルボキサミド (3 0 0 m g , 5 0 3 μ m o l , 1 . 0 0 当量) の溶液に、窒素ガスの保護下、15 - 25 で添加し、続いて、Pd (P P h ₃) ₂ C l ₂ (7 1 m g , 1 0 1 μ m o l , 0 . 2 当量) を添加した。混合物を 80 で 2 時間攪拌した。反応混合物を 15 - 25 に冷却し、水 (3 0 m L) 中に注ぎ入れ、続いて、E A (3 0 m L × L) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し、ろ過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (P E : E A = 1 0 : 1 ~ 3 : 1) で精製して、t - ブチル - 7 (3 - (2 , 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - 5 - (エチルカルバモイル) イソキサゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 - ベンズアゼピン - 3 - ホルメート (2 0 0 m g , 1 7 9 μ m o l , 収率 3 6 %) を、黄色オイルとして得た。

(E S I) M / Z : 7 1 6 (M + 1) , 6 6 0 (M - 5 6 + 1) .

【 0 2 5 7】

工程 B：H C l / M e O H (4 M , 2 . 0 0 m L) を、M e O H (2 . 0 0 m L) 中の t - ブチル - 7 (3 - (2 , 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - 5 - エチルカルバモイル) イソキサゾール - 4 - イル) - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 3 - ベンズアゼピン - 3 - ホルメート (2 0 0 m g , 2 7 9 μ m o l , 1 . 0 当量) の溶液に、25 で添加した。混合物を 25 で 1 時間攪拌した。混合物を 40 で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を D C M (1 0 m L) 中に溶解し、溶液に N a H C O ₃ (1 g) を添加して 1 時間攪拌した。混合物をろ過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を調製用 T L C (D C M : M e O H = 1 0 : 1) で精製して、生成物 3 - (2 , 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒ

ドロ - 1 H - 3 - ベンズアゼピン - 7 - イル) イソキサゾール - 5 - カルボキサミド (100 mg , 162 μ mol , 収率 58%) を、黄色オイルとして得た。

MS (ESI) m/z : 616 (M + 1) .

【0258】

工程 C : ホルムアルデヒド (211 mg , 162 μ mol , 1.0 当量 , 40% の含有量) の水溶液及び AcOH (10 mg , 16 μ mol , 1.0 当量) を、MeOH (5 mL) 中の 3 - (2 , 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンズアゼピン - 7 - イル) イソキサゾール - 5 - カルボキサミド (100 mg , 162 μ mol , 1.0 当量) の溶液に、添加した。混合物を 25 で 10 分間攪拌し、その後、NaBH₃CN (31 mg , 487 μ mol , 3.0 当量) を添加した。反応を更に 25 で 50 分間攪拌し、混合物を濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を調製用 TLC (DCM : MeOH = 10 : 1) で精製して、生成物 3 - (2 , 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (3 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] アゼピン - 7 - イル) イソキサゾール - 5 - カルボキサミド (80 mg , 127 μ mol , 収率 78%) を、無色オイルとして得た。

MS (ESI) m/z : 630 (M + 1) .

【0259】

工程 D : DCM 中の BCl₃ の溶液 (1 M , 952 μ L , 10.0 当量) を、DCM (5 mL) 中の 3 - (2 , 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (3 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] アゼピン - 7 - イル) イソキサゾール - 5 - カルボキサミド (60 mg , 95 μ mol , 1.0 当量) の溶液に、0 で添加した、0 で 2 時間攪拌した後、温度を 15 - 25 に上げて 1 時間攪拌した。反応混合物を 0 に冷却し、MeOH (2 mL) を添加し、続いて、0 で 0.5 時間及び 15 - 25 で更に 0.5 時間攪拌した。混合物を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を調製用 HPLC (0.225% FA - ACN ; Phenomenex Synergi Max - RP 250 $\times$ 80 10 μ m) で精製して、3 - (2 , 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (3 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] アゼピン - 7 - イル) イソキサゾール - 5 - カルボキサミド (20 mg , 41 μ mol , 収率 43%) を得た。

¹H NMR (400 MHz , DMSO) : δ 10.84 (br s , 1 H) , 9.59 (s , 1 H) , 9.27 (s , 1 H) , 8.91 - 8.89 (m , 1 H) , 7.14 - 7.10 (m , 2 H) , 7.03 (d , J = 7.2 Hz , 1 H) , 6.79 (s , 2 H) , 6.37 (s , 1 H) , 3.71 (s , 2 H) , 3.25 - 3.16 (m , 5 H) , 3.04 - 2.80 (m , 5 H) , 2.78 (s , 3 H) , 1.08 (t , J = 6.8 Hz , 3 H) , 1.01 (d , J = 6.8 Hz , 6 H) .

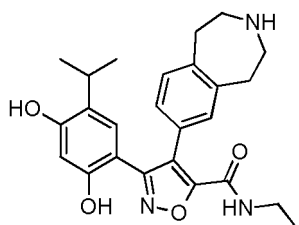
MS (ESI) m/z : 450 (M + 1) .

【0260】

実施例 28

3 - (2 , 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンズアゼピン - 7 - イル) イソキサゾール - 5 - カルボキサミド

【化 77】



10

20

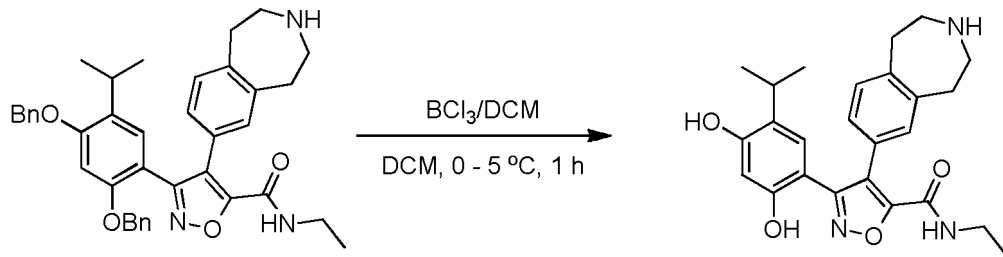
30

40

50

反応スキーム：

【化 7 8】



10

【0261】

工程 A：DCM 中の BCl_3 の溶液（1 M，2.1 mL，10.0 当量）を、DCM（10 mL）中の 3-（2，4-ジベンジルオキシ-5-イソプロピルフェニル）-N-エチル-4-（2，3，4，5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル）イソキサゾール-5-カルボキサミド（130 mg，211 μmol ，1.0 当量）の溶液に、0 で添加した。0 で 2 時間攪拌した後、温度を 15 - 25 に上げて 1 時間攪拌した。反応混合物を 0 に冷却し、MeOH（4 mL）を添加して 0 で 0.5 時間及び 15 - 25 で更に 0.5 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を調製用 HPLC（0.225 % FA - ACN；Phenomenex Synergi Max-RP 250 $\times$ 80 10 μm ）で精製して、3-（2，4-ジヒドロキシル-5-イソプロピルフェニル）-N-エチル-4-（2，3，4，5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾ[d]アゼピン-7-イル）イソキサゾール-5-カルボキサミド（54 mg，113 μmol ，収率 54 %）を得た。

20

$^1\text{H NMR}$ （400 MHz，DMSO）： δ 9.58（s，1H），9.29（br s，2H），9.26（s，1H），8.90（t， $J = 5.6 \text{ Hz}$ ，1H），7.12 - 7.10（m，2H），7.03（d， $J = 7.6 \text{ Hz}$ ，1H），6.76（s，1H），6.38（s，1H），3.26 - 3.21（m，2H），3.12 - 3.00（m，9H），1.09（t， $J = 7.2 \text{ Hz}$ ，3H），1.00（d， $J = 6.8 \text{ Hz}$ ，6H）。

MS（ESI） m/z ：436（ $M + 1$ ）。

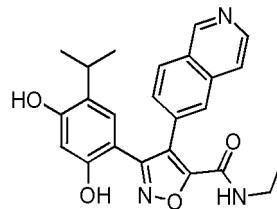
30

【0262】

実施例 29

3-（2，4-ジヒドロキシル-5-イソプロピルフェニル）-N-エチル-4-（イソキノリン-6-イル）イソキサゾール-5-カルボキサミド

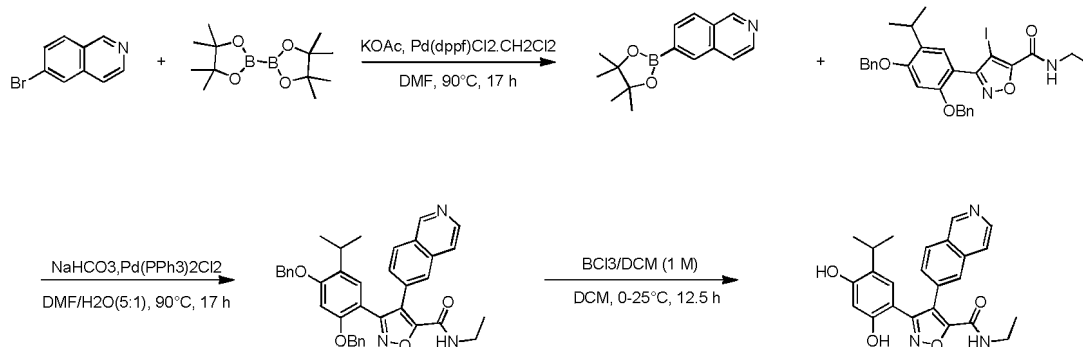
【化 7 9】



40

反応スキーム：

【化 80】



10

【0263】

工程 A：ビス（ピナコラト）ジボロン（366 mg，1.4 mmol）及び KOAc（354 mg，3.6 mmol）を、ジオキサン（150 mL）中の 6 - プロモイソキノリン（250 mg，1.2 mmol）の溶液に、窒素ガスの保護下、25 で添加し、続いて、触媒 Pd（dppf）Cl₂・CH₂Cl₂（294 mg，360 μmol）を添加した。混合物を 25 で 10 分間攪拌し、その後、90 に加熱して 17 時間攪拌した。混合物を 25 に冷却し、減圧下で濃縮して、6 - （4，4，5，5 - テトラメチル - 1，3，2 - ジオキサボロラン - 2 - イル）イソキノリン（300 mg，粗生成物）を、黒色固体として得たが、それは次工程においてそのまま使用された。

20

MS（ESI）M/Z：274（M+1）。

【0264】

工程 B：K₂CO₃（231 mg，1.7 mmol）、H₂O（5.0 mL）及び Pd（PPh₃）₂Cl₂（71 mg，101 μmol）を、DMF（20 mL）中の 6 - （4，4，5，5 - テトラメチル - 1，3，2 - ジオキサボロラン - 2 - イル）イソキノリン（128 mg，503 μmol）及び 3 - （2，4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピルフェニル） - N - エチル - 4 - ヨード - イソキサゾール - 5 - カルボキサミド（200 mg，335 μmol）の混合溶液に、窒素ガスの保護下、25 で添加した。混合物を 25 で 10 分間攪拌し、その後、90 に加熱して 17 時間攪拌した。混合物を 25 に冷却し、水（50 mL）中に注ぎ入れ、EA（100 mL×L）で抽出した。合わせた有機層を乾燥し、ろ過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（PE：EA = 5：1～2：1）で精製して、3 - （2，4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピルフェニル） - N - エチル - 4 - （イソキノリン - 6 - イル）イソキサゾール - 5 - カルボキサミド（180 mg，収率 90%）を、茶色固体として得た。

30

【0265】

工程 C：DCM 中の BCl₃ の溶液（1 M，3.1 mL，10.0 当量）を、DCM（10 mL）中の 3 - （2，4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピルフェニル） - N - エチル - 4 - （イソキノリン - 6 - イル）イソキサゾール - 5 - カルボキサミド（180 mg，301 μmol，1.0 当量）の溶液に、0 で添加した。0 で 2 時間攪拌した後、温度を 15 - 25 に上げて 12 時間攪拌した。反応混合物を 0 に冷却し、MeOH（6 mL）を添加し、続いて、0 で 0.5 時間及び 15 - 25 で更に 0.5 時間攪拌した。混合物を濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を調製用 TLC（PE：EA = 1：1）で精製して、3 - （2，4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピルフェニル） - N - エチル - 4 - （イソキノリン - 6 - イル）イソキサゾール - 5 - カルボキサミド（15 mg，32 μmol，収率 10%）を得た。

40

¹H NMR（400 MHz，DMSO - d₆）ppm：0.83（d，J = 6.90 Hz，10H）；2.95 - 3.06（m，1H）；3.36（q，J = 7.28 Hz，2H）；6.27（s，1H）；6.79（s，1H）；7.58 - 7.64（m，1H）；7.74（d，J = 5.77 Hz，1H）；7.87（s，1H）；8.07（d，J = 8.53 Hz，1H）；8.41（d，J = 5.90 Hz，1H）；9.23（s，1H

50

).

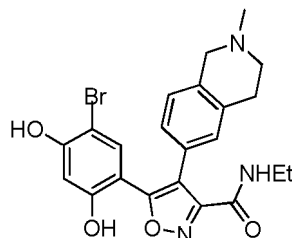
MS (ESI) m/z : 418 ($M+1$).

【0266】

実施例30

5-(2,4-ジヒドロキシル-5-ブロモ-フェニル)-N-エチル-4-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)イソキサゾール-3-カルボキサミド

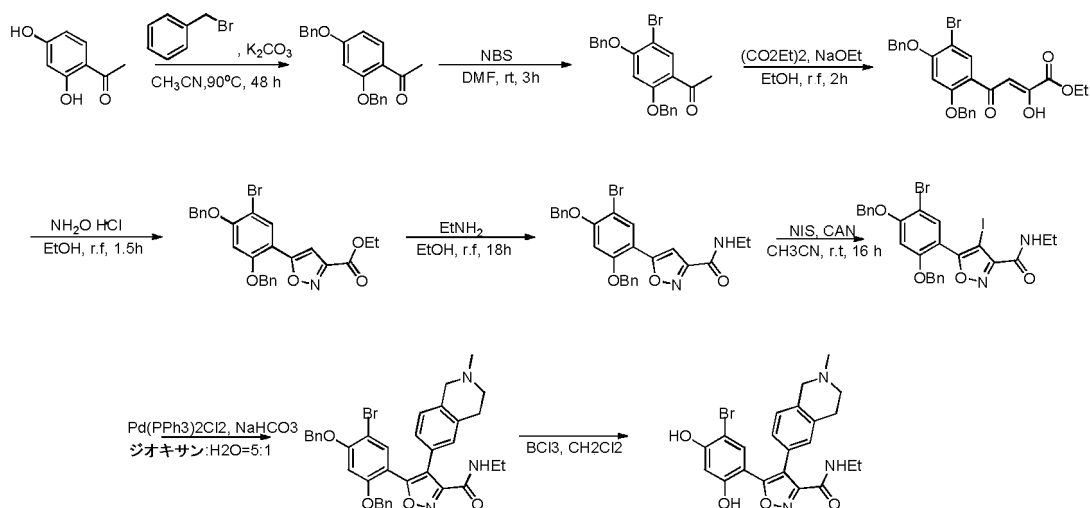
【化81】



10

反応スキーム:

【化82】



20

30

【0267】

工程A:炭酸カリウム(100g,723mmol,2.2当量)を、CH₃CN(500mL)中の1-(2,4-ジベンジルオキシフェニル)エタノン(50.00g,329mmol,1.00当量)及び臭化ベンジル(124g,723mmol,2.2当量)の混合物に、窒素ガスの保護下、20℃で添加した。混合物を80℃で18時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、その後、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を石油エーテル中で30分間叩き潰した。固体をろ過により収集し、乾燥して、1-(2,4-ジベンジルオキシフェニル)エタノン(105g,316mmol,収率96%)を、白色固体として得た。

(MS:($M+1$)=333.0)。

【0268】

工程B:NBS(27g,150mmol,1.0当量)を、DMF(150mL)中の1-(2,4-ジベンジルオキシフェニル)エタノン(50.00g,150mmol,1.00当量)の混合物に、窒素ガスの保護下、0℃で添加した。混合物を25℃で3時間攪拌した。反応溶液を水(200mL)中に注ぎ入れ、固体をろ過により収集し、乾燥して、1-(2,4-ジベンジルオキシ-5-ブロモ-フェニル)エタノン(61g,148mmol,収率98%)を、白色固体として得た。

(MS:($M+1$)=411.1,413.1)。

【0269】

40

50

工程C：金属ナトリウム（10.2 g，445 mmol，3.0当量）を、エタノール（400 mL）に、窒素ガスの保護下、20 でバッチで添加して1時間攪拌した。続いて、1-（2，4-ジベンジルオキシ-5-ブロモ-フェニル）エタノン（61.0 g，148 mmol，1.0当量）を、バッチで添加し、続いて、シュウ酸ジメチル（32.5 g，222 mmol，1.5当量）を添加した。80 で2時間攪拌した後、反応混合物を65 に冷却し、氷酢酸（30 mL）を添加し、反応溶液を、冷却するために攪拌しながら氷水（800 mL）中に注ぎ入れた。固体をろ過により収集し、氷水（500 mL）で1回洗浄し、真空中で乾燥して、生成物エチル2-ヒドロキシル-4-（5-ブロモ-2，4-ジメトキシ-フェニル）-4-オキソ-ブチレート（32 g，63 mmol，収率42%）を、黄色固体として得た。

10

【0270】

工程D：NH₂OH・HCl（5.2 g，75 mmol，1.2当量）を、EtOH（320 mL）中のエチル2-ヒドロキシル-4-（5-ブロモ-2，4-ジメトキシ-フェニル）-4-オキソ-ブチレート（32 g，63 mmol，1.00当量）の溶液に、窒素ガスの保護下、室温で添加した。混合物を80 に加熱し、3時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、固体をろ過により収集し、水（150 mL×2）及びエタノール（150 mL×2）で洗浄し、真空中で乾燥して、エチル5-（5-ブロモ-2，4-ジメトキシ-フェニル）-イソキサゾール-3-カルボキシレート（23 g，45 mmol，収率72%）を、黄色固体として得た。

（MS：（M+1）= 508.1，510.2）。

20

【0271】

工程E：エチルアミン（17 g，384 mmol，8.5当量）を、EtOH（200 mL）中のエチル5-（5-ブロモ-2，4-ジメトキシ-フェニル）-イソキサゾール-3-カルボキシレート（23 g，45 mmol，1.00当量）の溶液に、室温で添加した。反応混合物を80 で12時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、その後、固体を沈殿させた。固体をろ過により収集し、エタノール（50 mL×2）で洗浄し、真空中で乾燥して、生成物N-エチル-5-（5-ブロモ-2，4-ジメトキシフェニル）イソキサゾール-3-カルボキサミド（13 g，26 mmol，収率58%）を、黄色固体として得た。

【0272】

30

工程F：CAN（432 mg，788 μmol，0.1当量）及びNIS（1.3 g，2.9 mmol，1.5当量）を、MeCN（20 mL）中の5-（2，4-ジベンジルオキシ-5-ブロモ-フェニル）-N-エチル-イソキサゾール-3-カルボキサミド（2.0 g，3.9 mmol，1.0当量）の溶液に、N₂の保護下、室温で添加した。混合物を50 に加熱し、12時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、飽和Na₂S₂O₃水溶液（40 mL）中に注ぎ入れ、水相をEA（20 mL×3）で抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水（50 mL×）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して乾燥した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（PE/EA=3/1）で精製して、5-（2，4-ジベンジルオキシ-5-ブロモ-フェニル）-N-エチル-4-ヨード-イソキサゾール-3-カルボキサミド（2.4 g，3.8 mmol，収率98%）を、茶色オイルとして得た。

40

MS： [M+1] = 633.0，635.0）。

【0273】

工程G：NaHCO₃（1.3 g，15.5 mmol）、H₂O（2.5 mL）及びPd（PPh₃）₂Cl₂（407 mg，580 μmol）を、DMF（25.0 mL）中の2-メチル-6-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）-1，2，3，4-テトラヒドロイソキノリン（1.8 g，4 mmol）及び5-（2，4-ジベンジルオキシ-5-ブロモ-フェニル）-N-エチル-4-ヨード-イソキサゾール-3-カルボキサミド（2.5 g，3.9 mmol）の混合溶液に、窒素ガスの保護下、25 で添加した。混合物を25 で10分間攪拌し、その後、80 に加

50

熱して12時間攪拌した。混合物を25℃に冷却し、水(50 mL)中に注ぎ入れ、水相をEA(30 mL × 2)で抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水(50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(200~300メッシュのシリカゲル, DCM/MeOH = 100:1~20:1)で精製して、5-(2,4-ジベンジルオキシ-5-ブromo-フェニル)-N-エチル-4-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)イソキサゾール-3-カルボキサミド(2.0 g, 収率60%)を、黄色固体として得た。

【0274】

工程H: BCl₃/DCM(1.3 mL, 1.0 mol/L)を、ジクロロメタン(20.00 mL)中の5-(2,4-ジベンジルオキシ-5-ブromo-フェニル)-N-エチル-4-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)イソキサゾール-3-カルボキサミド(300 mg, 345 μmol)の混合溶液に、窒素ガスの保護下、0℃で滴下添加した。混合物を0℃で1時間攪拌した。混合物に、メタノール(3 mL)を滴下添加し、減圧下で濃縮した。残渣を調製用HPLC(ギ酸, カラム: Phenomenex Synergi Max-RP 250 × 80 10 μm, 条件: 0.225% FA-ACN)で精製して、5-(2,4-ジヒドロキシル-5-ブromo-フェニル)-N-エチル-4-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)イソキサゾール-3-カルボキサミド(96 mg, 収率59%)を得た。

¹H NMR(DMSO-d₆, 300 MHz) δ: ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10.81(s, 1H), 10.73(br. s., 1H), 10.29(s, 1H), 8.94(t, J = 5.65 Hz, 1H), 7.29(s, 1H), 7.06-7.19(m, 3H), 6.70(s, 1H), 4.38-4.50(m, 1H), 4.25(dd, J = 15.43, 8.16 Hz, 1H), 3.59(br. s., 1H), 3.19-3.32(m, 3H), 3.07-3.19(m, 1H), 2.83-2.97(m, 4H), 1.09(t, J = 7.15 Hz, 3H).

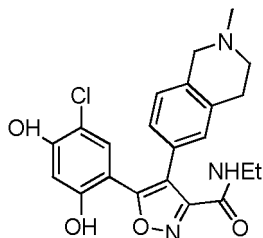
MS(ESI)M/Z: 472, 474(M+1).

【0275】

実施例31

5-(2,4-ジヒドロキシル-5-クロロ-フェニル)-N-エチル-4-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)イソキサゾール-3-カルボキサミド

【化83】



反応スキーム:

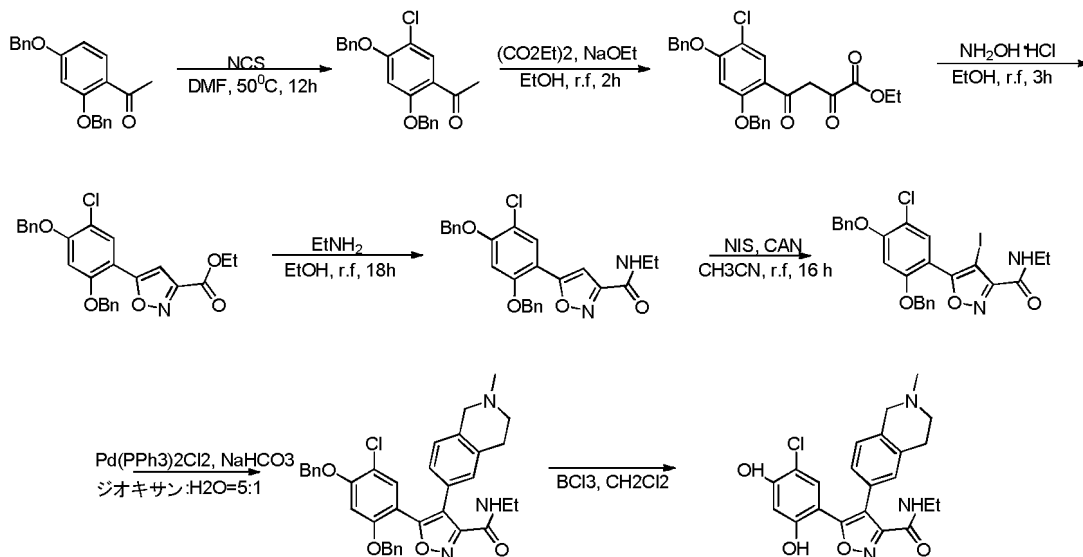
10

20

30

40

【化 8 4】



10

【 0 2 7 6 】

工程 A：この実施例の表題化合物を、実施例 30 における工程 B、C、D、E、F、G 及び H の順番に従って調製したが、ここで、工程 B における NBS を、NCS に置換え、そして、生成物は白色固体であった。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10.72 (br. s., 1H), 10.23 (br. s., 1H), 8.95 (t, J = 5.65 Hz, 1H), 7.05 - 7.18 (m, 4H), 6.67 (br. s., 1H), 4.45 (d, J = 14.31 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 15.43, 8.41 Hz, 1H), 3.60 (br. s., 1H), 3.18 - 3.34 (m, 3H), 3.10 (br. s., 1H), 2.89 (br. s., 4H), 1.09 (t, J = 7.15 Hz, 3H).

MS: $[M + 1] = 428$.

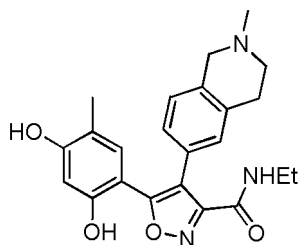
【 0 2 7 7 】

実施例 32

5-(2,4-ジヒドロキシル-5-メチルフェニル)-N-エチル-4-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)イソキサゾール-3-カルボキサミド

30

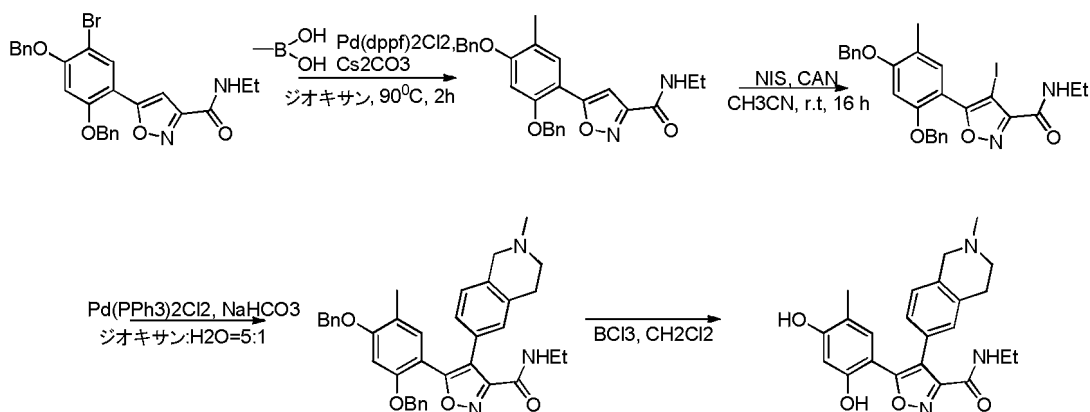
【化 8 5】



40

反応スキーム：

【化 8 6】



10

【 0 2 7 8】

工程 A : Cs_2CO_3 (1.3 g, 4 mmol) 及び $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (288 mg, 400 μmol) を、ジオキサン (10.0 mL) 中の N - エチル - 5 - (5 - ブロモ - 2, 4 - ジメトキシフェニル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (1.0 g, 2.0 μmol) 及びメチルボロン酸 (177 mg, 3.0 mmol) の混合溶液に、窒素ガスの保護下、25 で添加した。混合物を 25 で 10 分間攪拌し、その後、90 に加熱して 2 時間攪拌した。混合物を 25 に冷却し、水 (10 mL) 中に注ぎ入れ、水相を EA (5 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (200 ~ 300 メッシュのシリカゲル, 石油エーテル / 酢酸エチル = 3 / 1) で精製して、5 - (5 - メチル - 2, 4 - ジベンジルオキシフェニル) - N - エチル - イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (740 mg, 収率 85%) を、黄色固体として得た。

20

MS (ESI) M / Z : 443 (M + 1) .

【 0 2 7 9】

工程 B : CAN (92 mg, 167 μmol , 0.1 当量) 及び NIS (488 mg, 2.2 mmol, 1.3 当量) を、MeCN (30 mL) 中の 5 - (5 - メチル - 2, 4 - ジベンジルオキシフェニル) - N - エチル - イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (740 mg, 1.7 mmol, 1.0 当量) の溶液に、 N_2 の保護下、室温で添加した。混合物を 80 に加熱して 12 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、水 (30 mL) 中に注ぎ入れ、水相を EA (20 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水 (50 mL $\times$ 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して乾燥した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE / EA = 3 / 1) で精製して、5 - (5 - メチル - 2, 4 - ジベンジルオキシフェニル) - N - エチル - 4 - ヨード - イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (450 mg, 792 μmol , 収率 47.0%) を、黄色オイルとして得た。

30

【 0 2 8 0】

工程 C : NaHCO_3 (228 mg, 2.7 mmol)、 H_2O (1.0 mL) 及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (71 mg, 102 μmol) を、ジオキサン (5.0 mL) 中の 2 - メチル - 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン (309 mg, 679 μmol) 及び 5 - (5 - メチル - 2, 4 - ジベンジルオキシフェニル) - N - エチル - 4 - ヨード - イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (450 mg, 721 μmol) の混合溶液に、窒素ガスの保護下、25 で添加した。混合物を 25 で 10 分間攪拌し、その後、80 に加熱して 12 時間攪拌した。混合物を 25 に冷却し、水 (50 mL) 中に注ぎ入れ、水相を EA (40 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (200 ~ 300 メッシュのシリカゲル, 石油エーテル / 酢酸エチル =

40

50

50 / 1, 3 / 1) で精製して、5 - (5 - メチル - 2, 4 - ジベンジルオキシフェニル) - N - エチル - 4 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (280 mg, 収率 70%) を、黄色オイルとして得た。

MS (ESI) M / Z : 588 (M + 1) .

【0281】

工程 D : BCl₃ / DCM (1.8 mL, 1.0 mol / L) を、ジクロロメタン (10.00 mL) 中の 5 - (5 - メチル - 2, 4 - ジベンジルオキシフェニル) - N - エチル - 4 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (280 mg, 476 μmol) の混合溶液に、窒素ガスの保護下、0 で滴下添加した。混合物を 0 で 1 時間攪拌した。混合物にメタノール (4 mL) を滴下添加し、減圧下で濃縮した。残渣を調製用 HPLC (ギ酸, カラム : Phenomenex Synergi Max - RP 250 × 80 10 μm, 条件 : 0.225 % FA - ACN) で精製して、5 - (5 - メチル - 2, 4 - ジヒドロキシフェニル) - N - エチル - 4 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (57 mg, 収率 29%) を得た。

¹H NMR (DMSO - d₆, 400 MHz) δ : ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ = 8.90 (t, J = 5.52 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.01 - 7.10 (m, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.23 (quin, J = 6.78 Hz, 2H), 2.67 - 2.75 (m, 2H), 2.57 - 2.63 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.09 (t, J = 7.15 Hz, 3H) .

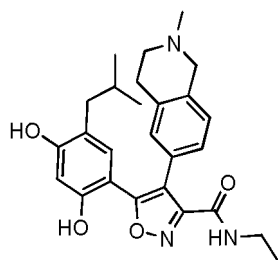
MS (ESI) M / Z : 408 (M + 1) .

【0282】

実施例 33

5 - (5 - イソブチル - 2, 4 - ジヒドロキシ - フェニル) - N - エチル - 4 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド

【化 87】



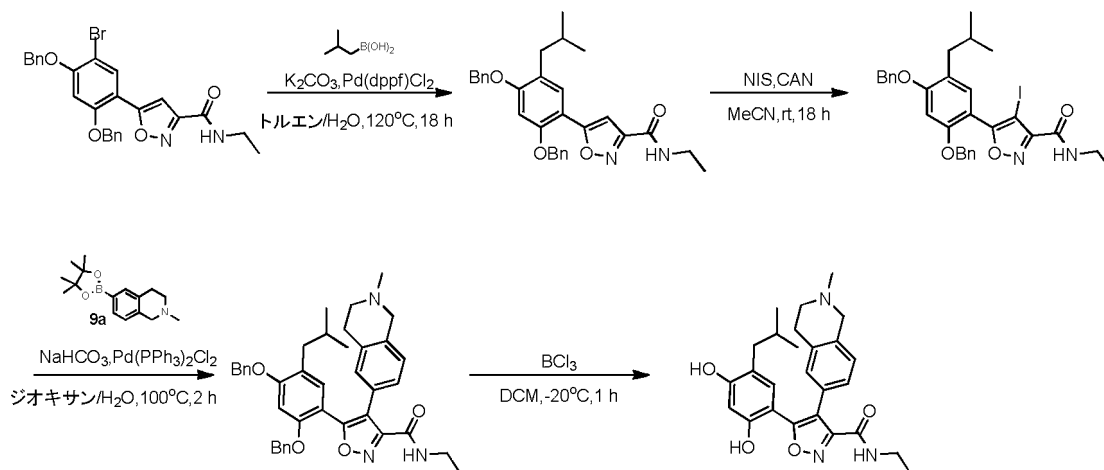
反応スキーム :

10

20

30

【化 8 8】



10

【 0 2 8 3】

工程 A : Na_2CO_3 (8 3 5 . 6 0 m g , 7 . 8 8 m m o l , 2 当量)、 H_2O (2 . 0 m L) 及び $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (5 7 6 . 8 6 m g , 7 8 8 . 0 0 m m o l , 0 . 2 当量) を、トルエン (5 0 m L) 中の 5 - (2 , 4 - ジベンジルオキシ - 5 - プロモ - フェニル) - N - エチル - イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (2 . 0 0 g , 3 . 9 4 m m o l , 1 当量) 及びイソブチルボロン酸 (8 0 3 . 6 7 m g , 7 . 8 8 m m o l , 2 当量) の混合溶液に、窒素ガスの保護下、25 で添加した。混合物を 120 に加熱して 18 時間攪拌した。混合物を珪藻土を通してろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 6 / 1) で精製して、5 - (2 , 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソブチル - フェニル) - N - エチル - イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (5 0 0 . 0 0 m g , 収率 2 6 . 1 9 %) を、白色固体として得た。

20

【 0 2 8 4】

工程 B : CAN (5 4 . 6 7 m g , 1 0 3 . 0 0 μmol , 0 . 1 0 当量) 及び NIS (4 6 3 . 4 6 m g , 2 . 0 6 m m o l , 2 . 0 0 当量) を、 MeCN (5 0 m L) 中の 5 - (2 , 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソブチル - フェニル) - N - エチル - イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (5 0 0 . 0 0 m g , 1 . 0 3 m m o l , 1 . 0 当量) の溶液に、 N_2 の保護下、室温で添加した。混合物を 10 に加熱して 18 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、 Na_2SO_3 水溶液 (4 0 m L) 中に注ぎ入れ、水相を EA (3 0 m L $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して乾燥した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 3 / 1) で精製して、5 - (2 , 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソブチル - フェニル) - N - エチル - 4 - ヨード - イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (4 0 0 . 0 0 m g , 6 5 5 . 2 2 μmol , 収率 6 3 . 6 1 %) を、白色固体として得た。

30

【 0 2 8 5】

工程 C : NaHCO_3 (1 6 5 . 1 4 m g , 7 . 8 8 m m o l , 2 当量)、 H_2O (0 . 5 m L) 及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (4 5 . 9 9 m g , 6 5 . 5 2 μmol , 0 . 1 0 当量) を、ジオキサン (2 . 5 0 m L) 中の 5 - (2 , 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソブチル - フェニル) - N - エチル - 4 - ヨード - イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (4 0 0 m g , 6 5 5 . 2 2 m m o l , 1 当量) 及び 2 - メチル - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン (2 6 8 . 4 9 m g , 9 8 2 . 8 3 μmol , 1 . 5 当量) の混合溶液に、窒素ガスの保護下、25 で添加した。混合物を 90 に加熱して 3 時間攪拌した。混合物を珪藻土を通してろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール = 6 / 1) で精製して、5 - (5 - イソブチル - 2 , 4 - ジベンジルオキシ - フェニル) - N - エチル - 4 - (2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (3 0 0 .

40

50

0.0 mg, 粗生成物) を、黄色固体として得た。

【0286】

工程 D: BCl₃ / DCM (1 mL, 1.0 mol/L) を、ジクロロメタン (10.0 mL) 中の 5-(5-イソブチル-2,4-ジベンジルオキシ-フェニル)-N-エチル-4-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)イソキサゾール-3-カルボキサミド (150.00 mg, 238.17 μmol) の混合溶液に、窒素ガスの保護下、-20℃ で滴下添加した。混合物を -20℃ で 1 時間攪拌した。混合物にメタノール (2 mL) を滴下添加し、減圧下で濃縮した。残渣を調製用 HPLC (ギ酸, カラム: Phenomenex Synergi Max-RP 250 × 80 10 μm, 条件: 0.225% FA-ACN) で精製して、5-(5-イソブチル-2,4-ジヒドロキシル-フェニル)-N-エチル-4-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)イソキサゾール-3-カルボキサミド (28.20 mg, 収率 26.34%) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.87 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.20 - 3.25 (m, 2H), 2.68 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.53 - 2.60 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.18 - 2.35 (m, 2H), 1.68 (dd, J = 6.8 Hz, 2H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.72 (d, J = 6.8 Hz, 6H) .

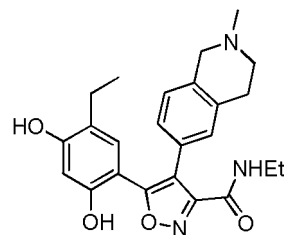
MS (ESI) M/Z: 450.3 (M+1)

【0287】

実施例 34

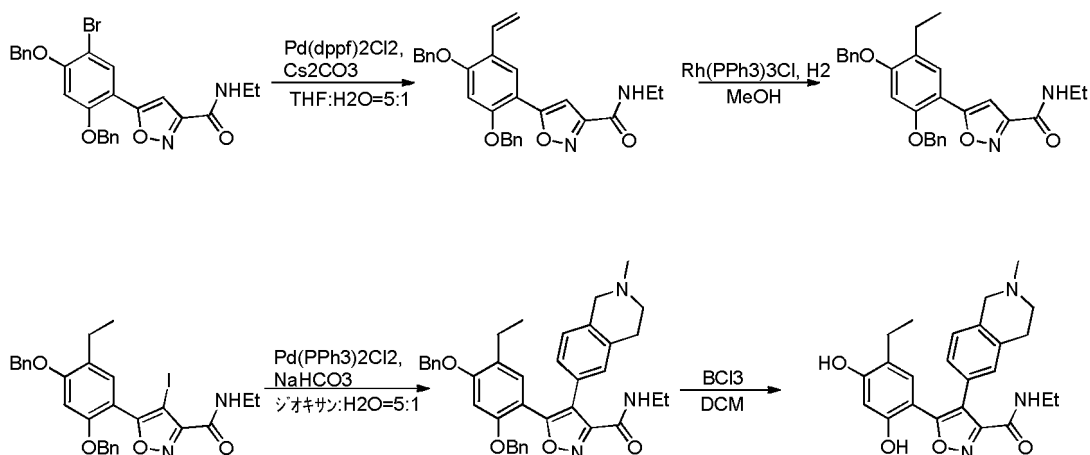
5-(5-エチル-2,4-ジヒドロキシル-フェニル)-N-エチル-4-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)イソキサゾール-3-カルボキサミド

【化 89】



反応スキーム:

【化 90】



【0288】

10

20

30

40

50

工程A：ビニルトリフルオロホウ酸カリウム（316.81mg, 2.36mmol）及び炭酸セシウム（1.93g, 5.91mmol）を、テトラヒドロフラン（40mL）及び水（4mL）中の5-（2,4-ジベンジルオキシ-5-ブromo-フェニル）-N-エチル-イソキサゾール-3-カルボキサミド（1g, 1.97mmol）の溶液に、窒素ガスの保護下、25℃で添加した。混合物を80℃に加熱して12時間攪拌した。混合物を25℃に冷却し、水（30mL）中に注ぎ入れ、水相をEA（30mL×2）で抽出した。合わせた有機相を水（50mL）及び飽和食塩水（40mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（100～200メッシュのシリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=3/1）で精製して、標的生成物（700.00mg, 収率78.17%）を、黄色固体として得た。

10

(MS: [M+1] = 455.1) .

【0289】

工程B：クロロトリス（トリフェニルホスフィン）ロジウム（71.25mg, 77μmol）を、メタノール（20mL）中の5-（2,4-ジベンジルオキシ-5-ビニル-フェニル）-N-エチル-イソキサゾール-3-カルボキサミド（0.7g, 1.54mmol）の溶液に、窒素ガスの保護下、25℃で添加した。混合物を50℃に加熱して50psiで12時間攪拌した。混合物を25℃に冷却し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を水（20mL）で希釈し、水相をEA（10mL×2）で抽出した。有機相を飽和食塩水（30mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して乾燥した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（100～200メッシュのシリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=2/1）で精製して、標的生成物（600.00mg, 収率85.06%）を、黄色固体として得た。

20

(MS: [M+1] = 457.1)

【0290】

工程C：ヨードコハク酸イミド（442.09mg, 1.96mmol）を、アセトニトリル（20mL）中の5-（2,4-ジベンジルオキシ-5-エチル-フェニル）-N-エチル-イソキサゾール-3-カルボキサミド（0.6g, 1.31mmol）の溶液に、窒素ガスの保護下、25℃で添加した。混合物を25℃で12時間攪拌した。混合物を25℃に冷却した。混合物をろ過し、減圧下で濃縮した後、チオ硫酸ナトリウム（30mL）を添加した。水相をEA（20mL×2）で抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水（40mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して乾燥した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（100～200メッシュのシリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル=3/1）で精製して、標的生成物（420.00mg, 収率55.05%）を、黄色固体として得た。

30

(MS: [M+1] = 583.1)

【0291】

工程D：NaHCO₃（184mg, 220μmol, 4.0当量）、H₂O（1.0mL）及びPd(PPh₃)₂Cl₂（39mg, 55μmol, 0.10当量）を、ジオキサン（5.0mL）中の5-（2,4-ジベンジルオキシ-5-エチル-フェニル）-N-エチル-4-ヨード-イソキサゾール-3-カルボキサミド（320mg, 549μmol, 1当量）及び2-メチル-6-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン（250mg, 549μmol, 1.0当量）の混合溶液に、窒素ガスの保護下、25℃で添加した。混合物を80℃に加熱して12時間攪拌した。混合物を珪藻土を通してろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を調製用TLC（ジクロロメタン/メタノール=10/1）で精製して、5-（5-エチル-2,4-ジベンジルオキシ-フェニル）-N-エチル-4-（2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル）イソキサゾール-3-カルボキサミド（67.00mg, 111μmol, 収率20%）を、茶色固体として得た。

40

50

MS : [M + 1] = 602.3

【0292】

工程E : BCl₃ / DCM (5 mL, 1.0 mol / L) を、ジクロロメタン (10.0 mL) 中の 5 - (5 - エチル - 2, 4 - ジベンジルオキシ - フェニル) - N - エチル - 4 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (100.00 mg, 166 μmol) の混合溶液に、窒素ガスの保護下、25 で滴下添加した。混合物を 25 で 0.5 時間攪拌した。混合物にメタノール (10 mL) を滴下添加し、減圧下で濃縮した。残渣を調製用 HPLC で精製して、5 - (5 - エチル - 2, 4 - ジヒドロキシル - フェニル) - N - エチル - 4 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (15 mg, 36 μmol, 収率 21%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ = 8.90 (t, J = 5.52 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.09 (br. s., 2H), 6.85 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.50 (br. s., 2H), 3.18 - 3.25 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.46 (br. s., 2H), 2.30 - 2.41 (m, 4H), 1.08 (t, J = 7.15 Hz, 3H), 0.98 (t, J = 7.40 Hz, 3H).

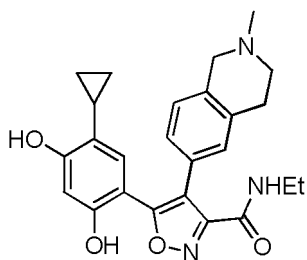
MS (ESI) M / Z : 422 (M + 1).

【0293】

実施例 35

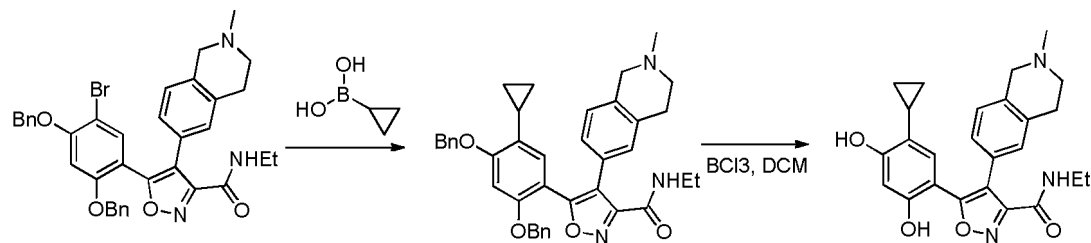
5 - (5 - シクロプロピル - 2, 4 - ジヒドロキシル - フェニル) - N - エチル - 4 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド

【化91】



反応スキーム :

【化92】



【0294】

工程A : シクロプロピルボロン酸 (217.76 mg, 2.54 mmol, 1.50 当量)、K₃PO₄ (717.47 mg, 3.38 mmol, 2.00 当量) 及び Pd(OAc)₂ (75.88 mg, 338.00 μmol, 0.20 当量) を、PhMe (10.0 mL) 及び H₂O (2.1 mL) 中に溶解した、5 - (2, 4 - ベンジルオキシ - 5 - プロモ - フェニル) - N - エチル - 4 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (1.10 g, 1.69 mmol, 1.00 当量) の混合溶液に、窒素ガスの保護下、25 で添加した。混合物を 25 で 20 分間攪拌し、その後、90 に加熱して 12 時間攪拌した。混合物を 2

5 に冷却し、反応溶液を塩化アンモニウム溶液 (20 mL) 中に注ぎ入れて 10 分間攪拌した。水相を酢酸エチル (10 mL × L) で抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水 (10 mL × L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィー板 (ジクロロメタン : 酢酸エチル = 100 / 1 ~ 10 / 1) で精製して、5 - (2, 4 - ベンジルオキシ - 5 - シクロプロピル - フェニル) - N - エチル - 4 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (300.00 mg, 488.81 μmol, 収率 28.92%) を、黒色オイルとして得た。

【0295】

工程 B : BCl₃ / DCM (1.9 mL, 1 mol / L) を、ジクロロメタン (30.0 mL) 中の 5 - (2, 4 - ベンジルオキシ - 5 - シクロプロピル - フェニル) - N - エチル - 4 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (300 mg, 489 μmol) の混合溶液に、窒素ガスの保護下、0 で滴下添加した。混合物を 0 で 1 時間攪拌した。混合物にメタノール (4 mL) を滴下添加し、減圧下で濃縮した。残渣を調製用 HPLC (ギ酸, カラム : Phenomenex Synergi Max - RP 250 × 80 10 μm, 条件 : 0.225% FA - ACN) で精製して、5 - (2, 4 - ジヒドロキシル - 5 - シクロプロピル - フェニル) - N - エチル - 4 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (22 mg, 収率 10%) を得た。

¹H NMR (DMSO - d₆, 400 MHz) δ : ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ = 8.80 - 8.86 (m, 1H), 6.90 - 7.01 (m, 3H), 6.51 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.16 - 3.27 (m, 2H), 2.67 - 2.76 (m, 3H), 2.55 - 2.60 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.27 (br. s., 1H), 1.08 (t, J = 7.16 Hz, 3H), 0.70 (d, J = 8.29 Hz, 2H), 0.28 (d, J = 4.14 Hz, 2H) .

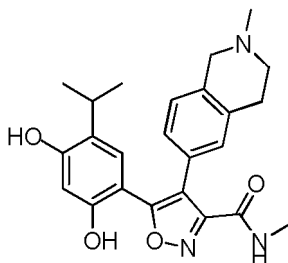
MS (ESI) M / Z : 434 (M + 1) .

【0296】

実施例 36

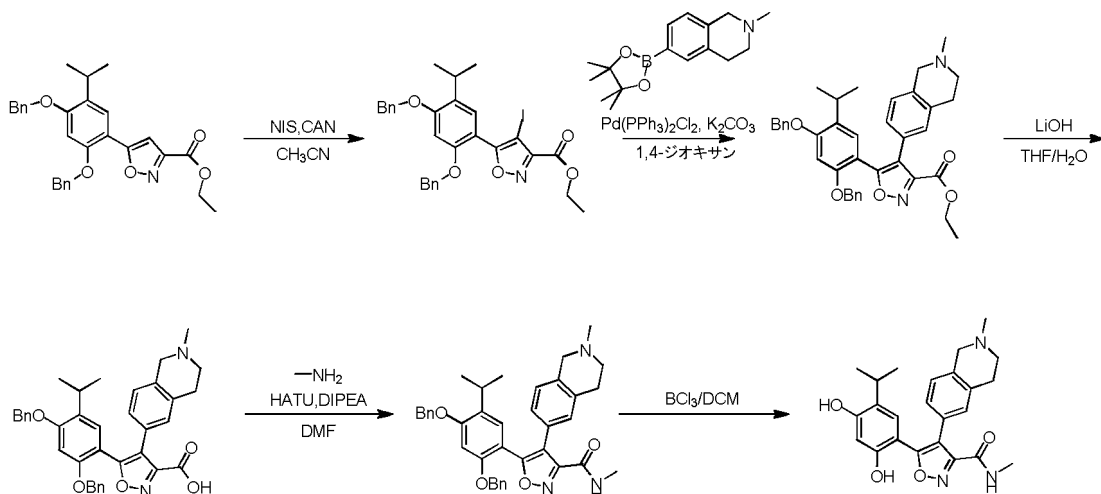
5 - (2, 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - メチル - 4 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド

【化 93】



反応スキーム :

【化 9 4】



10

【 0 2 9 7】

工程 A : C A N (4 6 5 m g , 8 4 8 μ m o l , 0 . 1 当量) 及び N I S (7 . 6 3 g , 3 4 . 0 m m o l , 4 . 0 当量) を、 M e C N (5 0 m L) 中のエチル - 5 - (2 , 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) イソキサゾール - 3 - ホルメート (4 . 0 0 g , 8 . 5 m m o l , 1 . 0 当量) の溶液に、 N₂ の保護下、室温で添加した。混合物を 9 0 に加熱して 1 2 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、水 (4 0 m L) 中に注ぎ入れ、水相を E A (5 0 m L × 2) で抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水 (2 0 m L × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して乾燥した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (P E / E A = 1 0 / 1 ~ 4 / 1) で精製して、エチル - 5 - (2 , 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 4 - ヨード - イソキサゾール - 3 - カルボキシレート (3 . 4 0 g) を、黄色固体として得た。

20

M S (E S I) M / Z : (M + 1) .

【 0 2 9 8】

工程 B : N a H C O₃ (1 . 5 2 g , 1 8 . 0 m m o l) 、 H₂ O (6 . 0 m L) 及び P d (P P h₃)₄ (1 . 2 6 g , 1 . 8 0 m m o l) を、ジオキサン (3 0 m L) 中の 2 - メチル - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン (2 . 4 7 g , 9 . 0 m m o l) 及びエチル - 5 - (2 , 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 4 - ヨード - イソキサゾール - 3 - カルボキシレート (2 . 7 0 g , 4 . 5 m m o l) の混合溶液に、窒素ガスの保護下、 2 5 で添加した。混合物を 2 5 で 1 0 分間攪拌し、その後、 1 1 0 に加熱して 1 8 時間攪拌した。混合物を 2 5 に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (2 0 0 ~ 3 0 0 メッシュのシリカゲル、石油エーテル / 酢酸エチル、ジクロロメタン / メタノール = 5 / 1 , 1 0 / 1) で精製して、エチル - 5 - (2 , 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 4 - (2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - ホルメート (1 . 4 g) を、黄色オイルとして得た。

30

40

M S (E S I) M / Z : 6 1 7 (M + 1) .

【 0 2 9 9】

工程 C : L i O H (1 0 1 m g , 4 . 2 m m o l) を、 T H F (1 5 m L) / H₂ O (1 5 m L) 中のエチル - 5 - (2 , 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 4 - (2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロフルオキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキシレートの混合溶液に、 2 0 で添加した。混合物を 2 0 で 2 時間攪拌した。混合物を H C l で p H 6 に調整し、 E A (3 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して乾燥した。粗生成物 5 - (2 , 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 4 - (2 - メ

50

チル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - ギ酸 (1 g) を、茶色固体として得た。

MS (ESI) M/Z : 589 (M + 1) .

【0300】

工程D : DIPEA (220 mg, 1.7 mmol) 及び HATU (194 mg, 510 μ mol) を、DMF (5 mL) 中の 5 - (2, 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 4 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - ギ酸 (200 mg, 340 μ mol) の溶液に、20 で添加した。混合物を 20 で 0.5 時間攪拌した。続いて、メチルアミン 塩酸塩 (30 mg, 441 μ mol) を添加し、反応溶液を 20 で 1 時間攪拌した。反応溶液に、H₂O (20 mL) を添加して固体を沈殿させた。固体をろ過により収集し、水 (5 mL) で洗浄し、乾燥して、5 - (2, 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - N - メチル - 4 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (120 g) を、黄色固体として得た。

MS (ESI) M/Z : 602 (M + 1) .

【0301】

工程E : BCl₃ (1 M, 2 mL, 10.0 当量) を、DCM (5 mL) 中の 5 - (2, 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - N - メチル - 4 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (120 mg, 199 μ mol, 1.0 当量) の溶液に、0 で添加した。混合物を 20 で 12 時間攪拌した後、5 mL の MeOH を添加してクエンチし、混合物を真空中で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を調製用 HPLC で精製して、5 - (2, 4 - ヒドロキシル - 5 - イソプロピル - フェニル) - N - メチル - 4 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (38 mg, 収率 34%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ 10.75 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.14 - 7.08 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.41 - 4.23 (m, 2H), 3.59 (br s, 1H), 3.04 - 2.99 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.00 (d, J = 6.8 Hz, 6H) .

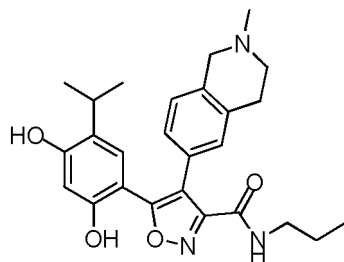
MS (ESI) M/Z : 422 (M + 1) .

【0302】

実施例 37

5 - (2, 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - プロピル - 4 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド

【化95】



反応スキーム：

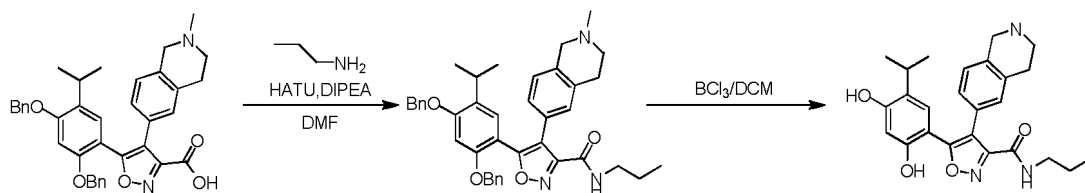
10

20

30

40

【化 9 6】



【 0 3 0 3 】

工程 A：この実施例の表題化合物を、実施例 3 6 における工程 D 及び E の順番に従って調製したが、ここで、工程 D におけるメチルアミン 塩酸塩を、プロピルアミンに置換え、

10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.87 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.89 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.14 - 7.08 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.45 - 4.21 (m, 2H), 3.58 (brs, 1H), 3.19 - 3.14 (m, 4H), 3.05 - 3.01 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 1.52 - 1.46 (m, 2H), 1.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 0.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

MS (ESI) M/Z : 450 ($M + 1$).

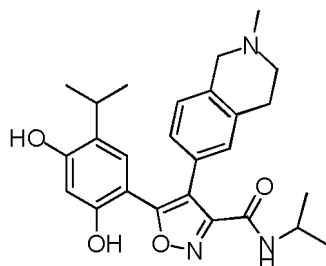
【 0 3 0 4 】

実施例 3 8

20

5 - (2, 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - イソプロピル - 4 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド

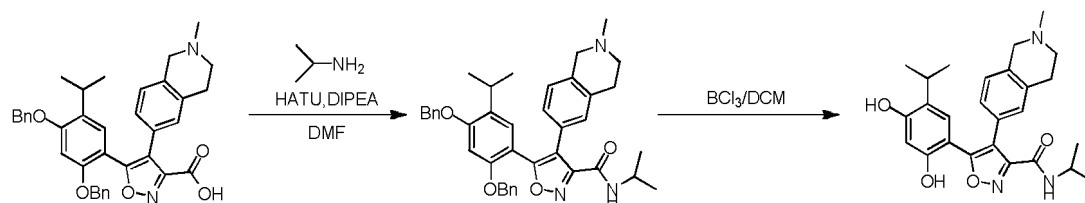
【化 9 7】



30

反応スキーム：

【化 9 8】



40

【 0 3 0 5 】

工程 A：この実施例の表題化合物を、実施例 3 6 における工程 D 及び E の順番に従って調製したが、ここで、工程 D におけるメチルアミン 塩酸塩を、プロパン - 2 - アミンに置換え、そして、生成物は淡黄色固体であった。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.41 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.81 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.14 - 7.08 (m, 3H), 6.87 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.46 - 4.24 (m, 2H), 4.01 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.60 (brs, 1H), 3.06 - 2.99 (m, 2H), 2.89 (brs, 5H), 1.13 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 1.01 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H).

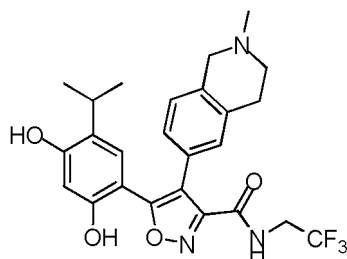
50

MS (ESI) M/Z : 450 (M+1) .

【0306】

実施例 39

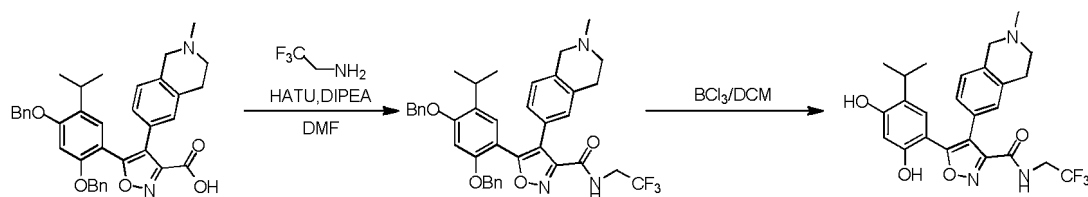
5 - (2 , 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 4 - (2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド
【化99】



10

反応スキーム :

【化100】



20

【0307】

工程 A : この実施例の表題化合物を、実施例 36 における工程 D 及び E の順番に従って調製したが、ここで、工程 D におけるメチルアミン 塩酸塩を、2,2,2-トリフルオロエチルアミンに置換えた。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.85 (brs, 1H), 9.88 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 9.64 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.23 (brs, 2H), 4.09 - 4.05 (m, 2H), 3.04 - 2.96 (m, 3H), 2.81 (s, 3H), 1.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H) .

30

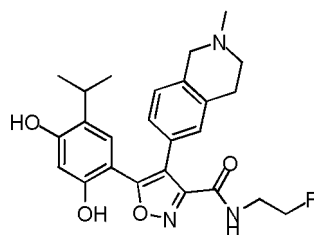
MS (ESI) M/Z : 490 (M+1) .

【0308】

実施例 40

5 - (2 , 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - (2 - フルオロエチル) - 4 - (2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド

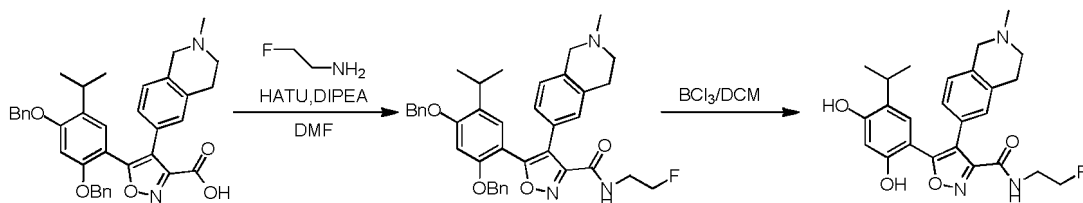
【化101】



40

反応スキーム :

【化 1 0 2】



【 0 3 0 9】

工程 A：この実施例の表題化合物を、実施例 3 6 における工程 D 及び E の順番に従って調製したが、ここで、工程 D におけるメチルアミン 塩酸塩を、2 - フルオロエチルアミン

10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.37 (brs, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.13 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 3H), 6.87 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.58 - 4.44 (m, 2H), 4.22 (brs, 1H), 3.56 - 3.36 (m, 2H), 3.20 - 3.00 (m, 4H), 2.90 (brs, 5H), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).

MS (ESI) M/Z : 454 ($M + 1$).

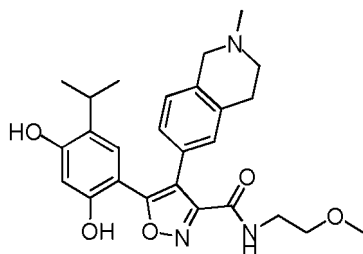
【 0 3 1 0】

実施例 41

20

5 - (2, 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - (2 - メトキシエチル) - 4 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド

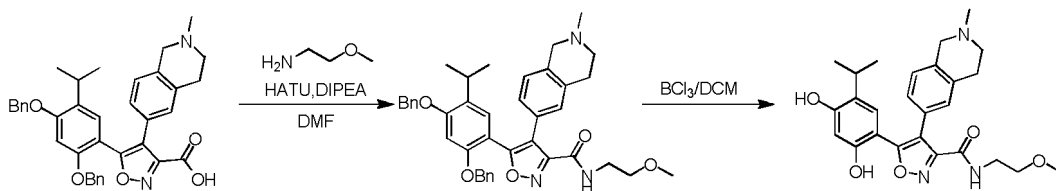
【化 1 0 3】



30

反応スキーム：

【化 1 0 4】



【 0 3 1 1】

40

工程 A：この実施例の表題化合物を、実施例 3 6 における工程 D 及び E の順番に従って調製したが、ここで、工程 D におけるメチルアミン 塩酸塩を、2 - メトキシエチルアミンに置換えた。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.55 (brs, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.92 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.14 - 7.10 (m, 3H), 6.87 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.28 (brs, 3H), 3.44 - 3.37 (m, 6H), 3.26 (s, 3H), 3.03 - 2.98 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).

MS (ESI) M/Z : 466 ($M + 1$).

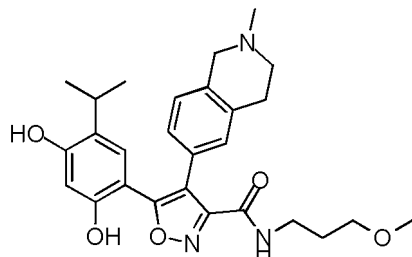
50

【 0 3 1 2 】

実施例 4 2

5 - (2 , 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - (3 - メトキシプロピル) - 4 - (2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド

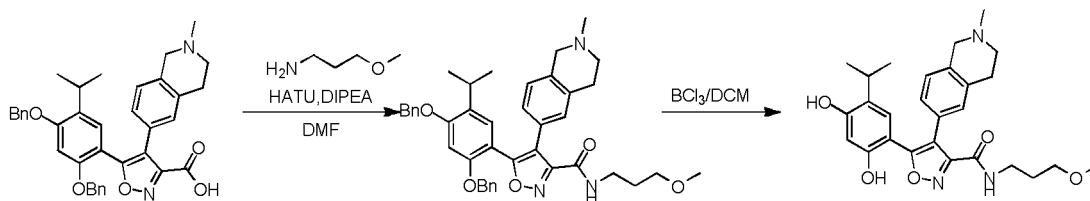
【 化 1 0 5 】



10

反応スキーム :

【 化 1 0 6 】



20

【 0 3 1 3 】

工程 A : この実施例の表題化合物を、実施例 3 6 における工程 D 及び E の順番に従って調製したが、ここで、工程 D におけるメチルアミン 塩酸塩を、3 - メトキシプロパン - 1 - アミンに置換えた。

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , D M S O - d_6) δ 1 0 . 7 7 (b r s , 1 H) , 9 . 8 3 (s , 1 H) , 9 . 7 1 (s , 1 H) , 8 . 8 9 (t , J = 5 . 6 H z , 1 H) , 7 . 1 4 - 7 . 0 8 (m , 3 H) , 6 . 8 7 (s , 1 H) , 6 . 4 7 (s , 1 H) , 4 . 4 5 - 4 . 2 0 (m , 2 H) , 3 . 5 8 (b r s , 1 H) , 3 . 3 2 - 3 . 2 1 (m , 7 H) , 3 . 1 9 - 2 . 9 9 (m , 3 H) , 2 . 8 7 (b r s , 4 H) , 1 . 7 2 - 1 . 6 9 (m , 2 H) , 1 . 0 1 (d , J = 6 . 8 H z , 6 H) .

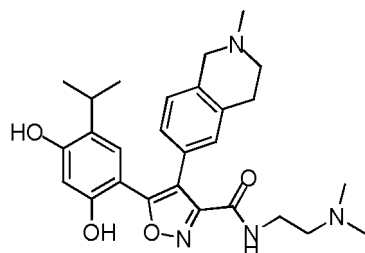
M S (E S I) M / Z : 4 8 0 (M + 1) .

【 0 3 1 4 】

実施例 4 3

5 - (2 , 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 4 - (2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド

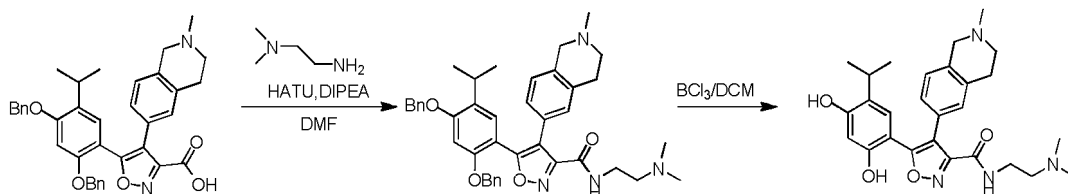
【 化 1 0 7 】



40

反応スキーム :

【化 108】



【0315】

工程 A：この実施例の表題化合物を、実施例 36 における工程 D 及び E の順番に従って調製したが、ここで、工程 D におけるメチルアミン 塩酸塩を、N', N' - ジメチルエタン - 1, 2 - ジアミンに置換えた。

10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.83 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 9.05 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.17 - 7.09 (m, 3H), 6.84 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.24 (brs, 2H), 3.59 - 3.58 (m, 3H), 3.19 (brs, 4H), 3.02 - 2.99 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.77 (s, 6H), 0.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).

MS (ESI) M/Z : 479 ($M+1$), 240 ($M/2+1$).

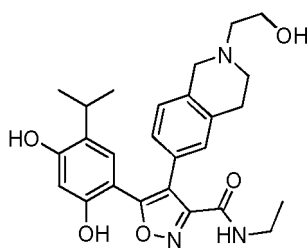
【0316】

実施例 44

20

5 - (2, 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド

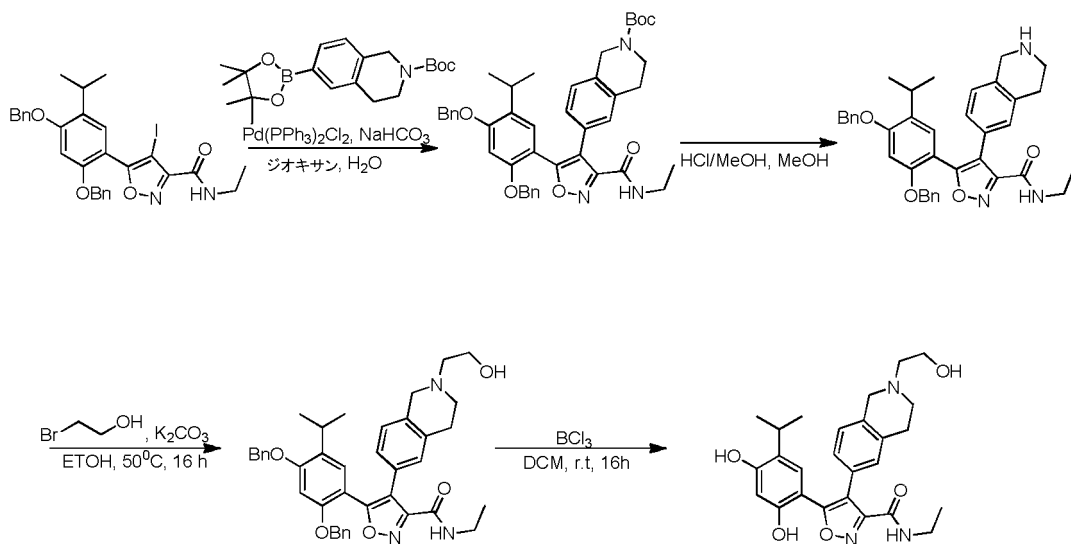
【化 109】



30

反応スキーム：

【化 110】



40

【0317】

工程 A：t - プチル - 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロ

50

ラン - 2 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - ホルメート (4.00 g, 11.1 mmol, 1.6 当量)、エチル 5 - (2, 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 4 - ヨード - イソキサゾール - 3 - カルボキシレート (4.10 g, 6.9 mmol, 1.0 当量)、Pd (PPh₃)₂Cl₂ (723 mg, 1.0 mmol, 0.15 当量) 及び NaHCO₃ (2.31 g, 27.5 mmol, 4.0 当量) を、ジオキサン (40 mL) 及び水 (8 mL) の混合溶液に、窒素ガスの保護下で添加した。混合物を 80 に加熱して 16 時間 N₂ の保護下で攪拌した。冷却後、反応混合物を水 (50 mL) 中に注ぎ入れ、酢酸エチル (40 mL × 3) で抽出した。有機相を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、真空中で濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 50 / 1 ~ 3 / 1) で精製して、t - ブチル 6 - [5 - (2, 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 3 (エチルカルバモイル) イソキサゾール - 4 - イル] - (3, 4 - ジヒドロイソキノリン) - 2 (1H) - ホルメート (4.8 g, 6.8 mmol, 収率 99%) を、黄色固体として得た。

MS: [M - 56] = 646.

【0318】

工程 B: HCl / MeOH (4 M, 6.00 mL) 中の t - ブチル 6 - [5 - (2, 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 3 - (エチルカルバモイル) イソキサゾール - 4 - イル] - (3, 4 - ジヒドロイソキノリン) - 2 (1H) - ホルメート (750 mg, 1.07 mmol, 1.00 当量) の混合物を、25 で 30 分間攪拌した。混合物を 40 で濃縮して、生成物 5 - (2, 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - N - エチル - 4 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (630 mg, 1.07 mmol, 収率 98%) を、黄色固体として得た。

【0319】

工程 C: 5 - (2, 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - N - エチル - 4 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (4.00 g, 382 μmol, 1.0 当量)、K₂CO₃ (158 mg, 1.2 mmol, 3.0 当量) 及び 2 - プロモエタノール (72 mg, 570 μmol, 1.5 当量) を、エタノール (5 mL) に添加した。混合物を 50 に加熱して 12 時間攪拌した。冷却後、反応混合物を濃縮して乾燥し、水 (10 mL) を添加し、酢酸エチル (10 mL × 2) で抽出した。有機相を飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、真空中で濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール = 50 / 1 ~ 15 / 1) で精製して、5 - (2, 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - N - エチル - 4 - [2 - (2 - ヒドロキシエチル) - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル)] イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (132 mg, 204 μmol, 収率 53%) を、白色固体として得た。

MS: [M + 1] = 646.3.

【0320】

工程 D: DCM 中の BCl₃ の溶液 (1 M, 2.0 mL, 10.0 当量) を、DCM (5.0 mL) 中の 5 - (2, 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - N - エチル - 4 - [2 - (2 - ヒドロキシエチル) - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル)] イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (132 mg, 204 μmol, 1.0 当量) の溶液に、0 で 5 分間かけて滴下添加した。懸濁液を 0 で 30 分間攪拌し、その後、25 に加熱して 2 時間攪拌した。混合物を 0 に冷却し、MeOH (1 mL) をゆっくり添加してクエンチし、真空中で濃縮して、残渣を得た。残渣を調製用 HPLC で精製して、5 - (2, 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピル - フェニル) - N - エチル - 4 - [2 - (2 - ヒドロキシエチル) - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル)] イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (51 mg, 110 μ

10

20

30

40

50

mol, 収率 53.6%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.85 (t, J = 5.52 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 6.94 - 7.01 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.54 - 3.60 (m, 4H), 3.24 (dd, J = 13.18, 6.90 Hz, 5H), 3.02 (dt, J = 13.80, 6.90 Hz, 2H), 2.68 (br. s., 4H), 2.34 (br. s., 1H), 1.09 (t, J = 7.15 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.78 Hz, 6H).

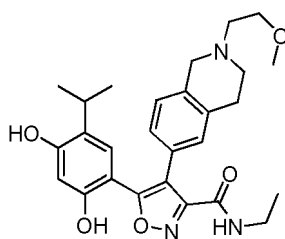
MS (ESI) M/Z : 466 ($M+1$).

【0321】

実施例 45

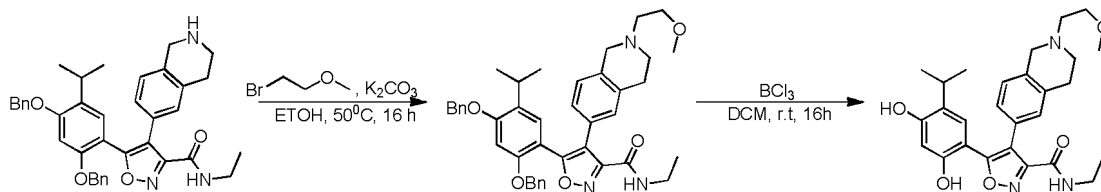
5 - (2, 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (2 - (2 - メトキシエチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド

【化 111】



反応スキーム：

【化 112】



【0322】

工程 A：この実施例の表題化合物を、実施例 44 における工程 C 及び D の順番に従って調製したが、ここで、工程 C における 2 - プロモエタノールを、1 - プロモ - 2 - メトキシエタンに置換えた。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10.59 (br. s., 1H), 9.85 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.91 (t, J = 5.65 Hz, 1H), 7.05 - 7.20 (m, 3H), 6.83 - 6.93 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.43 - 4.52 (m, 1H), 4.26 - 4.36 (m, 1H), 3.63 - 3.83 (m, 3H), 3.38 - 3.44 (m, 2H), 3.32 (s, 4H), 3.23 (quin, J = 6.78 Hz, 2H), 3.08 - 3.18 (m, 1H), 3.02 (dt, J = 13.74, 6.81 Hz, 1H), 2.84 - 2.95 (m, 1H), 1.09 (t, J = 7.15 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 6.78 Hz, 6H).

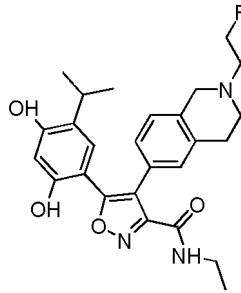
MS (ESI) M/Z : 480 ($M+1$).

【0323】

実施例 46

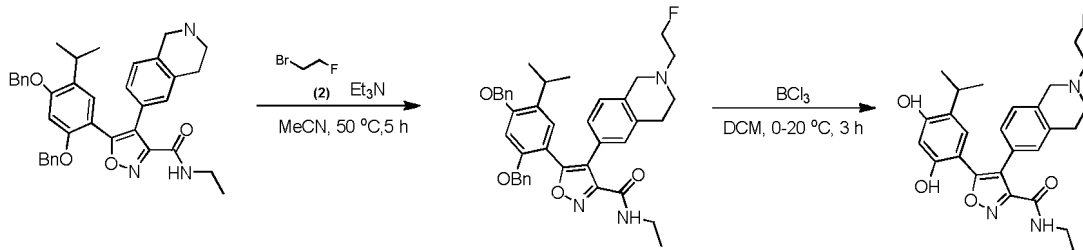
5 - (2, 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (2 - (2 - フルオロエチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド

【化 1 1 3】



反応スキーム：

【化 1 1 4】



【 0 3 2 4】

工程 A：5 - (2 , 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - N - エチル - 4 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (1 5 0 m g , 2 5 0 μ m o l , 1 . 0 当量)、トリエチルアミン (6 3 m g , 6 2 3 μ m o l , 2 . 5 当量) 及び 1 - ブロモ - 2 - フルオロエタン (4 4 m g , 3 5 0 μ m o l , 1 . 4 当量) を、アセトニトリル (3 m L) に添加した。混合物を 5 0 に加熱して 5 時間攪拌した。冷却後、反応混合物を真空中で濃縮して、残渣を得た。残渣を調製用 T L C で精製して、5 - (2 , 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - N - エチル - 4 - [2 - (2 - フルオロエチル) - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル)] イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (1 2 0 m g , 1 8 5 μ m o l , 収率 7 4 %) を、黄色固体として得た。

M S : [M + 1] = 6 4 6 . 3 .

【 0 3 2 5】

工程 B：D C M 中の B C l ₃ の溶液 (1 M , 1 . 9 m L , 1 0 . 0 当量) を、D C M (8 . 0 m L) 中の 5 - (2 , 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - N - エチル - 4 - [2 - (2 - フルオロエチル) - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル)] イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (1 2 0 m g , 1 8 5 μ m o l , 1 . 0 当量) の溶液に、0 で 5 分間かけて滴下添加した。懸濁液を 0 で 3 0 分間攪拌し、その後、2 5 に加熱して 2 時間攪拌した。混合物を 0 に冷却し、M e O H (4 m L) をゆっくり添加してクエンチし、真空中で濃縮して、残渣を得た。残渣を調製用 H P L C で精製して、5 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - N - エチル - 4 - [2 - (2 - フルオロエチル) - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル)] イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (4 8 m g , 9 6 μ m o l , 収率 5 2 %) を得た。

¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) p p m : 1 . 0 1 (d , J = 6 . 9 0 H z , 6 H) ; 1 . 0 8 (t , J = 7 . 2 2 H z , 3 H) ; 2 . 9 1 (d , J = 1 5 . 6 9 H z , 1 H) ; 3 . 0 1 (d t , J = 1 3 . 7 7 , 6 . 8 5 H z , 1 H) ; 3 . 0 8 - 3 . 2 8 (m , 3 H) ; 3 . 3 7 - 3 . 4 1 (m , 1 H) ; 3 . 4 9 - 3 . 8 2 (m , 3 H) ; 4 . 2 4 - 4 . 6 2 (m , 2 H) ; 4 . 7 9 - 5 . 1 0 (m , 2 H) ; 6 . 4 6 (s , 1 H) ; 6 . 8 8 (s , 1 H) ; 7 . 0 5 - 7 . 1 9 (m , 3 H) ; 8 . 9 1 (t , J = 5 . 6 5 H z , 1 H) ; 9 . 7 0 (s , 1 H) ; 9 . 8 3 (s , 1 H) ; 1 1 . 0 1 (b

10

20

30

40

50

r . s . , 1 H) .

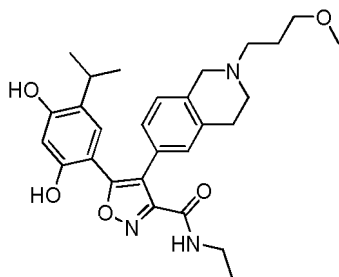
MS (ESI) M / Z : 468 (M + 1) .

【0326】

実施例 47

5 - (2 , 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (2 - (3 - メトキシプロピル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド

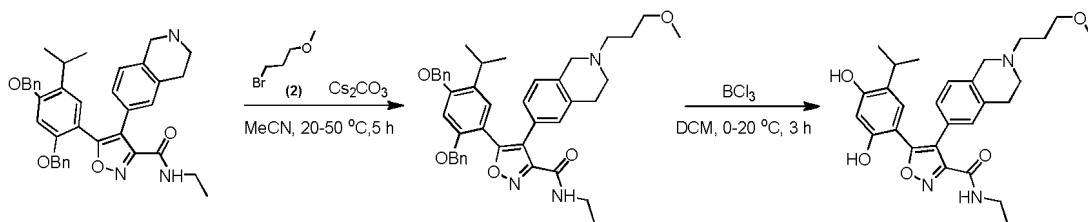
【化 115】



10

反応スキーム：

【化 116】



20

【0327】

工程 A：この実施例の表題化合物を、実施例 46 における工程 A 及び B の順番に従って調製したが、ここで、工程 A における 1 - プロモ - 2 - フルオロエタンを、1 - プロモ - 3 - メトキシプロパンに、及び、トリエチルアミンを、炭酸セシウムに置換えた。

¹HNMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm : 1.01 (d, J = 6.90 Hz, 6H); 1.09 (t, J = 7.15 Hz, 3H); 1.96 - 2.08 (m, 2H); 2.89 (d, J = 17.32 Hz, 1H); 2.97 - 3.17 (m, 2H); 3.19 - 3.27 (m, 8H); 3.41 (t, J = 5.90 Hz, 3H); 3.67 (d, J = 10.67 Hz, 1H); 4.25 (dd, J = 15.56, 8.03 Hz, 1H); 4.50 (d, J = 15.18 Hz, 1H); 6.47 (s, 1H); 6.88 (s, 1H); 7.07 - 7.18 (m, 3H); 8.91 (t, J = 5.65 Hz, 1H); 9.70 (s, 1H); 9.83 (s, 1H); 10.53 (br. s., 1H) .

MS (ESI) M / Z : 494 (M + 1) .

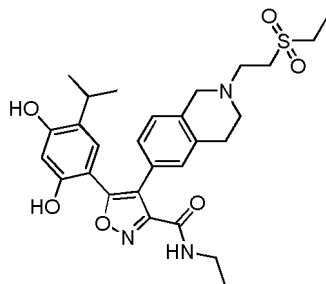
【0328】

実施例 48

5 - (2 , 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (2 - (2 - エチルスルホニル) エチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド

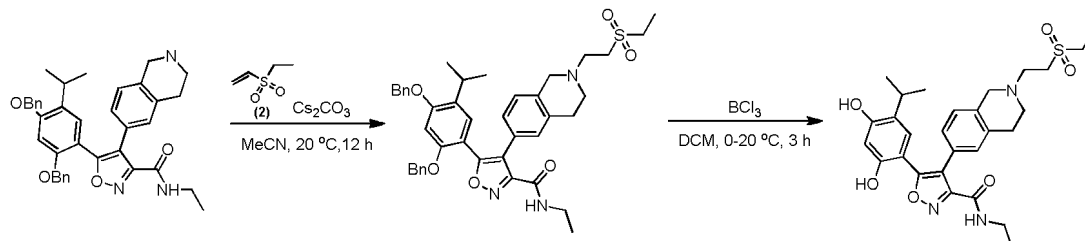
40

【化 1 1 7】



反応スキーム：

【化 1 1 8】



【 0 3 2 9】

工程 A：この実施例の表題化合物を、実施例 4 6 における工程 A 及び B の順番に従って調製したが、ここで、工程 A における 1 - プロモ - 2 - フルオロエタンを、1 - ビニル - スルホニルエタンに置換えた。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) ppm: 0.96 - 1.13 (m, 9H); 1.28 (t, $J = 7.44$ Hz, 3H); 2.86 - 3.16 (m, 3H); 3.16 - 3.31 (m, 5H); 3.52 - 3.97 (m, 5H); 4.18 - 4.72 (m, 2H); 6.46 (s, 1H); 6.89 (s, 1H); 7.04 - 7.20 (m, 3H); 8.91 (t, $J = 5.65$ Hz, 1H); 9.60 - 9.94 (m, 2H); 11.20 (br. s., 1H).

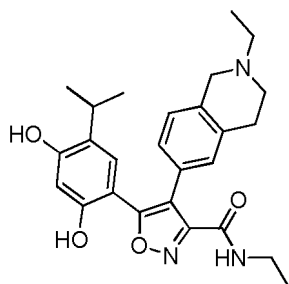
MS (ESI) M/Z : 542 ($M + 1$).

【 0 3 3 0】

実施例 4 9

5 - (2, 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (2 - エチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド

【化 1 1 9】



反応スキーム：

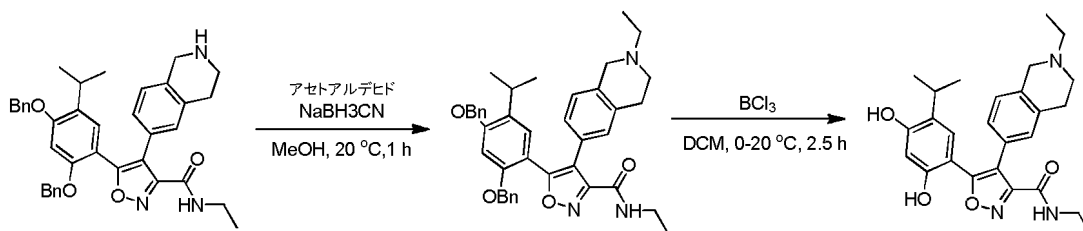
10

20

30

40

【化 1 2 0】



【 0 3 3 1】

工程 A : アセトアルデヒド (2 7 4 m g , 4 3 3 . 3 μ m o l , 1 0 . 0 0 当量)、酢酸 (1 . 3 m g , 2 1 . 7 μ m o l , 0 . 5 0 当量) 及びチタンテトライソプロポキシド (6 . 2 m g , 2 . 5 m m o l , 1 0 当量) を、メタノール (3 m L) 中の 5 - (2 , 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - N - エチル - 4 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (1 5 0 m g , 2 5 0 μ m o l , 1 . 0 当量) の溶液に、添加した。混合物を 3 0 度で 0 . 5 時間攪拌した後、Na B H ₃ C N (7 8 m g , 1 . 3 m m o l , 5 . 0 当量) を添加し、混合物を更に 1 2 時間攪拌した。反応溶液に水 (1 0 m L) を添加し、ろ過し、ろ液を D C M (1 0 m L $\times$ 3) で抽出した。有機層を合わせ、食塩水 (5 m L $\times$ 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。残渣を調製用 T L C で精製して、5 - (2 , 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - N - エチル - 4 - (2 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (6 0 m g , 9 5 μ m o l , 収率 3 8 %) を、無色オイルとして得た。

【 0 3 3 2】

工程 B : D C M 中の B C l ₃ の溶液 (1 M , 1 . 0 m L , 1 0 . 0 当量) を、無水 D C M (8 m L) 中の 5 - (2 , 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - N - エチル - 4 - (2 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (6 0 m g , 9 5 μ m o l , 1 . 0 当量) の溶液に、0 度で 5 分間かけて滴下添加した。懸濁液を 0 度で 3 0 分間攪拌し、その後、2 5 度に加熱して 2 時間攪拌した。混合物を 0 度 に冷却し、M e O H (2 m L) をゆっくり添加してクエンチし、真空中で濃縮して、残渣を得た。残渣を調製用 H P L C で精製して、5 - (2 , 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピル - フェニル) - N - エチル - 4 - (2 - エチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (1 5 m g , 3 0 μ m o l , 収率 3 2 %) を得た。

¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) p p m : 1 . 0 2 (d , J = 6 . 9 0 H z , 6 H) ; 1 . 0 9 (t , J = 7 . 1 5 H z , 3 H) ; 1 . 3 2 (t , J = 7 . 2 2 H z , 3 H) ; 2 . 8 9 (d , J = 1 7 . 0 7 H z , 1 H) ; 3 . 0 3 (d t , J = 1 3 . 7 1 , 6 . 8 9 H z , 1 H) ; 3 . 0 8 - 3 . 2 9 (m , 7 H) ; 3 . 6 5 (d , J = 1 1 . 1 7 H z , 1 H) ; 4 . 2 2 (d d , J = 1 5 . 3 1 , 8 . 1 6 H z , 1 H) ; 4 . 4 8 (d , J = 1 5 . 0 6 H z , 1 H) ; 6 . 4 8 (s , 1 H) ; 6 . 8 9 (s , 1 H) ; 7 . 0 6 - 7 . 1 8 (m , 3 H) ; 8 . 9 1 (t , J = 5 . 7 1 H z , 1 H) ; 9 . 7 1 (s , 1 H) ; 9 . 8 5 (s , 1 H) ; 1 0 . 6 1 (b r . s . , 1 H) .

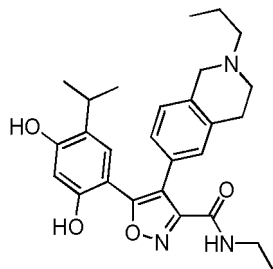
M S (E S I) M / Z : 4 5 0 (M + 1) .

【 0 3 3 3】

実施例 5 0

5 - (2 , 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (2 - プロピル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド

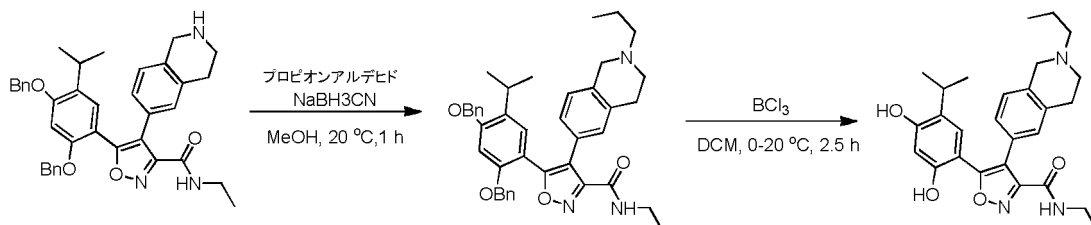
【化 1 2 1】



反応スキーム：

10

【化 1 2 2】



【 0 3 3 4】

工程 A：この実施例の表題化合物を、実施例 4 9 における工程 A 及び B の順番に従って調製したが、ここで、工程 B におけるアセトアルデヒドを、プロピオンアルデヒドに置換えた。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.88 - 1.13 (m, 12 H); 1.77 (d, J = 8.16 Hz, 2 H); 2.90 (d, J = 16.94 Hz, 1 H); 2.97 - 3.05 (m, 1 H); 3.11 (br. s., 3 H); 3.19 - 3.30 (m, 4 H); 3.64 (br. s., 1 H); 4.13 - 4.56 (m, 2 H); 6.46 (s, 1 H); 6.88 (s, 1 H); 7.09 - 7.19 (m, 3 H); 8.90 (t, J = 5.46 Hz, 1 H); 9.68 (s, 1 H); 9.82 (s, 1 H); 10.37 (br. s., 1 H).

MS (ESI) M/Z : 464 ($M+1$).

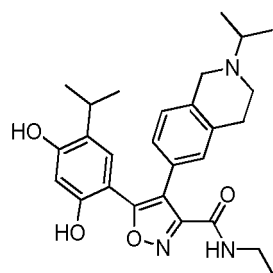
30

【 0 3 3 5】

実施例 5 1

5 - (2, 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (2 - イソプロピル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド

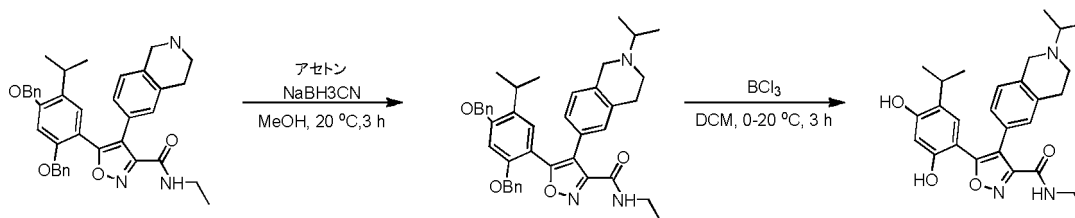
【化 1 2 3】



40

反応スキーム：

【化 1 2 4】



【 0 3 3 6】

工程 A：この実施例の表題化合物を、実施例 49 における工程 A 及び B の順番に従って調製したが、ここで、工程 B におけるアセトアルデヒドを、アセトンに置換えた。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.97 - 1.13 (m, 9H); 1.25 - 1.41 (m, 6H); 2.82 - 2.93 (m, 1H); 2.97 - 3.08 (m, 1H); 3.13 - 3.28 (m, 4H); 3.60 (br. s., 2H); 4.23 - 4.43 (m, 2H); 6.49 (s, 1H); 6.91 (s, 1H); 7.06 - 7.24 (m, 3H); 8.92 (t, $J = 5.58$ Hz, 1H); 9.58 - 9.95 (m, 2H); 10.53 (br. s., 1H).

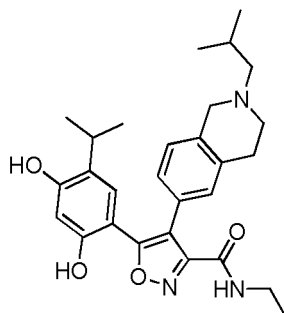
MS (ESI) M/Z : 464 ($M+1$).

【 0 3 3 7】

実施例 52

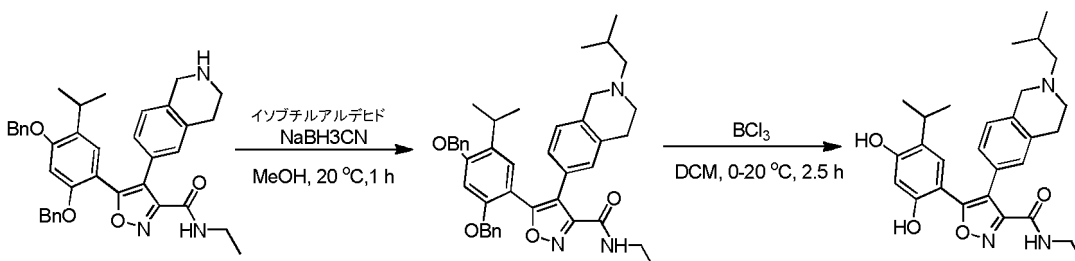
5 - (2, 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (2 - イソブチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド

【化 1 2 5】



反応スキーム：

【化 1 2 6】



【 0 3 3 8】

工程 A：この実施例の表題化合物を、実施例 49 における工程 A 及び B の順番に従って調製したが、ここで、工程 B におけるアセトアルデヒドを、2 - メチルプロピオンアルデヒドに置換えた。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.94 - 1.13 (m, 15H); 2.05 - 2.26 (m, 1H); 2.91 (d, $J = 17.57$ Hz, 1H); 2.99 - 3.08 (m, 3H); 3.19 - 3.27 (m, 3H); 3.66 (br. s., 1H); 4.26 (dd, $J = 15.75, 7.47$ Hz, 1H); 4.51 (d, $J =$

15.43 Hz, 1H); 6.46 (s, 1H); 6.88 (s, 1H); 7.05 - 7.21 (m, 3H); 8.89 (t, J = 5.14 Hz, 1H); 9.61 - 9.87 (m, 3H).

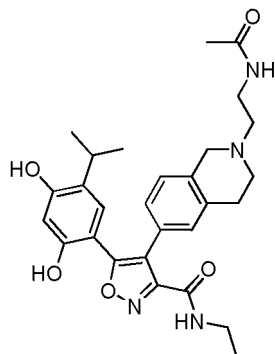
MS (ESI) M/Z: 478 (M+1).

【0339】

実施例 53

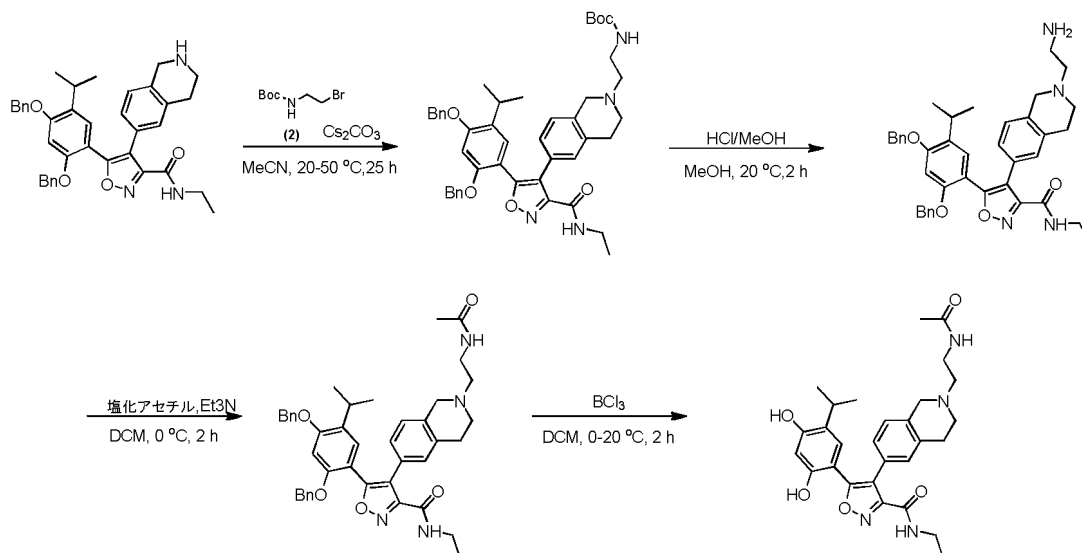
4-(2-(2-アセチルアミノエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-5-(2,4-ジヒドロキシル-5-イソプロピルフェニル)-N-エチルイソキサゾール-3-カルボキサミド

【化127】



反応スキーム：

【化128】



【0340】

工程 A: 5-(2,4-ジベンジルオキシル-5-イソプロピルフェニル)-N-エチル-4-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)イソキサゾール-3-カルボキサミド (300 mg, 499 μmol, 1.0 当量)、炭酸セシウム (244 mg, 748 μmol, 1.5 当量) 及び t-ブチル N-(2-プロモエチル)カルバメート (168 mg, 748 μmol, 1.5 当量) を、アセトニトリル (5 mL) に添加した。混合物を 50 に加熱して 25 時間攪拌した。冷却後、反応混合物を真空中で濃縮して、残渣を得た。残渣を調製用 TLC で精製して、t-ブチル N-[2-[6-[5-(2,4-ベンジルオキシル-5-イソプロピルフェニル)-3-(エチルカルバモイル)イソキサゾール-4-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル]エチル]ホルメート (250 mg, 336 μmol, 収率 67%) を、茶色固体として得た。

【0341】

10

20

30

40

50

工程B: HCl / MeOH (4 M, 6.00 mL) 中の t-ブチル N-[2-[6-[5-(2,4-ベンジルオキシ-5-イソプロピルフェニル)-3-(エチルカルバモイル)イソキサゾール-4-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル]エチル]ホルメート (250 mg, 336 μ mol, 1.00 当量) の混合物を、25 で2時間攪拌した。混合物を40 で濃縮して、生成物4-(2-(2-アミノエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-5-(2,4-ベンジルオキシ-5-イソプロピルフェニル)-N-エチルイソキサゾール-3-カルボキサミド (250 mg, 粗生成物) を、茶色固体として得た。

【0342】

工程C: 塩化アセチル (39 mg, 496 μ mol, 2.0 当量) を、DCM (6 mL) 中の4-(2-(2-アミノエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-5-(2,4-ベンジルオキシ-5-イソプロピルフェニル)-N-エチルイソキサゾール-3-カルボキサミド (170 mg, 248 μ mol, 1.0 当量) 及びトリエチルアミン (100 mg, 991 μ mol, 4.0 当量) の溶液に、0 で添加した。混合物を0 で2時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して残渣を得た。残渣を調製用 TLC で精製して、4-(2-(2-アセチルアミノエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-5-(2,4-ベンジルオキシ-5-イソプロピルフェニル)-N-エチルイソキサゾール-3-カルボキサミド (150 mg, 218 μ mol, 収率 88%) を、黄色固体として得た。

【0343】

工程D: DCM (5.0 mL) 中の4-(2-(2-アセチルアミノエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)-5-(2,4-ベンジルオキシ-5-イソプロピルフェニル)-N-エチルイソキサゾール-3-カルボキサミド (100 mg, 146 μ mol, 1.0 当量) の溶液に、DCM 中の BCl₃ の溶液 (1 M, 1.5 mL, 10.0 当量) を、0 で5分間かけて添加した。懸濁液を0 で30分間攪拌し、その後、25 に温めて2時間攪拌した。混合物を0 に冷却し、MeOH (3 mL) をゆっくり添加してクエンチし、真空中で濃縮して、残渣を得た。残渣を調製用 HPLC で精製して、4-(2-(2-アセチルアミノエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-5-(2,4-ジヒドロキシル-5-イソプロピルフェニル)-N-エチルイソキサゾール-3-カルボキサミド (60 mg, 118 μ mol, 収率 81%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 0.95 - 1.14 (m, 9H); 1.79 - 1.88 (m, 3H); 2.90 (d, J = 16.94 Hz, 1H); 2.97 - 3.07 (m, 1H); 3.10 - 3.34 (m, 6H); 3.51 (d, J = 5.65 Hz, 2H); 3.71 (d, J = 10.67 Hz, 1H); 4.28 (dd, J = 15.75, 7.72 Hz, 1H); 4.55 (d, J = 15.31 Hz, 1H); 6.43 - 6.52 (m, 1H); 6.84 - 6.92 (m, 1H); 7.06 - 7.20 (m, 3H); 8.30 (t, J = 5.58 Hz, 1H); 8.90 (t, J = 5.71 Hz, 1H); 9.56 - 9.95 (m, 2H); 10.52 (br. s., 1H). MS (ESI) M/Z: 507 (M+1).

【0344】

実施例 54

4-(2-(2-アセチルアミノプロピル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-5-(2,4-ジヒドロキシル-5-イソプロピルフェニル)-N-エチルイソキサゾール-3-カルボキサミド

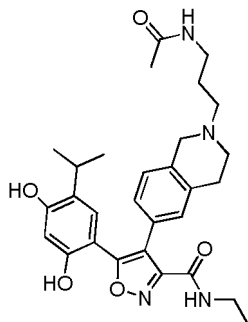
10

20

30

40

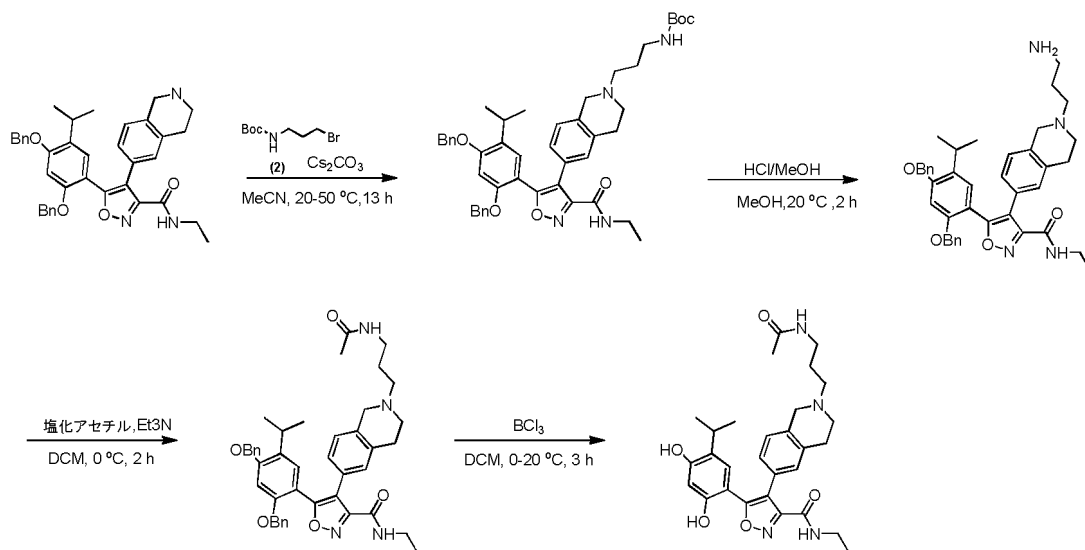
【化 1 2 9】



10

反応スキーム：

【化 1 3 0】



20

【 0 3 4 5】

工程 A：この実施例の表題化合物を、実施例 5 3 における工程 A、B 及び C の順番に従って調製したが、ここで、工程 A における t - ブチル N - (2 - プロモエチル) カルバメートを、t - ブチル N - (3 - プロモプロピル) カルバメートに置換えた。

30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz , DMSO - d_6) ppm : 1 . 01 (d , J = 6 . 90 Hz , 6 H) ; 1 . 08 (t , J = 7 . 22 Hz , 3 H) ; 1 . 81 (s , 3 H) ; 1 . 86 - 1 . 96 (m , 2 H) ; 2 . 88 (d , J = 17 . 19 Hz , 1 H) ; 2 . 96 - 3 . 34 (m , 10 H) ; 4 . 23 (dd , J = 15 . 62 , 7 . 97 Hz , 1 H) ; 4 . 47 (d , J = 14 . 18 Hz , 1 H) ; 6 . 48 (s , 1 H) ; 6 . 88 (s , 1 H) ; 7 . 07 - 7 . 17 (m , 3 H) ; 8 . 10 (t , J = 5 . 71 Hz , 1 H) ; 8 . 90 (t , J = 5 . 65 Hz , 1 H) ; 9 . 52 - 10 . 02 (m , 2 H) ; 10 . 69 (br . s . , 1 H) .

MS (ESI) M/Z : 521 ($M+1$) .

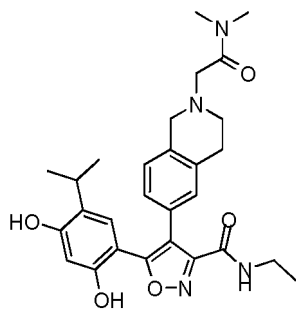
40

【 0 3 4 6】

実施例 5 5

5 - (2 , 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - 4 - (2 - (2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - N - エチルイソキサゾール - 3 - カルボキサミド

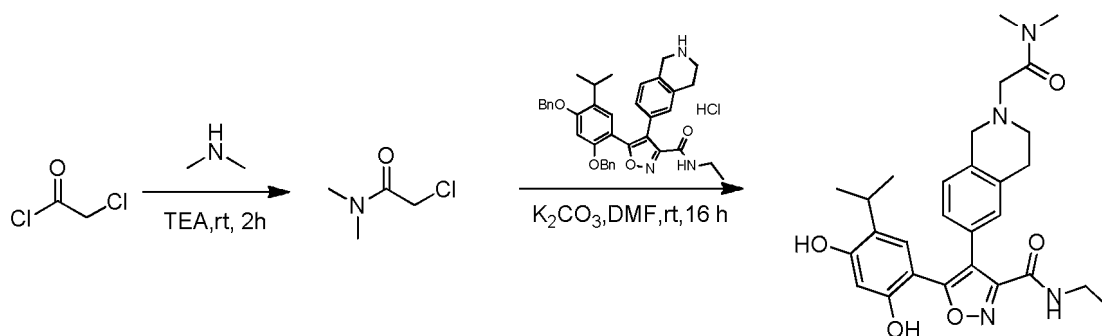
【化 1 3 1】



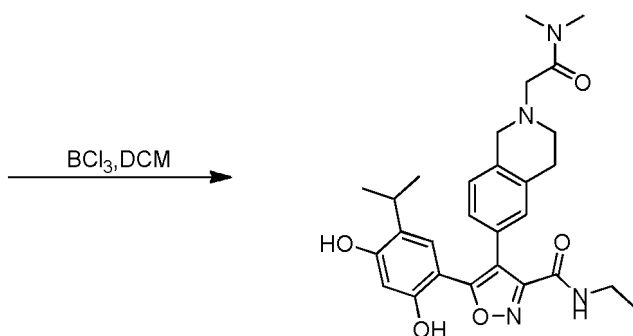
10

反応スキーム：

【化 1 3 2】



20



30

【 0 3 4 7】

工程 A：2 - クロロアセチルクロリド (3 . 0 0 g , 2 6 . 6 m m o l , 1 . 6 当量)、ジメチルアミン 塩酸塩 (2 . 3 8 g , 2 9 . 2 m m o l , 1 . 1 当量) 及びトリエチルアミン (8 . 0 g , 7 9 . 7 m m o l , 3 . 0 当量) を、DCM (3 0 m L) に添加した。混合物を 1 5 で 3 時間攪拌した。反応混合物を水 (3 0 m L) 中に注ぎ入れ、DCM (5 0 m L × 2) で抽出した。有機相を希塩酸 (3 0 m L × 2 , 1 M) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、真空中で濃縮して、2 - クロロ - N , N - ジメチルアセトアミド (2 . 5 g , 2 0 . 6 m m o l , 収率 7 7 %) を、黄色オイルとして得た。

40

【 0 3 4 8】

工程 B：5 - (2 , 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - N - エチル - 4 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (2 0 0 m g , 3 1 3 μ m o l , 1 . 0 当量)、 K_2CO_3 (1 3 0 m g , 9 4 0 μ m o l , 3 . 0 当量) 及び 2 - クロロ - N , N - ジメチルアセトアミド (1 1 4 m g , 9 4 0 μ m o l , 3 . 0 当量) を、DMF (4 m L) に添加した。混合物を 1 5 で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を水 (3 0 m L) に添加し、ろ過して固体を収集して、5 - (2 , 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 4 - (2 - (2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル) - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - N - エチルイソキサゾール - 3 - カルボキサミド (1 9 5 m g , 粗生

50

成物，純度 74 %) を、白色固体として得た。

【 0 3 4 9 】

工程 C : D C M 中の B C l ₃ の溶液 (1 M , 3 . 0 m L , 1 0 . 0 当量) を、D C M (1 0 . 0 m L) 中の 5 - (2 , 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 4 - (2 - (2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル) - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - N - エチルイソキサゾール - 3 - カルボキサミド (1 9 0 m g , 2 7 7 μ m o l , 1 . 0 当量) の溶液に、0 で 5 分間かけて滴下添加した、懸濁液を 0 で 3 0 分間攪拌し、その後、2 5 に温めて 2 時間攪拌した。混合物を 0 に冷却し、M e O H (6 m L) をゆっくり添加してクエンチし、真空中で濃縮して、残渣を得た。残渣を調製用 H P L C で精製して、5 - (2 , 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - 4 - (2 - (2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキシエチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - N - エチルイソキサゾール - 3 - カルボキサミド (7 8 m g , 1 3 8 μ m o l , 収率 4 9 . 8 %) を得た。

¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : δ 1 0 . 2 2 (s , 1 H) , 9 . 8 6 (s , 1 H) , 9 . 7 2 (s , 1 H) , 8 . 9 2 (t , J = 5 . 2 H z , 1 H) , 7 . 1 0 - 7 . 1 6 (m , 3 H) , 6 . 8 6 (s , 1 H) , 6 . 4 8 (s , 1 H) , 4 . 3 2 - 4 . 5 5 (m , 4 H) , 3 . 6 3 (b r s , 2 H) , 3 . 2 0 - 3 . 2 5 (m , 2 H) , 3 . 1 0 - 3 . 1 4 (m , 1 H) , 2 . 6 7 - 3 . 0 0 (m , 7 H) , 0 . 9 9 - 1 . 1 5 (m , 9 H) .

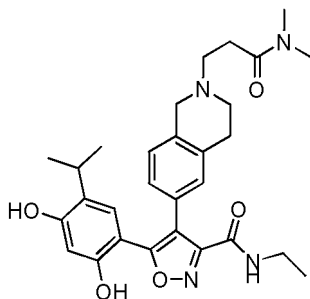
M S (E S I) M / Z : 5 0 7 (M + 1) .

【 0 3 5 0 】

実施例 5 6

5 - (2 , 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - 4 - (2 - (2 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキシプロピル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - N - エチルイソキサゾール - 3 - カルボキサミド

【 化 1 3 3 】



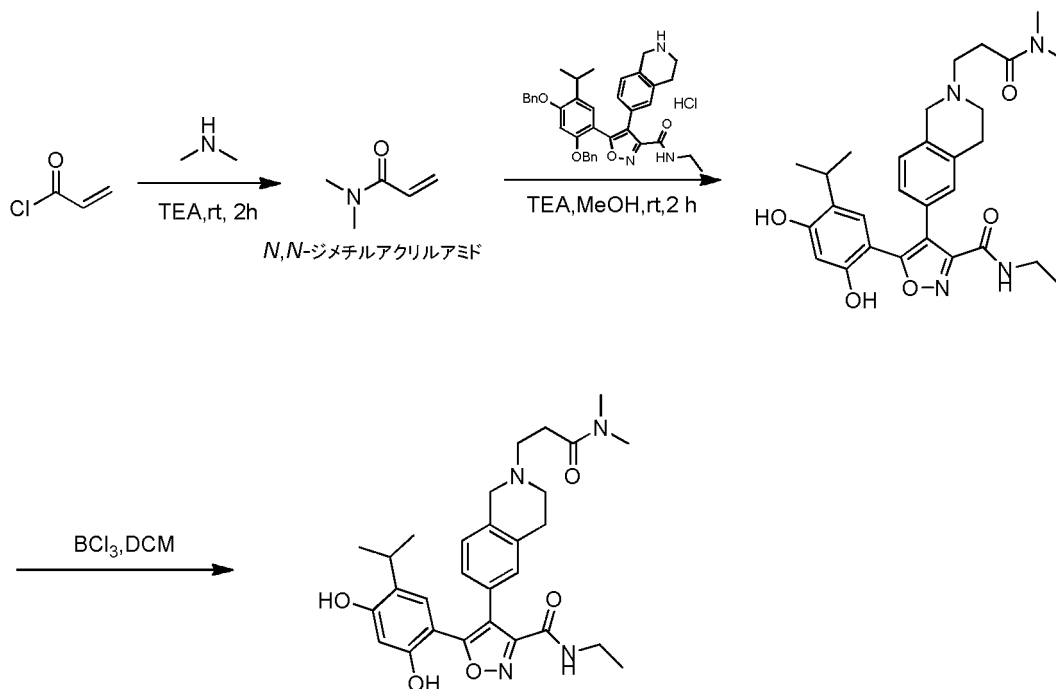
反応スキーム：

10

20

30

【化 1 3 4】



10

20

【0 3 5 1】

工程 A：塩化アクリロイル（5.0 g, 55 mmol, 1.0 当量）、ジメチルアミン塩酸塩（4.95 g, 60.8 mmol, 1.1 当量）及びトリエチルアミン（16.8 g, 166 mmol, 3.0 当量）を、DCM（50 mL）に添加した。混合物を 15 で 3 時間攪拌した。反応混合物を水（30 mL）中に注ぎ入れ、DCM（50 mL × 2）で抽出した。有機相を希塩酸（30 mL × 2, 1 M）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、真空中で濃縮して、 N,N -ジメチルアクリルアミド（3.0 g, 30 mmol, 収率 55%）を、黄色オイルとして得た。

【0 3 5 2】

工程 B：5 - (2, 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - N - エチル - 4 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド（100 mg, 157 μmol , 1.0 当量）、トリエチルアミン（48 mg, 470 μmol , 3.0 当量）及び N,N -ジメチルアクリルアミド（155 mg, 1.57 mmol, 10.0 当量）を、エタノール（2 mL）に添加した。混合物を 15 で 2 時間攪拌した。反応混合物を水（30 mL）に添加し、EA（30 mL × 2）で抽出した。有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、真空中で濃縮して、5 - (2, 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - 4 - (2 - (2 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソプロピル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - N - エチルイソキサゾール - 3 - カルボキサミド（195 mg, 粗生成物, 純度 74%）を、黄色オイルとして得た。

30

40

【0 3 5 3】

工程 C：DCM 中の BCl_3 の溶液（1 M, 3.0 mL, 20.0 当量）を、DCM（15.0 mL）中の 5 - (2, 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - 4 - (2 - (2 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソプロピル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - N - エチルイソキサゾール - 3 - カルボキサミド（105 mg, 149 μmol , 1.0 当量）の溶液に、0 で 5 分間かけて滴下添加した。懸濁液を 0 で 30 分間攪拌し、その後、25 に温めて 2 時間攪拌した。混合物を 0 に冷却し、MeOH（6 mL）をゆっくり添加してクエンチし、真空中で濃縮して、残渣を得た。残渣を調製用 HPLC で精製して、5 - (2, 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - 4 - (2 - (2 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソプロピル) - 1, 2,

50

3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-N-エチルイソキサゾール-3-カルボキサミド(28 mg, 46 μ mol, 収率31%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.49 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.91 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.10 - 7.15 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.51 - 4.55 (m, 1H), 4.31 - 4.34 (m, 2H), 3.68 - 3.72 (m, 1H), 3.30 - 3.42 (m, 4H), 3.21 - 3.30 (m, 1H), 3.00 - 3.20 (m, 4H), 2.93 - 3.00 (m, 3H), 2.85 (s, 4H), 3.00 - 3.20 (m, 4H), 1.09 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 3.6$ Hz, 6H) .

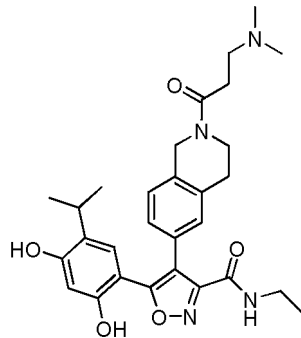
MS (ESI) m/z : 521 ($M + 1$) .

【0354】

実施例57

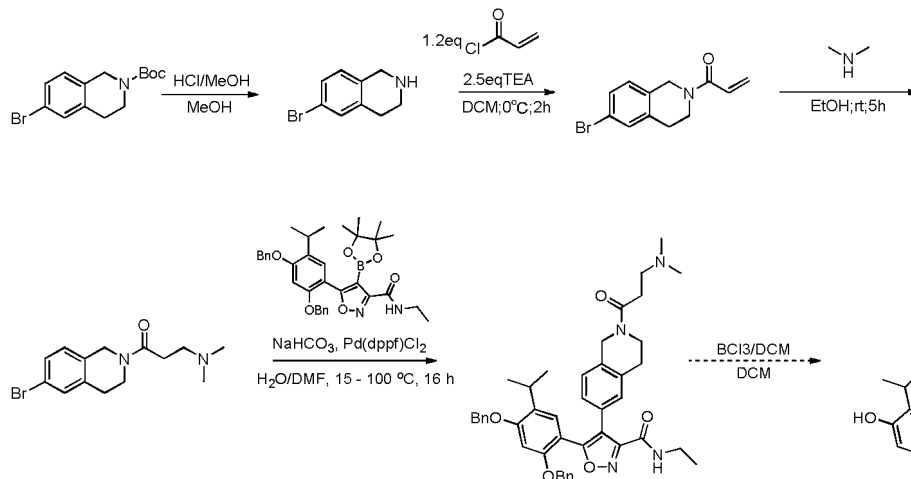
5-(2, 4-ジヒドロキシル-5-イソプロピルフェニル)-4-(2-(3-(ジメチルアミノ)プロピオニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-N-エチルイソキサゾール-3-カルボキサミド

【化135】



反応スキーム：

【化136】



【0355】

工程A：HCl/MeOH(4M, 30.00 mL)を、MeOH(20.0 mL)中のt-ブチル-6-ブromo-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-ホルメート(5.0 g, 16 mmol, 1.00当量)の溶液に、20 で添加し、混合物を25 で2時間攪拌した。混合物を40 で濃縮して、生成物6-ブromo-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン 塩酸塩(4.5 g, 粗生成物)を得た。

【0356】

工程B：塩化アクリロイル(1.0 g, 11 mmol, 1.2当量)を、DCM(40 mL)中の6-ブromo-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン 塩酸塩(2.0 g,

10

20

30

40

50

9 mmol, 1当量) 及びトリエチルアミン (2.9 g, 28 mmol, 3.0当量) の溶液に、0 で添加した。混合物を 15 で 14 時間攪拌した。反応混合物を水 (30 mL) 中に注ぎ入れ、DCM (50 mL × 2) で抽出した。有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、1 - (6 - ブロモ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - イル) プロピル - 2 - エン - 1 - オン (1.4 g, 5 mmol, 収率 56%) を、黄色オイルとして得た。

MS (ESI) m/z: 266 (M + 1).

【0357】

工程 C: 1 - (6 - ブロモ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - イル) プロピル - 2 - エン - 1 - オン (700 mg, 2.6 mmol, 1.0当量) 及びジメチルアミン (1.1 g, 7.9 mmol, 3.0当量) を、エタノール (10 mL) に添加した。混合物を 15 で 12 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、1 - (6 - ブロモ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - イル) - 3 - (ジメチルアミノ) プロパン - 1 - オン (700 mg, 2.3 mmol, 収率 86%) を、黄色オイルとして得た。

【0358】

工程 D: 1 - (6 - ブロモ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - イル) - 3 - (ジメチルアミノ) プロパン - 1 - オン (200 mg, 643 μmol, 1.0当量) 及び NaHCO₃ (216 mg, 2.6 mmol, 4.0当量) を、DMF (2.5 mL) 及び水 (0.5 mL) 中の 5 - (2, 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - N - エチル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (767 mg, 771 μmol, 1.0当量) の混合溶液に添加した。混合物の雰囲気、室素雰囲気に置換え、続いて、Pd(dppf)Cl₂ (47 mg, 64 μmol, 0.1当量) を添加した。混合物を 100 で 16 時間攪拌し、反応物質を 20 mL の水で希釈し、珪藻土を通してろ過した。ろ液を EA (20 mL × 3) で抽出し、合わせた有機相を水 (20 mL × 1) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を調製用 TLC (DCM: メタノール = 10:1) で精製して、5 - (2, 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - 4 - (2 - (3 - (ジメチルアミノ) プロピオニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - N - エチルイソキサゾール - 3 - カルボキサミド (220 mg, 314 μmol, 収率 49%) を、白色固体として得た。

MS (ESI) m/z: 701 (M + 1).

【0359】

工程 E: DCM 中の BCl₃ の溶液 (1 M, 2.4 mL, 10.0当量) を、DCM (12.0 mL) 中の 5 - (2, 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - 4 - (2 - (3 - (ジメチルアミノ) プロピオニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - N - エチルイソキサゾール - 3 - カルボキサミド (170 mg, 243 μmol, 1.0当量) の溶液に、0 で 5 分間かけて滴下添加した。懸濁液を 0 で 30 分間攪拌し、その後、25 に温めて 2 時間攪拌した。混合物を 0 に冷却し、MeOH (6 mL) をゆっくり添加してクエンチし、真空中で濃縮して、残渣を得た。残渣を調製用 HPLC で精製して、5 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - 4 - (2 - (3 - (ジメチルアミノ) プロピオニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - N - エチルイソキサゾール - 3 - カルボキサミド (65 mg, 117 μmol, 収率 48%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 8.89 (t, J = 5.65 Hz, 1H) 7.11 - 7.20 (m, 1H) 6.99 - 7.10 (m, 2H) 6.84 (s, 1H) 6.48 (d, J = 1.88 Hz, 1H) 4.54 - 4.72 (m, 2H) 3.65 (t, J = 5.65 Hz, 2H) 3.16 - 3.37 (m, 4H) 2.98 - 3.07 (m, 1H) 2.94 (t, J = 7.15 Hz, 2H) 2.63 - 2.83 (m, 8H)

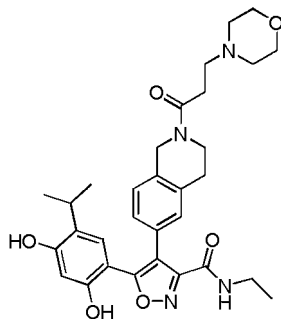
) 1.08 (t, J = 7.22 Hz, 3H) 0.98 (d, J = 6.78 Hz, 6H).
MS (ESI) M/Z: 521 (M+1).

【0360】

実施例 58

5-(2,4-ジヒドロキシル-5-イソプロピルフェニル)-N-エチル-4-(2-(3-モルホリノ-4-イル-プロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)イソキサゾール-3-カルボキサミド

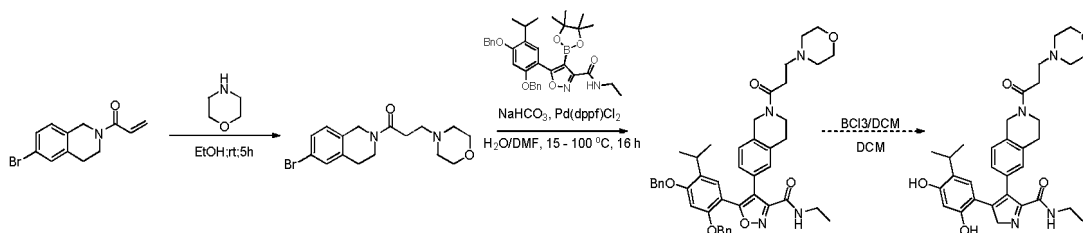
【化137】



10

反応スキーム：

【化138】



20

【0361】

工程 A：この実施例の表題化合物を、実施例 57 における工程 C、D 及び E の順番に従って調製したが、ここで、工程 C におけるジメチルアミンを、モルホリンに置換えた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 8.89 (t, J = 5.65 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.78 Hz, 1H), 7.00 - 7.10 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.44 (d, J = 1.76 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 19.58 Hz, 2H), 3.95 (d, J = 11.92 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 12.11 Hz, 2H), 3.62 - 3.69 (m, 2H), 3.45 (d, J = 12.17 Hz, 3H), 3.28 - 3.38 (m, 2H), 3.16 - 3.27 (m, 2H), 2.92 - 3.15 (m, 5H), 2.79 (t, J = 5.65 Hz, 1H), 2.63 - 2.71 (m, 1H), 1.08 (t, J = 7.15 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.90 Hz, 6H).

MS (ESI) M/Z: 563 (M+1).

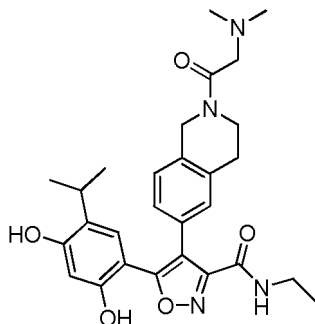
【0362】

実施例 59

5-(2,4-ジヒドロキシル-5-イソプロピルフェニル)-4-(2-(2-(ジメチルアミノ)アセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-N-エチルイソキサゾール-3-カルボキサミド

40

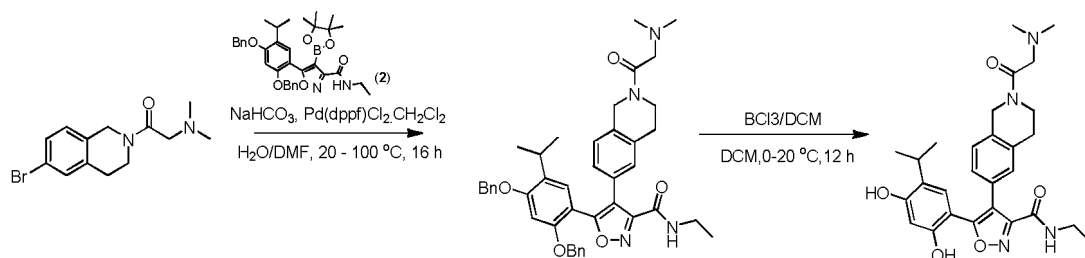
【化 1 3 9】



10

反応スキーム：

【化 1 4 0】



【 0 3 6 3】

20

工程 A：この実施例の表題化合物を、実施例 57 における工程 D 及び E の順番に従って調製したが、ここで、工程 D における 1 - (6 - プロモ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - イル) - 3 - (ジメチルアミノ) プロパン - 1 - オンを、1 - (6 - プロモ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - イル) - 2 - (ジメチルアミノ) エタノールに置換えた。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) ppm: 0.98 (d, $J = 6.90$ Hz, 6H); 1.04 - 1.14 (m, 3H); 2.52 (br. s., 1H); 2.71 (t, $J = 5.77$ Hz, 1H); 2.81 (d, $J = 4.64$ Hz, 7H); 3.00 (dt, $J = 13.65, 6.79$ Hz, 1H); 3.22 (quin, $J = 6.71$ Hz, 2H); 3.53 (t, $J = 5.83$ Hz, 1H); 3.69 (t, $J = 5.77$ Hz, 1H); 4.37 (d, $J = 4.52$ Hz, 2H); 4.50 - 4.69 (m, 2H); 6.48 (d, $J = 2.64$ Hz, 1H); 6.84 (s, 1H); 7.01 - 7.13 (m, 2H); 7.17 (d, $J = 8.03$ Hz, 1H); 8.89 (t, $J = 5.65$ Hz, 1H); 9.47 - 10.00 (m, 3H).

30

MS (ESI) m/z : 507 ($M + 1$).

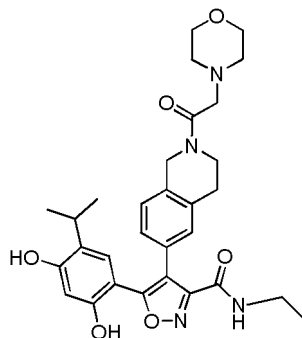
【 0 3 6 4】

実施例 60

5 - (2, 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (2 - (2 - モルホリノ - 4 - イル - アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド

40

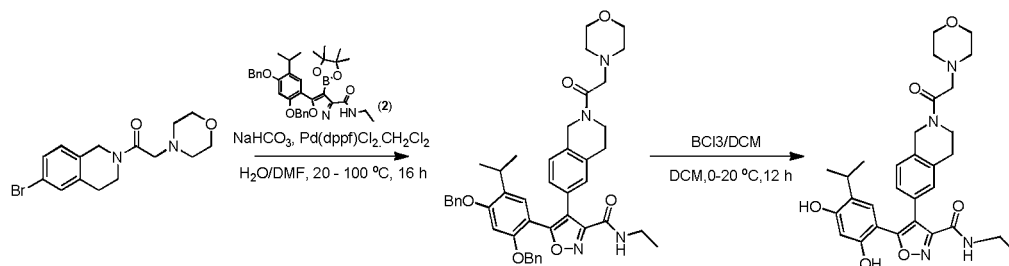
【化 1 4 1】



10

反応スキーム：

【化 1 4 2】



20

【 0 3 6 5】

工程 A：この実施例の表題化合物を、実施例 57 における工程 D 及び E の順番に従って調製したが、ここで、工程 D における 1 - (6 - プロモ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - イル) - 3 - (ジメチルアミノ) プロパン - 1 - オンを、1 - (6 - プロモ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - イル) - 2 - モルホリニルエタノンに置換えた。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) ppm: 0.94 - 1.01 (m, 6 H); 1.08 (td, $J = 7.15, 1.38$ Hz, 3 H); 2.69 - 2.87 (m, 2 H); 3.01 (dt, $J = 13.71, 6.76$ Hz, 1 H); 3.09 - 3.27 (m, 4 H); 3.42 (d, $J = 11.67$ Hz, 2 H); 3.55 - 3.58 (m, 1 H); 3.70 (t, $J = 5.96$ Hz, 1 H); 3.75 - 3.86 (m, 2 H); 3.87 - 4.01 (m, 2 H); 4.45 (br. s., 2 H); 4.53 - 4.67 (m, 2 H); 6.48 (d, $J = 2.76$ Hz, 1 H); 6.84 (s, 1 H); 7.03 - 7.14 (m, 2 H); 7.17 (d, $J = 8.03$ Hz, 1 H); 8.90 (t, $J = 5.52$ Hz, 1 H); 9.63 - 9.95 (m, 2 H); 10.27 (br. s., 1 H).

30

MS (ESI) M/Z : 549 ($M + 1$).

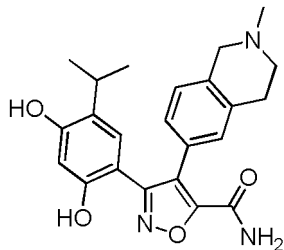
【 0 3 6 6】

実施例 61

40

3 - (2, 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - 4 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 5 - カルボキサミド

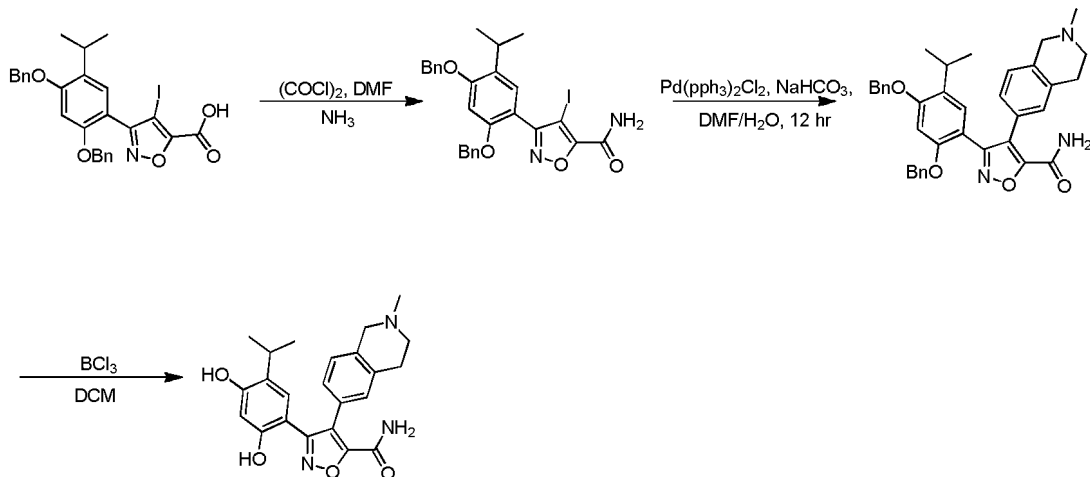
【化 1 4 3】



反応スキーム：

10

【化 1 4 4】



20

【0 3 6 7】

工程 A：(COCl)₂ (134 mg, 1050 μmol, 2 当量) 及び DMF (100 . 00 μL) を、DCM (10 mL) 中の 3 - (2, 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - 4 - ヨード - イソキサゾール - 5 - ギ酸 (300 mg, 527 μmol, 1 . 0 当量) の溶液に、0 で添加した。混合物を 0 で 1 時間攪拌し、その後、反応溶液を真空中で濃縮して、中間体を得た。中間体を 0 で DCM (10 mL) 中に溶解し、NH₃ / THF (4 M, 1 . 32 mL, 10 . 00 当量) を、該溶液に添加した。混合物を 0 で 1 時間攪拌し、15 mL の水に注ぎ入れた。その後、混合物を DCM (15 mL × 2) で抽出し、合わせた有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (200 ~ 300 メッシュのシリカゲル, 石油エーテル / 酢酸エチル = 20 / 1 ~ 5 / 1) で精製して、3 - (2, 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - 4 - ヨーダイド - イソキサゾール - 5 - カルボキサミド (140 mg, 収率 47 %) を、黄色固体として得た。

30

MS (ESI) M / Z : 569 (M + 1) .

【0 3 6 8】

工程 B：NaHCO₃ (40 mg, 472 μmol)、H₂O (1 . 0 mL) 及び Pd (PPh₃)₂Cl₂ (17 mg, 24 μmol) を、DMF (4 mL) 中の 2 - メチル - 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン (103 mg, 377 μmol) 及び 3 - (2, 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - 4 - ヨード - イソキサゾール - 5 - カルボキサミド (134 mg, 236 μmol) の混合溶液に、窒素ガスの保護下、25 で添加した。混合物を 25 で 10 分間攪拌し、その後、80 に加熱して 12 時間攪拌した。混合物を 25 に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (200 ~ 300 メッシュのシリカゲル, ジクロロメタン / メタノール = 20 / 1 ~ 10 / 1) で精製して、3 - (2, 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - 4 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソ

40

50

キサゾール - 3 - カルボキサミド (80 mg , 収率 51%) を、黄色固体として得た。

MS (ESI) M/Z : 588 (M+1) .

【0369】

工程 C : BCl₃ (2 mL , DCM 中の 1 mol 溶液) を、DCM (15.00 mL) 中の 3 - (2 , 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - 4 - (2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 3 - カルボキサミド (80 mg , 136 μmol) の溶液に、窒素ガスの保護下、0 でゆっくり添加した。反応混合物を 0 で 1 時間攪拌し、その後、室温まで温めて 2 時間攪拌した。反応溶液を 0 に冷却し、その後、反応を MeOH (20 mL) を添加してクエンチした。反応混合物を真空中で濃縮して、粗生成物を得た。残渣を調製用 HPLC (HCl 法 : Ph

10

enomenex Synergi C18 150 × 30 mm × 4 μm , 水 (0.05 % HCl) - ACN) で精製して、3 - (2 , 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - 4 - (2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル)

イソキサゾール - 5 - カルボキサミド 塩酸塩 (9 mg , 収率 15%) を得た。
MS (ESI) M/Z : 408 (M+1) .
¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) : NMR (400 MHz , DMSO - d₆) : 2.85 (s , 4 H) , 3.00 - 3.20 (m , 4 H) , 2.93 - 3.00 (m , 3 H) , 2.85 (s , 4 H) , 3.00 - 3.20 (m , 4 H) , 1.09 (t , = 8.29 Hz , 2 H) J = 6.8 Hz , 6 H) .

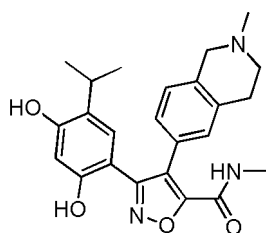
20

【0370】

実施例 6 2

3 - (2 , 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - メチル - 4 - (2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 5 - カルボキサミド

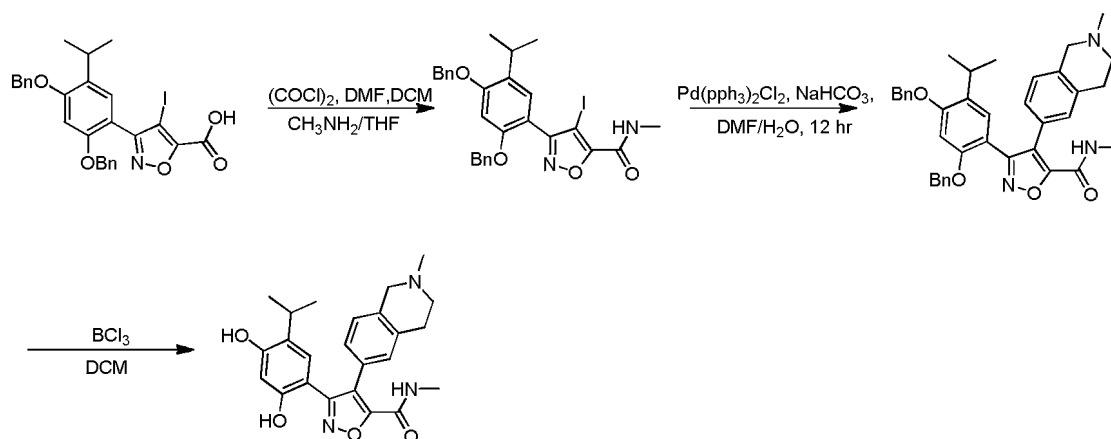
【化 145】



30

反応スキーム :

【化 146】



40

【0371】

工程 A : この実施例の表題化合物を、実施例 6 1 における工程 A、B 及び C の順番に従っ

50

て調製したが、ここで、工程 A における NH_3 / THF を、メチルアミンに置換えた。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.64 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.91 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.09 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.08 (br. s., 2H), 3.19 (br. s., 2H), 3.14 - 3.04 (m, 1H), 2.95 (br. s., 2H), 2.81 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H), 2.75 (br. s., 3H), 1.15 - 1.06 (m, 6H).

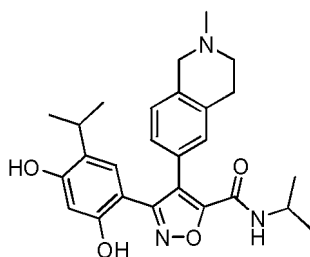
MS (ESI) m/z : 422 ($M + 1$).

【0372】

実施例 63

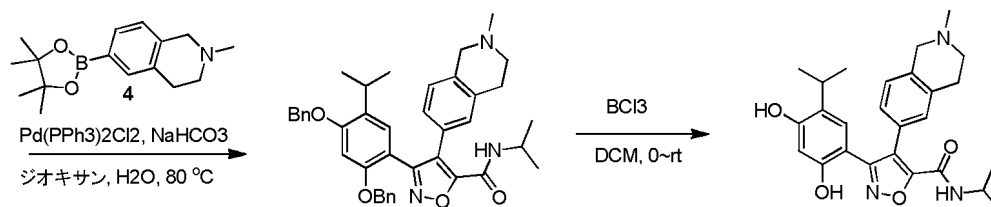
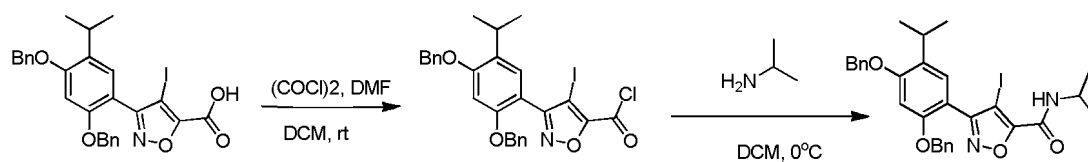
3 - (2, 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - イソプロピル - 4 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 5 - カルボキサミド

【化147】



反応スキーム：

【化148】



【0373】

工程 A：この実施例の表題化合物を、実施例 61 における工程 A、B 及び C の順番に従って調製したが、ここで、工程 A における NH_3 / THF を、プロピル - 2 - アミンに置換えた。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.80 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.24 (br. s., 1H), 7.23 - 7.11 (m, 2H), 6.98 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.22 (d, $J = 19.8$ Hz, 2H), 3.25 - 3.15 (m, 2H), 2.95 (td, $J = 6.8, 13.7$ Hz, 1H), 2.17 - 1.86 (m, 4H), 1.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 5H), 0.95 - 0.84 (m, 9H).

MS (ESI) m/z : 450 ($M + 1$).

【0374】

実施例 64

10

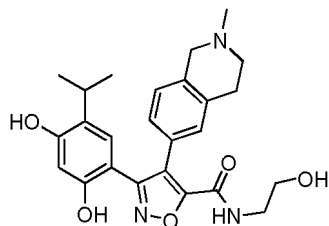
20

30

40

50

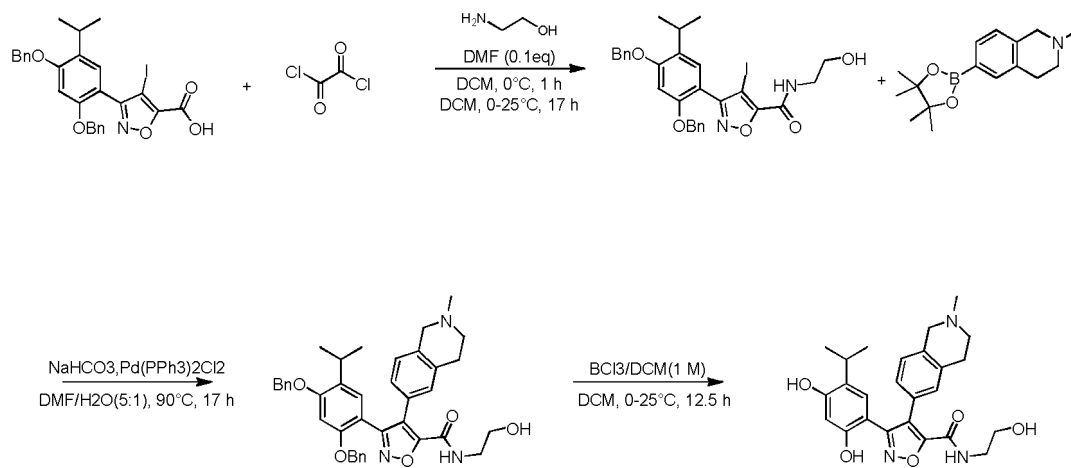
3 - (2 , 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - (2 - ヒドロキシルエチル) - 4 - (2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 5 - カルボキサミド
【化 1 4 9 】



10

反応スキーム：

【化 1 5 0 】



20

【 0 3 7 5 】

工程 A：この実施例の表題化合物を、実施例 6 1 における工程 A、B 及び C の順番に従って調製したが、ここで、工程 A における NH₃ / THF を、2 - アミノエタノールに置換えた。

30

¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d₆) δ 1 . 0 5 (d , J = 6 . 9 0 H z , 6 H) ; 2 . 8 7 (s , 3 H) ; 3 . 0 4 (d t , J = 1 3 . 7 1 , 6 . 7 6 H z , 2 H) ; 3 . 2 8 (q , J = 5 . 8 6 H z , 3 H) ; 3 . 4 5 - 3 . 5 0 (m , 2 H) ; 3 . 5 8 (b r . s . , 1 H) ; 4 . 1 0 - 4 . 5 2 (m , 2 H) ; 4 . 8 0 (b r . s . , 1 H) ; 6 . 3 9 (s , 1 H) ; 6 . 8 6 (s , 1 H) ; 7 . 0 7 (s , 2 H) ; 7 . 1 6 - 7 . 2 6 (m , 1 H) ; 8 . 8 3 (t , J = 5 . 5 8 H z , 1 H) ; 9 . 3 6 (s , 1 H) ; 9 . 6 2 (s , 1 H) ; 1 0 . 5 4 - 1 1 . 0 7 (m , 1 H) .

M S (E S I) M / Z : 4 5 2 (M + 1) .

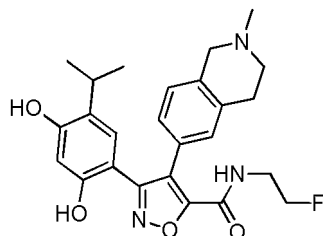
【 0 3 7 6 】

実施例 6 5

40

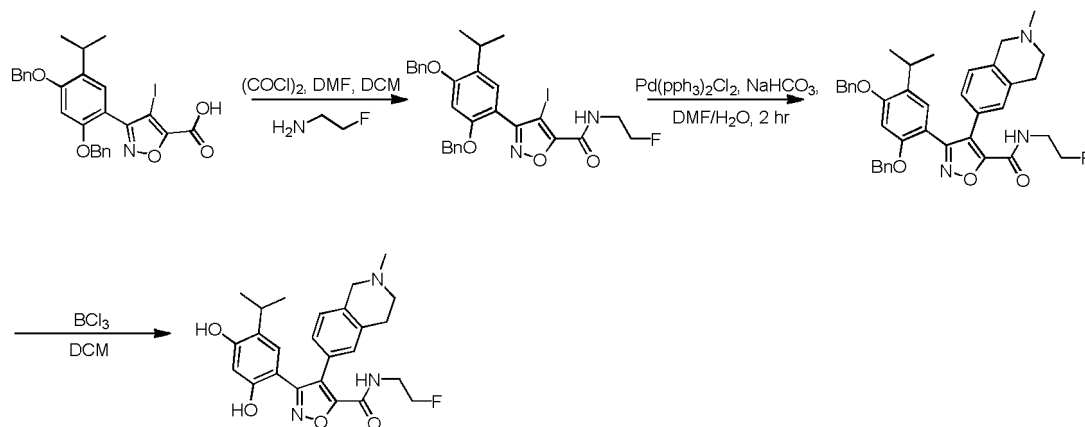
3 - (2 , 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - (2 - フルオロエチル) - 4 - (2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 5 - カルボキサミド

【化 1 5 1】



反応スキーム：

【化 1 5 2】



【 0 3 7 7】

工程 A：この実施例の表題化合物を、実施例 6 1 における工程 A、B 及び C の順番に従って調製したが、ここで、工程 A における NH_3 / THF を、2-フルオロエチルアミンに置換えた。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.63 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.15 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.08 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.58 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.46 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.31 (br. s., 1H), 3.60 - 3.52 (m, 2H), 3.51 (br. s., 4H), 3.10 - 2.96 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.11 - 2.05 (m, 1H), 1.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).

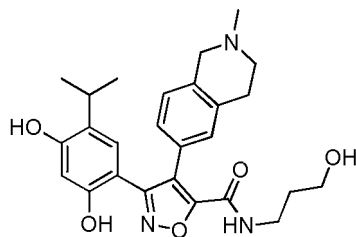
MS (ESI) m/z : 454 ($M + 1$).

【 0 3 7 8】

実施例 6 6

3 - (2, 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - (3 - ヒドロキシルプロピル) - 4 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 5 - カルボキサミド

【化 1 5 3】



反応スキーム：

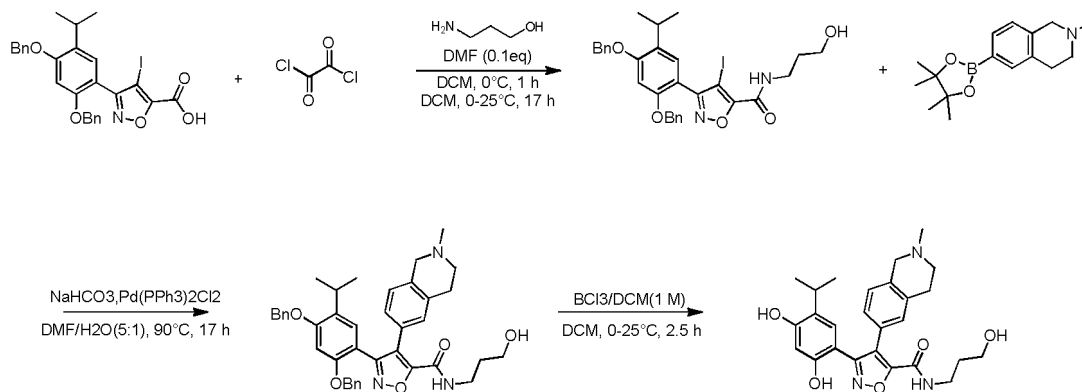
10

20

30

40

【化 1 5 4】



10

【 0 3 7 9 】

工程 A：この実施例の表題化合物を、実施例 6 1 における工程 A、B 及び C の順番に従って調製したが、ここで、工程 A における NH₃ / THF を、3 - アミノプロパン - 1 - オールに置換えた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.05 (d, J = 6.78 Hz, 6 H); 1.64 (quin, J = 6.62 Hz, 2 H); 2.87 (d, J = 4.52 Hz, 3 H); 2.97 - 3.19 (m, 3 H); 3.20 - 3.32 (m, 4 H); 3.58 (br. s., 2 H); 4.22 (dd, J = 15.81, 8.03 Hz, 1 H); 4.42 (d, J = 15.06 Hz, 1 H); 6.39 (s, 1 H); 6.86 (s, 1 H); 7.03 - 7.11 (m, 2 H); 7.19 (s, 1 H); 8.89 (t, J = 5.58 Hz, 1 H); 9.34 (br. s., 1 H); 9.59 (br. s., 1 H); 10.80 (br. s., 1 H).

20

MS (ESI) M/Z: 466 (M + 1).

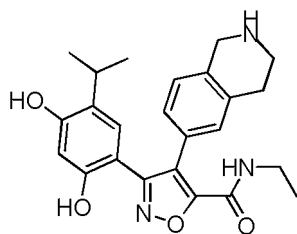
【 0 3 8 0 】

実施例 6 7

3 - (2, 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 5 - カルボキサミド

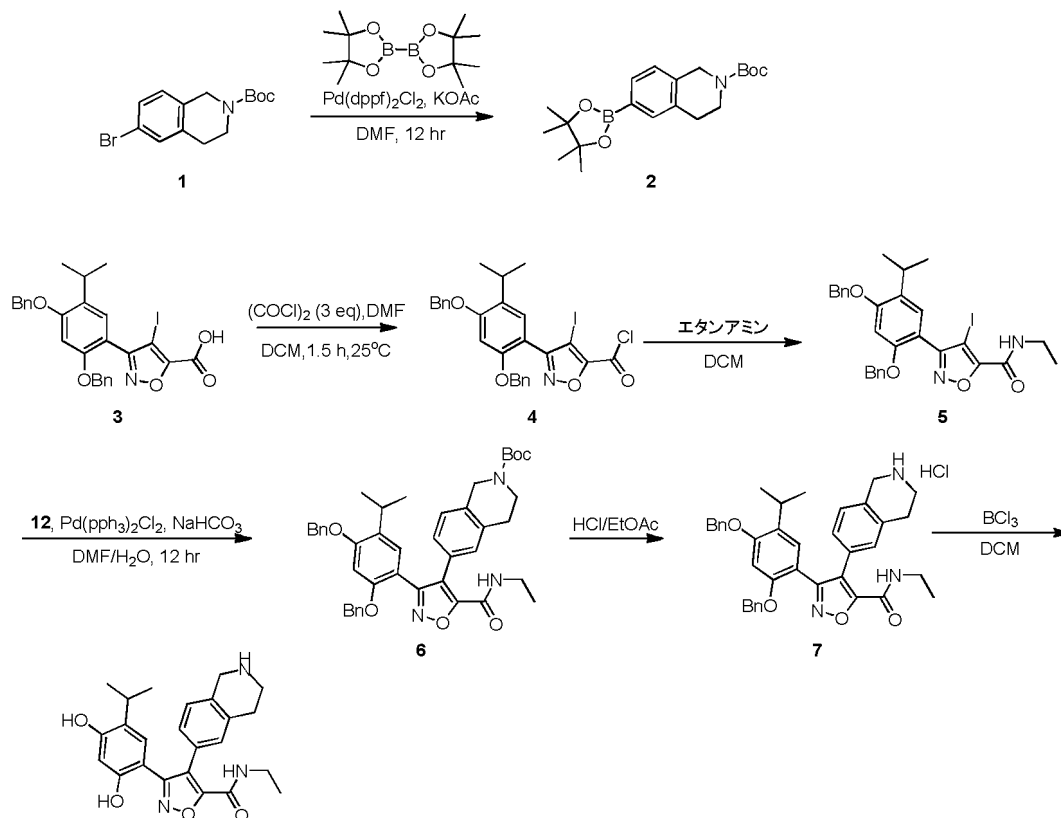
30

【化 1 5 5】



反応スキーム：

【化 1 5 6】



10

20

【0381】

工程 A : ビス (ピナコラト) ジボロン (7 . 3 g , 2 9 m m o l) 及び K O A c (7 . 1 g , 7 2 m m o l) を、 D M F (1 0 0 m L) 中の t - ブチル - 6 - ブロモ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - ホルメート (7 . 5 g , 2 4 m m o l) の溶液に、窒素ガスの保護下、25 で添加し、続いて、触媒 P d (d p p f) C l ₂ · C H ₂ C l ₂ (5 . 3 g , 7 m m o l) を添加した。混合物を 25 で 1 0 分間攪拌し、その後、80 に加熱して 1 2 時間攪拌した。混合物を 25 に冷却し、水 (6 0 0 m L) 中に注ぎ入れた。その後、混合物を E A (2 0 0 m L × 2) で抽出した。合わせた有機相を無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 2 0 / 1 ~ 1 0 / 1) で精製して、t - ブチル - オキシカルボリル - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - ホルメート (7 . 4 g , 2 1 m m o l , 収率 8 6 %) を、白色固体として得た。

30

【0382】

工程 B : (C O C l) ₂ (2 . 2 g , 1 8 m m o l , 1 . 5 当量) 及び D M F (1 0 0 . 0 0 μ L) を、 D C M (6 0 m L) 中の 3 - (2 , 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - 4 - ヨード - イソキサゾール - 5 - ギ酸 (5 g , 9 m m o l , 1 . 0 当量) の溶液に、0 で添加した。混合物を 0 で 1 時間攪拌し、その後、反応溶液を真空中で濃縮して、中間体を得た。中間体を D C M (8 0 m L) 中に溶解し、0 でエチルアミン (1 . 9 g , 2 . 8 m L , 5 . 0 0 当量) を、該溶液に添加した。混合物を 0 で 1 時間攪拌し、1 0 0 m L の水に注ぎ入れた。その後、混合物を D C M (8 0 m L × 2) で抽出し、合わせた有機相を無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して、3 - (2 , 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - ヨード - イソキサゾール - 5 - カルボキサミド (3 . 8 g , 収率 7 5 %) を、黄色固体として得た。

40

【0383】

工程 C : N a H C O ₃ (1 . 6 g , 1 9 m m o l) 、 H ₂ O (1 7 . 0 m L) 及び P d (P

50

$\text{Ph}_3)_2\text{Cl}_2$ (447 mg, 637 μmol) を、DMF (50 mL) 中の *t*-ブチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-ホルメート (3.2 g, 9 mmol) 及び 3-(2,4-ジベンジルオキシ-5-イソプロピルフェニル)-N-エチル-4-ヨード-イソキサゾール-5-カルボキサミド (3.8 g, 6 mmol) の混合溶液に、窒素ガスの保護下、25 で添加した。混合物を 25 で 10 分間攪拌し、その後、80 に加熱して 12 時間攪拌した。混合物を 25 に冷却し、水 (100 mL) 中に注ぎ入れ、その後、EA (150 mL $\times$ 2) で抽出し、合わせた有機相を水 (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (200 ~ 300 メッシュのシリカゲル, PE/EA = 10/1 ~ 5/1) で精製して、*t*-ブチル 6-(3-(2,4-ジベンジルオキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-(エチルホルマミル)イソキサゾール-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-ホルメート (2.6 g, 3.7 mmol, 収率 58%) を、黄色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 588 ($M+1$).

【0384】

工程 D: HCl/MeOH (4 M, 20.00 mL) を、MeOH (20.00 mL) 中の *t*-ブチル 6-(3-(2,4-ジベンジルオキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-(エチルホルマミル)イソキサゾール-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-ホルメート (2.6 g, 3.7 mmol, 1.00 当量) の溶液に、25 で添加し、混合物を 25 で 30 分間攪拌した。混合物を 40 で濃縮して、生成物 3-(2,4-ジベンジルオキシ-5-イソプロピルフェニル)-N-エチル-4-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)イソキサゾール-5-カルボキサミド (2.5 g, 粗生成物) を、黄色固体として得た。

【0385】

工程 E: BCl_3 (9.5 mL, DCM 中の 1 mol 溶液) を、DCM (50.00 mL) 中の 3-(2,4-ジベンジルオキシ-5-イソプロピルフェニル)-N-エチル-4-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)イソキサゾール-5-カルボキサミド (1.0 g, 1.6 mmol) の溶液に、窒素ガスの保護下、0 でゆっくり添加した。反応混合物を 0 で 1 時間攪拌し、その後、室温に温めて 2 時間攪拌した。反応溶液を 0 に冷却し、その後、反応を MeOH (20 mL) を添加してクエンチした。反応混合物を真空中で濃縮して、粗生成物を得た。残渣を調製用 HPLC (HCl 法: Phenomenex Synergi C18 150 $\times$ 30 mm $\times$ 4 μm , 水 (0.05% HCl) - ACN) で精製して、3-(2,4-ジヒドロキシル-5-イソプロピルフェニル)-N-エチル-4-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)イソキサゾール-5-カルボキサミド 塩酸塩 (315 mg, 685 μmol , 収率 44%) を得た。

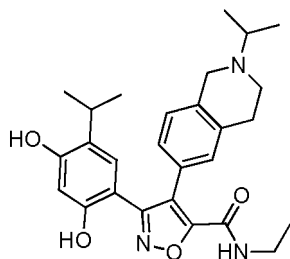
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.57 (s, 1H), 9.38 (s, 2H), 9.31 (s, 1H), 8.94 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.05 - 7.12 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.21 - 3.33 (m, 4H), 3.03 - 3.10 (m, 1H), 2.56 - 2.90 (m, 2H), 1.05 - 1.11 (m, 9H). MS (ESI) m/z : 422 ($M+1$).

【0386】

実施例 68

3-(2,4-ジヒドロキシル-5-イソプロピルフェニル)-N-エチル-4-(2-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)イソキサゾール-5-カルボキサミド

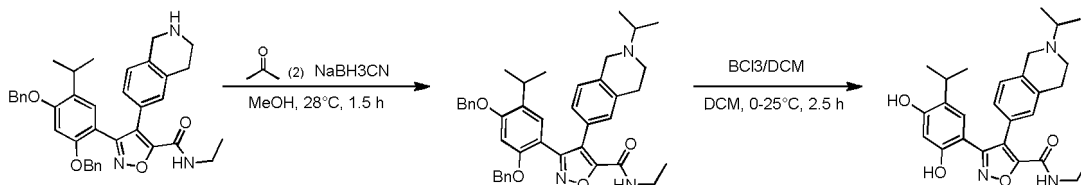
【化 1 5 7】



反応スキーム：

10

【化 1 5 8】



【0 3 8 7】

工程 A：アセトン（97 mg，2 mmol，10.00 当量）及び酢酸（5 mg，8 μmol，0.50 当量）を、メタノール（3 mL）中の 3 - （2，4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピルフェニル） - N - エチル - 4 - （1，2，3，4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル）イソキサゾール - 5 - カルボキサミド（100 mg，166 μmol，1.0 当量）の溶液に添加した。混合物を 30 で 0.5 時間攪拌した後、NaBH₃CN（31 mg，499 μmol，3.0 当量）を添加し、混合物を更に 1 時間攪拌した。反応溶液を真空中で濃縮した。残渣を調製用 TLC で精製して、3 - （2，4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピルフェニル） - N - エチル - 4 - （2 - イソプロピル - 1，2，3，4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル）イソキサゾール - 5 - カルボキサミド（80 mg，124 μmol，収率 75 %）を、黄色オイルとして得た。

20

【0 3 8 8】

工程 B：DCM 中の BCl₃ の溶液（1 M，1.2 mL，10.0 当量）を、無水 DCM（8 mL）中の 3 - （2，4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピルフェニル） - N - エチル - 4 - （2 - イソプロピル - 1，2，3，4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル）イソキサゾール - 5 - カルボキサミド（80 mg，124 μmol，1.0 当量）の溶液に、0 で 5 分間かけてゆっくり滴下添加した。懸濁液を 0 で 30 分間攪拌し、その後、25 に温めて 2 時間攪拌した。混合物を 0 に冷却し、MeOH（3 mL）をゆっくり添加してクエンチし、真空中で濃縮して、残渣を得た。残渣を調製用 HPLC で精製して、3 - （2，4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル） - N - エチル - 4 - （2 - イソプロピル - 1，2，3，4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル）イソキサゾール - 5 - カルボキサミド（25 mg，48 μmol，収率 39 %）を得た。

30

¹H NMR（400 MHz，DMSO - d₆）ppm：1.02 - 1.11（m，15 H）；2.64 - 2.69（m，4 H）；2.85（dt，J = 13.05，6.53 Hz，1 H）；3.04（dt，J = 13.71，6.89 Hz，1 H）；3.18 - 3.29（m，4 H）；3.61（s，2 H）；6.33（s，1 H）；6.81（s，1 H）；6.93 - 6.96（m，2 H）；6.98（s，1 H）；8.20（s，1 H）；8.85（t，J = 5.71 Hz，1 H）。

40

MS（ESI）M/Z：464（M + 1）。

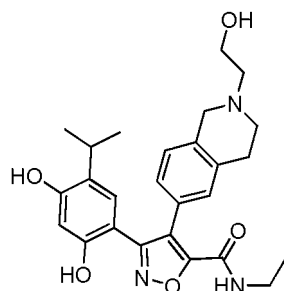
【0 3 8 9】

実施例 69

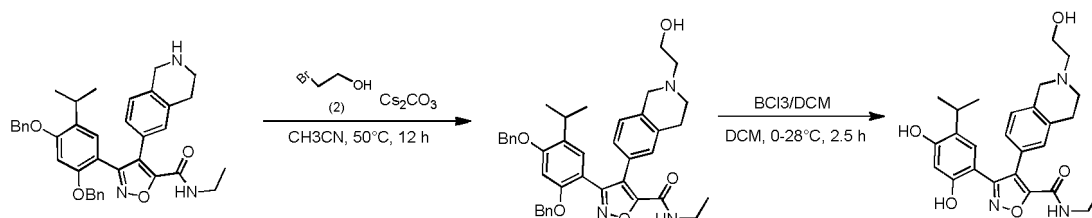
3 - （2，4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル） - N - エチル - 4 - （2 - （2 - ヒドロキシルエチル） - （1，2，3，4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル）

50

イソキサゾール - 5 - カルボキサミド
【化 1 5 9】



反応スキーム：
【化 1 6 0】



【 0 3 9 0】

工程 A：3 - (2 , 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 5 - カルボキサミド (1 5 0 m g , 2 4 9 μ m o l , 1 . 0 当量)、C s ₂ C O ₃ (1 2 2 m g , 3 7 4 μ m o l , 1 . 5 当量) 及び 2 - プロモエタノール (3 2 m g , 2 4 9 μ m o l , 1 . 0 当量) を、アセトニトリル (3 m L) に添加した。混合物を 5 0 に加熱して 1 2 時間攪拌した。冷却後、反応混合物を濃縮して乾燥した。残渣を調製用 T L C (ジクロロメタン / メタノール = 1 5 : 1) で精製して、3 - (2 , 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (2 - (2 - ヒドロキシルエチル) - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 5 - カルボキサミド (1 2 0 m g , 1 8 5 μ m o l , 収率 7 4 %) を、無色オイルとして得た。

【 0 3 9 1】

工程 B：B C l ₃ (1 . 9 m L , D C M 中の 1 m o l 溶液) を、D C M (8 . 0 0 m L) 中の 3 - (2 , 4 - ジベンジルオキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (2 - (2 - ヒドロキシルエチル) - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 5 - カルボキサミド (1 2 0 m g , 1 8 6 μ m o l) の溶液に、窒素ガスの保護下、0 でゆっくり添加した。反応混合物を 0 で 1 時間攪拌し、その後、室温に温めて 2 時間攪拌した。反応溶液を 0 に冷却し、その後、M e O H (4 m L) を添加して反応をクエンチした。反応混合物を真空中で濃縮して、粗生成物を得た。残渣を調製用 H P L C で精製して、3 - (2 , 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (2 - (2 - ヒドロキシルエチル) - (1 , 2 , 3 , 4 - テ

トラヒドロイソキノリン - 6 - イル) イソキサゾール - 5 - カルボキサミド 塩酸塩 (3 9 m g , 7 7 μ m o l , 収率 4 1 %) を得た。
¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) p p m : 1 . 0 3 - 1 . 1 2 (m , 9 H) ; 2 . 8 8 (d , J = 1 7 . 3 2 H z , 1 H) ; 3 . 0 0 - 3 . 1 8 (m , 2 H) ; 3 . 2 1 - 3 . 3 1 (m , 5 H) ; 3 . 7 1 (d , J = 1 1 . 6 7 H z , 1 H) ; 3 . 8 4 (t , J = 4 . 9 6 H z , 2 H) ; 4 . 3 2 (d d , J = 1 5 . 6 9 , 7 . 9 1 H z , 1 H) ; 4 . 5 1 (d , J = 1 5 . 1 8 H z , 1 H) ; 6 . 3 9 (s , 1 H) ; 6 . 8 5 (s , 1 H) ; 7 . 1 0 (s , 2 H) ; 7 . 1 8 (s , 1 H) ; 8 . 9 5 (t , J = 5 . 7 1 H z , 1 H) ; 9 . 3 2 (b r . s . , 1 H) ; 9 . 5 8 (b r . s . , 1 H) ; 1 0 . 4 3 (b r . s . , 1 H) .

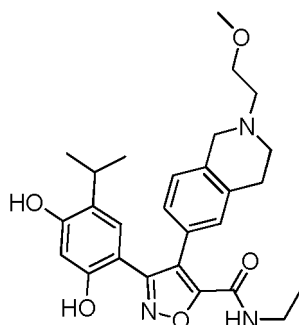
MS (ESI) M/Z : 466 (M+1) .

【0392】

実施例 70

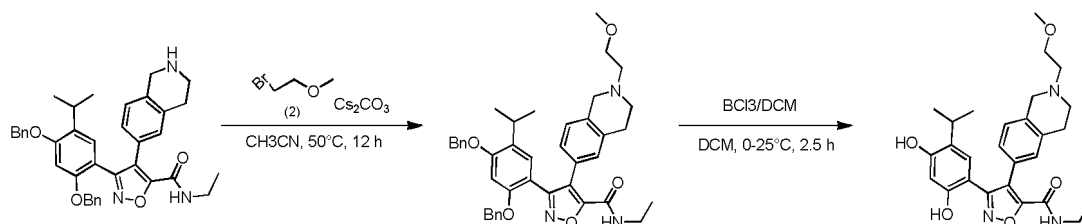
3 - (2, 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (2 - (2 - メトキシエチル) - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル)イソキサゾール - 5 - カルボキサミド

【化161】



反応スキーム：

【化162】



【0393】

工程 A：この実施例の表題化合物を、実施例 69 における工程 A 及び B の順番に従って調製したが、ここで、工程 A における 2 - プロモエタノールを、1 - プロモ - 2 - メトキシエタンに置換えた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm : 0.99 - 1.12 (m, 9H) ; 2.61 - 2.68 (m, 6H) ; 3.04 (dt, J = 13.77, 6.85 Hz, 1H) ; 3.19 - 3.24 (m, 2H) ; 3.47 - 3.60 (m, 7H) ; 6.33 (s, 1H) ; 6.81 (s, 1H) ; 6.90 - 6.96 (m, 2H) ; 6.98 (s, 1H) ; 8.18 (s, 1H) ; 8.85 (t, J = 5.71 Hz, 1H) .

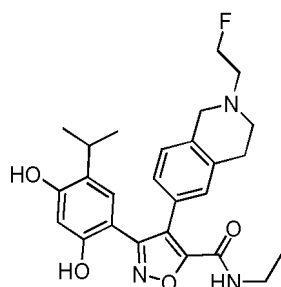
MS (ESI) M/Z : 480 (M+1) .

【0394】

実施例 71

3 - (2, 4 - ジヒドロキシル - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (2 - (2 - フルオロエチル) - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル)イソキサゾール - 5 - カルボキサミド

【化163】



反応スキーム：

10

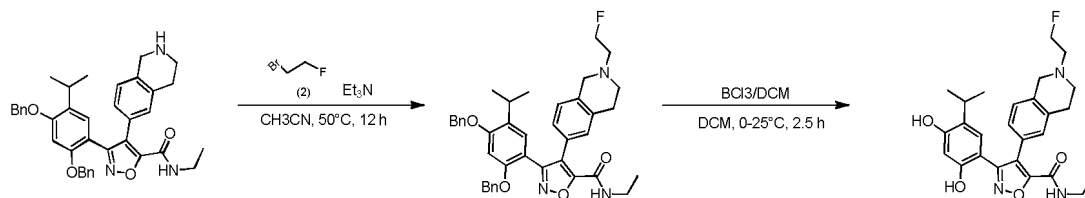
20

30

40

50

【化 1 6 4】



【 0 3 9 5】

工程 A：この実施例の表題化合物を、実施例 69 における工程 A 及び B の順番に従って調製したが、ここで、工程 A における 2 - プロモエタノールを、1 - プロモ - 2 - フルオロエタンに置換えた。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) ppm: 1.02 - 1.11 (m, 9 H); 2.89 (d, $J = 16.56$ Hz, 1 H); 2.99 - 3.18 (m, 2 H); 3.19 - 3.28 (m, 2 H); 3.30 - 3.44 (m, 1 H); 3.66 - 3.75 (m, 2 H); 4.28 - 4.41 (m, 1 H); 4.45 - 4.57 (m, 1 H); 4.88 (t, $J = 4.14$ Hz, 1 H); 5.00 (t, $J = 4.27$ Hz, 1 H); 6.37 (s, 1 H); 6.85 (s, 1 H); 7.10 (s, 2 H); 7.19 (s, 1 H); 8.94 (t, $J = 5.71$ Hz, 1 H); 9.18 - 9.76 (m, 2 H); 10.97 (br. s., 1 H).

MS (ESI) M/Z : 468 ($M + 1$);

【 0 3 9 6】

実施例 72：酵素レベルにおける化合物の活性の決定

本発明において、蛍光偏光 (FP) の方法を用いて、HSP90- α 阻害剤のためのスクリーニングプラットフォームを確立した。基づく原理は、相関解析のための使用において、蛍光標識された小分子と他の分子との相互作用の前後で分子量変化を検出することにより、水平及び垂直方向における蛍光偏光値を計算することである。蛍光標識された小分子と高分子間の結合平衡が成立する場合、それは励起された際にゆっくりと移動し、測定される蛍光偏光値は増加する。高分子に結合する蛍光標識された小分子が他の配位子で置換される場合、遊離状態における、その回転及び反転速度はより速くなり、放射光は励起光平面に対して偏光解消され、よって、測定される偏光値は減少し、それにより、サンプルの偏光値が計算される (偏光値の単位は mP)。

【 0 3 9 7】

本発明で使用された蛍光標識された小分子は、VER-00051001 (JMC, 2008 年, 51 巻, 196 - 218 頁中に記載された合成方法を引用することにより合成した。) であった。反応は、反応疎水性タンパク質 HFB 緩衝液: 100 mM Tris · Cl pH 7.4, 20 mM KCl, 6 mM MgCl_2 , 5 $\mu\text{g/mL}$ BSA, 25 nM フルレングス Hsp90U, 10 nM VER-51001 を使用する、384 - ウェル黒色プレートで行われた。反応システムの体積は、5 nM GM-BODIPY (ゲルダナマイシン)、30 nM HSP90 及び試験小分子化合物又は DMSO (ジメチルスルホキシド) を含む、50 mL であったが、ここで、DMSO の含有量は 2 % であった。更なる 2 つのウェル群を確立したが、ここで、HFB 緩衝液のみが添加されたウェルが空対照として使用され、更に 5 nM GM-BODIPY が添加されたウェルが陰性対照として使用された。反応は、4 で 12 - 16 時間行われた。mP 値は、485 nm の励起波長及び 535 nm の放射波長で、BioTek マイクロプレートリーダーにより測定した。阻害率は、以下の数式を使用して計算した:

$$(\text{化合物非存在 mP} - \text{化合物 mP}) / (\text{化合物非存在 mP} - \text{陰性対照 mP}) \times 100\%$$

異なる濃度で化合物の阻害率を計算した後、化合物の IC50 を計算することができ、そして、各化合物の IC50 値を以下の第 1 表中に示した。

【 0 3 9 8 】

実施例 7 3 : 細胞レベルにおける化合物の活性測定

がん細胞の増殖阻害アッセイは、スルホローダミン B (S R B) 染色試験により検出された。特異的な工程は以下の通り：ヒト結腸ガン細胞株 H C T 1 1 6 及びヒト肺がん細胞株 A 5 4 9 (A m e r i c a n T y p e C u l t u r e C o l l e c t i o n , A T C C から購入) を、対数増殖期において 9 8 - ウェルのマイクロ培養プレートに、4 0 0 0 細胞数 / ウェル、各ウェル 1 0 0 μ L の適当な濃度で接種し；1 晩培養した後、異なる濃度 (1 0 0 , 1 0 , 1 , 0 . 1 , 0 . 0 1 μ M) で化合物を添加して 7 2 時間反応させ、ここで、トリプリケートのウェルが、各濃度のために及び対応する濃度の溶媒対照ウェルのために設定され、細胞を伴わないゼロウェルがまた設定された。反応の完結後、培養媒体が接着細胞から除去され、後者に 1 0 % (w / v) トリクロロ酢酸 (1 0 0 μ L / ウェル) を 4 で添加して、1 時間固定し、その後、蒸留水で 5 回洗浄した。室温で乾燥した後、1 0 0 μ L の S R B 溶液 (4 m g / m L , 1 % 氷酢酸中に溶解した) を、各ウェルに添加し、続いて、培養し、室温で 1 5 分間染色した。結合していない S R B を 1 % 氷酢酸で 5 回洗浄することにより除去した。室温で乾燥した後、1 0 0 μ L の 1 0 m M T r i s 溶液を各ウェル中に添加し、5 1 5 n m における光学密度 (O D) を、V E R S M a x マクロプレートリーダーにより測定した。腫瘍細胞増殖に対する薬剤の阻害率は、以下の数式に従って計算した：

10

阻害率 (%) = (対照ウェルの O D - 薬剤ウェルの O D) / 対照ウェルの O D $\times$ 1 0 0 %

20

実験は 2 回繰り返した。

【 0 3 9 9 】

H C T 1 1 6 及び A 5 4 9 細胞 に対する化合物の阻害率 (%) を以下の第 1 表中に示した：

【表 1】

第 1 表：本発明の化合物のインビトロスクリーニング試験結果

試験サンプル (実施例で得られた 表題化合物)	標的結合能 HSP90 α FP IC50 (nM)	結腸がん細胞 HCT116 細胞 EC50 (nM)	肺がん細胞 A549 細胞 EC50 (nM)
1	A	A	A
2	B	B	ND
3	B	B	ND
4	B	ND	B
5	B	ND	A
6	B	ND	A
7	B	ND	A
8	B	ND	A
9	B	ND	B
10	B	ND	B
11	B	ND	A
12	A	ND	A
13	C	C	ND
14	A	A	ND
15	B	ND	C
16	B	ND	A
17	B	ND	B
18	A	ND	B
19	B	ND	C
20	B	ND	C
21	A	ND	C
22	A	ND	B
23	A	ND	B
24	B	ND	B
25	A	ND	B
26	A	ND	B
27	A	ND	A
28	A	ND	A
29	A	ND	B
30	B	ND	C
31	B	ND	C
32	A	ND	C
33	B	ND	C
34	A	ND	B

10

20

30

40

【表 2】

第 1 表 (続き)

35	A	ND	B
36	A	ND	A
37	B	ND	B
38	B	ND	B
39	B	ND	B
40	A	ND	A
41	A	ND	B
42	B	ND	B
43	B	ND	C
44	A	ND	B
45	A	ND	B
46	B	ND	A
47	B	ND	B
48	B	ND	B
49	A	ND	B
50	B	ND	A
51	B	ND	B
52	B	ND	B
53	B	ND	C
54	B	ND	C
55	B	ND	C
56	B	ND	C
57	B	ND	C
58	B	ND	C
59	B	ND	C
60	B	ND	C
61	A	ND	A
62	A	ND	A
63	A	ND	A
64	A	ND	A
65	A	ND	A
66	A	ND	A
67	A	ND	A
68	A	ND	A
69	A	ND	A
70	A	ND	B
71	A	ND	A

注釈：酵素活性試験における上記化合物は、活性範囲に従って、A～Cの3つの部分に分けられたが、ここで、 $A \leq 20 \text{ nM}$ ； $20 \text{ nM} < B \leq 100 \text{ nM}$ ； $C > 100 \text{ nM}$ ；であり、NDは、データが検出されなかったことを示す。

【0400】

結論：本発明の幾つかの化合物は、既知のHSP90阻害剤であるルミネスピブ（Luminespib）と比較して、HSP90タンパク質標的への結合及びHCT116又はA549腫瘍細胞の増殖阻害において良好な活性を有している。

【0401】

実施例74：動物における化合物の有効性評価

A549腫瘍細胞を、ヌードマウスの右脇の下に、 5×10^6 細胞/マウスで皮下に接種して、移植腫瘍を形成した。体積が $100 - 200 \text{ mm}^3$ に到達したら、動物を腫瘍体積に従って、陰性対照群（ $n = 5$ ）、陽性対照群（各群において $n = 5$ ）及び実験群（各群において $n = 5$ ）に無作為に分けた。実験群は、それぞれ、週2回、異なる濃度で、陽性薬剤ルミネスピブ（ 50 mg/kg ）及び化合物1（ 50 mg/kg ）が静脈注射され、陰性対照群は、同時に等量の溶媒が投与された。腫瘍の長さ（A）及び幅（B）がノギスを用いて週2回測定され、腫瘍体積は、 $V = A \times B^2 / 2$ に従って計算された。相対腫瘍体積（RTV）は、以下のように計算された： $RTV = V_t / V_0$ 、式中、 V_t は、投与の終了における腫瘍体積を表し、 V_0 は、分離及び投与前に測定された腫瘍体積を表す。抗腫瘍活性の薬力学的評価の指標は、相対腫瘍増殖率 T/C （%）であり、計算式は： T/C （%）= $T_{RTV} / C_{RTV} \times 100$ %であり、ここで、 T_{RTV} ：処理群のRTV； C_{RTV} ：陰性対照群のRTVである。有効性評価基準： T/C % > 60%は、効果が無い； T/C % ≤ 60%及び統計処理による $P < 0.05$ が有効である。腫瘍増殖阻害率（TGI）は、以下のように計算される：

$$TGI(\%) = \{ [(CV_t - CV_0) - (TV_t - TV_0)] / (CV_t - CV_0) \} \times 100\%$$

ここで、 CV_t は、投与終了時の対照群の腫瘍体積を表し； CV_0 は、分離及び投与前の対照群の腫瘍体積を表し； TV_t は、投与終了時の投与群の腫瘍体積を表し； TV_0 は、分離及び投与前の投与群の腫瘍体積を表す。投与群と対照群の間の腫瘍体積の差異がt-検定により検査された。同時に、各群におけるヌードマウスの体重を、薬剤の毒性副作用を事前に評価するために週2回秤量した。このモデルにおける化合物の有効性結果を、以下の第2表に示した。

【表3】

第2表：本発明の化合物のインビボ有効性試験の結果

試験サンプル (実施例で得られた表題化合物)	TGI (%)					
	0日目	7日目	11日目	14日目 (投与停止)	17日目	28日目
ビヒクル	—	—	—	—	—	—
ルミネスピブ	—	18	34	49	52	35
実施例1	—	20	40	63	71	60

【0402】

結論：本発明の実施例1の化合物は、既知のHSP90阻害剤であるルミネスピブと比較して、A549肺がん細胞を移植したマウスモデルにおいて僅かに優れた抗腫瘍効果を有する。

【0403】

実施例75：化合物の組織分布研究

本発明の実施例67の組織分布研究

S Dラットを対象動物として使用した。血漿、肺及び乳房組織中の薬剤濃度を、ラットの尾に実施例 6 7 の化合物を静脈注射した後に、異なる時間において LC / MS / MS 法により測定した。ラットにおける本発明の化合物の組織分布を研究し、それらの薬物動態学的な特性を評価した。

2 . 試験プロトコル

2 . 1 試験薬剤：ルミネスピブ、ガネテスピブ及び実施例 6 7 の化合物

10

2 . 2 試験動物：

健常な成体の雄性 S Dラット、100 - 200 g、総計で9匹のラット、Shanghai Slack Laboratory Animal Co., Ltd から購入

2 . 3 薬剤調製：

サンプルの適当量を秤量した。ルミネスピブ、ガネテスピブ及び本発明の化合物 6 7 の全てが、静脈注射のために、10 % DMSO / 14 % クレモフォル RH 40 / 76 % D5W、中の、1 mg / mL における、0 . 5 mg / mL における透明溶液中に処方された。

20

2 . 4 投与：

9 匹の S D 雄性ラットを、各群 3 匹のラットの 3 群に分けた。通常の食餌の後、投与を、尾において 1 mg / kg の用量で静脈注射により行った。

3 . 手術：

3 つの群のラットにおいて、サンプルを、投与後 0 . 5 時間、6 時間及び 24 時間に、血液、肺及び乳房組織から収集した。収集後 30 分以内に、血液サンプルを、3000 rpm で 15 分間、4 で遠心分離して分離し、血漿サンプルを得た。結果として得られた血漿サンプルをポリプロピレン管内に置き、LC / MS / MS 分析のために - 80 で貯蔵した。血液サンプルの収集後、動物を CO₂ により犠牲にし、続いて、組織サンプルを収集した。各組織サンプルを冷脱イオン水で 2 回洗浄し、ろ紙に付着させた。その後、各組織サンプルを、6) の希釈係数を用い、組織の 1 g 当たり、MeOH / 15 mM PBS (1 : 2) (5 mL MeOH / 15 mM PBS (1 : 2) 中で数回均一化して、均一相の形成を確保した。全ての加工を凝固点温度未満で行った。均一化サンプルを、生物分析のためにドライアイスを用いて急速に冷凍し、- 80 で貯蔵した。

30

注射投与後のラット血漿、肺及び乳房組織中の試験化合物の含有量を、LC / MS / MS により測定した。

40

4 . 薬物動態パラメーターの結果

【表 4】

第3表 本発明の化合物の組織分布の結果

組織	時間 (h)	ルミネスピブ	ガネテスピブ	実施例 67
血漿濃度 (nM)	0.5	67.1	267	115
	6	ND	4.46	9.98
	24	ND	ND	3.72
血漿曝露用量 (nM.h)		ND	ND	415
肺濃度 (nM)	0.5	1002	1010	3036
	6	257	101	1534
	24	35.9	ND	613
肺曝露用量 (nM.h)		5284	ND	30933
乳房組織濃度 (nM)	0.5	104	352	395
	6	61.4	70.9	376
	24	ND	ND	199
乳房組織曝露用量 (nM.h)		ND	ND	7226

10

注釈：NDは、検出限界を超えており、そして、検出された関連データが存在しないことを示す。

20

【0404】

結論：本発明の好ましい化合物の注射用量が1mg/kgである場合、ラットの肺及び乳房組織における血中濃度は、同時に、同じ用量におけるルミネスピブ及びガネテスピブのそれらより有意に高く、AUC値もまた、有意に大きく、本発明の好ましい化合物が、肺がん、乳がん等のようながんにおいて、より良い応用展望を有することを示唆する。

【0405】

実施例76：乳がん動物における化合物の有効性評価

BT-474腫瘍細胞を、ヌードマウスの右脇の下に、 5×10^6 細胞/マウスで皮下に接種して、移植腫瘍を形成した。体積が100-200mm³に到達したら、動物を腫瘍体積に従って、陰性対照群(n=6)、陽性対照群(各群においてn=6)及び実験群(各群においてn=6)に無作為に分けた。実験群は、それぞれ、週3回、異なる濃度で、陽性薬剤ガネテスピブ(20mg/kg)及び化合物67(10mg/kg及び20mg/kg)が静脈注射され、陰性対照群は、同時に等量の溶媒が投与された。腫瘍の長さ(A)及び幅(B)がノギスを用いて週2回測定され、腫瘍体積は、 $V = A \times B^2 / 2$ に従って計算された。相対腫瘍体積(RTV)は、以下のように計算された： $RTV = V_t / V_0$ 、式中、 V_t は、投与の終了における腫瘍体積を表し、 V_0 は、分離及び投与前に測定された腫瘍体積を表す。抗腫瘍活性の薬力学的評価の指標は、相対腫瘍増殖率T/C(%)であり、計算式は： $T/C(\%) = T_{RTV} / C_{RTV} \times 100\%$ であり、ここで、 T_{RTV} ：処理群のRTV； C_{RTV} ：陰性対照群のRTVである。有効性評価基準： $T/C\% > 60\%$ は、効果が無い； $T/C\% \leq 60\%$ 及び統計処理による $P < 0.05$ が有効である。腫瘍増殖阻害率(TGI)は、以下のように計算される：

30

40

$$TGI(\%) = \{ [(CV_t - CV_0) - (TV_t - TV_0)] / (CV_t - CV_0) \} \times 100\%$$

ここで、 CV_t は、投与終了時の対照群の腫瘍体積を表し； CV_0 は、分離及び投与前の対照群の腫瘍体積を表し； TV_t は、投与終了時の投与群の腫瘍体積を表し； TV_0 は、分離及び投与前の投与群の腫瘍体積を表す。投与群と対照群の間の腫瘍体積の差異がt-検定により検査された。同時に、各群におけるヌードマウスの体重を、薬剤の毒性副作用

50

用を事前に評価するために週 2 回秤量した。このモデルにおける化合物の有効性結果を、以下の第 4 表に示した。

【表 5】

第 4 表：本発明の化合物のインビボ有効性試験の結果

試験サンプル (実施例で得られた表題化合物)	TGI (%)					
	0 日目	7 日目	11 日目	18 日目 (投与停止)	21 日目	35 日目
ビヒクル	－	－	－	－	－	－
ガネテスピブ (20 mpk)	－	－	－	－	124	108
実施例 67 (10 mpk)	－	－	－	－	137	120
実施例 67 (20 mpk)	－	－	－	－	135	129

10

【 0 4 0 6 】

結論：10 mpk における本発明の好ましい化合物は、20 mpk における既知の H S P 9 0 阻害剤ガネテスピブと比較して、B T - 4 7 4 乳がん細胞が移植されたマウスモデルにおいて、有意の、より優れた抗腫瘍効果を有する。

20

【 0 4 0 7 】

実施例 7 7：水溶性比較：

本発明の化合物、ガネテスピブ及びルミネスピブは、注射剤として使用されるものであり、よって、これらは、関連する臨床製剤の開発を促進するために、良好な水溶性を有する必要がある。本発明の化合物における全てのユニークな縮合環構造は、塩基性の窒素原子を含み、該化合物は容易に塩を形成し、そして、水溶性において大きな利点を有する。中国特許第 1 7 7 1 2 3 5 号明細書は、縮合環構造を含む H S P 9 0 阻害剤を開示するが、しかし、それらは本発明の化合物とは構造的に異なっており、容易に塩を形成する基を含んでいないが、それは、乏しい水溶性を示すことしか期待し得ない。

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
C 0 7 D	413/14	(2006.01)	C 0 7 D	413/14	
C 0 7 D	487/04	(2006.01)	C 0 7 D	495/04	1 0 8
A 6 1 K	31/4725	(2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 4 4
A 6 1 K	31/4709	(2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 7 Z
A 6 1 K	31/422	(2006.01)	A 6 1 K	31/4725	
A 6 1 K	31/4365	(2006.01)	A 6 1 K	31/4709	
A 6 1 K	31/437	(2006.01)	A 6 1 K	31/422	
A 6 1 K	31/4375	(2006.01)	A 6 1 K	31/4365	
A 6 1 K	31/55	(2006.01)	A 6 1 K	31/437	
A 6 1 K	31/519	(2006.01)	A 6 1 K	31/4375	
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	A 6 1 K	31/55	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 K	31/519	
A 6 1 P	21/02	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	21/02	
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
C 0 7 D	487/08	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
C 0 7 B	61/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
			C 0 7 D	487/08	
			C 0 7 B	61/00	3 0 0

(31)優先権主張番号 201610033498.0

(32)優先日 平成28年1月19日(2016.1.19)

(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)

前置審査

- (72)発明者 チェン, シューファイ
中華人民共和国 2 0 0 1 3 1 上海市浦東新区富特中路 2 8 8 号
- (72)発明者 ディン, チャールズ ゼット.
中華人民共和国 2 0 0 1 3 1 上海市浦東新区富特中路 2 8 8 号
- (72)発明者 ヤン, シアオピン
中華人民共和国 2 0 0 1 3 1 上海市浦東新区富特中路 2 8 8 号
- (72)発明者 ホァン, ウェイ
中華人民共和国 2 0 0 1 3 1 上海市浦東新区富特中路 2 8 8 号
- (72)発明者 ヒュー, グオピン
中華人民共和国 2 0 0 1 3 1 上海市浦東新区富特中路 2 8 8 号
- (72)発明者 リー, ジェン
中華人民共和国 2 0 0 1 3 1 上海市浦東新区富特中路 2 8 8 号
- (72)発明者 ジャン, シクァン
中華人民共和国 2 2 2 0 6 2 江蘇省連雲港市海州区郁州南路 3 6 9 号
- (72)発明者 ヤン, リン

中華人民共和國 2 2 2 0 6 2 江蘇省連雲港市海州区郁州南路 3 6 9 号
(72)発明者 シュー, ホンジャン
中華人民共和國 2 2 2 0 6 2 江蘇省連雲港市海州区郁州南路 3 6 9 号

審査官 三木 寛

(56)参考文献 特表 2 0 0 6 - 5 1 7 5 7 2 (J P , A)
特表 2 0 0 5 - 5 1 7 6 7 5 (J P , A)
特表 2 0 1 0 - 5 1 8 0 8 5 (J P , A)
国際公開第 2 0 1 4 / 0 6 3 0 8 0 (W O , A 1)
国際公開第 2 0 0 6 / 1 0 1 0 5 2 (W O , A 1)
特開 2 0 0 8 - 1 3 7 8 9 4 (J P , A)
特表 2 0 0 9 - 5 0 4 6 6 9 (J P , A)
特表 2 0 1 2 - 5 1 0 4 4 3 (J P , A)
国際公開第 2 0 0 5 / 0 0 0 3 0 0 (W O , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 4 1 3 / 0 4
C 0 7 D 4 1 3 / 1 4
C 0 7 D 4 1 7 / 0 4
C 0 7 D 4 7 1 / 0 4
C 0 7 D 4 8 7 / 0 4
C 0 7 D 4 9 5 / 0 4
C 0 7 D 5 1 3 / 0 4
C 0 7 B 6 1 / 0 0
C 0 7 D 4 8 7 / 0 8
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)