

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5301286号
(P5301286)

(45) 発行日 平成25年9月25日 (2013. 9. 25)

(24) 登録日 平成25年6月28日 (2013. 6. 28)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 261/08 (2006. 01)

C O 7 D 261/08

C O 7 D 413/12 (2006. 01)

C O 7 D 413/12 C S P

C O 7 D 413/14 (2006. 01)

C O 7 D 413/14

C O 7 D 417/12 (2006. 01)

C O 7 D 417/12

A 6 1 K 31/422 (2006. 01)

A 6 1 K 31/422

請求項の数 12 (全 79 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-553518 (P2008-553518)
 (86) (22) 出願日 平成19年2月2日 (2007. 2. 2)
 (65) 公表番号 特表2009-525984 (P2009-525984A)
 (43) 公表日 平成21年7月16日 (2009. 7. 16)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/061515
 (87) 国際公開番号 W02007/092751
 (87) 国際公開日 平成19年8月16日 (2007. 8. 16)
 審査請求日 平成22年1月18日 (2010. 1. 18)
 (31) 優先権主張番号 60/765, 407
 (32) 優先日 平成18年2月3日 (2006. 2. 3)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/806, 310
 (32) 優先日 平成18年6月30日 (2006. 6. 30)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 594197872
 イーライ リリー アンド カンパニー
 アメリカ合衆国 インディアナ州 4 6 2
 8 5 インディアナポリス リリー コー
 ポレイト センター (番地なし)
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恭生
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鮫島 睦
 (74) 代理人 100076521
 弁理士 坪井 有四郎
 (74) 代理人 100138900
 弁理士 新田 昌宏

最終頁に続く

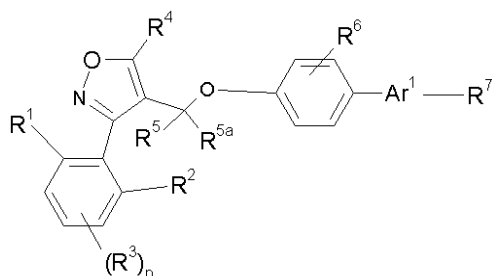
(54) 【発明の名称】 F X 受容体を調節するための化合物及び方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次式の化合物又はその薬理学的に許容できる塩。

【化 1】



式中、p は 0 又は 1 であり、

R¹ 及び R² は、水素、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₆ ハロアルコキシ、ハロゲン、- S R^{1 1}、及び - S - C₁ - C₃ ハロアルキルからなる群から独立して選ばれ；

R³ は各々、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₆ ハロアルコキシ、及びハロゲンからなる群から独立して選ばれ；

R⁴ は水素、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ハロアルキル、C₃ - C₈ シクロアルキル、C₄ - C₈ アルキルシクロアルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、及び C₁ - C₆ ハロア

ルコキシからなる群から選ばれ；

R^5 及び R^{5a} は水素、及び $C_1 - C_3$ アルキルからなる群から独立して選ばれ；

R^6 は水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、及びハロゲンからなる群から選ばれ；

Ar^1 はインドリル、ピリジニル、チエニル、ベンゾチエニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾフラニル及びチアゾリルからなる群から選ばれ、各々はヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルキル $SO_2 C_1 - C_2$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルキル $SC_1 - C_2$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルキル $NR^{10} R^{11}$ 、フェニル、 $C_1 - C_4$ アルキル $-O-C_1 - C_4$ アルキル、及び $-NHC(O) R^{10}$ からなる群から独立して選ばれる 1 又は 2 の基で置換されているか又は置換されておらず；

10

R^7 は、 $-CH_2COOR^{10}$ 、 $-COOR^{10}$ 、 $-CONR^{11} R^{11}$ 、 $-C(O)NH SO_2 C_1 - C_4$ アルキル、 $-C(O)NH SO_2 R^{12}$ 、オキサジアゾールチオン、及びオキサジアゾロンからなる群から選ばれ；

R^{10} は各々水素、 $C_1 - C_4$ アルキル、及びフェニルからなる群から独立して選ばれ；

R^{11} は各々独立に水素、又は $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^{12} は $C_1 - C_6$ アルキル、又は $C_1 - C_3$ アルキルで置換されている又は非置換のフェニルである。

【請求項 2】

20

p は 0 又は 1 であり；

R^1 及び R^2 は水素、フルオロ、クロロ、 CF_3 及び OCF_3 からなる群から独立して選ばれ；

R^3 はフルオロ、クロロ、 CF_3 、 SCF_3 、又は OCF_3 であり；

R^4 は水素、イソプロピル又はシクロプロピルであり；

R^5 及び R^{5a} は各々独立して水素又はメチルから選ばれ；

Ar^1 はインドリル、ピリジニル、チエニル、チアゾリル及びベンゾチエニルであり、各々は $C_1 - C_4$ アルキル、 CF_3 、 $-CH_2CH_2SCH_2$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2SO_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、及びフェニルからなる群から選ばれる基で置換されているか又は置換されておらず；

30

R^6 は水素又はメチルであり； R^7 は $-COOH$ 、 $-COOC_1 - C_2$ アルキル、 $-CONH SO_2 C_1 - C_4$ アルキル、 $-CONH SO_2$ フェニル、 $-CONH SO_2$ フェニルメチル、オキサジアゾロン及びチアジアゾロンであり；

R^{10} は各々独立して水素又は $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^{11} は各々独立して水素又は $C_1 - C_6$ アルキルであり；並びに、

R^{12} はフェニルである、

請求項 1 に記載の化合物又はその薬理学に許容できる塩。

【請求項 3】

p は各々 0 であり； R^1 及び R^2 はクロロ、フルオロ、トリフルオロメチル、及びトリフルオロメトキシからなる群から独立して選ばれ； R^4 はイソプロピル又はシクロプロピルであり； R^5 及び R^{5a} の両方は水素であり； R^6 は水素、メチル、エチル又はクロロであり； Ar^1 はチエニル、ベンゾチエニル、インドリル又はチアゾリルであり、各々はメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、シクロプロピル、 $-CH_2CH_2SO_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2SCH_2$ 、 $CH_2CH_2OCH_2$ 、及びフェニルからなる群から選ばれる基で置換されているか又は置換されておらず；並びに、 R^7 は $COOH$ である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬理学に許容できる塩。

40

【請求項 4】

6 - { 4 - [5 - イソプロピル - 3 - (2 - トリフルオロメトキシフェニル) - イソオキサゾール - 4 - イルメトキシ] - 2 - メチル - フェニル } - 1 - メチル - 1H - イン

50

ドール-3-カルボン酸、

6- {4- [5-シクロプロピル-3- (2-トリフルオロメトキシ-フェニル) -イソオキサゾール-4-イルメトキシ] -2-メチル-フェニル} -1-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸、

6- {4- [5-シクロプロピル-3- (2, 6-ジクロロ-フェニル) -イソオキサゾール-4-イルメトキシ] -2-メチル-フェニル} -ベンゾ [b] チオフェン-3-カルボン酸、

6- {4- [5-シクロプロピル-3- (2-トリフルオロメトキシ-フェニル) -イソオキサゾール-4-イルメトキシ] -2-メチル-フェニル} -ベンゾ [b] チオフェン-3-カルボン酸、

6- {4- [5-イソプロピル-3- (2-トリフルオロメトキシ-フェニル) -イソオキサゾール-4-イルメトキシ] -2-メチル-フェニル} -ベンゾ [b] チオフェン-3-カルボン酸、

6- {4- [3- (2, 6-ジクロロ-フェニル) -5-イソプロピル-イソオキサゾール-4-イルメトキシ] -2-メチル-フェニル} -1-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸、

6- {4- [3- (2, 6-ジクロロ-フェニル) -5-イソプロピル-イソオキサゾール-4-イルメトキシ] -フェニル} -1-イソプロピル-1H-インドール-3-カルボン酸、

6- {4- [3- (2, 6-ジクロロ-フェニル) -5-イソプロピル-イソオキサゾール-4-イルメトキシ] -2-メチル-フェニル} -ベンゾ [b] チオフェン-3-カルボン酸、

6- {4- [5-シクロプロピル-3- (2, 6-ジクロロ-フェニル) -イソオキサゾール-4-イルメトキシ] -2-メチル-フェニル} -ベンゾ [b] チオフェン-3-カルボン酸、

6- {4- [5-シクロプロピル-3- (2-トリフルオロメトキシ-フェニル) -イソオキサゾール-4-イルメトキシ] -2-メチル-フェニル} -ベンゾ [b] チオフェン-3-カルボン酸、

6- {4- [5-イソプロピル-3- (2-トリフルオロメトキシ-フェニル) -イソオキサゾール-4-イルメトキシ] -2-メチル-フェニル} -ベンゾ [b] チオフェン-3-カルボン酸、

6- {4- [5-シクロプロピル-3- (2-トリフルオロメトキシ-フェニル) -イソオキサゾール-4-イルメトキシ] -2-メチル-フェニル} -1-イソプロピル-1H-インドール-3-カルボン酸、

6- {4- [3- (2, 6-ジクロロ-フェニル) -5-イソプロピル-イソオキサゾール-4-イルメトキシ] -2-メチル-フェニル} -1, 2-ジメチル-1H-インドール-3-カルボン酸、

6- {4- [5-シクロプロピル-3- (2-トリフルオロメトキシ-フェニル) -イソオキサゾール-4-イルメトキシ] -2-メチル-フェニル} -1, 2-ジメチル-1H-インドール-3-カルボン酸、

6- {4- [5-シクロプロピル-3- (2, 6-ジクロロ-フェニル) -イソオキサゾール-4-イルメトキシ] -2-メチル-フェニル} -1-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸、

6- {4- [3- (2, 6-ジクロロ-フェニル) -5-イソプロピル-イソオキサゾール-4-イルメトキシ] -フェニル} -ベンゾ [d] イソチアゾール-3-カルボン酸、

6- {4- [5-シクロプロピル-3- (2, 6-ジクロロ-フェニル) -イソオキサゾール-4-イルメトキシ] -フェニル} -ベンゾ [d] イソチアゾール-3-カルボン酸、

6- {4- [5-シクロプロピル-3- (2-トリフルオロメトキシ-フェニル) -イソオキサゾール-4-イルメトキシ] -フェニル} -ベンゾ [d] イソチアゾール-3-

10

20

30

40

50

カルボン酸、

6- {4- [3- (2, 6-ジクロロフェニル) -5-イソプロピル-イソオキサゾール-4-イルメトキシ] -フェニル} -1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボン酸、

6- {4- [5-シクロプロピル-3- (2-トリフルオロメトキシ-フェニル) -イソオキサゾール-4-イルメトキシ] -フェニル} -1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボン酸、

6- {4- [3- (2, 6-ジクロロフェニル) -5-イソプロピル-イソオキサゾール-4-イルメトキシ] -フェニル} -1-イソプロピル-1H-インダゾール-3-カルボン酸、

6- {4- [3- (2, 6-ジクロロフェニル) -5-イソプロピル-イソオキサゾール-4-イルメトキシ] -フェニル} -1-イソプロピル-1H-インダゾール-3-カルボン酸、

5- (4- (5-シクロプロピル-3- (2, 6-ジクロロフェニル) -イソオキサゾール-4-イルメトキシ) -2-メチル-フェニル) -チオフェン-2-カルボン酸、

5- (4- (5-シクロプロピル-3- (2-トリフルオロメトキシ-フェニル) -イソオキサゾール-4-イルメトキシ) -2-メチル-フェニル) -チオフェン-2-カルボン酸、

2- (4- (5-シクロプロピル-3- (2-フルオロ-6-トリフルオロメチル-フェニル) -イソオキサゾール-4-イルメトキシ) -2-メチル-フェニル) -4-メチル-チアゾール-5-カルボン酸、

2- (4- (5-シクロプロピル-3- (2, 6-ジクロロフェニル) -イソオキサゾール-4-イルメトキシ) -2-メチル-フェニル) -4-メチル-チアゾール-5-カルボン酸、

5- {4- [3- (2, 6-ジクロロフェニル) -5-イソプロピル-イソオキサゾール-4-イルメトキシ] -2-メチル-フェニル} -4-メチルチオフェン-2-カルボン酸、

2- {4- [5-イソプロピル-3- (2-トリフルオロメトキシ-フェニル) -イソオキサゾール-4-イルメトキシ] -2-メチル-フェニル} -4-メチル-チアゾール-5-カルボン酸、

2- {4- [5-イソプロピル-3- (2-トリフルオロメトキシ-フェニル) -イソオキサゾール-4-イルメトキシ] -2-メチル-フェニル} -チアゾール-5-カルボン酸、

5- (4- (5-シクロプロピル-3- (2, 6-ジクロロフェニル) -イソオキサゾール-4-イルメトキシ) -2-メチル-フェニル) -4-メチルチオフェン-2-カルボン酸、

2- {4- [5-シクロプロピル-3- (2, 6-ジクロロフェニル) -イソオキサゾール-4-イルメトキシ] -2-メチル-フェニル} -4-イソプロピル-チアゾール-5-カルボン酸、

6- {4- [3- (2, 6-ジクロロフェニル) -5-イソプロピル-イソオキサゾール-4-イルメトキシ] -2-メチル-フェニル} -2-メチル-ベンゾフラン-3-カルボン酸、

6- {4- [5-シクロプロピル-3- (2, 6-ジクロロフェニル) -イソオキサゾール-4-イルメトキシ] -2-メチル-フェニル} -ベンゾ [d] イソオキサゾール-3-カルボン酸、

6- {4- [5-シクロプロピル-3- (2-トリフルオロメトキシ-フェニル) -イソオキサゾール-4-イルメトキシ] -2-メチル-フェニル} -2-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-カルボン酸、

6- {4- [3- (2, 6-ジクロロフェニル) -5-イソプロピル-イソオキサゾール-4-イルメトキシ] -2-メチル-フェニル} -1-イソプロピル-2-メチル-1

10

20

30

40

50

H-インドール-3-カルボン酸、
及び、

6- {4- [5-シクロプロピル-3- (2-トリフルオロメトキシフェニル) -イソキサゾール-4-イルメトキシ] -2-メチルフェニル} -2-メチルベンゾフラン-3-カルボン酸

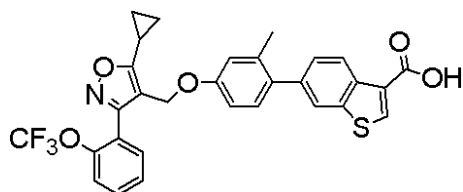
を含んでなる群から選ばれる化合物又はその製薬的に許容しうる塩。

【請求項5】

6- {4- [5-シクロプロピル-3- (2-トリフルオロメトキシフェニル) -イソキサゾール-4-イルメトキシ] -2-メチルフェニル} -ベンゾ [b] チオフェン-3-カルボン酸

10

【化2】



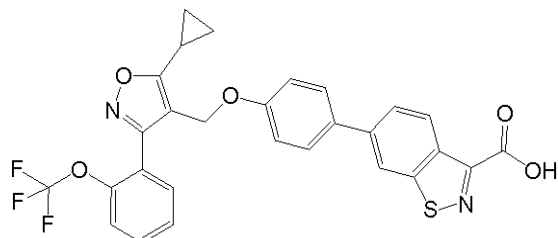
又はその製薬的に許容しうる塩。

【請求項6】

6- {4- [5-シクロプロピル-3- (2-トリフルオロメトキシフェニル) -イソキサゾール-4-イルメトキシ] -フェニル} -ベンゾ [d] イソチアゾール-3-カルボン酸

20

【化3】



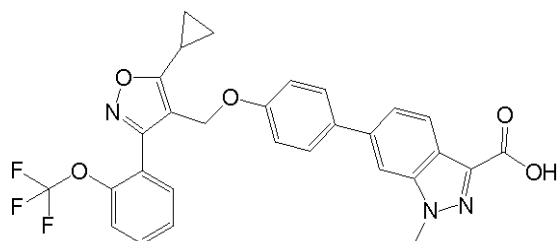
30

又はその製薬的に許容しうる塩。

【請求項7】

6- {4- [5-シクロプロピル-3- (2-トリフルオロメトキシフェニル) -イソキサゾール-4-イルメトキシ] -フェニル} -1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボン酸

【化4】



40

又はその製薬的に許容しうる塩。

【請求項8】

6- {4- [3- (2, 6-ジクロロフェニル) -5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ] -フェニル} -1-イソプロピル-1H-インドール-3-カルボン酸

CC(C)c1c(C(=O)O)c2ccc(cc2n1)Oc3ccc(cc3)Oc4c(C(C)C)c5oc(C6=CC=C(C=C6)Cl)nn5

【請求項 9】

10

【請求項 1 1】

【請求項 12】

20

【技術分野】

本発明は医薬有機化学、薬理学及び医学分野に関する。

【 0 0 0 2 】

30

【発明の開示】

40

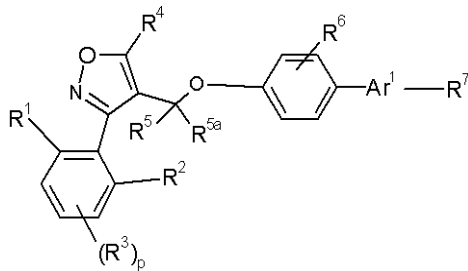
【課題を解決するための手段】

50

【0005】

本発明は、次式の化合物又はその製薬的に許容しうる塩を提供する。

【化1】



10

式中、pは0又は1であり、

R^1 及び R^2 は、水素、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_1-C_6$ ハロアルキル、 $-C_1-C_6$ アルコキシ、 $-C_1-C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 $-SR^{11}$ 、及び $-SC_1-C_3$ ハロアルキルからなる群から独立して選ばれ；

R^3 は各々 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_1-C_6$ ハロアルキル、 $-C_1-C_6$ アルコキシ、 $-C_1-C_6$ ハロアルコキシ、及びハロからなる群から独立して選ばれ；

R^4 は水素、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_1-C_6$ ハロアルキル、 $-C_3-C_8$ シクロアルキル、 $-C_4-C_8$ アルキルシクロアルキル、 $-C_1-C_6$ アルコキシ、及び $-C_1-C_6$ ハロアルコキシからなる群から選ばれ；

20

R^5 及び R^{5a} は水素、及び $-C_1-C_3$ アルキルからなる群から独立して選ばれ；

R^6 は水素、 $-C_1-C_6$ アルキル、 $-C_1-C_6$ ハロアルキル、及びハロからなる群から選ばれ；

Ar^1 はインドリル、ピリジニル、チエニル、ベンゾチエニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾフラニル及びチアゾリルからなる群から選ばれ、各々は水素、 $-C_1-C_6$ アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 $-C_1-C_4$ アルキル $SO_2C_1-C_2$ アルキル、 $-C_1-C_4$ アルキル SC_1-C_2 アルキル、 $-C_1-C_4$ アルキル $NR^{10}R^{11}$ 、フェニル、 $-C_1-C_4$ アルキル $-OC_1-C_4$ アルキル、及び $-NHC(O)R^{10}$ からなる群から独立して選ばれる1又は2の基で適宜置換され；

30

R^7 は $-CH_2COOR^{10}$ 、 $-COOR^{10}$ 、 $-CONR^{11}R^{11}$ 、 $-C(O)NH SO_2C_1-C_4$ アルキル、 $-C(O)NH SO_2R^{12}$ 、オキサジアゾールチオン、及びオキサジアゾロンからなる群から選ばれ；

R^{10} は各々水素、 $-C_1-C_4$ アルキル、及びフェニルからなる群から独立して選ばれ；

R^{11} は各々独立に水素、又は $-C_1-C_6$ アルキルであり；

R^{12} は $-C_1-C_6$ アルキル又は $-C_1-C_3$ アルキルで適宜置換されるフェニルである。

【0006】

本発明の化合物は、FXRsのモジュレータである。本発明の化合物は、それ自体、総コレステロールの低下、LDLコレステロールの低下、VLDLコレステロール濃度の低下、HDL濃度の上昇、トリグリセリド濃度の低下（これらに限定されない）を含む脂質の状態を有益に変更し、インスリンの効果への感受性を有益に増加させるのに有用である。従って、本発明は、治療有効量の、本発明の化合物を、治療を必要とする患者に投与するステップを含む、異常脂質血症及び異常脂質血症関連疾患等のFXR媒介状態の治療方法を提供する。

40

【0007】

更に本発明は、本発明の化合物及び薬理学に許容できる担体を含む医薬組成物を提供する。

【0008】

50

更に本発明は、本発明の化合物を薬剤の製造に使用する方法に関する。更に本発明は、本発明の化合物を、本願明細書に記載のF X R媒介状態の治療に用いる薬剤の製造に使用する方法を提供する。

【0009】

本願明細書に用いる“調節”及び“モジュレータ”という用語は、F X R受容体の競争性をもたらし、又はかかる競争性から得られる遺伝子及び酵素のプロセスに対する有益な調節を称する。F X Rは、コレステロール、トリグリセリド、胆汁酸及びグルコースの代謝を含む複数代謝経路における鍵遺伝子を調節する。

【0010】

本願明細書に用いる“異常脂質血症”という用語は、血液中において異常性の、又は異常量の脂質及びリポタンパク質並びに、かかる異常性の原因であり、発生、悪化、又は付属する病状を称する(Dorland's Illustrated Medical Dictionary, 第29版, W. B. Saunders publishing Company, New York, NYを参照されたい)。本願明細書に用いる異常脂質血症の定義内に包含される病状としては、脂肪過剰血症、高トリグリセリド症、低血漿HDL、高血漿HDL、高血漿VLDL、肝臓コレステロール、及び高コレステロール血症が挙げられる。

10

【0011】

本願明細書に用いる“異常脂質血症関連疾患”という用語は、アテローム性動脈硬化症、血栓症、冠状動脈疾患、脳卒中、及び高血圧を含む循環器疾患を称するが、これらに限定されない。また、異常脂質血症関連疾患は、糖尿病、インスリン耐性、及びその合併症も含む。糖尿病の合併症としては、糖尿病性網膜症及び肥満を含むが、これらに限定されない。

20

【0012】

本願明細書に用いる、“患者”という用語は、人間及び人間ではない動物、例えばコンパニオン・アニマル(犬及び猫等)及び家畜動物を含む。

【0013】

“治療”、“治療する”及び“治療している”という用語は、異常脂質血症及び異常脂質血症に関連する病気の病理学的症状の進行を抑制し、改善し、休止させ、遅らせ、一変させ、又はかかる病理学的症状の苦しさを弱めることを含む。

30

【0014】

本願明細書に用いる、“治療有効量”という用語は、本願明細書に記載の症状、又はその有害な影響の治療のために認められる治療内容の一部、又は認定処方者により上述のように取り込まれるのに十分であることが決定される、本発明の化合物の量を意味する。

【0015】

“薬理学に許容できる”という用語は、付随的として本願明細書で使用され、受け入れる患者に対して実質的に無害であることを意味する。

【0016】

“C₁ - C₆ アルキル”等(例、-C₁ - C₂ アルキル、-C₁ - C₃ アルキル、-C₁ - C₄ アルキル、-C₁ - C₅ アルキル等)の用語は、1~6個(又は示されているような)の炭素原子を有する直鎖又は分岐の炭化水素部分を表し、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチルを含むが、これらに限定されない。適宜置換されるアルキル基は、基質又は分子骨格に結合する場合、2価である。

40

【0017】

“C₃ - C₈ シクロアルキル”という用語又は類似の用語は、3~8個(又は示されているような)炭素原子を有する飽和炭素環を称し、例えば、シクロプロピル、シクロペンチル及びシクロヘキシルを含むが、これらに限定されない。

【0018】

本願明細書に用いる、“C₄ - C₈ アルキルシクロアルキル”等(炭素原子の示された

50

数に応じて異なる)の用語は、炭素原子の合計数が4～8であるか、又は記載のようなアルキルとシクロアルキル基の組み合わせを称し、この基全体はアルキル部分を介して基質に結合する。例えば、 C_4-C_8 アルキルシクロアルキルは、炭素原子の合計数が、例えば $-CH_2$ シクロプロピルにおけるようにどこでも4～8個となるように、少なくとも1個の炭素原子に結合するシクロアルキル環(例、 C_3-C_7 シクロアルキル)を含む。

【0019】

“ハロ”という用語は、ヨウ素、塩素、臭素及びフッ素を含むハロゲンを意味する。

【0020】

“ C_1-C_6 ハロアルキル”等(例、 C_1-C_3 ハロアルキル)の用語は、示されたように又は化学的に適切である場合、1個、2個、3個又はそれ以上のハロゲン原子で置換される C_1-C_6 アルキル(又は示されたような)基を称する。 C_1-C_6 ハロアルキルの例示は、トリフルオロメチル、クロロエチル、及び2-クロロプロピルを含むものの、これらに限定されない。

10

【0021】

“ C_1-C_6 アルコキシ”等(例、 C_1-C_3 アルコキシ、 C_2-C_6 アルコキシ等)は、オキシ結合を通じて結合する C_1-C_6 アルキル(又は示されたような)部分を称する。アルコキシの例示は、メトキシ($-OMe$)、エトキシ($-OEt$)、プロポキシ($-OPr$)、イソプロポキシ($-OiPr$)、ブトキシ($-OBu$)を含むが、これらに限定されない。

【0022】

“ C_1-C_6 ハロアルコキシ”等(例、 C_1-C_3 ハロアルコキシ)は、1個以上の水素をハロゲンで置換した C_1-C_6 アルコキシを包含する。ハロアルコキシの例示は、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2-ハロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、示された数の炭素原子を有する全ての結合基を含む。

20

【0023】

本発明により説明される本発明の化合物は、かかる化合物の、本発明の目的である全ての異性体のいずれかとして生じてよい。本発明の所定の化合物は、1個以上のキラル中心を有していても良いので、光学活性形態で存在してもよい。このような全ての異性体並びにその混合物は、本発明の範囲内である。特定の立体異性体が望ましい場合、当業に周知の方法によって調製され得る。

30

【発明を実施するための最良の形態】

【0024】

pは0又は1であるのが好ましい。pは0であるのが更に好ましい。

【0025】

R^1 及び R^2 は、水素、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 アルコキシ、 C_1-C_3 ハロアルコキシ、 $-SC_1-C_3$ アルキル、 $-SC_1-C_3$ ハロアルキル、及びハロからなる群から独立して選ばれるのが好ましい。

R^1 及び R^2 は、水素、クロロ、フルオロ、トリフルオロメチル、チオトリフルオロメチル、及びトリフルオロメトキシからなる群から独立して選ばれるのが更に好ましい。

40

【0026】

好ましい R^3 は、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 アルコキシ、 C_1-C_3 ハロアルコキシ、及びハロからなる群から選ばれる。 R^3 は、クロロ、フルオロ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、及びトリフルオロメチルからなる群から選ばれるのが更に好ましい。 R^3 は存在しない(pが0である。)のが最も好ましい。

【0027】

R^4 はH、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、及びメチルシクロプロピルから選ばれるのが好ましい。 R^4 はイソプロピル又はシクロプロピルであるのが最も好ましい。

50

【0028】

R⁵ 及び R^{5a} は、それぞれ独立して、水素、メチル、及びエチルから選ばれるのが好ましい。R⁵ 及び R^{5a} は両方共に、水素であるのが更に好ましい。

【0029】

好ましい R⁶ は、水素、ハロ、及び C₁ - C₃ アルキルから選ばれる。R⁶ は、水素又はメチルであるのが更に好ましい。

【0030】

好ましい Ar¹ は、インドリル、チエニル、ピリジニル、ベンゾチエニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾフラニル及びチアゾリルからなる群から選択され、それぞれ、有効な炭素原子の位置で本発明の化合物の連鎖に結合されている。Ar¹ は、インドリル、チエニル、ベンゾチエニル、及びチアゾリルであり、それぞれ必要により、独立して選ばれる1又は2個の以下の基、すなわちハロ、C₁ - C₅ アルキル、C₁ - C₃ アルキル SO₂ C₁ - C₃ アルキル、C₁ - C₃ アルキル - O - C₁ - C₃ アルキル、C₁ - C₃ アルキル SC₁ - C₃ アルキル、-C₁ - C₃ アルキル NH (C₁ - C₃ アルキル)、-C₁ - C₃ アルキル N (C₁ - C₃ アルキル)₂、フェニル、及び NHC (O) C₁ - C₃ アルキルで置換されていてもよく、上記の置換は、炭素及び／又は窒素にて行われてもよい。Ar¹ は、窒素含有基の窒素原子で1度置換される。

10

【0031】

好ましい R⁷ 置換基は、-COOH、-C (O) NH SO₂ C₁ - C₃ アルキル、C (O) NH SO₂ フェニル、-C (O) NH SO₂ フェニル CH₃、及び -COOCH₃ からなる群から選ばれる。更に好ましい R⁷ 基は、-COOH である。

20

各々の R¹⁰ は、水素又は C₁ - C₆ アルキルである。

各々の R¹¹ は、水素である。R¹² は、C₁ - C₃ アルキルで必要により置換されていても良いフェニルであるのが好ましい。

【0032】

また、

p が 0 又は 1 であり；

R¹ 及び R² は独立して、水素、フルオロ、クロロ、CF₃、及び -OCF₃ からなる群から選択され；

30

R³ はフルオロ、クロロ、CF₃、SCF₃、又は OCF₃ であり；

R⁴ は水素、イソプロピル又はシクロプロピルであり；

R⁵ 及び R^{5a} はそれぞれ独立して、H 又はメチルから選択され；

Ar¹ はインドリル、ピリジニル、チエニル、チアゾリル及びベンゾチエニルから選択され、それぞれ必要により、C₁ - C₄ アルキル、CF₃、-CH₂CH₂SCH₂-、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂SO₂CH₃、-CH₂CH₂N(CH₃)₂ 及びフェニルから選ばれる1個の基で置換されていてもよく；

R⁶ は水素、又はメチルであり；

R⁷ は -COOH、-COOC₁ - C₂ アルキル、-CONH SO₂ C₁ - C₄ アルキル、-CONH SO₂ フェニル、CONH SO₂ フェニルメチル、オキサジアゾロン、及びチアジアゾロンであり；

40

各々の R¹⁰ は独立して、水素又は C₁ - C₆ アルキルであり；

各々の R¹¹ は独立して、水素又は C₁ - C₆ アルキルである、
本発明化合物もまた好ましい。

【0033】

p が 0 であり；R¹ 及び R² が独立して、クロロ、フルオロ、トリフルオロメチル、及びトリフルオロメトキシからなる群から選択され；R⁴ がイソプロピル又はシクロプロピルであり；R⁵ 及び R^{5a} が両方共に水素であり；R⁶ が水素、メチル、エチル又はクロロであり；Ar¹ がチエニル、ベンゾチエニル、インドリル又はチアゾリルであり、それぞれ有効な炭素原子の位置で結合され、それぞれ必要により、メチル、エチル、プロピル

50

、ブチル、イソプロピル、シクロプロピル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ 、及びフェニルから選ばれる1個の基で置換されていてもよく； R^7 が $-\text{COOH}$ 又は $-\text{COOMe}$ である、本発明の化合物が更に好ましい。

【0034】

本願明細書に例示した本発明の化合物は特に好ましい。

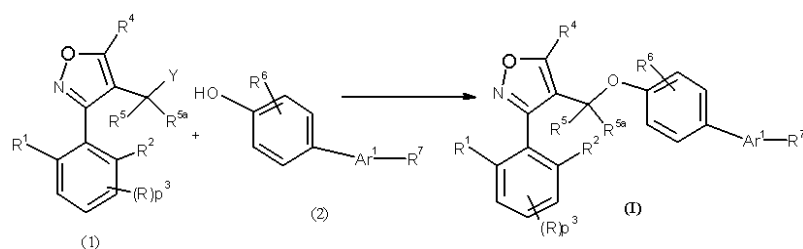
【0035】

本発明の化合物（式I）を、当該分野で知られ以下に記載する種々の手順で調製してもよい。以下のスキームにおける各ステップの生成物は、一般的な方法、例えば抽出、蒸発、沈殿、クロマトグラフィ処理、ろ過、粉碎、結晶化等で回収され得る。以下のスキームにおいて、特に示さない限り、全ての置換基は予め定義され、好適な試薬は当行に周知であり認識されている。

【0036】

（スキーム1）

【化2】



スキーム1は、式（1）で表される適当な化合物を式（2）で表される適当な化合物と反応させて、式（I）で表される化合物を得る反応を示している。スキーム1における反応は、少なくとも2種の、以下記載する変形によって行われ得る。

【0037】

第1の変形において、式（1）の適切な化合物は、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 p 、 R^4 、 R^5 、及び R^{5a} は式Iの定義と同じであり、 Y は $-\text{OH}$ であり、式（2）の適切な化合物は、 R^6 、 R^7 、及び Ar^1 が式（I）の定義と同じであるか、又は例えばエステル、アミド、スルホンアミド、又は酸の形成によって、式（I）に定義の R^7 を生じる基である化合物である。

【0038】

例えば、式（1）で表される化合物を、DEAD又はADDP等の好適なジアゾ試薬、及びトリフェニルホスフィン又はトリブチルホスフィン等の好適なホスフィン試薬を用いてMitsunobu反応において式（2）で表される化合物と反応させる。かかる反応は、好適な溶媒、例えばトルエン、テトラヒドロフラン中において行われる。反応は、約0～50℃の範囲の温度条件下で行われるのが一般的である。かかる反応の場合、式（1）で表される化合物に対する一般的な化学量論は、約1～2当量の、式（2）で表される化合物及びそれぞれ1～2当量のジアゾ及びホスフィン試薬である。

【0039】

第2の変形において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 p 、 R^4 、 R^5 、及び R^{5a} は式Iの定義と同じであり、 Y が脱離基である化合物であり、式（2）で表される化合物を、上述したように反応させて、適当な保護及び／又は脱保護又は当業者に知られ、本願明細書に開示される他の処理ステップにて、式（I）で表される化合物を形成する。好適な脱離基は、当業に周知であり、ハライド、特にクロロ、ブロモ、及びヨード、並びにスルホネートエステル、例えばブシル、トシル、メタンスルホニル、及びトリフルオロメタンスルホニルを含む。

【0040】

例えば、式（1）で表される化合物を、適当な溶媒、例えばアセトニトリル、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ピリジン、メチルエチルケトンにおいて式（2）で

10

20

30

40

50

表される化合物と反応させる。容易に認識されるように、過剰の好適な塩基を反応において使用するのが一般的であり、例えば、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンを含む。かかる反応は、およそ室温～選択される溶媒のおよそ還流温度の温度条件下で行われ、1～2当量の、式(2)で表される化合物を使用するのが一般的である。

【0041】

更に、 R^7 がエステルである式(I)の化合物を、当業者に周知の方法によって、 R^7 が酸である式(I)の化合物に転換することが可能である。例えば、約25～100℃の温度条件下、好適な溶媒、例えばTHF、メタノール、エタノール、水の混合物中において簡素なアルキルエステルを適当な塩基にて加水分解する。かかる加水分解法の変形において、特にエステルが立体障害である場合には、マイクロ波をエネルギー／熱源として使用してもよい。例えば、上述の溶媒混合物中、約125℃で約20分間、最小出力設定を利用する実験室用マイクロ波が有用である。 R^7 が α -ブチルエステルである場合、酸は当業者に周知の酸性条件下で形成され得る。

10

【0042】

更に、 R^7 がカルボン酸である式(I)の化合物を、当業に周知のカップリング処置により、 R^7 がアミド又はスルホンアミドである式(I)の化合物に転換することが可能である。例えば、 R^7 が酸である式(I)の化合物を、好適な溶媒、例えばDMF、THF中において、カップリング剤、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド、必要によりN,N-ジメチルアミノピリジン及び／又はアミン塩基、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンの存在下で、アミン又はスルホンアミド化合物と反応させる。かかる反応は、およそ室温～約60～80℃の温度条件下で行われるのが一般的である。

20

【0043】

任意のステップにおいて、式(I)で表される化合物の薬理学に許容できる塩を形成する。かかる塩の形成は、当該分野において周知であり、認識される。

【0044】

容易に認識されるように、式(1)及び(2)で表される適当な化合物は、当業に周知であり且つ確立されている方法、例えば本願明細書における方法に類似の方法又は手順によって容易に調製され得る。例えば、式(1)で表される化合物は、必要により置換されるベンズアルデヒドをヒドロキシルアミンと反応させ、次に、好適な塩素化剤、例えばN-クロロスクシンイミドで塩素化して、クロロオキシムを得ることによって調製される(例えば、J. Med. Chem.、2000年、43巻、16号、2971-2974頁を参照されたい)。塩基性条件下で、クロロオキシム及び適当な β -ケトエステルを好適な塩基、例えばトリエチルアミン又はナトリウムメトキシドと反応させて、終わってから2番目のイソオキサゾールエステルを形成する。エステルを、周知の方法(例、DIBAL-H、LAH)にて式(1)で表されるアルコール化合物に還元し、次に、脱離基に転換することが可能である。式(2)で表される化合物は、炭素-炭素結合形成／カップリング反応によって調製される。また、式(I)で表される化合物を調製するために必要とされるステップは、任意の順序にて行われ得ることが認識される。例えば、式(2)で表される一部の化合物を式(1)で表される化合物と反応させて、その後、炭素-炭素結合形成／カップリング反応を行って、式Iで表される化合物を形成することを含む。更に詳細には、式(3)で表される化合物を、上述したように式(1)で表される化合物と反応させて、式(4)で表される化合物を得て、これを、式(5)で表される化合物との炭素-炭素形成反応によって式(I)で表される化合物に転換することが可能である(スキーム2)。

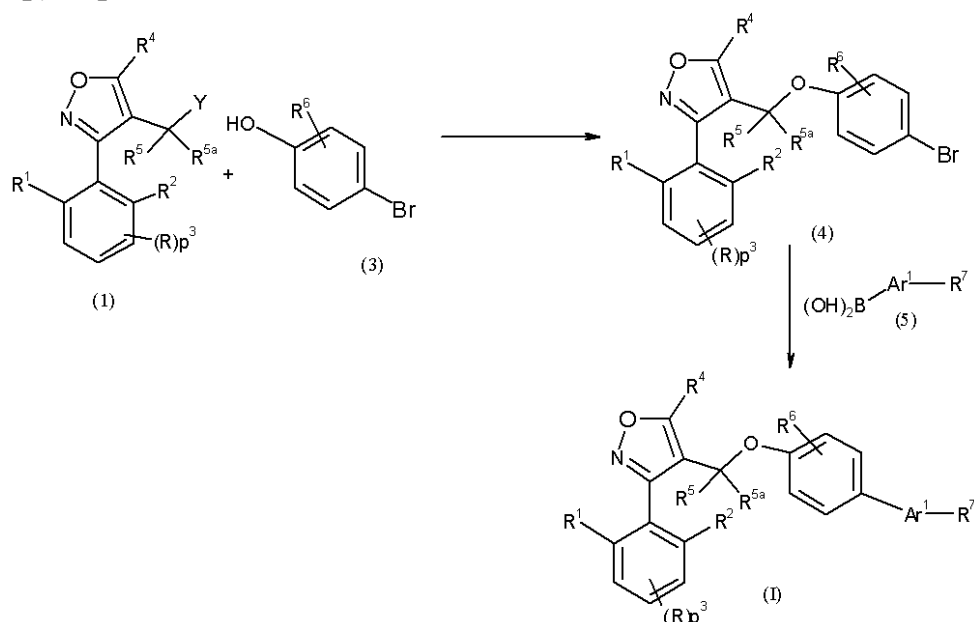
30

40

【0045】

(スキーム2)

【化 3】



10

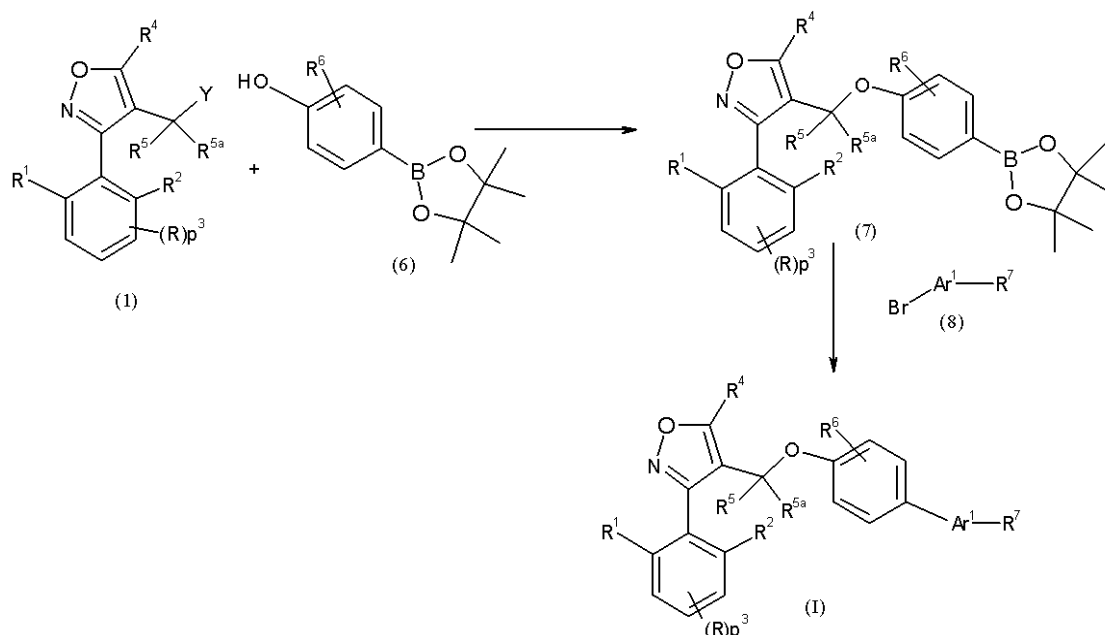
或いは、反応の順番を調節して、式 (I) で表される化合物を調製することが可能である。例えば、スキーム 3 に示されるように、式 (6) で表される化合物を式 (1) で表される化合物と反応させて、式 (7) で表される化合物を形成することが可能である。式 (7) で表される化合物と式 (8) で表される化合物との間における炭素-炭素結合形成反応により、式 (I) で表される化合物を形成する。

20

【0046】

(スキーム 3)

【化 4】



30

40

容易に理解されるように、本発明の化合物を調製するためのステップは、合成される特定の化合物、出発化合物、及び置換部分の相対的不安定性に応じて異なる。また、上記の反応を行う場合に必要とされ又は有益である場合があるような種々の保護及び脱保護ステップについても考えられる。好適な保護基の選択及び使用法は、当業に周知であり且つ認識される（例えば、Protecting Groups in Organic Synthesis, Theodora Green (Wiley-Interscience) を参照されたい）。

【0047】

50

本発明の所定の化合物は、固体の無定形又は結晶形として存在する。また、本発明の化合物は、多結晶形であって、1種以上の結晶系が、更に望ましい特性、例えば改善された溶解性、改善された生物学的利用能及び／又は改善された安全性を有する点で他の結晶系に対して好ましい多結晶形で存在していてもよい。このような結晶系は全て、本発明の範囲内にある。例えば、実施例101における化合物は、2種類の形態（I形態及びII形態）にて存在することが見出された。

【0048】

本発明は、本願明細書に開示される実施例及び調製例によって更に説明される。かかる実施例及び調製例は、単に説明するだけであって、いかなる手法で本発明を限定する意図ではない。実施例及び調製例で使用される用語は、特段示さない限り、これらの通常の意味を有する。全てのクロマトグラフィは、特段示さない限り、シリカゲルを用いて行われる。

10

【0049】

（アッセイ）

以下のアッセイのプロトコール及び結果は、本発明の化合物及び／又は方法の有用性、生体外及び生体内有効度を示し、これらは説明目的であり、いかなる手法で限定されない。

【0050】

（FXR-SRC-1のコファクター・レクリートメント・アッセイ）

化合物は、使用説明書に従いアルファ（増幅発光性近傍均質アッセイ（Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay））スクリーン技術を用いるFXR-SRC-1コファクター・レクリートメント・アッセイによって濃度反応曲線において試験された（Perin Elmer）。すなわち、精製された6-HISタグ付けヒトFXRリガンドー結合ドメイン（アミノ酸242-472）、精製されたGSTタグ付けヒトSRC-1核内受容体相互作用ドメイン（アミノ酸220-394）、ニッケルキレートドナービーズ（Perin Elmer）及び抗GST抗体受容体ビーズ（Perin Elmer）を一緒に混合し、1ウェル当たり12 μ Lで384ウェルプレートに対して等分した。合計アッセイ体積15 μ Lの場合に1ウェル当たり3 μ Lの化合物を添加し、暗所にて室温条件下で4時間培養した。培養後、FXRに結合し、FXRとSRC-1との間で相互作用を誘発する化合物は、2種類のビーズ型を、パッカード・フュージョン器械によって定量化される近接生成発光（proximity generating luminescence）に至らせるであろう。各々の試験化合物に対して、 EC_{50} を計算した。本発明の化合物は、約365～3000 nMの EC_{50} にてSRC-1 FXR相互作用アッセイにおいて効果的であることが見出された。例えば、実施例7の化合物は、1300 nMの EC_{50} を示した。

20

30

【0051】

（LDLR-／-血中脂質調節）

Jackson Laboratories社（Stock number 002207, Bar Harbor, Maine, USA）からLDLR-／-マウスを入手した。調査開始前1週間にわたって動物を順応させた。フィルター付きフタを有するポリカーボネート製のケージ内においてマウスを個々に収容し、マウスを、21℃の12:12時間明暗周期（午前6時に明）を続けた。脱イオン水を任意に供給し、任意に‘ウェスタン型飼料’のTD88137飼料（42%の脂肪、0.15%のコレステロール、Hallan Teklad）にて2週間にわたって続けた。生後51週のオスのLDLR-／-マウス群を血清トリグリセリド及びコレステロール濃度に基づいて最適化した。これらの群に対し、種々の用量の試験化合物に関して経口強制栄養によって7日間にわたって1日1回投与した。7日間の投与期間の最後に、臨床化学評価のため、尾の切り取りによって血液を集めた。標準的な臨床化学器械及び試薬を用いて血清トリグリセリド、グルコース、及び総コレステロールを測定した（Roche Diagnostic, Indianapolis, USA）。CO₂チャンバー内でマウスを窒息させた。心穿刺を行って

40

50

、血清 F P L C 分析用に血液のサンプルを集めた。コレステロールのインライン測定部を有するサイズ排除カラム (Superose (登録商標) 6HR, Pharmacia Biotech AB, Uppsala, Sweden) にて分離することによってリポタンパク質コレステロールの画分値 (VLDL、LDL、HDL) に関するプールされた血清サンプルをアッセイした。

【0052】

このアッセイにおいて、本発明の試験化合物により、10mg/kg で投与された場合、80%まで総コレステロールが低下し、90%までトリグリセリドが低下した。更に詳細には、実施例7の化合物により、10mg/kg で投与された場合、63%まで総コレステロールが低下し、61%までトリグリセリドが低下した。

10

【0053】

勿論、本発明により投与される化合物の特定の用量は、例えば、投与される化合物、投与経路、患者の状態、及び治療すべき病理学的状態を含む患者を取り巻く特定の状況によって決定されるであろう。一般的な1日当たりの服用量は、約0.1～約500mg/日の本発明の化合物の非毒性投薬濃度を含有する。好ましい1日当たりの服用量は、約1～約250mg/日が一般的である。

【0054】

本発明の化合物は、経口、直腸、経皮、皮下、静脈、筋肉内、及び鼻腔内を含む種々の経路によって投与されてもよい。かかる化合物は、投与前に処方されるのが好ましい。適切な用量及び投与経路の選択は、主治医によって決定されるであろう。従って、本発明の他の実施形態は、有効量の、本発明の化合物、又はその、薬理学に許容できる塩と、薬理学に許容できる担体、希釈剤、又は賦形剤と、を含む医薬組成物である。

20

【0055】

当業者であれば、選択される化合物に関する特定の性質、治療されるべき疾患又は状態、疾患又は状態の段階、及び他の関連性のある状況に応じて適切な形態及び投与経路を簡単に選択可能である (Remington's Pharmaceutical Sciences, 第18版, Mack Publishing Co. (1990))。本発明の医薬組成物は、かかる投与経路に適合されてもよく、例えばタブレット、カプセル、カシェ剤、紙剤、ロゼンジ、ウエファース、エリキシル、軟膏、経皮パッチ、エロゾル、吸入薬、坐薬、溶液、及び懸濁液の形で患者に投与されてもよい。

30

【0056】

かかる組成物中における有効成分の合計は、調剤に対して、0.1～99.9重量%を含む。

【0057】

本発明の化合物は、一般的な経口投与用にエリキシル又は溶液として、又は例えば、筋肉内、皮下又は静脈の経路による非経口投与に適当な溶液として処方されてもよい。更に、化合物は、持続的放出製剤等として処方されてもよい。調剤は、かかる調剤が有効成分のみを放出するか、又は好ましくは、特定の生理的位置において、可能であれば所定の時間にわたって放出するように構成されてもよい。コーティング、外皮及び保護マトリックスは、例えば、ポリマー物質又はワックスから作製されていてもよい。

40

【実施例】

【0058】

(調製例及び実施例)

以下の調製例及び実施例により、本発明を更に説明する。

【0059】

本願明細書で使用される略語は、Aldrichimica Acta, 17巻, 1号, 1984年に従って規定される。他の略語は、以下の通りである。“ACN”はアセトニトリル; “AcOH”は酢酸; “MeOH”はメタノール; “EtOH”はエタノール; “EtOAc”は酢酸エチル; “ADDP”は1, 1-(アゾジカルボニル)ジピペリジン; “DEAD”はジエチルアゾジカルボキシレート; “TBME”はt-ブチルメチ

50

ルエーテル；“（OAc）”はアセテート；“DMSO- δ_6 ”は重水素化ジメチルスルホキシド；“PCy₃”はトリシクロヘキシルホスフィン；“dba”はジベンジリデンアセトン；“NaOEt”はナトリウムエトキシドである。

【0060】

全ての化合物は、CambridgeSoft Corporation, Cambridge, MAから入手可能なChemDraw Ultra 7.0を使用して命名された。

【0061】

調製例 1

3-（2, 6-ジクロロフェニル）-5-イロプロピル-イソキサゾール-4-カルボニール

10

題記の化合物は、J. Med. Chem. 2000年、43巻、16号、2971-2974ページ記載のように調製した。

【0062】

調製例 2

（5-シクロプロピル-3-（2, 6-ジクロロフェニル）-イソキサゾール-4-イル）-メタノール

（ステップ 1）

2, 6-ジクロロ-ベンズアルデヒドオキシム

2, 6-ジクロロ-ベンズアルデヒド（7.0 g、40ミリモル）を10 mLの水及び30 mLのメタノールに添加した。水酸化ナトリウム（4.0 g、100ミリモル）を8 mLの水にゆっくりと溶解した。ベンズアルデヒド溶液に対して、水酸化ナトリウム溶液を添加した。反応物を一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと水の間で分割した。有機層をブラインで洗浄し、固体の硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層をろ過し、溶媒を減圧下に除去して、標題の化合物を得た。

20

【0063】

（ステップ 2）

2, 6-ジクロロ-ベンズアルデヒドクロオキシム

2, 6-ジクロロ-ベンズアルデヒド（7.6 g、40ミリモル）をDMF（56 mL）に溶解させた溶液に対して、N-クロロスクシンイミド（5.9 g、44.0ミリモル）を、次に、触媒量のHClガスを添加した。反応混合物を一晩攪拌した。反応混合物をエーテルと水の間で分割した。層を分離し、エーテル層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。エーテル層をろ過し、溶媒を減圧下に除去して、粗生成物を得た。粗生成物を、ヘキサン中において10%の酢酸エチル～ヘキサン中において15%の酢酸エチルの傾斜によりクロマトグラフィ処理して、標題の化合物を得た。¹H-NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 8.76（b, 1H）、7.38-7.26（m, 3H）。

30

【0064】

（ステップ 3）

5-シクロプロピル-3-（2, 6-ジクロロフェニル）-イソキサゾール-4-カルボン酸メチルエステル

3-シクロプロピル-3-オキソ-プロピオン酸メチルエステル（0.55 g、3.9ミリモル）をトリエチルアミン（0.393 g、3.9ミリモル）と結合させ、5分間攪拌した。2, 5-ジクロロベンズアルデヒドクロオキシム（0.88 g、3.9ミリモル）を添加し、反応物を一晩攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を、ヘキサン中において1%の酢酸エチル～ヘキサン中において10%の酢酸エチルの傾斜によるフラッシュクロマトグラフィ処理で精製して、標題の化合物を得た（0.80 g、66%）。¹H-NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 7.37（d, 2H）、7.31（t, 1H）、3.66（s, 3H）、2.88（m, 1H）、1.38（m, 2H）、1.25（m, 2H）。

40

【0065】

（ステップ 4）

50

(5-シクロプロピル-3-(2, 6-ジクロロフェニル)-イソオキサゾール-4-イル)-メタノール

5-シクロプロピル-3-(2, 6-ジクロロフェニル)-イソオキサゾール-4-カルボン酸メチルエステル (0.80 g、2.6ミリモル) を THF (8 mL) に溶解させた 0℃ の溶液に対して、トルエン (5.66 mL) 中の 1 M の D I B A L 溶液を添加した。反応物を 1 時間攪拌した。トルエン (5.66 mL) 中の 1 M の D I B A L 溶液を更に添加し、反応物を更に 1 時間攪拌した。反応物をメタノールでクエンチし、H C l 水溶液 (1 M) で酸性化した。水溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧下で除去して、標題の化合物を得た (0.68 g、93%)。E S / M S m / e 284.0 (M+1)

10

【0066】

以下に列挙の化合物は、基本的には (5-シクロプロピル-3-(2, 6-ジクロロフェニル)-イソオキサゾール-4-イル) メタノールの合成に記載のように調製した。

【0067】

調製例 2 A: [5-シクロプロピル-3-(2-トリフルオロメトキシーフェニル)-イソキサゾール-4-イル] メタノール (0.2 g、99%) には、2-トリフルオロメトキシーベンズアルデヒドを利用した。¹ H NMR (400 MHz, C D C l 3) δ 7.56-7.49 (2 H), 7.38 (t, 2 H), 4.60 (s, 2 H), 2.15 (m, 1 H), 1.23 (m, 2 H), 1.14 (m, 2 H);

調製例 2 B: [5-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-6-トリフルオロメチルフェニル)-イソキサゾール-4-イル] メタノールには、2-フルオロ-6-トリフルオロメチルベンズアルデヒドを利用した。¹ H NMR (400 MHz, C D C l 3) δ 7.67-7.55 (m, 2 H), 7.37 (m, 1 H), 4.34 (s, 2 H), 2.13 (m, 1 H), 1.22 (m, 2 H), 1.10 (m, 2 H);

20

調製例 2 C: [5-イソプロピル-3-(2-イソプロピルフェニル)-イソキサゾール-4-イル] メタノール、2-イソプロピルベンズアルデヒドを利用した、E S / M S m / e 260.0 (M+1), 258.0 (M-1)。

【0068】

調製例 3:

4-ブロモメチル-3-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール

30

[3-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソオキサゾール-4-イル]-メタノール (1.14 g、4ミリモル) を THF (20 mL) に溶解した溶液に対して、P B r ₃ (0.76 mL、8ミリモル) を添加した。反応混合物を還流下で 30 分間攪拌した。反応混合物を E t O A c で希釈し、0.2 N の H C l で洗浄した。有機層を分離し、乾燥し (M g S O ₄)、ろ過し、濃縮して、標題の化合物を油として得た。

【0069】

調製例 4

4-ブロモメチル-5-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-イソオキサゾール

40

5-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-6-トリフルオロメチルフェニル) イソオキサゾール-4-イル)-メタノール (0.203 g、0.674ミリモル) 及び三臭化リン (0.094 g、1.35ミリモル) をジクロロメタン (2 mL) に溶解した溶液を 40 分間攪拌した。反応混合物を水とジクロロメタンの間で分割した。層を分離し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。溶媒を減圧下に除去して、標題の化合物を得た。

【0070】

調製例 5

4-ブロモメチル-5-シクロプロピル-3-(2, 6-ジクロロフェニル) イソオキサゾール

50

(5-シクロプロピル-3-(2, 6-ジクロロフェニル)イソオキサゾール-4-イル)-メタノール(0.124 g、0.44ミリモル)をジクロロメタン(4 mL)に溶解した溶液に対して、三臭化リン(0.261 g、0.963ミリモル)を添加した。20分後、氷浴を取り除き、反応物を室温条件下で更に20分間攪拌した。反応混合物をpH7の緩衝液でクエンチし、ジクロロメタンで数回抽出した。有機層を集め、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、標題の化合物を得た(0.124 g、82%)。¹H-NMR(400 MHz CDCl₃) δ 7.45-7.33(m, 3H), 4.20(s, 2H), 2.09(m, 1H), 1.27(m, 2H), 1.16(m, 2H)。

【0071】

10

調製例6

5-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-4-メチルチオフェン-2-カルボン酸メチルエステル

(ステップ1)

4-メトキシ-2-メチルフェニルボロン酸(912 mg、6ミリモル)、5-ブロモ-4-メチルチオフェン-2-カルボン酸メチルエステル(1.1 g、5ミリモル)及びK₂CO₃(1.38 g、10ミリモル)をトルエン(30 mL)及び水(5 mL)に溶解した混合物に対して、N₂を15分間泡立たせ、次に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(289 mg、0.25ミリモル)を添加した。混合物を80℃でN₂下に一晚攪拌し、EtOAcで溶出する珪藻土のパッドに通過させてろ過した。ろ液を集めて、濃縮した。これにより得られた残留物を、カラムクロマトグラフィで精製して(ヘキサン中において0~15%のEtOAc)、5-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-4-メチルチオフェン-2-カルボン酸メチルエステルを得た(540 mg、39%)。¹H-NMR(CDCl₃): δ 7.63(s, 1H), 7.15(d, 1H, J=8.4 Hz), 6.82(d, 1H, J=2.8 Hz), 6.78(dd, 1H, J=2.8, J=8.4 Hz), 4.79(bs, 1H), 3.88(s, 3H), 3.83(s, 3H), 2.17(s, 3H), 2.02(s, 3H)。

20

【0072】

(ステップ2)

0℃で5-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-4-メチルチオフェン-2-カルボン酸メチルエステル(540 mg、2ミリモル)をジクロロメタン(30 mL)に溶解した溶液に対して、ジクロロメタン中におけるBBr₃(1 N、5.0 mL)を添加した。混合物を環境温度で一晚攪拌した。反応物を、メタノールの添加によってクエンチし、蒸発させた。残留物を、カラムクロマトグラフィで精製して(ヘキサン中において0~20%のEtOAc)、5-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-4-メチルチオフェン-2-カルボン酸メチルエステルを得た(420 mg、82%)。¹H-NMR(CDCl₃): δ 7.62(s, 1H), 7.10(d, 1H, J=7.9 Hz), 6.76(s, 1H), 6.70(d, 1H, J=7.9 Hz), 4.79(bs, 1H), 3.88(s, 3H), 2.15(s, 3H), 2.02(s, 3H)。

30

【0073】

40

以下に列挙の化合物は、基本的には5-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-4-メチルチオフェン-2-カルボン酸メチルエステルの調製法に従って調製した。

【0074】

調製例6A: 5-(4-ヒドロキシフェニル)-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステルには、5-ブロモチオフェン-2-カルボン酸メチルエステル及び4-メトキシフェニルボロン酸を利用した。¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 9.87(s, 1H), 7.74(d, 1H, J=4.0 Hz), 7.57(d, 2H, J=8.8 Hz), 7.40(d, 1H, J=4.0 Hz), 6.83(d, 2H, J=8.8 Hz), 3.81(s, 3H)。

【0075】

50

調製例 6 B : 5 - (4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - フェニル) - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステルには、5 - ブロモ - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル及び 4 - メトキシ - 2 - メチルフェニルボロン酸を利用した。¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 9.71 (s, 1H), 7.76 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 7.26 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 6.72 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 6.67 (dd, 1H, J = 2.6, J = 8.4 Hz), 3.81 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。

【0076】

調製例 6 C : 5 - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - フェニル) - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステルには、4 - ブロモ - 3 - クロロフェノール及び 5 - メトキシカルボニル - チオフェン - 2 - ボロン酸を利用した。¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 10.33 (s, 1H), 7.78 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 7.53 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.37 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 6.96 (s, 1H), 6.84 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 3.82 (s, 3H)。

【0077】

調製例 6 D : 5 - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - フェニル) - 4 - メチル - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステルには、5 - ブロモ - 4 - メチル - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル及び 4 - メトキシ - 2 - クロロフェニルボロン酸を利用した。¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 10.26 (bs, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.25 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.96 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 6.83 (dd, 1H, J = 2.6, 8.4 Hz), 3.82 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)。

【0078】

調製例 6 E : 2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 5 - カルボン酸メチルエステルには、2 - ブロモ - 4 - メチル - チアゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル及び 4 - メトキシ - 2 - メチルフェニルボロン酸を利用した。¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 10.0 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.74 (s, 1H), 6.73 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 3.81 (s, 3H), 2.67 (s, 1H), 2.50 (s, 3H)。

【0079】

調製例 6 F : 2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - フェニル) - チアゾール - 5 - カルボン酸エチルエステルには、2 - ブロモ - チアゾール - 5 - カルボン酸エチルエステル及び 4 - メトキシ - 2 - メチルフェニルボロン酸を利用した。¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 8.44 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.76 (s, 1H), 6.75 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 4.33 (q, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.30 (t, 3H)。

【0080】

調製例 6 G : 6 - (4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - フェニル) - ニコチン酸メチルエステルには、6 - クロロ - ニコチン酸メチルエステル及び 4 - メトキシ - 2 - メチルフェニルボロン酸を利用した。¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 9.65 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.27 (dd, 1H, J = 2.2, J = 8.4 Hz), 7.62 (dd, 1H, J = 0.9, J = 8.4 Hz), 7.32 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 6.71 (s, 1H), 6.69 (t, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)。

【0081】

調製例 7

2 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - 4 - メチル - チアゾール - 5 - カルボン酸エチルエステル

(ステップ A)

エタノール中における 4 - メトキシチオベンズアミド (5 g、30 ミリモル) 及び 2 -

10

20

30

40

50

クロロ-3-オキソ酪酸エチルエステル (4.6 mL、33 ミリモル) の混合物を還流下で一晩攪拌した。反応物を濃縮し、残留物をエーテルで粉碎して、2-(4-メトキシフェニル)-4-メチルーチアゾール-5-カルボン酸エチルエステルを黄色の固体として得た。LC-ES/MS m/e 278 (M+1)

【0082】

(ステップB)

2-(4-メトキシフェニル)-4-メチルーチアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (550 mg、2 ミリモル) をジクロロメタン (20 mL) に溶解させた-80℃の溶液に対して、BBr₃ (5 mL、ジクロロメタン中における1 M溶液) を添加した。反応物を環境温度で一晩攪拌した。反応物を、メタノールの添加によってクエンチし、真空で濃縮した。残留物をEtOAcと1 NのHClの間で分割した。有機層を濃縮し、残留物を、クロマトグラフィで精製して(ヘキサン中において0~30%のEtOAc)、標題の化合物を黄褐色の固体として得た(500 mg、95%)。LC-ES/MS m/e 264 (M+1), ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.22 (s, 1H), 7.82 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 4.27 (q, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.29 (t, 3H)。

【0083】

調製例8

3-メチルー4-(4, 4, 5, 5-テトラメチルー[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェノール

トリシクロヘキシルホスフィン (525 mg、1.87 ミリモル)、パラジウムビス(ジベンジリデン)アセトン (460 mg、0.801 ミリモル) 及びジオキサン (200 mL) の混合物を室温条件下で1時間半攪拌した。反応混合物に対して、4-ブロモ-3-メチルーフェノール (5.00 g、26.7 ミリモル)、ピナコールボラン (7.45 g、40.1 ミリモル) 及び酢酸カリウム (3.93 g、40.1 ミリモル) を添加した。反応混合物を20時間で80℃に加熱した。反応混合物を冷却し、水で希釈した。これにより得られる水性混合物をエーテルで数回抽出した。エーテル分を集め、ブラインで洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、減圧下で濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィによって精製して(傾斜: 0~2%のMeOH/CH₂Cl₂)、標題の化合物を得た(1.6 g、47%)。不純物分の次の精製を行って、更に2.76 gの標題の化合物を合計で4.36 g (70%) にて得た。ES/MS m/e 233.3 (M-1)。

【0084】

調製例9

(5-ブロモ-1H-インドール-3-イル) 酢酸メチルエステル

(5-ブロモ-1H-インドール-3-イル) 酢酸 (683 mg、2.69 ミリモル) をメタノール (6 mL) に溶解させた溶液に対して、(トリメチルシリル) ジアゾメタン (ヘキサン中において2.0 M溶液、約6 mL) を室温条件下にて2分間で添加した。黄色の混合物を濃縮した。残留物をメタノールに取り込み、数回濃縮して、標題の化合物を得た(710 mg、99%)。ES/MS m/e 266.2 (M-2)。

【0085】

以下に列挙の化合物は、基本的には(5-ブロモ-1H-インドール-3-イル) 酢酸メチルエステルの調製に記載のように調製した。

調製例9A: 6-ブロモ-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステルには、6-ブロモインドール-3-カルボン酸を利用した。ES/MS m/e 256.0 (M+2)。

調製例9B: 5-ブロモ-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステルには、5-ブロモ-1H-インドール-3-カルボン酸を利用した。

調製例9C: 6-ブロモ-1H-インドール-2-カルボン酸メチルエステルには、6-ブロモ-1H-インドール-2-カルボン酸を利用した。ES/MS m/e 270.0 (M+2)。

調製例 9 D: 5-ブロモベンゾ [b] チオフェン-3-カルボン酸メチルエステルには、5-ブロモベンゾ [b] チオフェン-3-カルボン酸を利用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.73 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 3.93 (s, 3H)。

調製例 9 E: 6-ブロモベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸メチルエステルには、6-ブロモベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸を利用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 3.92 (s, 3H)。

【0086】

調製例 10

6-ブロモ-1-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル

5-ブロモ-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル (200 mg、0.787 mmol)、炭酸カリウム (100 mg、0.394 mmol) 及び DMF (1 mL) の混合物を室温条件下で攪拌し、ヨードメタン (30 μL、0.47 mmol) を添加した。1.5 時間後、更にヨードメタン (10 μL) を添加し、反応物を 30 分間攪拌し、ジクロロメタンで希釈し、ろ過した。ろ液を高真空下で濃縮し、酢酸エチルで希釈し、ろ過し、減圧下で濃縮して、標題の化合物を得た (105 mg、99%)。ES/MS m/e 270.0 (M+2)。

【0087】

以下に列举の化合物は、基本的には 6-ブロモ-1-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステルの調製法により調製した。

調製例 10 A: 6-ブロモ-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸メチルエステルには、6-ブロモ-1H-インドール-2-カルボン酸メチルエステルを利用した。ES/MS m/e 270.0 (M+2)；

調製例 10 B: 6-ブロモ-1-イソプロピル-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステルには、6-ブロモ-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル及び臭化イソプロピルを利用し、標題の化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.55 (d, 6H)；

調製例 10 C: 6-クロロ-1,2-ジメチル-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステルには、6-クロロ-2-ジメチル-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステルを利用した。ES/MS m/e 238.0 (M+1)。

【0088】

調製例 11

6-ブロモ-(2-メトキシエチル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル

6-ブロモ-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル (500 mg、1.97 mmol) を DMF (5 mL) に溶解させた溶液に対して、室温条件下で水素化ナトリウム (鉱油中において 60%、87 mg、2.2 mmol) を添加し、混合物を 30 分間攪拌した。反応混合物に対して、1-ブロモ-2-メトキシエタン (222 μL、2.36 mmol) を添加した。1 時間後、水素化ナトリウム (20 mg) を添加した。30 分後、1-ブロモ-2-メトキシエタン (60 μL) を添加した。混合物を 60℃ に 1 時間で加熱した。冷却された混合物を少量の水でクエンチし、減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチルに取り込み、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、これにより得られる残留物を、カラムクロマトグラフィによって精製し (傾斜: 10~60% の酢酸エチル/ヘプタン)、次に、ラジアルクロマトグラフィによって精製して (傾斜: 0~1% の MeOH/CH₂Cl₂)、標題の化合物を得た (386 mg、63%)。ES/MS m/e 314.0 (M+2)。

【0089】

以下に列挙の化合物は、6-ブロモ-(2-メトキシエチル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステルの調製法により調製した。

調製例11A: 6-ブロモ-1-ブチル-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステルには、6-ブロモ-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル及び1-ブロモブタンを利用した。ES/MS m/e 311.9 (M+1);

調製例11B: 6-ブロモ-1-(2-メチルスルファニルエチル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステルには、6-ブロモ-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル及び1-クロロ-2-メチルスルファニルエタンを利用した。ES/MS m/e 329.9 (M+1)。

【0090】

10

調製例12

6-ブロモ-1-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル

5-ブロモ-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル (100mg、0.394ミリモル)、炭酸カリウム (163mg、1.18ミリモル) 及びDMFの室温混合物に対して、ヨードメタン (30μL、0.47ミリモル) を添加した。1.5時間後、更にヨードメタン (10μL) を添加し、反応物を30分間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、ろ過した。ろ液を高真空下で濃縮し、酢酸エチルで希釈し、濃縮して、標題の化合物を得た (105mg、99%)。ES/MS m/e 270.0 (M+2)。

【0091】

20

調製例13

6-ブロモ-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸メチルエステル

標題の化合物は、基本的には6-ブロモ-1H-インドール-2-カルボン酸メチルエステルを用いて6-ブロモ-1-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステルの調製法に記載のように調製した。

【0092】

調製例14

6-ブロモ-1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル

6-ブロモ-1H-3-カルボン酸メチルエステル (500mg、1.97ミリモル)、水素化ナトリウム (鉱油中において60%、748mg、31.2ミリモル)、ヨウ化ナトリウム (295mg、1.96ミリモル)、2-ジメチルアミノエチルクロリドヒドロクロリド (341mg、2.37ミリモル) 及びDMF (60mL) の混合物を100℃で8時間加熱した。反応混合物を冷却し、ろ過し、固体を水洗し、空気乾燥した。固体をMeOH (200mL) に溶解し、(トリメチルシリル) ジアゾメタン (ヘキサン中において2.0M溶液、20mL) を数分で添加した。反応混合物を1時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残留物を水と酢酸エチルの間で分割した。酢酸エチル層を分離し、MgSO₄で乾燥した。粗生成物を、2.5%のMeOH/CH₂Cl₂を用いるラジアルクロマトグラフィーによって精製して、標題の化合物を得た (195mg、30%)。ES/MS m/e 327.0 (M+2)。

30

40

【0093】

調製例15

[5-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-1H-インドール-3-イル] 酢酸メチルエステル

3-メチル-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)-フェノール (287mg、1.22ミリモル)、(5-ブロモ-1H-インドール-3-イル) 酢酸メチルエステル (273mg、1.02ミリモル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (57mg、0.046ミリモル)、DMF (2.7mL)、エタノール (1.34mL) 及び2Mの炭酸カリウム水溶液 (1.34mL) の混合物を100℃に16時間にわたって加熱した。反応物を室温まで冷却し

50

、水で希釈し、1 NのHClで酸性化した。これにより得られる溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を集め、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物をメタノール（6 mL）に溶解し、トリメチルシリルジアゾメタン（ヘキサン中において2.0 M溶液、約4 mL）を室温条件下で約2分にて添加した。黄色の混合物を濃縮し、残留物を、20～50%の酢酸エチル／ヘプタンの傾斜で溶出するラジアルクロマトグラフィーによって精製し、 CH_2Cl_2 ／ヘプタンから結晶化して、標題の化合物を得た（180 mg、60%）。ES/MS m/e 296.1 (M+1)。

【0094】

以下に列挙の化合物は、基本的には[5-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-1H-インドール-3-イル]酢酸メチルエステルの調製に記載のように調製した。

調製例15A：6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステルには、6-ブロモ-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステルを利用した（134 mg、63%）。

調製例15B：5-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステルには、5-ブロモ-1H-インドール-2-カルボン酸メチルエステルを利用した。ES/MS m/e 296.1 (M+1)。

調製例15C：6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-1H-インドール-2-カルボン酸メチルエステルには、6-ブロモ-1H-インドール-2-カルボン酸メチルエステルを利用した。ES/MS m/e 296.1 (M+1)。

調製例15D：6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステルには、6-ブロモ-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステルを利用した。ES/MS m/e 282.1 (M+1)。

調製例15E：6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-1-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステルには、6-ブロモ-1-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステルを利用した。LC-ES/MS m/e 296.0 (M+1)。

調製例15F：6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸メチルエステルには、6-ブロモ-1-メチル-1H-2-カルボン酸メチルエステル及び3-メチル-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)-フェノールを利用した。ES/MS m/e 296.1 (M+1)。

調製例15G：5-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸メチルエステルには、5-ブロモ-ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸メチルエステルを利用した。ES/MS m/e 299.1 (M+1)。

調製例15H：6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸メチルエステルには、6-ブロモ-ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸メチルエステルを利用した。ES/MS m/e 297.3 (M-1)。

調製例15I：6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-1-(2-メトキシーエチル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステルには、6-ブロモ-1-(2-メトキシーエチル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステルを利用した。ES/MS m/e 340.1 (M+1)。

調製例15J：1-ブチル-6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステルには、6-ブロモ-1-ブチル-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステルを利用した。MS m/e 338.1 (M+1)。

調製例15K：6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステルには、6-ブロモ-1-イソプロピル-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステルを利用した。ES/MS m/e 324.1 (M+1)。

調製例15L：6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-1-(2-メチルス

10

20

30

40

50

ルファニルーエチル) - 1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステルには、6-ブロモ-1-(2-メチルスルファニルーエチル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステルを利用した。ES/MS m/e 354. 2 (M-1)。

調製例15M: 1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-6-(4-ヒドロキシ-2-メチル-フェニル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステルには、6-ブロモ-1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステルを利用した。ES/MS m/e 353. 1 (M+1)。

調製例15N: 6-(4-ヒドロキシ-2-メチル-フェニル)-ベンゾ [b] チオフェン-3-カルボン酸メチルエステルには、6-(4-ヒドロキシ-2-メチル-フェニル)-ベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸メチルエステルとの化合物、6-ブロモ-ベンゾ [b] チオフェン-3-カルボン酸メチルエステルと6-ブロモ-ベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸メチルエステルの7: 3混合物を利用した。MS m/z : 297. 0 (M-1)。

【0095】

調製例16

2-(4-ヒドロキシ-2-メチル-フェニル)-4-イソプロピル-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル

(ステップ1)

2-アミノ-4-イソプロピル-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル

4-メチル-3-オキソ-ペンタン酸エチルエステル (10 g、63. 2ミリモル) を0℃でジクロロメタン (150 mL) に溶解させた溶液に対して、SO₂Cl₂ (5. 64 mL、69. 5ミリモル) を添加した。反応混合物を環境温度で1時間攪拌した。反応混合物を水 (30 mL) で抽出した。水性層に対して、1, 4-ジオキサン (60 mL) を添加し、次に、チオ尿素 (8. 8 g、63. 2ミリモル) を添加した。混合物を80℃で一晩攪拌し、室温まで冷却した。反応混合物を濃NH₄OHでpH12に調節し、ろ過した。ろ過固形物を水洗して、標題の化合物を得た (12. 4 g、92%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7. 72 (s, 2H), 4. 14 (q, 2H), 3. 76 (m, 1H), 1. 21 (t, 3H), 1. 11 (d, 6H)。

【0096】

(ステップ2)

2-ブロモ-4-イソプロピル-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル

2-アミノ-4-イソプロピル-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (4. 28 g、20ミリモル) をCH₃CN (30 mL) に溶解させた溶液に対して、イソアミルニトリト (4. 3 mL、32ミリモル) を添加し、次に、臭化銅 (8. 9 g、40ミリモル) を添加した。反応混合物を80℃で3時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物を、EtOAcと水の間で分割した。有機層を、セライト (登録商標) のパッドに通過させてろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィによって精製して (傾斜: ヘキサン中において0~10%のEtOAc)、標題の化合物を得た (5 g、90%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 4. 33 (q, 2H), 3. 95 (m, 1H), 1. 36 (t, 3H), 1. 28 (d, 6H)。

【0097】

(ステップ3)

2-(4-ヒドロキシ-2-メチル-フェニル)-4-イソプロピル-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル

2-ブロモ-4-イソプロピル-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (834 mg、3ミリモル)、3-メチル-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)-フェノール (1. 4 g、6ミリモル) 及びK₂CO₃ (828 mg、6ミリモル) を1, 4-ジオキサン/H₂O (30 mL/5 mL) に溶解させた溶液に対して、窒素ガスを10分間にわたって泡立てた。溶液に対して、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (173 mg、0. 15ミリモル) を添加した。反

10

20

30

40

50

応混合物を100℃で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を、EtOAcと1NのHClの間で分割した。有機層を濃縮し、カラムクロマトグラフィによって精製して（傾斜：ヘキサン中において0～15%のEtOAc）、標題の化合物を得た（730mg、80%）。¹H NMR（DMSO-d₆）δ 9.99（s, 1H）, 7.68（d, 1H）, 6.68, 6.72（m, 2H）, 4.26（q, 2H）, 3.88（m, 1H）, 2.50（s, 3H）, 1.26（t, 3H）, 1.23（d, 6H）。

【0098】

以下に列挙の化合物は、基本的には2-（4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル）-4-イソプロピルチアゾール-5-カルボン酸エチルエステルの調製に記載のように調製した。

調製例16A：2-（4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル）-4-プロピルチアゾール-5-カルボン酸エチルエステルには、2-アミノ-4-プロピル-5-カルボン酸エチルエステルを利用した。¹H NMR（DMSO-d₆）δ 10.00（s, 1H）, 7.72（d, 1H）, 6.71, 6.75（m, 2H）, 4.28（q, 2H）, 3.06（t, 2H）, 2.50（s, 3H）, 1.72（m, 2H）, 1.28（t, 3H）, 0.92（t, 3H）。

調製例16B：2-（4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル）-4-トリフルオロメチルチアゾール-5-カルボン酸エチルエステルには、2-アミノ-4-トリフルオロメチル-5-カルボン酸エチルエステルを利用した。LC-ES/MS m/e 332（M+1）, 330（M-1）, 91.2%。

調製例16C：2-（4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル）-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸エチルエステルには、2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸エチルエステルを利用した。¹H NMR（DMSO-d₆）δ 10.06（s, 1H）, 7.76, 7.79（m, 3H）, 7.44, 7.46（m, 3H）, 6.74, 6.77（m, 2H）, 4.23（q, 2H）, 2.56（s, 3H）, 1.21（t, 3H）。

調製例16D：2-（4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル）-4-カルボン酸エチルエステルには、2-ブロモチアゾール-4-カルボン酸エチルエステルを利用した。LC-ES/MS m/e 264（M+1）, 262（M-1）, 100%。

調製例16E：2-（4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル）-5-イソプロピルチアゾール-4-カルボン酸エチルエステルには、2-アミノ-5-イソプロピルチアゾール-4-カルボン酸エチルエステルを利用した。LC-ES/MS m/e 292（M+1）, 290（M-1）, 95.6%。

【0099】

調製例17

4-ブロモベンゾ[b]チオフェン
（ステップ1）

2-ブロモ-6-フルオロベンズアルデヒド

n-ブチルリチウム（ヘキサン中において2.5M、2.866L、7.17モル）の溶液を、ジイソプロピルアミン（745.7g、7.37モル）をテトラヒドロフラン（1.630L）に溶解させた攪拌溶液に対して、温度が-60～-78℃の範囲で維持されるように滴下した。これにより得られる懸濁液を-75～-78℃にて1.5時間攪拌した。反応混合物に対して、1-ブロモ-3-ニトロベンゼン（1.228kg、7.02モル）をテトラヒドロフラン（2.40L）に溶解させた溶液を1.5時間でゆっくりと添加した。-70～-71℃で30分間攪拌した。ジメチルホルムアミド（511.3g）を1時間で添加した。反応混合物を-15℃に温め、酢酸（1.965L）を20分でゆっくり添加することによってクエンチした。TBME（5.20L）及び水（6.25L）を添加した。これにより得られる溶液を激しく攪拌し、層を分離した。水性層をTBME（1.965L）で2回抽出し、有機層を集めて、0.2Mの塩酸（2×5.00

10

20

30

40

50

L)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2×2.50L)及び水(3.50L)で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、標題の化合物を黄色の結晶性固体として得た(1.367kg、96%)。¹H NMR(CDCl₃): δ 10.36(s, 1H), 7.49(d, 1H, J=7.8Hz), 7.45–7.37(m, 1H), 7.15(t, 1H, J=7.9Hz)

【0100】

(ステップ2)

4-ブロモベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸

2-ブロモ-6-フルオロベンズアルデヒド(1.00kg、4.93mol)及びメルカプト酢酸(453.8g、4.93mol)をジメチルホルムアミド(5.0L)に溶解させた攪拌溶液に対して、水酸化カリウム(415.1g、7.40mol)を添加した。これにより得られる溶液を還流下(136℃)に90分間維持した。反応混合物を室温まで冷却し、塩酸(2.25M、5.90L)を5分間でゆっくり添加することによってクエンチした。混合物を10℃に冷却し、1時間攪拌し、観察された固体材料をろ過によって集めた。ろ過固形物を水(1.00L)及びヘキサン(2.00L)で洗浄し、40～45℃の条件下で真空にて一定の重量まで乾燥して、標題の化合物を得た(990.0g、78.2%)。¹H NMR(DMSO, d₆): δ 13.8(bs, 1H), 8.10(d, 1H, J=8.2Hz), 7.97(s, 1H), 7.72(d, 1H, J=7.6Hz), 7.45(t, 1H, J=8.0Hz)。

【0101】

(ステップ3)

4-ブロモベンゾ[b]チオフェン

4-ブロモベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸(995.5g、3.87mol)及びキノリン(1.99L)の攪拌混合物に対して、銅粉末(49.8g)を添加し、これにより得られる混合物を185～195℃に加熱し、この温度で5時間維持した。混合物を室温まで冷却し、反応物を、水(5.81kg)及び濃塩酸(2.48L)の混合物を添加することによってクエンチした。TBME(9L)を添加し、混合物を10分間にわたって激しく攪拌し、ろ過した。透明な層を分離し、水性層をTBME(1.0L)で抽出した。抽出物を集めて、塩酸(1M、2×5.00L)及び水(4.0L)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧下に濃縮して、粗生成物を褐色の油として得て(640g)、これを一晩放置して凝固させた。残留物を、-10～0℃の条件下、メタノール(500mL、0.5体積)中で1.5時間にわたってスラリーにし、観察された固体材料をろ過によって集め、ろ紙上で引張乾燥した。メタノールの母液を回転式蒸発によって濃縮した。残留物を、単離された固体材料と合わせ、TBME(2.0L)中でスラリーにし、集めた固体をTBME(660L)で洗浄した。集めた液及び洗浄液を、塩酸(1M、660mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2×1.0L)及び水(4.0L)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、40℃の条件下で回転式蒸発によって濃縮して、粗生成物を得た。残留物を、-10～0℃の条件下でメタノール(1.10L)中において1時間にわたってスラリーにした。観察された固体をろ過によった集め、20℃の条件下で真空にて乾燥して、4-ブロモベンゾ[b]チオフェンをオフホワイト色の固体として得た(315g、37%)。¹H NMR(CDCl₃): δ 7.81(d, 1H, J=8.0Hz), 7.57–7.48(m, 3H), 7.21(t, 1H, J=7.7Hz)。

【0102】

調製例18

ベンゾ[b]チオフェン-4-カルボン酸

標題の化合物は、4-ブロモベンゾ[b]チオフェンを利用し、J. Heterocyclic Chem. 1967, 4(4), 651–2頁に従って調製した。¹H NMR(CDCl₃): δ 8.32–8.25(m, 2H), 8.14(d, 1H, J=8.0Hz), 7.67(d, 1H, J=5.75Hz), 7.45(t, 1H, J=8.0Hz)。

0 Hz)。

【0103】

以下に列挙の化合物は、基本的にはベンゾ [b] チオフェン-4-カルボン酸の調製に記載のように調製した。

調製例 18 A: ベンゾ [b] チオフェン-6-カルボン酸 (112.2 g、67%) には、6-ブロモ-ベンゾ [b] チオフェンを利用した。

調製例 18 B: ベンゾ [b] チオフェン-7-カルボン酸 (10.5 g、63%) には、7-ブロモ-ベンゾ [b] チオフェンを利用した。¹H NMR (CDCl₃): δ 8.26 (d, 1H, J = 6.5 Hz), 8.10 (dd, 1H, J = 7.3 Hz, 1 Hz), 7.61 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 7.51 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 7.44 (d, 1H, J = 5.6 Hz)。

10

【0104】

調製例 19

4-カルボキシ-ベンゾ [b] チオフェン-2-ボロン酸

ジイソプロピルアミン (1.69 モル、236 mL) を 2 L の無水 THF に溶解させた溶液に対して、-78℃にて n-BuLi の溶液 (ヘキサン中において 2.5 M、1.69 モル、676 mL) をゆっくり添加した。混合物を 30 分間攪拌した。ベンゾ [b] チオフェン-4-カルボン酸 (0.8 モル、143 g) を 2 L の無水 THF に溶解させた溶液をゆっくり添加し、混合物を 0℃に到達させた。反応物を -30℃に冷却し、トリイソプロピルボレート (2 モル、463 mL) をゆっくり添加した。冷却浴を取り除き、混合物を室温まで温めた。反応物を、1.3 L の濃 HCl 及び 1 L の水でクエンチした。混合物を一晩攪拌した。有機溶媒を減圧下で除去した。沈殿をろ過によって集め、水洗し、真空中で乾燥して、標題の化合物を得た (170.5 g、96%)。ES/MS m/e 221 (M-1)。

20

【0105】

調製例 20

6-カルボキシ-ベンゾ [b] チオフェン-2-ボロン酸

標題の化合物 (120 g、86%) は、基本的にはベンゾ [b] チオフェン-6-カルボン酸を利用し、4-カルボキシ-ベンゾ [b] チオフェン-2-ボロン酸の調製法に記載のように調製した。ES/MS m/e 221 (M-1)。

30

【0106】

調製例 21

4-(4-ブロモ-3-メチルフェノキシメチル)-3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソオキサゾール

トルエン (100 mL) 中、3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソオキサゾール-4-カルビノール (6.99 ミリモル、2.0 g) 及び 4-ブロモ-3-メチルフェノール (8.38 ミリモル、1.6 g) の混合物に対して、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (10.48 ミリモル、2.7 g) を添加し、次に、トリ-n-ブチルホスフィン (10.48 ミリモル、2.91 mL) を添加し、混合物を 4 時間攪拌した。固体をろ過し、ジクロロメタンで洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。残留物を、ヘキサン中において 0% の酢酸エチル〜ヘキサン中において 50% の酢酸エチルの傾斜を用いるクロマトグラフィ処理して、標題の化合物を淡黄色の固体として得た (2.95 g、93%)。ES/MS m/e 454 (M-1)。

40

【0107】

調製例 22

ベンゾ [b] チオフェン-5-カルボン酸エチルエステル

HCl をエタノール (15 mL) に溶解させた飽和溶液を、ベンゾチオフェン-5-カルボン酸 (1 g、5.44 ミリモル) に添加し、反応混合物を 80℃で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物に対して、ジエチルエーテル及び飽和炭酸水素ナトリウムを添加した。層を分離した。有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム及び水で洗浄し、無水硫酸

50

ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、標題の化合物を淡褐色の油として得た (1.0 g、89%)。¹H NMR (CDCl₃): δ 8.54 (s, 1H), 8.01 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.92 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.51 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 7.42 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 4.42 (c, 2H, J = 6.8 Hz), 1.43 (t, 3H, J = 6.8 Hz)。

【0108】

調製例 23

ベンゾ [b] チオフェン-7-カルボン酸メチルエステル

ベンゾ [b] チオフェン-7-カルボン酸 (4.94 mmol、880 mg) をメタノール (20 mL) に溶解させた溶液に対して、塩化アセチル (14.8 mmol、1.05 mL) を添加した。反応混合物を還流下に 24 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。残留物を、酢酸エチルに取り、水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、標題の化合物を得た (880 mg、92%)。¹H NMR (CDCl₃): δ 8.12 (dd, 1H, J = 7.2 Hz, 0.6 Hz), 8.03 (dd, 1H, J = 7.6 Hz, 1.2 Hz), 7.58 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 7.46 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.41 (t, 1H, J = 5.2 Hz), 4.03 (s, 3H)。

【0109】

調製例 24

2-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-ベンゾ [b] チオフェン-5-カルボン酸エチルエステル

炭酸セシウム (9.70 mmol、3.19 g) を 150 °C の条件下、再封可能な管において真空にて 2 時間乾燥し、室温まで冷却した。ヨウ化銅 (I) (9.70 mmol、1.86 g)、Pd(OAc)₂ (0.24 mmol、55 mg)、トリフェニルホスフィン (0.485 mmol、128.50 mg)、2-ブロモ-5-メトキシトルエン (9.70 mmol、2.14 mL)、ベンゾ [b] チオフェン-5-カルボン酸エチルエステル (4.85 mmol、1 g) 及び無水ジメチルホルムアミド (24 mL) を窒素雰囲気下に添加し、混合物を 140 °C で攪拌した。24 時間後、Pd(OAc)₂ (0.24 mmol、55 mg) 及びトリフェニルホスフィン (0.485 mmol、128.50 mg) を添加し、混合物を 24 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、次に、水及び酢酸エチルを添加した。懸濁液を、セライト (登録商標) に通過させてろ過し、酢酸エチルで洗浄した。有機層を分離し、水性層を酢酸エチルで抽出した。有機層を集め、水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物を、ヘキサン中において 0% の酢酸エチル〜ヘキサン中において 10% の酢酸エチルの傾斜を用いるクロマトグラフィー処理して、標題の化合物を無色のワックス固体として得た (960 mg、61%)。ES/MS m/e 326 (M+)。

【0110】

調製例 25

2-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-ベンゾ [b] チオフェン-7-カルボン酸メチルエステル

標題の化合物 (130 mg、12%) は、ベンゾ [b] チオフェン-7-カルボン酸メチルエステルを利用し、基本的には 2-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-ベンゾ [b] チオフェン-5-カルボン酸エチルエステルの合成に記載のように調製した。¹H NMR (CDCl₃): δ 8.08 (dd, 1H, J = 7.55 Hz, 1.1 Hz), 7.97 (dd, 1H, J = 7.8 Hz, 1.1 Hz), 7.48-7.42 (m, 2H), 6.87-6.79 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)。

【0111】

調製例 26

2-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-ベンゾ [b] チオフェン-5-カルボ

10

20

30

40

50

ン酸エチルエステル

2-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸エチルエステル(1.07ミリモル、350mg)を無水ジクロロメタン(4.00mL)に溶解させた0℃の溶液に対して、三臭化ホウ素(1.29ミリモル、1.29mL)をジクロロメタンに溶解させた1M溶液を添加した。反応混合物を室温条件下で4時間攪拌した。水及び酢酸エチルを添加した。水性層を分離し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物をエタノール(5mL)に溶解し、塩化アセチル(3.48ミリモル、0.25mL)を添加した。混合物を還流下で5時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を、ヘキサン中において5%の酢酸エチル~ヘキサン中において20%の酢酸エチルの傾斜を用いるクロマトグラフィ処理して、標題の化合物を白色の固体として得た(145mg、40%)。ES/MS m/e 313 (M+1)。

10

【0112】

調製例27

2-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-7-カルボン酸メチルエステル

標題の化合物(85mg、69%)は、2-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-7-カルボン酸メチルエステル及びメタノールを利用し、基本的には2-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸エチルエステルの合成に記載のように調製した。ES/MS m/e 297 (M-1)。

20

【0113】

調製例28

(ステップ1)

3-シクロプロピルアミノ-2-ブテン酸エチルエステル

エチルアセトアセテート(5.00mL、39.3ミリモル)及びシクロプロピルアミン(3.27mL、47.1ミリモル)の混合物を40℃で3時間攪拌した。混合物を高真空下で一晩濃縮して、標題の化合物を油として得て(6.23g、94%)、これを、更に精製することなく次の反応で使用した。

【0114】

30

(ステップ2)

1-シクロプロピル-5-ヒドロキシ-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸エチルエステル

無希釈3-シクロプロピルアミノ-2-ブテン酸-2エチルエステル(5.63g、33.2ミリモル)を、p-ベンゾキノン(7.19g、66.5ミリモル)及び酢酸(120mL)の混合物に添加した。混合物を室温条件下で5時間攪拌し、暗色の固体を沈殿させた。固体を酢酸及び水で洗浄し、乾燥し、シリカゲルに吸着させ、ジクロロメタンで溶出するフラッシュクロマトグラフィによって精製した。生成物をジクロロメタン~ヘキサン中で粉砕して、標題の化合物を得た(440mg、21%)。ES/MS m/e 260.0 (M+1)

40

【0115】

(ステップ3)

6-ブロモ-1-シクロプロピル-5-ヒドロキシ-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸エチルエステル

1-シクロプロピル-5-ヒドロキシ-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸エチルエステル(1.40g、5.40ミリモル)を酢酸(50mL)に懸濁させた懸濁液に対して、臭素(277μL、5.40ミリモル)を添加した。混合物を室温条件下で1時間攪拌した。混合物を水で希釈し、これにより得られる固体をろ過し、水洗した。固体をシリカゲルに吸着させ、30%のTHF~ヘプタンで溶出するフラッシュクロマトグラフィによって精製した。留分を集めて、標題の化合物を得た(763mg、42%)

50

。E S / M S m / e 3 3 9 . 8 (M + 1) 。

【0116】

(ステップ4)

6-ブロモ-1-シクロプロピル-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸エチルエステル

6-ブロモ-1-シクロプロピル-5-ヒドロキシ-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸エチルエステル (200 mg、0.590ミリモル) をDMF (4.0 mL) に溶解させた溶液に対して、水素化ナトリウム (鉱油中において60%、71 mg、1.8ミリモル) を添加した。混合物を室温条件下で20分間攪拌した。ヨウ化メチル (110 μ L、1.77ミリモル) を添加し、混合物を室温条件下で1時間攪拌した。混合物を水及びエーテルで希釈した。層を分離した。エーテル層を水及びブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサン中で粉碎して、標題の化合物をオフホワイト色の固体として得た (183 mg、88%)。E S / M S m / e 3 5 3 . 8 (M + 1) 。

10

【0117】

(ステップ5)

1-シクロプロピル-6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸エチルエステル

6-ブロモ-1-シクロプロピル-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸エチルエステル (355 mg、1.01ミリモル)、3-メチル-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) -フェノール (472 mg、2.20ミリモル)、テトラキス (トリフェニルホスフェン) パラジウム (87 mg、0.075ミリモル)、炭酸ナトリウム水溶液 (2 M、3.0 mL、6.00ミリモル)、DMF (5.9 mL) 及びエタノール (5.9 mL) の混合物を85℃の条件下、窒素下に4時間加熱した。混合物を1 NのHClで酸性化し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を集めて、水及びブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥した。残留物を、THF-ヘプタンで溶出するフラッシュクロマトグラフィによって精製して (25 → 40%)、標題の化合物を白色の固体として得た (187 mg、49%)。E S / M S m / e 3 8 0 . 0 (M + 1) 。

20

【0118】

調製例29

6-クロロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル

(ステップ1)

2-(4-クロロ-2-ニトロフェニル)-3-ヒドロキシブテン酸-2メチルエステル

水素化ナトリウム (鉱油中において60%、2.60 g、65.0ミリモル) 及びDMF (52 mL) の混合物を氷浴中で攪拌し、メチルアセトアセテート (6.46 mL、59.9ミリモル) を、注射器を介して10分間で添加した。混合物を更に10分間攪拌し、氷浴を取り除いた。溶液を環境温度で30分間攪拌し、氷浴によって0℃に冷却され、4-クロロ-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン (5.00 g、28.5ミリモル) を含むフラスコ中に対して、カニューレを介して移した。反応物を室温までゆっくり温め、室温条件下で2日間攪拌した。黒色の混合物を2 NのHClで酸性化し、これより黄色に変わった。これにより得られる溶液を水で希釈し、エーテルで抽出した。エーテル層を集めて、水及びブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥して、標題の化合物を得たが (8.26 g)、少量の鉱油を含んでいた。材料を、更に精製することなく次のステップで使用した。

40

【0119】

(ステップ2)

6-クロロ-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル

50

鉄（5.76 g、103ミリモル）、2-（4-クロロ-2-ニトロフェニル）-3-ヒドロキシブテン酸-2メチルエステル（3.84 g、17.2ミリモル）及び氷酢酸（16 mL）の混合物を115℃で1時間加熱した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで繰り返し抽出した。プールされた酢酸エチル層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥した。残留物をシリカゲルに吸着させ、70～100%のCH₂Cl₂-ヘプタンの傾斜で溶出するフラッシュクロマトグラフィによって精製して（120 gのSiO₂）、標題の化合物を得た（1.28）。ES/MS m/e 224.0（M+1）。

【0120】

（ステップ3）

6-クロロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル

10

6-クロロ-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル（300 mg、1.34ミリモル）、2-ブロモプロパン（1.75 mL、18.6ミリモル）、炭酸カリウム（743 mg、5.37ミリモル）及びDMF（3.5 mL）の混合物を100℃に14時間にわたって加熱した。混合物を水で希釈し、エーテルで抽出した。エーテル層を水及びブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥した。残留物を、80%のCH₂Cl₂-ヘプタンで溶出するフラッシュクロマトグラフィによって精製して、標題の化合物を白色の固体として得た（217 mg、61%）。ES/MS m/e 266.0（M+1）。

【0121】

20

調製例30

6-（4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル）-1-イソプロピル-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル

6-クロロ-1-イソプロピル-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル（200 mg、0.75ミリモル）、3-メチル-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）-フェノール（351 mg、1.50ミリモル）、ジオキサン（2.5 mL）、第3リン酸カリウム、N-ヒドレート（2.59 g、1.28ミリモル）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（12 mg、0.013ミリモル）及びトリシクロヘキシルホスフィン（9 mg、0.03ミリモル）の混合物を120℃の条件下、窒素下に16時間攪拌した。混合物を1NのHClで酸性化し、水で希釈し、エーテルで抽出した。エーテル層を集めて、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥した。粗生成物を、30%のTHF-ヘプタンで溶出するフラッシュクロマトグラフィによって精製して（40 gのSiO₂）、標題の化合物を白色の固体として得た（223 mg、88%）。ES/MS m/e 338.0（M+1）。

30

【0122】

調製例31

6-（4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル）-1,2-ジメチル-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル

標題の化合物は、6-クロロ-1,2-ジメチル-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステルを利用し、基本的には6-（4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル）-1-イソプロピル-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステルの調製法により調製した。ES/MS m/e 310.3（M+1）。

40

【0123】

調製例32

6-（4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル）-ベンゾ[b]イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルエステル

（ステップ1）

（4-ブロモ-2-ニトロフェニル）-酢酸メチルエステル

（4-ブロモ-2-ニトロフェニル）-酢酸（5.00 g、19.2ミリモル）をメ

50

タノール（100 mL）に溶解させた溶液を濃HCl（1.0 mL）で処理した。混合物を85℃で16時間攪拌し、室温に冷却した。混合物をNa₂CO₃水溶液で中和し、減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチル（50 mL×2）で抽出し、有機層を集めて、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、標題の化合物を褐色の固体として得た（5.27 g、100%）。

【0124】

（ステップ2）

6-ブロモベンゾ[b]イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルエステル

室温条件下で（4-ブロモ-2-ニトロフェニル）-酢酸メチルエステル（0.99 g、3.61ミリモル）をエタノール（8 mL）に溶解させた溶液を硝酸イソアミル（0.60 mL、4.47ミリモル）で処理した。NaOEtをエタノールに溶解させた溶液（1.9 M、2.0 mL）を添加し、混合物を60℃で2時間及び室温条件下で16時間攪拌した。混合物をHCl（1.0 M、4.0 mL）で中和し、減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチル（20 mL×2）で抽出し、有機層を集めて、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を、ヘキサン中において25%の酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィによって精製して、標題の化合物を得た（0.36 g、37%）。ES/MS m/e 269.8; 271.8 (M+1)。

【0125】

（ステップ3）

6-（4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル）-ベンゾ[b]イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルエステル

3-メチル-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）フェノール（0.624 g、2.67ミリモル）及び6-ブロモベンゾ[b]イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルエステル（0.360 g、1.33ミリモル）を1, 4-ジオキサン（20 mL）に溶解させた溶液をフラスコに添加した。フラスコを排気し、N₂で3回再充填した。かかる溶液に対して、Pd₂(dba)₃（0.010 g）、トリシクロヘキシルホスフィン（10 mg）及びK₃PO₄水溶液（1.5 mL、1.30 M）を添加した。これにより得られる混合物をN₂下に50℃に2時間にわたって加熱した。反応混合物を室温に冷却し、珪藻土のパッドに通過させてろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した。残留物を、ヘキサン中において25%の酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィによって精製して、標題の化合物を得た（0.366 g、93%）。ES/MS m/e 298.0 (M+1); 296.0 (M-1)。

【0126】

調製例33

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）-ベンゾフラン-3-カルボン酸メチルエステル

（ステップ1）

6-メトキシ-2-メチルベンゾフラン

2-ヨード-5-メトキシフェノール（39 g、156ミリモル）をジメチルホルムアミド（300 mL）及びN, N, N', N'-テトラメチルグアニジン（150 mL）に溶解させた溶液を、ヨウ化銅（I）（1.89 g、9.82ミリモル）及びビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）クロリド（1.9 g、2.71ミリモル; 1.900 g）で処理した。混合物を-78℃に冷却した。プロピレン（100 g、2.5モル）を混合物に対して1時間泡立たせた。反応混合物を攪拌し、6時間にわたって室温まで徐々に温め、2日間攪拌した。反応混合物を水（800 mL）でクエンチし、EtOAc（500 mL）で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を10%のEtOAc/ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィによって精製した。適当な留分を濃縮した。材料を真空中で乾燥して、標題の化合物を得た（17.5 g、69%）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）: δ 7.31-7.29（d, 1H）, 6.95（s, 1H）, 6.81-6.79（d, 1H）, 6.26

(s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)。

【0127】

(ステップ2)

酢酸2-メチルーベンゾフラン-6-イルエステル

室温条件下で6-メトキシ-2-メチルーベンゾフラン(17.4g、107ミリモル)をジクロロメタン(200mL)に溶解させた溶液を、三臭化ホウ素(1.0M、107mL)で処理した。混合物を0℃で60分間攪拌し、水(50mL)でクエンチした。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を25%のEtOAc/ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィによって精製した。適当な留分を濃縮した。これにより得られる材料を0℃でジクロロメタン(150mL)及びトリエチルアミン(17.0mL、122ミリモル)に溶解し、無水酢酸(7.22mL、76.35ミリモル)で処理した。反応物を16時間攪拌し、室温まで温めた。反応物をMeOH(10mL)でクエンチし、減圧下で濃縮した。残留物を、25%のEtOAc/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィによって精製して、標題の化合物を得た(9.50g、82%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 7.40–7.38 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.91–6.88 (d, 1H), 6.32 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。

10

【0128】

(ステップ3)

6-ヒドロキシ-2-メチルーベンゾフラン-3-カルボン酸

ジクロロメタン(200mL)中における三塩化アルミニウム(20.0g、150ミリモル)のスラリーに対して、塩化オキサリル(13.0mL、150ミリモル)を添加した。混合物を0℃の条件下で30分間攪拌した。酢酸2-メチルーベンゾフラン-6-イルエステル(9.50g、49.9ミリモル)をジクロロメタン(50mL)に溶解させた溶液を10分間で添加した。氷浴を取り除き、反応物を室温条件下で2時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、MeOH(50mL)でクエンチした。混合物を減圧下に残留物まで濃縮し、メタノール(250mL)に溶解し、炭酸カリウム(8.28g、59.9ミリモル)で処理した。混合物を室温条件下で16時間攪拌し、珪藻土のパッドに通過させてろ過し、減圧下で濃縮した。残留物を水(100mL)で希釈し、EtOAc(250mL×2)で抽出した。有機層を集めて、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、25%のEtOAc/ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィによって精製した。適当な留分を集め、減圧下で濃縮して、標題の化合物を得た(9.56g、93%)。MS: 207.0 (M+1); 205.0 (M-1)。

20

30

【0129】

(ステップ4)

2-メチルー6-トリフルオロメタンスルホンルオキシ-ベンゾフラン-3-カルボン酸メチルエステル

6-ヒドロキシ-2-メチルーベンゾフラン-3-カルボン酸(9.5g、46.07ミリモル)をジクロロメタン(100mL)及びトリエチルアミン(12.8mL、92.14ミリモル)に溶解させた0℃の溶液を、無水トリフルオロメタンスルホン酸(8.54L、50.68ミリモル)で処理した。反応混合物を0℃で60分間攪拌し、MeOH(10mL)でクエンチした。混合物を減圧下で残留物まで濃縮した。残留物を、20%のEtOAc/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィによって精製して、標題の化合物を得た(14.1g、90%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 7.99–7.96 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.21–7.18 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.76 (s, 3H)。

40

【0130】

(ステップ5)

2-メチルー6-(4, 4, 5, 5-テトラメチルー[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-ベンゾフラン-3-カルボン酸メチルエステル

50

2-メチル-6-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-ベンゾフラン-3-カルボン酸メチルエステル (3.25 g、9.61ミリモル) 及びビス (ピナコラト) ジボロン (3.05 g、12.0ミリモル) をアセトニトリル (50 mL) に溶解させた溶液をフラスコに添加した。フラスコを真空で排気し、窒素ガスで3回再充填した。トリシクロヘキシルホスフィン (108 mg、0.384ミリモル)、Pd (OAc)₂ (43 mg、0.192ミリモル)、及びフッ化セシウム (2.92 g、19.2ミリモル) を添加し、混合物を85℃に16時間にわたって加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、珪藻土のパッドに通過させてろ過した。ろ液を残留物まで濃縮した。残留物を、15%のEtOAc/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィによって精製して、標題の化合物を得た (1.96 g、65%)。ES/MS m/e 317.0 (M+1)。

10

【0131】

調製例34

[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)-ベンゾ [b] チオフェン-3-イル]-酢酸メチルエステル
(ステップ1)

4-(3-メトキシフェニルスルファニル)-3-オキソ-酪酸エチルエステル

3-メトキシベンゼンチオール (5.75 g、41.0ミリモル) 及び炭酸カリウム (11.45 g、82.02ミリモル) をアセトニトリル (150 mL) に溶解させた0℃の溶液に対して、酪酸、4-クロロ-3-オキソ-酪酸エチルエステル (6.12 mL、45.11ミリモル) を添加した。混合物を室温条件下で2時間攪拌し、珪藻土のパッドに通過させてろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した。残留物を、25~30%のEtOAc/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィによって精製して、標題の化合物を得た (10.9 g、99%)。MS: 267.0 (M-1)。

20

【0132】

(ステップ2)

4-メトキシベンゾ [b] チオフェン-3-イル)-酢酸エチルエステル

4-(3-メトキシフェニルスルファニル)-3-オキソ-酪酸エチルエステル (10.9 g、40.62ミリモル) をメタンスルホン酸 (26.6 mL、406ミリモル) に添加した。混合物を室温条件下で30分間攪拌した。反応混合物を氷水 (300 g) に注ぎ、EtOAc (100 mL×2) で抽出した。有機層を集めて、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、20%のEtOAc/ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィによって精製した。適当な留分を集めて、減圧下で濃縮して、標題の化合物を得た (6.00 g、59%)。ES/MS m/e 251.0 (M+1)。

30

【0133】

(ステップ3)

(6-ヒドロキシベンゾ [b] チオフェン-3-イル)-酢酸エチルエステル

(6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-3-イル)-酢酸エチルエステル (3.81 g、15.22ミリモル) をジクロロメタン (50 mL) に溶解させた-78℃の溶液に対して、三臭化ホウ素 (38.1 mL、38.1ミリモル) を滴下した。混合物を室温まで温め、16時間攪拌した。混合物を0℃に冷却し、水 (100 mL) でクエンチした。有機層を分離し、水性層をEtOAc (50 mL) で抽出した。有機層を集めて、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、30~40%のEtOAc/ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィによって精製した。適当な留分を集めて、減圧下で濃縮して、標題の化合物を得た (3.35 g、93%)。ES/MS m/e 237.0 (M+1); 235.0 (M-1)。

40

【0134】

(ステップ4)

(6-トリフルオロメタンスルホニルオキシベンゾ [b] チオフェン-3-イル)-酢酸エチルエステル

50

(6-ヒドロキシベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -酢酸エチルエステル (3.31 g、14.0ミリモル) をジクロロメタン (50 mL) に溶解させた-78℃の溶液に対して、トリエチルアミン (3.90 mL、28.0ミリモル) 及び無水トリフルオロメタンスルホン酸 (2.60 mL、15.4ミリモル) を添加した。混合物を室温まで温め、30分間攪拌した。反応物をMeOH (5.0 mL) でクエンチし、減圧下で濃縮した。残留物を、20%のEtOAc/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィによって精製して、標題の化合物を得た (5.05 g、98%)。ES/MS m/e 366.8 (M-1)。

【0135】

(ステップ5)

[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) -ベンゾ [b] チオフェン-3-イル] -酢酸エチルエステル

(6-トリフルオロメタンスルホニルオキシベンゾ [b] チオフェン-3-イル) -酢酸エチルエステル (2.21 g、6.00ミリモル) 及びビス (ピナコラト) ジボロン (1.90 g、7.50ミリモル) をアセトニトリル (25 mL) に溶解させた溶液を排気し、N₂ で3回再充填した。Pd(OAc)₂ (27 mg、0.12ミリモル)、トリシクロヘキシルホスフィン (67 mg、0.24ミリモル)、及びフッ化セシウム (1.82 g、12.00ミリモル) を添加した。混合物を95℃で1時間攪拌し、水 (5 mL) でクエンチした。混合物を、珪藻土のパッドに通過させてろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。残流水溶液をEtOAc (20 mL×2) で抽出した。有機層を集めて、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、20%のEtOAc/ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィによって精製した。適当な留分を集めて、減圧下で濃縮して、標題の化合物を得た (1.56 g、75%)。ES/MS m/e (M+18) : 364.0; (M+1) : 347.0。

【0136】

調製例35

(6-ブロモベンゾ [b] チオフェン-2-イル) -酢酸メチルエステル

(ステップ1)

6-ブロモベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸エチルエステル

水素化ナトリウム (1.41 g、35.32ミリモル) を丸底フラスコに添加し、ヘキサン (10 mL) で2回洗浄した。フラスコに対して、ジメチルスルホキシド (30 mL) 及びエチル2-メルカプトアセテート (3.54 g、29.43ミリモル) を添加した。混合物を10分間攪拌し、4-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド (4.78 g、23.55ミリモル) を添加した。反応混合物を15分間攪拌し、氷水 (100 g) でクエンチした。混合物をCH₂Cl₂ (50 mL×2) で抽出した。有機層を集めて、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、10%のEtOAc/ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィによって精製した。適当な留分を集めて、減圧下で濃縮して、標題の化合物を得た (5.75 g、86%)。1H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.00 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 4.38 (q, 2H), 1.39 (t, 3H)。

【0137】

(ステップ2)

(6-ブロモベンゾ [b] チオフェン-2-イル) -メタノール

6-ブロモベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸エチルエステル (5.75 g、20.2ミリモル) をTHF (200 mL) に溶解させた-78℃の溶液を、ジイソブチルアルミニウムヒドリド (50.4 mL、1.0M) の滴下で処理した。混合物を0℃で10分間攪拌し、HCl (1M、50 mL) でクエンチした。混合物をEtOAc (150 mL) で抽出した。有機層をNa₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、25%のEtOAc/ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィによって精製した。適当な留分を集めて、減圧下で濃縮して、標題の化合物を得た (2.92 g、

60%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.95 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.90 (s, 2H)。

【0138】

(ステップ3)

6-ブロモベンゾ [b] チオフェン-2-カルボアルデヒド

塩化オキサリル (1.30 mL、14.9 ミリモル) を CH₂Cl₂ (20 mL) に溶解させた -78 °C の溶液に対して、ジメチルスルホキシド (2.13 mL、29.9 ミリモル) を CH₂Cl₂ (10 mL) に溶解させた溶液を添加した。混合物を5分間攪拌し、(6-ブロモベンゾ [b] チオフェン-2-イル) -メタノール (2.91 g、12.0 ミリモル) を CH₂Cl₂ (30 mL) に溶解させた溶液を添加した。混合物を -78 °C で30分間攪拌し、トリエチルアミン (8.34 mL、60.0 ミリモル) を添加した。混合物を、室温まで温めながら1時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) でクエンチした。有機層を分離し、減圧下で残留物まで濃縮した。残留物を、20%の EtOAc / ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィによって精製して、標題の化合物を得た (2.58 g、89%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.4 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.52 (d, 1H)。

【0139】

(ステップ4)

(6-ブロモベンゾ [b] チオフェン-2-イル) アセトアルデヒド

カリウム *tert*-ブトキシド (2.50 g、21.4 ミリモル) をテトラヒドロフラン (100 mL) に溶解させた 0 °C の溶液に対して、(メトキシメチル) トリフェニルホスホニウムクロリド (7.49 g、21.4 ミリモル) を添加した。反応混合物を20分間攪拌した。6-ブロモベンゾ [b] チオフェン-2-カルボアルデヒド (2.58 g、10.7 ミリモル) を添加し、氷浴を取り除いた。混合物を室温条件下で16時間攪拌した。反応混合物を AcOH (5 mL) でクエンチした。混合物を水 (50 mL) で処理し、減圧下で残留物まで濃縮した。残留物を、EtOAc (50 mL × 2) で抽出した。有機層を集めて、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、10%の EtOAc / ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィによって精製した。適当な留分を集めて、減圧下で残留物まで濃縮した。残留物を THF (50 mL) に溶解し、HCl (5 N、5 mL) で処理した。混合物を 70 °C で60分間攪拌し、NaOH (5 N、5 mL) で中和した。混合物を減圧下で残留物まで濃縮した。残留水性混合物を EtOAc (50 mL × 2) で抽出した。有機層を集めて、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、25%の EtOAc / ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィによって精製して、標題の化合物を得た (2.25 g、82%)。ES/MS *m/e* 254.8, 252.8 (M-1)。

【0140】

(ステップ5)

(6-ブロモベンゾ [b] チオフェン-2-イル) -酢酸メチルエステル

(6-ブロモベンゾ [b] チオフェン-2-イル) アセトアルデヒド (2.21 g、8.66 ミリモル) を *t*-ブチルアルコール (50 mL、526.36 ミリモル; 50.00 mL、39.015 g) 及び 2-メチル-2-ブテン (20 mL、188 ミリモル) に溶解させた 0 °C の溶液に対して、塩化ナトリウム (6.27 g、69.3 ミリモル) を水 (20 mL) に溶解させた水溶液及び第1リン酸ナトリウム (4.20 g、34.6 ミリモル) を水 (10 mL) に溶解させた水溶液を添加した。反応混合物を、室温まで温めながら 0 °C で12時間攪拌した。混合物を EtOAc (50 mL × 2) で抽出した。有機層を集めて、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をメタノール (30 mL) に溶解した。硫酸 (1.0 mL、18.8 ミリモル) を添加し、混合物を 95 °C で4時間攪拌した。混合物を NaHCO₃ 水溶液で中和し、減圧下で濃縮した。残留

水性混合物をEtOAc (50 mL × 2) で抽出した。有機層を集めて、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、20%のEtOAc/ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィによって精製した。適当な留分を集めて、減圧下で濃縮して、標題の化合物を得た (1.51 g, 61%)。ES/MS m/e (M+18): 303.8; (M-1): 284.7。

【0141】

調製例 36

(1-メチル-6-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1H-インドール-3-イル)-酢酸メチルエステル

(ステップ 1)

(6-ベンジルオキシ-1H-インドール-3-イル)-オキソ-酢酸メチルエステル

6-ベンジルオキシインドール (2.10 g, 9.41 ミリモル) をジエチルエーテル (20 mL) に溶解させた 0℃ の溶液を、塩化オキサリル (1.02 mL, 11.8 ミリモル) で処理した。混合物を、室温まで温めながら 2 時間攪拌した。混合物を -78℃ に冷却し、ナトリウムメトキシド (5.41 mL, 4.35 M) を添加した。混合物を室温まで 20 分で温め、反応物を水 (10 mL) でクエンチした。これにより得られる混合物をろ過して、標題の化合物を黄色の固体として得た (2.75 g, 95%)。ES/MS m/e 310.0 (M+1), 308.0 (M-1)。

【0142】

(ステップ 2)

(6-ベンジルオキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-オキソ-酢酸メチルエステル

(6-ベンジルオキシ-1H-インドール-3-イル)-オキソ-酢酸メチルエステル (2.70 g, 8.73 ミリモル) をジメチルホルムアミド (25 mL) に懸濁させた 0℃ の懸濁液を、水素化ナトリウム (437 mg, 10.9 ミリモル) で処理した。混合物を 0℃ で 20 分間攪拌した。ヨウ化メチル (1.00 mL, 16.1 ミリモル) を添加した。反応混合物を 0℃ で 30 分間攪拌し、水 (100 mL) でクエンチした。混合物を EtOAc (50 mL × 2) で抽出した。有機層を集めて、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、60%のEtOAc/ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィによって精製した。適当な留分を集めて、減圧下で濃縮して、標題の化合物を得た (0.68 g, 24%)。ES/MS m/e 324.0 (M+1)。

【0143】

(ステップ 3)

(6-ヒドロキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-酢酸メチルエステル

(6-ベンジルオキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-オキソ-酢酸メチルエステル (0.68 g, 2.10 ミリモル) を 1,4-ジオキサン (12 mL) に溶解させた溶液に対して、Pd/C のスラリー (10%, 0.25 g) を添加した。フラスコを排気し、N₂ で 3 回再充填した。混合物を 100℃ に加熱し、次亜リン酸ナトリウム、ヒドレート (5.0 g, 47 ミリモル) を水 (5 mL) に溶解させた水溶液を滴下した。混合物を 100℃ で 16 時間攪拌し、室温まで冷却した。混合物を、珪藻土のパッドに通過させてろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。残留物を、25~50%のEtOAc/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィによって精製して、標題の化合物を得た (0.24 g, 52%)。ES/MS m/e 220.0 (M+1), 218.0 (M-1)。

【0144】

(ステップ 4)

(1-メチル-6-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1H-インドール-3-イル)-酢酸メチルエステル

(6-ヒドロキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-酢酸メチルエステル (0.231 g, 1.05 ミリモル) をジクロロメタン (20 mL) 及びトリエチルアミ

10

20

30

40

50

ン (0.294 mL、2.11 ミリモル) に溶解させた -40 °C の溶液を、無水トリフルオロメタンスルホン酸 (0.266 mL、1.58 ミリモル) で処理した。混合物を -40 °C で 2 時間攪拌し、MeOH (1.0 mL) でクエンチした。混合物を残留物まで濃縮し、これを、25 ~ 30 % の EtOAc / ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィによって精製して、標題の化合物を得た (0.26 g、71 %)。ES/MS m/e 351.8 (M+1), 368.8 (M+18)。

【0145】

調製例 37

6-トリフルオロメタンスルホニルオキシベンゾフラン-3-カルボン酸エチルエステル

10

(ステップ 1)

トリフルオロメタンスルホン酸 6-メトキシベンゾフラン-3-イルエステル

6-メトキシベンゾフラン-3-オン (5.12 g、31.2 ミリモル) を CH₂Cl₂ (100 mL) 及びジイソプロピルエチルアミン (6.53 mL、37.4 ミリモル) に溶解させた -70 °C の溶液を、無水トリフルオロメタンスルホン酸 (6.31 mL、37.4 ミリモル) で処理した。混合物を、0 °C に 2 時間で温めながら攪拌した。混合物を、水 (20 mL) でクエンチした。有機層を分離し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を、10 % の EtOAc / ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィによって精製して、標題の化合物を得た (9.10 g、98 %)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.70 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 3.82 (s, 3H)。

20

【0146】

(ステップ 2)

6-メトキシベンゾフラン-3-カルボン酸エチルエステル

スチール製の高压反応容器中において、トリフルオロメタンスルホン酸 6-メトキシベンゾフラン-3-イルエステル (9.10 g、30.7 ミリモル) をジメチルホルムアミド (120 mL) に溶解させた溶液に、一酸化炭素ガスを 10 分間にわたって泡立てた。反応混合物に対して、エタノール (60 mL)、トリエチルアミン (9.25 mL)、Pd(OAc)₂ (0.20 g)、ビス-(1,3-ジフェニルホスフィノ)プロパン (0.38 g) を添加した。混合物の容器をシールし、一酸化炭素を充填し (10 g、30 psi)、80 °C に 4.5 時間にわたって加熱した。混合物を減圧下で濃縮し、水 (300 mL) で希釈し、EtOAc (150 mL × 2) で抽出した。有機層を集めて、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、15 % の EtOAc / ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィによって精製した。適当な留分を集めて、減圧下で濃縮して、標題の化合物を得た (5.50 g、81 %)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.16 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.38 (q, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.40 (t, 3H)。

30

【0147】

(ステップ 3)

6-ヒドロキシベンゾフラン-3-カルボン酸エチルエステル

6-メトキシベンゾフラン-3-カルボン酸エチルエステル (1.50 g、6.81 ミリモル) をジクロロメタン (20 mL) に溶解させた -78 °C の溶液を、三臭化ホウ素 (20 mL) の滴下によって処理した。混合物を 0 °C で 60 分間攪拌した。反応物を、10 分間に亘る MeOH (10 mL) の添加によってクエンチした。混合物を濃縮した。残留物を、25 % の EtOAc / ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィによって精製して、標題の化合物を得た (0.95 g、68 %)。ES/MS m/e 207.0 (M+1), 205.0 (M-1)。

40

【0148】

(ステップ 4)

50

6-トリフルオロメタンスルホンオキシベンゾフラン-3-カルボン酸エチルエステル

6-ヒドロキシベンゾフラン-3-カルボン酸エチルエステル (0.95 g) をジクロロメタン (30 mL) に溶解させた-70℃の溶液を、トリエチルアミン (1.28 mL、9.21ミリモル) 及び無水トリフルオロメタンスルホン酸 (0.97 mL、5.76ミリモル) に添加した。これにより得られる混合物を、60分間にわたって0℃に温めながら攪拌した。反応物をMeOH (5.0 mL) でクエンチし、混合物を残留物まで濃縮し、これを、15%のEtOAc/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィによって精製して、標題の化合物を得た (1.43 g、92%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.33 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 4.40 (q, 2H), 1.40 (t, 3H)。

10

【0149】

調製例 38

6-トリフルオロメタンスルホンオキシベンゾフラン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

(ステップ1)

4-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド

2, 4-ジヒドロベンズアルデヒド (101 g、0.731モル) をアセトニトリル (700 mL) に溶解させた溶液を、KI (12.1 g、73.1ミリモル) 及びNaHCO₃ (70.0 g、0.834モル) で処理した。混合物を60℃に加熱しながら攪拌した。塩化ベンジル (120 g、0.950モル) を添加し、混合物を82℃で16時間還流し、室温まで冷却した。溶媒を蒸発させ、反応物を水 (250 mL) 及びHCl (5.0 N、30 mL) でクエンチした。混合物をEtOAc (300 mL×2) で抽出し、有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過し、約200 mLの体積まで濃縮した。400 mLのヘキサンに対して添加し、これにより得られる溶液を60℃に加熱して、溶解させた。溶液を室温まで冷却し、16時間にわたって結晶化した。固体をろ過し、乾燥して、標題の化合物を得た (130 g、78%)。LC-ES/MS m/e 227.0 (M-1)。

20

【0150】

(ステップ2)

6-ベンジルオキシベンゾフラン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

4-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド (5.56 g、24.4ミリモル) をDMF (20 mL) に溶解させた溶液に対して、K₂CO₃ (6.73 g、48.8ミリモル)、臭素-酢酸tert-ブチルエステル (4.75 g、24.4ミリモル) 及びDBU (1.0 mL) を添加した。混合物を140℃に2時間にわたって加熱し、室温まで冷却した。混合物を水 (200 mL) でクエンチし、EtOAc (100 mL) で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物を、15%のEtOAc/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィによって精製して、標題の化合物を得た (5.68 g、72%)。LC-ES/MS m/e 269.0 (酸, M+1)。

40

【0151】

(ステップ3)

6-ヒドロキシベンゾフラン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

6-ベンジルオキシベンゾフラン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル (5.68 g、17.5ミリモル) をTHF (50 mL) 及びMeOH (20 mL) に溶解させた溶液を、Pd/C (5%、200 mg) に添加した。混合物を、室温条件下、水素のバルーン下で16時間にわたって攪拌した。混合物を、珪藻土のパッドに通過させてろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。残留物を、25%のEtOAc/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィによって精製して、標題の化合物を得た (3.99 g、97%)。LC-ES/MS m/e 233.0 (M-1)。

50

【0152】

(ステップ4)

6-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-ベンゾフラン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル

6-ヒドロキシ-ベンゾフラン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.51 g、2.18ミリモル) をジクロロメタン (20 mL) 及びトリエチルアミン (2.0 mL) に溶解させた 0℃ の溶液に対して、無水トリフルオロメタンスルホン酸 (0.46 mL、2.74ミリモル) を添加した。混合物を2時間攪拌し、MeOH (2.0 mL) でクエンチした。混合物を濃縮し、残留物を、15%のEtOAc/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィによって精製して、標題の化合物を得た (475 mg、59%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.70 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 1.60 (s, 9H)。

10

【0153】

調製例39

6-ブロモ-ベンゾ [b] イソチアゾール-3-カルボン酸

標題の化合物は、3-ブロモ-ベンゼンチオールを使用し、基本的にはWO2005/092890A2の手順3に記載のように調製した。ES/MS m/e 255.0 (M-1)。

【0154】

調製例40

20

6-ブロモ-1-イソプロピル-1H-インダゾール-3-カルボン酸メチルエステル (ステップ1)

6-ブロモ-1H-インダゾール-3-カルボン酸メチルエステル

標題の化合物は、6-ブロモ-1H-インドール-2,3-ジオンを利用し、基本的にはWO2005/092890の手順4に記載のように調製した。ES/MS m/e 254.0 (M+1)。

【0155】

(ステップ2)

6-ブロモ-1-イソプロピル-1H-インダゾール-3-カルボン酸メチルエステル

標題の化合物は、6-ブロモ-1H-インダゾール-3-カルボン酸メチルエステル及びヨウ化メチルを利用し、基本的にはWO2005/080389の手順1dに記載のように調製した。ES/MS m/e 268.0 (M+1)。

30

【0156】

調製例41

6-ブロモ-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボン酸メチルエステル

標題の化合物は、6-ブロモ-1H-インダゾール-3-カルボン酸メチルエステルを利用し、基本的にはWO2005/080389の手順1dに記載のように調製した。ES/MS m/e 296.0 (M+1)。

【0157】

調製例42

40

5-(4-ヒドロキシ-2-メチル-フェニル)-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチルエステル

5-ブロモ-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチルエステル (275 mg、1.02ミリモル) 及び2-メチル-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)フェノール (239 mg、1.11ミリモル) をトルエン (5.0 mL) 及びTHF (5.0 mL) に溶解させた溶液を、フラスコに添加した。フラスコを排気し、N₂で3回再充填した。Pd(OAc)₂ (5 mg、0.022ミリモル) 及び2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2,6-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル (20 mg、0.049ミリモル) 及び第3リン酸カリウム、N-ヒドレート (432 mg、2.04ミリモル) を添加し、混合物を85℃で8時間加熱した。反応混合物を室温まで冷

50

却し、珪藻土のパッドに通過させてろ過した。ろ液を残留物まで濃縮し、これを、20～30%のEtOAc／ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィによって精製して、標題の化合物を得た(179mg、56%)。ES/MS m/e 297.0 (M+1), 295.0 (M-1)。

【0158】

以下に列挙の化合物は、基本的には5-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチルエステルの調製法に記載のように調製した。

【0159】

調製例42A: 6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-ベンゾ[b]イソキサゾール-3-カルボン酸エチルエステルには、(0.065g、47%)、100℃で16時間にわたって攪拌する2-メチル-6-トリフルオロメタンスルホンilオキシベンゾフラン-3-カルボン酸メチルエステルを利用した。ES/MS m/e 297.0 (M+1), 295.0 (M-1)。

10

【0160】

調製例42B: [6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル]酢酸メチルエステルには、(40mg、14%)、110℃で16時間にわたって攪拌する(6-ブロモ-1-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)酢酸メチルエステル(255mg、0.894ミリモル)を利用した。ES/MS m/e 313.0 (M+18), 311.0 (M-1)。

【0161】

20

調製例42C: [6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-1-メチル-1H-インドール-3-イル]酢酸メチルエステルには、(40mg、20%)、110℃で16時間にわたって攪拌する(1-メチル-6-トリフルオロメタンスルホンilオキシ-1H-インドール-3-イル)酢酸メチルエステルを利用した。ES/MS m/e 310.0 (M+1), 308.0 (M-1)。

【0162】

調製例42D: 6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-ベンゾフラン-3-カルボン酸エチルエステル、(160mg、58%)には、100℃で16時間にわたって攪拌する6-トリフルオロメタンスルホンilオキシベンゾフラン-3-カルボン酸メチルエステル(325mg、0.960ミリモル)を利用した。ES/MS m/e 295.0 (M-1)。

30

【0163】

調製例42E: 6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-ベンゾフラン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル、(98mg、50%)には、100℃で16時間にわたって攪拌する6-トリフルオロメタンスルホンilオキシベンゾフラン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルを利用した。ES/MS m/e 323.0 (M-1)。

【0164】

調製例42F: 6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-ベンゾ[d]イソチアゾール-3-カルボン酸メチルエステル(0.12g、26%)には、80℃で18時間にわたって攪拌する6-ブロモベンゾ[d]イソチアゾール-3-カルボン酸を利用した。ES/MS m/e 300.0 (M+1)。

40

【0165】

調製例42G: 6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボン酸メチルエステル(0.53g、75%)には、90℃で18時間にわたって攪拌する6-ブロモ-1-イソプロピル-1H-インダゾール-3-カルボン酸メチルエステルを利用した。ES/MS m/e 297.0 (M+1)。

【0166】

調製例42H: 6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-1H-インダゾール-3-カルボン酸メチルエステル(2.28g、80%)には、90

50

℃で18時間にわたって攪拌する6-ブロモ-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボン酸メチルエステルを利用した、ES/MS m/e 325.0 (M+1)。

【0167】

調製例43

5-シクロプロピル-4-[3-メチル-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)フェノキシメチル]-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)イソキサゾール

(ステップ1)

4-ブロモ-5-シクロプロピル-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)イソキサゾール

[5-シクロプロピル-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)イソキサゾール-4-イル]メタノール及び四臭化炭素(1.1当量、51.5ミリモル、17.1g)をジクロロメタン(187.1mL)に溶解した0℃の溶液に対して、トリエニルホスフィン(1.1当量、51.5ミリモル、13.5g)を数回に分けて添加した。反応混合物を環境温度で15時間攪拌し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、5:1のヘキサン/酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィによって精製して、標題の化合物を白色の粉末として得た(15g、88%)。¹H NMR(DMSO-d₆, 500MHz): δ 7.7-7.5(m, 4H), 4.55(s, 2H), 2.41(m, 1H), 1.17(m, 2H), 1.11(m, 2H)。

【0168】

(ステップ2)

5-シクロプロピル-4-[3-メチル-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)フェノキシメチル]-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)イソキサゾール

機械式スターラー、熱電対、還流冷却器及び乾燥管を具備する5Lの三ツ口丸底フラスコに対して、4-ブロモ-5-シクロプロピル-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)イソキサゾール(221.7g、0.612モル、1.05当量)、アセトニトリル(2L)、3-メチル-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)フェノール(136.5g、0.583モル、1当量)及び炭酸カリウム(241.8g、1.749モル、3当量)を添加した。反応混合物を還流まで加熱し、かかる温度で1時間攪拌した。薄層クロマトグラフィにて反応終了の証明とするまでの間、反応混合物を0~20℃に冷却した。反応混合物をろ過し、ろ過固形物をアセトニトリル(2×100mL)で洗浄した。反応混合物を減圧下で濃縮して、固体を得て、これを1,4-ジオキサン(500mL)にて共蒸発させた。標題の化合物を更に精製することなく使用した。¹H NMR(DMSO-d₆, 300MHz): δ 7.7-7.5(m, 5H), 6.61(m, 2H), 4.90(s, 2H), 2.39(m, 1H), 2.36(s, 3H), 1.24(s, 12H), 1.10(m, 4H)。

【0169】

調製例44

6-ブロモベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸

標題の化合物は、基本的にはJ. Med. Chem. 2003年、46巻、2446-2455頁に記載のように調製した。

【0170】

調製例45

6-ブロモベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸

2-ブロモ-6-フルオロベンズアルデヒド(2.3kg、11.33モル)及びメルカプト酢酸(1.04kg、11.33モル)の攪拌溶液を、室温条件下、KOH(951g、16.99モル)をジメチルホルムアミド(11.0L)に溶解させた溶液に添加した。反応混合物を136~140℃で1.5時間攪拌した。反応終了までの間、反応混合物は10℃に冷却し、HCl(2.5L)でクエンチした。混合物を10℃で1時間攪

拌し、これにより得られる固体をろ過した。ろ過固形物を水洗し（ 2×3 L）、真空で乾燥して、標題の化合物を黄色の固体として得た（ 2.2 kg、 76% ）。

【0171】

調製例 46

6-ブロモベンゾ [b] チオフェン

6-ブロモベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸（ 1.04 kg、 4.04 モル）をキノリン（ 2.5 L）に溶解させた溶液に対して、室温条件下で粉末の銅（ 100 g、 1.57 モル）を添加した。反応混合物を還流（ 195°C ）まで 10 時間にわたって加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、氷（ 2.5 kg）に注いだ。これにより得られる塊に濃 HCl（ 2.5 L）を攪拌しながら 1 時間にわたって添加した。反応混合物をヘキサ

10

ン（ 4×3 L）で抽出し、希 HCl（ 1×2 L）、重炭酸塩水溶液（ 1×5 L）、及びブライン溶液（ 1×5 L）で洗浄した。層を分離し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、標題の化合物を淡黄色の固体として得た（ 0.54 kg、 62% ）。

【0172】

調製例 47

6-ブロモベンゾ [b] チオフェン-3-カルボン酸エチルエステル

（合成法 1）

6-ブロモベンゾ [b] チオフェン-3-カルボン酸（ 65 g、 252.8 ミリモル）及び硫酸（ 0.10 当量、 25.3 ミリモル、 1.35 mL、 2.48 g）をエタノール（ 1.0 L）に溶解させた溶液を、 65°C で 3 日間加熱した。溶液を室温まで冷却した。これにより得られる淡褐色の沈殿をろ過した。ろ過固形物をメタノールで洗浄して、標

20

題の化合物を得た（ 32 g、 44% ）。

【0173】

（合成法 2）

塩化オキサリル（ 717.2 g、 5.65 モル、 3.5 当量）を、 $0 \sim 5^\circ\text{C}$ の条件下、ジクロロメタン（ 3.44 L）及び塩化アルミニウム（ 753.4 g、 5.65 モル、 3.5 当量）の懸濁液に対して添加した。これにより得られる懸濁液を $0 \sim 5^\circ\text{C}$ で $30 \sim 60$ 分間攪拌し、 $-20 \sim -25^\circ\text{C}$ に冷却した。6-ブロモベンゾ [b] チオフェン（ 344 g、 1.614 モル、 1 当量）をジクロロメタン（ 1.72 L）に溶解させた溶液を、 $-20 \sim -25^\circ\text{C}$ の温度を維持しながら 1 時間にわたって添加した。反応混合物を $-20 \sim -25^\circ\text{C}$ の温度条件下で 30 分間攪拌し、温水浴を用いて $18 \sim 20^\circ\text{C}$ に温めた。かかる温度条件下で、反応混合物を 1.5 時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ過固形物をジクロロメタン（ 3×300 mL）で洗浄した。ろ液を集めて、濃縮して、フラスコ中に濃黒色の油を産出した（ 600 g）。かかる残留物をジクロロメタン（ 1 L）に溶解し、 $-10 \sim 0^\circ\text{C}$ のエタノール（ 3.5 L）に数回に分けて添加し、かかる速度で、 $10 \sim 20^\circ\text{C}$ の温度を維持した。添加後、反応混合物を部分的に濃縮して、ジクロロメタンのみを除去し、その後、真空を開放した。反応混合物を $60 \sim 70^\circ\text{C}$ に加熱し、かかる温度で 1 時間攪拌した。反応終了の際に、これにより得られるタールから溶液をデカントした。タールを廃棄した。エタノール溶液を残留物まで蒸発させた。残留物を EtOAc（ 2 L）で希釈した。

30

40

【0174】

この時点で、現在の反応混合物を、後処理のため、他の反応混合物（ 330 g の 6-ブロモベンゾ [b] チオフェン、 1.549 モルを用いて開始）と組み合わせた。集めた反応混合物を EtOAc（ 1 L）及びブライン溶液（ 10 L）の攪拌混合物に注いだ。層を分離し、有機層をブライン溶液（ 2 L）で洗浄した。水性層を集めて、EtOAc（ 4 L）で抽出した。有機層をブライン溶液（ 1 L）で洗浄した。有機層を集めて、硫酸マグネシウム及び木炭で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。これにより得られる油を室温条件下、真空炉中において 15 時間にわたって更に濃縮して、乾燥後に、ワックス様の固体を得た（ 750 g）。固体を、攪拌しながらヘプタン（ 5 L）に懸濁させ、懸濁液を 70°C に加熱した。硫酸マグネシウム（ 300 g）を添加し、これにより得られる懸濁液を

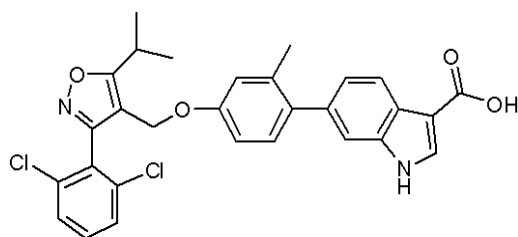
50

0℃で10分間攪拌した。懸濁液をろ過した。固体をヘプタン（5 L）に懸濁させ、70℃に加熱した。かかる温度で懸濁液を10～20分間攪拌し、ろ過した。ろ過固形物をヘプタン（1 L）で洗浄した。ヘプタンろ液を集めて、減圧下で濃縮して、淡褐色の固体を得た（550 g）。固体を60℃でヘプタン（4 L）に溶解した。これにより得られる溶液を35～50℃に冷却した。溶液を、ヘプタン中における0.5%のEtOAcで溶出するシリカゲルの2つのプラグ（それぞれ1.5 kg）に対して均一に充填した。純粋な生成物分を集め、減圧下で濃縮した。不純な生成物分を集め、濃縮し、上述したように精製した。全ての精製された生成物を単離し（500 g）、ヘプタン（1.2 L）から結晶化した。固体をろ過によって集め、低温のヘプタンで洗浄し（200 mL、-20℃）、室温条件下で真空炉中において15時間にわたって乾燥して、標題の化合物を得た（460 g、51%）。GC分析98.8%；¹H NMR（DMSO-d₆, 500 MHz）：δ 8.65（s, 1H），8.36（d, 1H, J=1.5），8.33（d, 1H, J=8.5），7.63（dd, 1H, J=2, 8.5），4.33（q, 2H, J=7），1.33（t, 3H, J=6.5）。

【0175】

実施例1

6-〔4-〔3-（2,6-ジクロロフェニル）-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ〕-2-メチルフェニル〕-1H-インドール-3-カルボン酸
【化5】

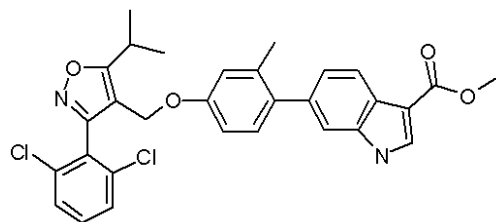


【0176】

（ステップ1）

6-〔4-〔3-（2,6-ジクロロフェニル）-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ〕-2-メチルフェニル〕-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル

【化6】



〔3-（2,6-ジクロロフェニル）-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イル〕メタノール（112 mg、0.391ミリモル）及び6-（4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル）-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル（100 mg、0.355ミリモル）及びトルエン（7 mL）の混合物に対して、1,1'-（アゾジカルボニル）ジピペリジン（99 mg、0.39ミリモル）を添加し、次に、トリ-n-ブチルホスフィン（105 μL、0.426ミリモル）を添加した。混合物を室温条件下で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、CH₂Cl₂で溶出するクロマトグラフィによって精製して、85 mg（40%）の標題の化合物を得た。ES/MS m/e 549.0（M+1）。

【0177】

（ステップ2）

6- {4- [3- (2, 6-ジクロロフェニル) -5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ] -2-メチル-フェニル} -1H-インドール-3-カルボン酸

6- {4- [3- (2, 6-ジクロロフェニル) -5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ] -2-メチル-フェニル} -1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル (80 mg、0.15ミリモル)、5Nの水酸化ナトリウム (150 μ L、0.750ミリモル)、メタノール (2 mL) 及びTHF (1 mL) の混合物を85℃で5時間にわたって加熱した。混合物を冷却し、5 mLの水を添加し、揮発性溶媒を減圧下で蒸発させた。塩基性層をエーテルで洗浄し、その後、1NのHClで酸性化し、エーテルで抽出した。第2のエーテル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、エーテル-ヘキサンから結晶化して、42 mg (54%) の標題の化合物を得た。LC-ES/M 10
S m/e 535.0 (M+1), 純度93.2%。

【0178】

Table 1の化合物は、基本的には6- {4- [3- (2, 6-ジクロロフェニル) -5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ] -2-メチル-フェニル} -1H-インドール-3-カルボン酸の調製法により調製した。

【0179】

Table 1

【表 1】

実施例	名称	出発物質	物理データ
2	6-[4-[3-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル]-1-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸	[3-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イル]-メタノール、及び6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-1-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル	LC-ES/MS m/e 551.0 (M+1)
3	6-[4-[3-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル]-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸	[3-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イル]-メタノール、及び6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸メチルエステル	LC-ES/MS m/e 549.0 (M+1)
4	6-[4-[3-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル]-ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸	[3-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イル]-メタノール、及び6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル	LC-ES/MS m/e 552.0 (M+1)
5	5-[4-[5-イソプロピル-3-(2-イソプロピルフェニル)-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル]-4-メチル-チオフェン-2-カルボン酸	[5-イソプロピル-3-(2-イソプロピルフェニル)-イソキサゾール-4-イル]-メタノール (0.060g, 0.231mmol)、及び5-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-4-メチル-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル	ES/MS m/e 490.3 (M+1), 488.3 (M-1)
6	6-[4-[5-イソプロピル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル]-1-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸	[5-イソプロピル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-イソキサゾール-4-イル]-メタノール、及び6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-1-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル	LC-ES/MS m/e 565.0 (M+1)

10

20

30

40

【表 2】

7	6-[4-[5-シクロプロピル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル]-1-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸	6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-1-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル、及び[5-シクロプロピル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-イソキサゾール-4-イル]-メタノール	LC-ES/MS m/e 563.0 (M+1)
8	6-[4-[3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル]-1-(2-メトキシエチル)-1H-インドール-3-カルボン酸	6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-1-(2-メトキシエチル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル、及び[3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イル]-メタノール	LC-ES/MS m/e 593.3 (M+1)
9	1-ブチル-6-[4-[3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル]-1H-インドール-3-カルボン酸	1-ブチル-6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル、及び[3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イル]-メタノール	LC-ES/MS m/e 591.3 (M+1)
10	6-[4-[3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル]-1-イソプロピル-1H-インドール-3-カルボン酸	6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル、及び[3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イル]-メタノール	LC-ES/MS m/e 577.0 (M+1)
11	6-[4-[3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル]-1-(2-メチルスルファニルエチル)-1H-インドール-3-カルボン酸	6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-1-(2-メチルスルファニルエチル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル、及び[3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イル]-メタノール	LC-ES/MS m/e 607.3 (M-1)

10

20

30

40

【表 3】

12	6-[4-[3-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル]-1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-インドール-3-カルボン酸塩酸塩	1-(2-ジメチルアミノエチル)-6-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル、及び[3-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イル]-メタノール	LC-ES/MS m/e 604. 0 (M-2)
13	6-[4-[3-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル]-ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸	6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸メチルエステル、及び6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸メチルエステルの7:3混合物、並びに[3-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イル]-メタノール	LC-ES/MS m/e 550. 0 (M-1); 立体異性の帰属はNMRの結果と一致する。
14	6-[4-[5-シクロプロピル-3-(2, 6-ジクロロフェニル)-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル]-ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸	6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸メチルエステル、及び6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸メチルエステルの7:3混合物、並びに[3-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-シクロプロピル-イソキサゾール-4-イル]-メタノール	LC-ES/MS m/e 548. 0 (M-1); 立体異性の帰属はNMRの結果と一致する。
15	6-[4-[5-シクロプロピル-3-(2, 6-ジクロロフェニル)-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル]-ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸	6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸メチルエステル、及び6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸メチルエステルの7:3混合物、並びに[3-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-シクロプロピル-イソキサゾール-4-イル]-メタノール	LC-ES/MS m/e 548. 0 (M+1); 立体異性の帰属はNMRの結果と一致する。

10

20

30

40

【表 4】

16	6-[4-[5-シクロプロピル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル]-ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸	6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸メチルエステル、及び6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸メチルエステルの7:3混合物、並びに[5-シクロプロピル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-イソキサゾール-4-イル]-メタノール	LC-ES/MS m/e 566.0 (M+1); 立体異性の帰属はNMRの結果と一致する。
17	6-[4-[5-シクロプロピル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル]-ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸	6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸メチルエステル、及び6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸メチルエステルの7:3混合物、及び[5-シクロプロピル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-イソキサゾール-4-イル]-メタノール及び	LC-ES/MS m/e 566.0 (M+1)
18	6-[4-[5-イソプロピル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル]-ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸	6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸メチルエステル、及び6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸メチルエステルの7:3混合物、並びに[5-イソプロピル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-イソキサゾール-4-イル]-メタノール	LC-ES/MS m/e 568.0 (M+1); 立体異性の帰属はNMRの結果と一致する。
19	6-[4-[5-イソプロピル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル]-ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸	6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル、及び[5-イソプロピル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-イソキサゾール-4-イル]-メタノール	LC-ES/MS m/e 568.0 (M+1)

10

20

30

40

【表 5】

20	6-[4-[5-シクロプロピル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル]-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸	[5-シクロプロピル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-イソキサゾール-4-イル]-メタノール、及び6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸メチルエステル	LC-ES/MS m/e 563.0 (M+1)
21	6-[4-[5-シクロプロピル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル]-1-イソプロピル-1H-インドール-3-カルボン酸	[5-シクロプロピル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-イソキサゾール-4-イル]-メタノール、及び6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル	ES/MS m/e 591.8 (M+1)
22	6-[4-[3-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル]-1, 2-ジメチル-1H-インドール-3-カルボン酸	[3-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イル]-メタノール、及び6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-1, 2-ジメチル-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル	ES/MS m/e 564.8 (M+1)
23	6-[4-[5-シクロプロピル-3-(2, 6-ジクロロフェニル)-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル]-1, 2-ジメチル-1H-インドール-3-カルボン酸	[5-シクロプロピル-3-(2, 6-ジクロロフェニル)-イソキサゾール-4-イル]-メタノール、及び6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-1, 2-ジメチル-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル	ES/MS m/e 560.8 (M-1)
24	6-[4-[5-イソプロピル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル]-1, 2-ジメチル-1H-インドール-3-カルボン酸	[5-イソプロピル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-イソキサゾール-4-イル]-メタノール、及び6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-1, 2-ジメチル-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル	ES/MS m/e 579.0 (M+1)
25	6-[4-[5-シクロプロピル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル]-1, 2-ジメチル-1H-インドール-3-カルボン酸	[5-シクロプロピル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-イソキサゾール-4-イル]-メタノール、及び6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-1, 2-ジメチル-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル	LC-ES/MS m/e 577.0 (M+1)

10

20

30

40

【表 6】

26	6-[4-[5-シクロプロピル-3-(2, 6-ジクロロフェニル)-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル]-1-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸	[5-シクロプロピル-3-(2, 6-ジクロロフェニル)-イソキサゾール-4-イル]-メタノール、及び6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-1-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸	ES/MS m/e 548. 8 (M+1)
27	(6-[4-[3-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル]-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-酢酸	[3-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イル]-メタノール、及び[6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-1-メチル-1H-インドール-3-イル]-酢酸メチルエステル	LC-ES/MS m/e 564. 8 (M+1)
28	6-[4-[3-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ]フェニル]-ベンゾ[b]イソチアゾール-3-カルボン酸	[3-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イル]-メタノール、及び6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-ベンゾ[b]イソチアゾール-3-カルボン酸メチルエステル	LC-ES/MS m/e 547 (M-1)
29	6-[4-[5-シクロプロピル-3-(2, 6-ジクロロフェニル)-イソキサゾール-4-イルメトキシ]フェニル]-ベンゾ[b]イソチアゾール-3-カルボン酸	[5-シクロプロピル-3-(2, 6-ジクロロフェニル)-イソキサゾール-4-イル]-メタノール、及び6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-ベンゾ[b]イソチアゾール-3-カルボン酸メチルエステル	LC-ES/MS m/e 535 (M-1)
30	6-[4-[5-シクロプロピル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-イソキサゾール-4-イルメトキシ]フェニル]-ベンゾ[b]イソチアゾール-3-カルボン酸	[5-シクロプロピル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-イソキサゾール-4-イル]-メタノール、及び6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-ベンゾ[b]イソチアゾール-3-カルボン酸メチルエステル	LC-ES/MS m/e 551 (M-1)

10

20

30

【表 7】

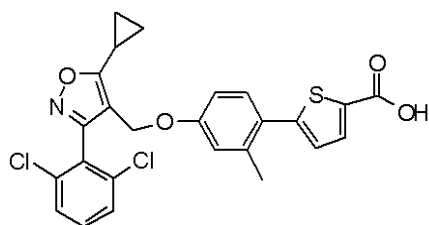
31	6-[4-[3-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ]フェニル]-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボン酸	[3-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イル]-メタノール、及び4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボン酸メチルエステル	LC-ES/MS m/e 534 (M-1)
32	6-[4-[5-シクロプロピル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-イソキサゾール-4-イルメトキシ]フェニル]-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボン酸	[5-シクロプロピル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-イソキサゾール-4-イル]-メタノール、及び4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボン酸メチルエステル	LC-ES/MS m/e 548 (M-1)
33	6-[4-[3-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ]フェニル]-1-イソプロピル-1H-インダゾール-3-カルボン酸	[3-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イル]-メタノール、及び6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-1H-インダゾール-3-カルボン酸メチルエステル	LC-ES/MS m/e 562 (M-1)
34	6-[4-[3-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ]フェニル]-1-イソプロピル-1H-インダゾール-3-カルボン酸	[5-シクロプロピル-3-(2, 6-ジクロロフェニル)-イソキサゾール-4-イル]-メタノール、及び6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-1-イソプロピル-1H-インダゾール-3-カルボン酸メチルエステル	LC-ES/MS m/e 560 (M-1)

【0180】

実施例 35

5-(4-(5-シクロプロピル-3-(2, 6-ジクロロフェニル)-イソキサゾール-4-イルメトキシ)-2-メチルフェニル)-チオフェン-2-カルボン酸

【化 7】



【0181】

(ステップ 1)

5-(4-(5-シクロプロピル-3-(2, 6-ジクロロフェニル)-イソキサゾール-4-イルメトキシ)-2-メチルフェニル)-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル

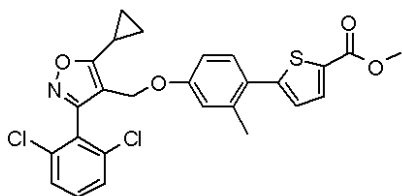
10

20

30

40

【化 8】



(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)-イソオキサゾール-4-イル)メタノール(0.188 g、0.66ミリモル)、5-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル(0.15 g、0.60ミリモル)及びトリ-N-ブチルホスフィン(0.16 g、0.79ミリモル)をトルエン(2 mL)に溶解させた溶液に対して、ADDP(0.2 g、0.79ミリモル)を1 mLのトルエンに溶解させた溶液を添加した。反応物を一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと水の間で分割し、層を分離した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製の油を産出した。油を、ヘキサン中において10%の酢酸メチル~ヘキサン中において40%の酢酸メチルの傾斜を用いるクロマトグラフィ処理して、標題の化合物を得た(0.14 g、41%)。ES/MS m/e 514.0 (M+1)。

【0182】

(ステップ2)

5-(4-(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)-イソオキサゾール-4-イルメトキシ)-2-メチルフェニル)-チオフェン-2-カルボン酸

5-(4-(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)-イソオキサゾール-4-イルメトキシ)-2-メチルフェニル)-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル(0.138 g、0.27ミリモル)を3 mLのメタノール及び3 mLのTHFに溶解させた溶液に対して、水酸化リチウム(0.06 g、2.7ミリモル)を3 mLの水に溶解させた水溶液を添加した。反応物を55℃に1時間にわたって加熱した。溶媒を蒸発させて、白色の固体を得た。固体を、1 MのHCl水溶液に溶解し、酢酸メチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。反応物をろ過し、減圧下で濃縮して、標題の化合物を得た。ES/MS m/e 500.0; 498.1 (M+1)。

【0183】

Table 2の化合物は、基本的には5-(4-(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)-イソオキサゾール-4-イルメトキシ)-2-メチルフェニル)-チオフェン-2-カルボン酸の調製法に準じて調製した。

【0184】

Table 2

【表 8】

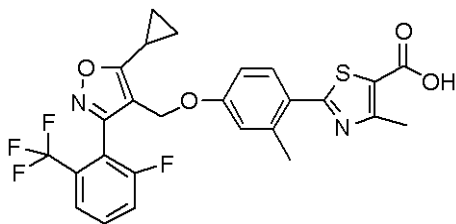
実施例	名称	出発物質	物理データ
36	5-(4-(5-シクロプロピル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-イソキサゾール-4-イルメトキシ)-2-メチルフェニル)-チオフェン-2-カルボン酸	(5-シクロプロピル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-イソキサゾール-4-イル)-メタノール、及び5-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル	ES/MS m/e 516.0 (M+1)
37	2-{4-[3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル}-ベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸	2-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸エチルエステル、及び3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-カルビノール	ES/MS m/e 550 (M-1)
38	2-{4-[3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル}-ベンゾ[b]チオフェン-7-カルボン酸	2-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-7-カルボン酸メチルエステル	ES/MS m/e 550 (M-1)
39	2-{4-[5-シクロプロピル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル}-ベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸	(5-シクロプロピル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-イソキサゾール-4-イル)-メタノール、及び2-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸エチルエステル	ES/MS m/e 564 (M-1)

【0185】

実施例 40

2-(4-(5-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-6-トリフルオロメチルフェニル)-イソキサゾール-4-イルメトキシ)-2-メチルフェニル)-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸

【化 9】



【0186】

(ステップ 1)

2-(4-(5-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-6-トリフルオロメチルフェニル)-イソキサゾール-4-イルメトキシ)-2-メチルフェニル)-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸メチルエステル

COC(=O)C1=C(C)N=C(S1)c2ccc(OCC3=C(C4=CC=CC=C4C(F)(F)F)N3O5C5C6CC6)cc2

10

(ステップ2)

20

30

Table 3の化合物は、基本的には2-(4-(5-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-6-トリフルオロメチル-フェニル)-イソオキサゾール-4-イルメトキシ)-2-メチル-フェニル)-4-メチル-チアゾール-5-カルボン酸の調製に準じて調製した。

Table 3

【表 9】

実施例	名称	出発物質	物理データ
41	2-(4-(5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)-イソキサゾール-4-イルメトキシ)-2-メチルフェニル)-4-メチル-チアゾール-5-カルボン酸	4-ブロモメチル-5-シクロプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)-イソキサゾール、及び2-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-4-メチル-チアゾール-5-カルボン酸メチルエステル	ES/MS m/e 516.3 (M+1)
42	5-{4-[3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル}-4-メチル-チオフェン-2-カルボン酸	アセトニトリル中4-ブロモメチル-3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール、及び5-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-4-メチル-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル	LC-ES/MS m/e 516 (M+1)
43	5-{4-[3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル}-チオフェン-2-カルボン酸	アセトニトリル中4-ブロモメチル-3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール、及び5-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル	LC-ES/MS 502 m/e (M+1)
44	5-{4-[3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ]フェニル}-チオフェン-2-カルボン酸	アセトニトリル中4-ブロモメチル-3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール、及び5-(4-ヒドロキシフェニル)-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル	LC-ES/MS m/e 488 (M+1)
45	5-{2-クロロ-4-[3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ]フェニル}-4-メチル-チオフェン-2-カルボン酸	アセトニトリル中4-ブロモメチル-3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール、及び5-(4-ヒドロキシ-2-クロロフェニル)-4-メチル-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル	LC-ES/MS m/e 538 (M+1)

10

20

30

【表 10】

46	5-[4-[5-イソプロピル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル]-4-メチル-チオフェン-2-カルボン酸	アセトニトリル中4-ブロモメチル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール、及び5-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-4-メチル-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル	LC-ES/MS m/e 532 (M+1)
47	5-[4-[5-イソプロピル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル]-チオフェン-2-カルボン酸	アセトニトリル中4-ブロモメチル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール、及び5-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル	LC-ES/MS: 518 (M+1)
48	5-[2-クロロ-4-[5-イソプロピル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-イソキサゾール-4-イルメトキシ]フェニル]-チオフェン-2-カルボン酸	アセトニトリル中4-ブロモメチル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール、及び5-(4-ヒドロキシ-2-クロロフェニル)-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル	LC-ES/MS m/e 538 (M+1)
49	5-[2-クロロ-4-[5-イソプロピル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-イソキサゾール-4-イルメトキシ]フェニル]-4-メチル-チオフェン-2-カルボン酸	アセトニトリル中4-ブロモメチル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール、及び5-(4-ヒドロキシ-2-クロロフェニル)-4-メチル-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル	LC-ES/MS m/e 552 (M+1)
50	2-[4-[3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル]-4-メチル-チアゾール-5-カルボン酸	4-ブロモメチル-5-イソプロピル-3-(2,6-ジクロロフェニル)-イソキサゾール、及び2-(4-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル	LC-ES/MS m/e 517 (M+1)
51	2-[4-[5-イソプロピル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル]-4-メチル-チアゾール-5-カルボン酸	4-ブロモメチル-5-イソプロピル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-イソキサゾール、及び2-(4-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル	LC-ES/MS m/e 533 (M+1)

10

20

30

40

【表 1 1】

52	2-[4-[3-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル]-チアゾール-5-カルボン酸	4-ブロモメチル-5-イソプロピル-3-(2, 6-ジクロロフェニル)-イソキサゾール、及び2-(4-ヒドロキシフェニル)-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル	LC-ES/MS m/e 503 (M+1)
53	2-[4-[5-イソプロピル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル]-チアゾール-5-カルボン酸	4-ブロモメチル-5-イソプロピル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-イソキサゾール、及び2-(4-ヒドロキシフェニル)-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル	LC-ES/MS m/e 519 (M+1)
54	6-[4-[5-イソプロピル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル]-ニコチン酸	4-ブロモメチル-5-イソプロピル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-イソキサゾール、及び6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-ニコチン酸メチルエステル	LC-ES/MS m/e 513 (M+1)
55	5-(4-(5-シクロプロピル-3-(2, 6-ジクロロフェニル)-イソキサゾール-4イルメトキシ)-2-メチルフェニル)-4-メチル-チオフェン-2-カルボン酸	4-ブロモメチル-5-シクロプロピル-3-(2, 6-ジクロロフェニル)-イソキサゾール、及び5-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-4-メチル-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル	ES/MS m/e 514.0 (M+1)
56	2-[4-[5-シクロプロピル-3-(2, 6-ジクロロフェニル)-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル]-4フェニル-チアゾール-5-カルボン酸	4-ブロモメチル-5-シクロプロピル-3-(2, 6-ジクロロフェニル)-イソキサゾール、及び2-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-4フェニル-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル	LC-ES/MS m/e 577 (M+1)
57	2-[4-[3-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル]-4フェニル-チアゾール-5-カルボン酸	4-ブロモメチル-3-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール、及び2-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-4フェニル-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル	LC-ES/MS m/e 579 (M+1)

10

20

30

40

【表 1 2】

58	2-[4-[5-シクロプロピル-3-(2, 6-ジクロロフェニル)-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル]-4-プロピル-チアゾール-5-カルボン酸	4-ブロモメチル-5-シクロプロピル-3-(2, 6-ジクロロフェニル)-イソキサゾール、及び2-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-4-プロピル-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル	LC-ES/MS m/e 543 (M+1)
59	2-[4-[5-シクロプロピル-3-(2, 6-ジクロロフェニル)-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル]-4-イソプロピル-チアゾール-5-カルボン酸	4-ブロモメチル-5-シクロプロピル-3-(2, 6-ジクロロフェニル)-イソキサゾール、及び2-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-4-イソプロピル-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル	LC-ES/MS m/e 543 (M+1)
60	2-[4-[5-シクロプロピル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル]-4-イソプロピル-チアゾール-5-カルボン酸	4-ブロモメチル-5-シクロプロピル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-イソキサゾール、及び2-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-4-イソプロピル-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル	LC-ES/MS m/e 559 (M+1)
61	4-イソプロピル-2-[4-[5-イソプロピル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル]-チアゾール-5-カルボン酸	4-ブロモメチル-5-イソプロピル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-イソキサゾール、及び2-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-4-イソプロピル-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル	LC-ES/MS m/e 561 (M+1)
62	2-[4-[3-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル]-4-トリフロロメチル-チアゾール-5-カルボン酸	4-ブロモメチル-3-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール、及び2-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-4-トリフロロメチル-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル	LC-ES/MS m/e 571 (M+1)

10

20

30

【表 1 3】

63	2-[4-[3-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル]-チアゾール-4-カルボン酸	4-ブロモメチル-3-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール、及び2-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-チアゾール-4-カルボン酸エチルエステル	LC-ES/MS m/e 503 (M+1)
64	2-[4-[5-シクロプロピル-3-(2, 6-ジクロロフェニル)-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル]-5-イソプロピル-チアゾール-4-カルボン酸	4-ブロモメチル-5-シクロプロピル-3-(2, 6-ジクロロフェニル)-イソキサゾール、及び2-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-5-イソプロピル-チアゾール-4-カルボン酸エチルエステル	LC-ES/MS m/e 543 (M+1)
65	2-[4-[5-シクロプロピル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル]-5-イソプロピル-チアゾール-4-カルボン酸	4-ブロモメチル-5-シクロプロピル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-イソキサゾール、及び2-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-5-イソプロピル-チアゾール-4-カルボン酸エチルエステル	LC-ES/MS m/e 559 (M+1)
66	5-イソプロピル-2-[4-[5-イソプロピル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル]-チアゾール-4-カルボン酸	4-ブロモメチル-5-イソプロピル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-イソキサゾール、及び2-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-5-イソプロピル-チアゾール-4-カルボン酸エチルエステル	LC-ES/MS m/e 561 (M+1)
67	6-[4-[3-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル]-ベンゾフラン-3-カルボン酸	4-ブロモメチル-3-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール、及び6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-ベンゾフラン-3-カルボン酸エチルエステル	LC-ES/MS m/e 534. 2 (M-1)
68	6-[4-[3-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-シクロプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル]-ベンゾフラン-3-カルボン酸	4-ブロモメチル-5-シクロプロピル-3-(2, 6-ジクロロフェニル)-イソキサゾール、及び6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-ベンゾフラン-3-カルボン酸エチルエステル	LC-ES/MS m/e 532. 0 (M-1)

10

20

30

40

【表 1 4】

69	6-〔4-〔5-イソプロピル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-イソキサゾール-4-イルメトキシ〕-2-メチルフェニル〕-ベンゾフラン-3-カルボン酸	4-ブロモメチル-5-イソプロピル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-イソキサゾール、及び6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-ベンゾフラン-3-カルボン酸エチルエステル	LC-ES/MS m/e 550. 0 (M-1)
70	6-〔4-〔3-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ〕-2-メチルフェニル〕-2-メチル-ベンゾフラン-3-カルボン酸	4-ブロモメチル-3-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール、及び6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-2-メチル-ベンゾフラン-3-カルボン酸メチルエステル	LC-ES/MS m/e 550. 0 (M-1)
71	(6-〔4-〔3-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ〕-2-メチルフェニル〕-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-酢酸	4-ブロモメチル-3-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール、及び[6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル]-酢酸メチルエステル	LC-ES/MS m/e 567. 8 (M+1)
72	6-〔4-〔5-シクロプロピル-3-(2, 6-ジクロロフェニル)-イソキサゾール-4-イルメトキシ〕-2-メチルフェニル〕-ベンゾ[d]イソキサゾール-3-カルボン酸	4-ブロモメチル-5-シクロプロピル-3-(2, 6-ジクロロフェニル)-イソキサゾール、及び6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-ベンゾ[d]イソキサゾール-3-カルボン酸エチルエステル	LC-ES/MS m/e 536. 8 (M+1)
73	6-〔4-〔5-イソプロピル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-イソキサゾール-4-イルメトキシ〕-2-メチルフェニル〕-ベンゾ[d]イソキサゾール-3-カルボン酸	4-ブロモメチル-5-イソプロピル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-イソキサゾール、及び6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-ベンゾ[d]イソキサゾール-3-カルボン酸エチルエステル	LC-ES/MS m/e 552. 8
74	5-〔4-〔3-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ〕-2-メチルフェニル〕-ベンゾフラン-2-カルボン酸	4-ブロモメチル-3-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール、及び5-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチルエステル	LC-ES/MS m/e 534. 0 (M-1)

【0190】

実施例 7 5

N-(5-{4-[3-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル}-チオフェン-2-カルボニル)メタンスルホンアミド

10

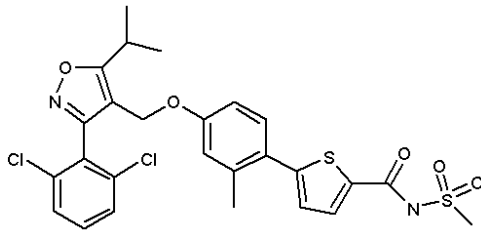
20

30

40

50

【化 1 1】



ジクロロメタン（20 mL）中、5- {4- [3- (2, 6-ジクロロフェニル) -
5-イソプロピル-イソオキサゾール-4-イルメトキシ] -2-メチルフェニル} -
チオフエン-2-カルボン酸（250 mg、0.5ミリモル）、1- [3- (ジメチルア
ミノ) プロピル] -3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド（144 mg、0.75ミ
リモル）、N, N'-ジメチルアミノピリジン（122 mg、1.0ミリモル）及びメタ
ンスルホンアミド（57 mg、0.6ミリモル）の混合物を、環境温度で一晩攪拌した。
反応混合物をジクロロメタンで希釈し、1 NのHClで洗浄した。有機層を減圧下で濃縮
し、カラムクロマトグラフィによって精製して（傾斜：0.1%のAcOHを有するヘキ
サン中における0~20%のEtOAc）、標題の化合物を得た（160 mg、55%）。
LC-ES/MS m/e 579 (M+1), 100%。

10

【0191】

Table 4の化合物は、基本的にはN- (5- {4- [3- (2, 6-ジクロロ
フェニル) -5-イソプロピル-イソオキサゾール-4-イルメトキシ] -2-メチル
フェニル} -チオフエン-2-カルボニル) メタンスルホンアミドの調製に準じて調製し
た。

20

【0192】

Table 4

【表 15】

実施例	名称	出発物質	物理データ
76	エタンスルホン酸(5-[4-[3-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル]-チオフエン-2-カルボニル)-アミド	5-[4-[3-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル]-チオフエン-2-カルボン酸、及びエタンスルホンアミド	LC-ES/MS m/e 593 (M+1)
77	プロパン-1-スルホン酸(5-[4-[3-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル]-チオフエン-2-カルボニル)-アミド	5-[4-[3-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル]-チオフエン-2-カルボン酸、及びn-プロパンスルホンアミド	LC-ES/MS m/e 607 (M+1)
78	プロパン-2-スルホン酸(5-[4-[3-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル]-チオフエン-2-カルボニル)-アミド	5-[4-[3-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル]-チオフエン-2-カルボン酸、及びiso-プロパンスルホンアミド	LC-ES/MS m/e 607 (M+1)
79	2-メチル-プロパン-2-スルホン酸(5-[4-[3-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル]-チオフエン-2-カルボニル)-アミド	5-[4-[3-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル]-チオフエン-2-カルボン酸、及びt-ブチルスルホンアミド	LC-ES/MS m/e 621 (M+1)
80	N-(5-[4-[3-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル]-チオフエン-2-カルボニル)-ベンゼンスルホンアミド	5-[4-[3-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル]-チオフエン-2-カルボン酸、及びベンゼンスルホンアミド	LC-ES/MS m/e 641 (M+1)

10

20

30

40

【表 16】

81	N-(5-{4-[3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル}-チオフエン-2-カルボニル)-2-メチル-ベンゼンスルホンアミド	5-{4-[3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル}-チオフエン-2-カルボン酸、及び o-メチルベンゼンスルホンアミド	LC-ES/MS m/e 655 (M+1)
82	N-(5-{4-[3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル}-チオフエン-2-カルボニル)-4-メチル-ベンゼンスルホンアミド	5-{4-[3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル}-チオフエン-2-カルボン酸、及び p-メチルベンゼンスルホンアミド	LC-ES/MS m/e 655 (M+1),

10

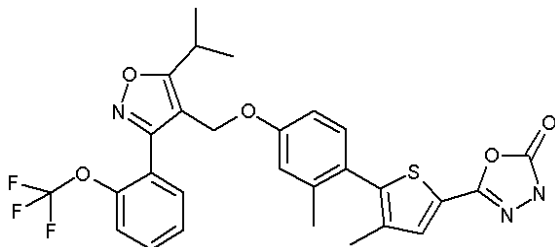
【0193】

実施例 83

5-(5-{4-[5-イソプロピル-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル}-4-メチルチオフエン-2-イル)-3H-[1,3,4]オキサジアゾール-2-オン

20

【化 12】



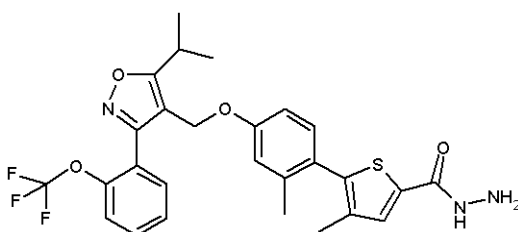
30

【0194】

(ステップ1)

5-{4-[5-イソプロピル-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル}-4-メチルチオフエン-2-カルボン酸ヒドラジド

【化 13】



40

【0195】

(ステップA)

5-{4-[5-イソプロピル-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル}-4-メチルチオフエン-2-カルボン酸メチルエステル (980 mg, 1.8 mmol) を EtOH (7 mL) に溶解させた溶液に対して、ヒドラジン水和物 (5 mL) を添加し、混合物を 80℃で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、EtOAcと水の間で分割した。

50

層を分離し、有機層を減圧下で濃縮して、5-〔4-〔5-イソプロピル-3-(2-トリフルオロメトキシ-フェニル)-イソキサゾール-4-イルメトキシ〕-2-メチル-フェニル〕-4-メチルチオフェン-2-カルボン酸ヒドラジドを淡黄色のフォームとして得た(890mg、90%)。LC-ES/MS m/e 546 (M+1), 100%。

【0196】

(ステップB)

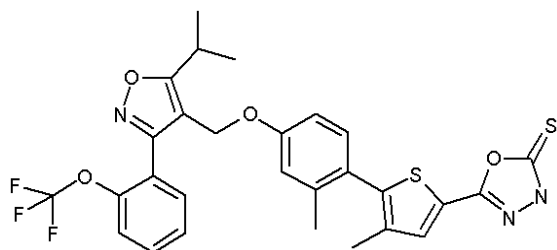
THF (7mL) 中における5-〔4-〔5-イソプロピル-3-(2-トリフルオロメトキシ-フェニル)-イソキサゾール-4-イルメトキシ〕-2-メチル-フェニル〕-4-メチルチオフェン-2-カルボン酸ヒドラジド(382mg、0.7ミリモル)、1,1'-カルボニル-ジイミダゾール(170mg、1.05ミリモル)及びEt₃N(0.2mL、1.4ミリモル)を還流下で一晩攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、1NのHClで洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィによって精製して(傾斜:0.1%のAcOHを有するヘキサン中における0~20%のEtOAc)、標題の化合物を得た(340mg、85%)。LC-ES/MS m/e 572 (M+1), 100%。

【0197】

実施例84

5-(5-〔4-〔5-イソプロピル-3-(2-トリフルオロメトキシ-フェニル)-イソキサゾール-4-イルメトキシ〕-2-メチル-フェニル〕-4-メチルチオフェン-2-イル)-3H-[1,3,4]オキサジアゾール-2-チオン

【化14】



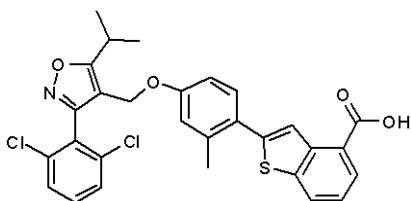
MeOH(10mL)中における5-〔4-〔5-イソプロピル-3-(2-トリフルオロメトキシ-フェニル)-イソキサゾール-4-イルメトキシ〕-2-メチル-フェニル〕-4-メチルチオフェン-2-カルボン酸ヒドラジド(382mg、0.7ミリモル)、二硫化炭素(0.11mL、1.75ミリモル)及びKOH(43.2mg、0.77ミリモル)の混合物を80℃で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物をEtOAcと1NのHClの間で分割した。層を分離し、有機層を減圧下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィによって精製して(傾斜:0.1%のAcOHを有するヘキサン中における0~20%のEtOAc)、標題の化合物を得た(393mg、96%)。LC-ES/MS m/e 588 (M+1), 95.4%。

【0198】

実施例85

2-〔4-〔3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ〕-2-メチル-フェニル〕-ベンゾ[b]チオフェン-4-カルボン酸

【化15】



10

20

30

40

50

4- (4-ブロモ-3-メチルフェノキシメチル)-3- (2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピルイソキサゾール (0. 90ミリモル、410mg) を、窒素雰囲気下における炭酸ナトリウム (7. 20ミリモル、3. 6mL) 及び1. 5mLの脱酸素化ジオキサンの2M溶液に懸濁させた60℃の懸濁液に対して、4-カルボキシベンゾ [b] チオフェン-2-ボロン酸 (1. 08ミリモル、240mg) を3. 5mLの脱酸素化ジオキサンに溶解させた溶液を、添加ポンプによって1時間にわたってゆっくりと添加した。混合物を1時間攪拌した。有機層を減圧下で除去し、残留物を1NのHClでpH4に酸性化した。これにより得られる溶液をジクロロメタンで抽出した。有機層を集めて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物を、100%のジクロロメタン～100%の酢酸エチルの傾斜を用いてクロマトグラフィ処理して、固体を得て、これをアセトニトリルで洗浄して、標題の化合物を白色の固体として得た (135mg、27%)。

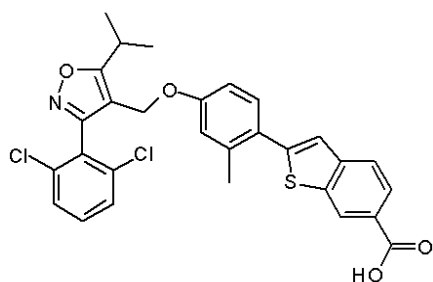
10

【0199】

実施例86

2- {4- [3- (2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピルイソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル}-ベンゾ [b] チオフェン-6-カルボン酸

【化16】



20

標題の化合物は、6-カルボキシベンゾ [b] チオフェン-2-ボロン酸を利用し、基本的には2- {4- [3- (2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピルイソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル}-ベンゾ [b] チオフェン-4-カルボン酸の調製により調製した。ES/MS m/e 550 (M-1)。

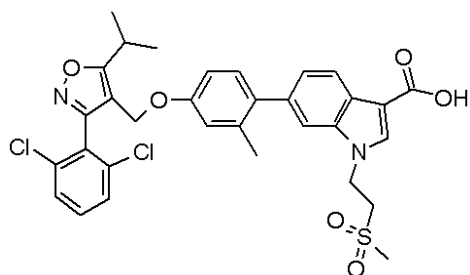
30

【0200】

実施例87

6- {4- [3- (2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピルイソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル}-1- (2-メタンスルホニルエチル)-1H-インドール-3-カルボン酸

【化17】



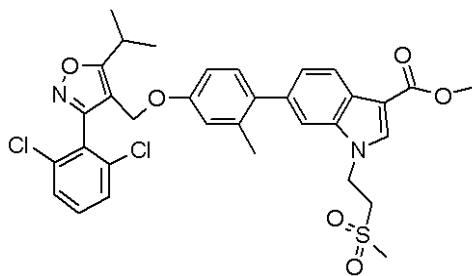
40

【0201】

(ステップ1)

6- {4- [3- (2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピルイソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル}-1- (2-メタンスルホニルエチル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル

【化 18】



固体の 4-メチルモルホリン N-オキシド (151 mg、1.29 ミリモル) を、アセトン (4.9 mL) 及び水 (1.7 mL) 中における 6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-1-(2-メチルスルファニル-エチル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル (268 mg、0.429 ミリモル) の混合物に添加し、次に、四酸化オスミウム (2-メチル-2-プロパノール中における 21 μ L の 2.5 重量% 溶液、15 モル%) を滴下した。混合物を室温条件下で一晩攪拌し、飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) でクエンチした。混合物を CH_2Cl_2 で繰り返し抽出した。 CH_2Cl_2 層を集めて、ブラインで洗浄し、乾燥した (MgSO_4)。残留物を、フラッシュクロマトグラフィによって精製して (傾斜: 20~50% の酢酸エチル/ヘプタン)、標題の化合物を得た (240 mg、85%)。ES/MS m/e 657.0 ($\text{M}+2$)。

【0202】

(ステップ 2)

6-{4-[3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソオキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチル-フェニル}-1-(2-メタンスルホニル-エチル)-1H-インドール-3-カルボン酸

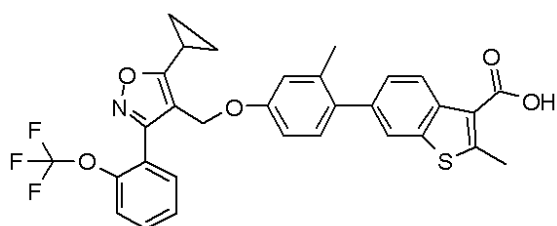
6-{4-[3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソオキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチル-フェニル}-1-(2-メタンスルホニル-エチル)-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル (235 mg、0.358 ミリモル)、メタノール (17 mL)、THF (8 mL)、及び 5 N の水酸化ナトリウム (1.29 mL) の混合物を還流下で 2 日間加熱した。混合物を冷却し、減圧下で、ほぼ乾燥まで濃縮した。約 10 mL の水を添加し、混合物を 2 時間攪拌した。混合物をろ過し、固体を水洗し、乾燥して、標題の化合物を得た (187 mg、81%)。LCMS (ES+) : (641.0)。

【0203】

実施例 88

6-{4-[5-シクロプロピル-3-(2-トリフルオロメトキシ-フェニル)-イソオキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチル-フェニル}-2-メチル-ベンゾ [b] チオフェン-3-カルボン酸

【化 19】



ジイソプロピルアミン (120 μ L、0.849 ミリモル) 及び THF (4 mL) の溶液を -78 $^{\circ}\text{C}$ に冷却した。n-ブチルリチウム (ヘキサン中において 1.6 M、487 μ L、0.779 ミリモル) の溶液を滴下し、反応物を -78 $^{\circ}\text{C}$ の条件下で 40 分間攪拌した。6-{4-[5-シクロプロピル-3-(2-トリフルオロメトキシ-フェニル)-イソオキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチル-フェニル}-ベンゾ [b] チオフ

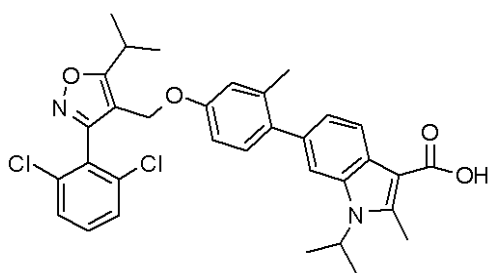
エン-3-カルボン酸 (200 mg、0.354ミリモル) を THF (2 mL) に溶解させた溶液を滴下し、これにより得られる黄色の溶液を -78℃ の条件下で 1 時間攪拌した。ヨウ化メチル (221 μ L、3.54ミリモル) を滴下し、反応物を環境温度まで一晩で徐々に温めた。フラスコを氷浴中で冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 mL) を添加した。混合物を水及び酢酸エチルで希釈した。酢酸エチル層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を、2% の MeOH-CH₂Cl₂ で溶出するラジアルクロマトグラフィーによって精製した。不純分含有生成物に対して、精製を繰り返した。標題の化合物をグレー色の固体として得た (44 mg、21%)。

【0204】

実施例 89

6- {4- [3- (2, 6-ジクロロフェニル) -5-イソプロピル-イソオキサゾール-4-イルメトキシ] -2-メチル-フェニル} -1-イソプロピル-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸

【化20】

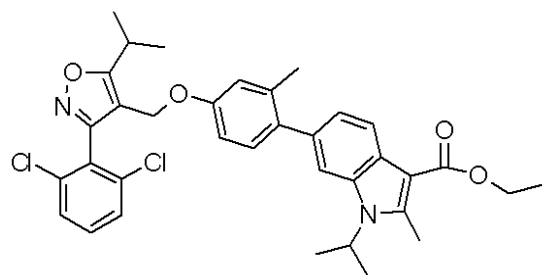


【0205】

(ステップ1)

6- {4- [3- (2, 6-ジクロロフェニル) -5-イソプロピル-イソオキサゾール-4-イルメトキシ] -2-メチル-フェニル} -1-イソプロピル-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸エチルエステル

【化21】



[3- (2, 6-ジクロロフェニル) -5-イソプロピル-イソオキサゾール-4-イル] メタノール (0.2 g、0.71ミリモル)、1-イソプロピル-6- (4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル) -2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル (0.2 g、0.59ミリモル)、トリ-n-ブチルホスフィン (0.14 g、0.71ミリモル) 及びアゾジカルボン酸ジピペリジド (0.18 g、0.71ミリモル) を室温条件下、乾燥トルエン中 (9 mL) において 2 日間攪拌した。反応物をヘキサン (9 mL) で希釈し、30 分間攪拌し、ろ過した。ろ液を濃縮し、残留物を、ヘプタン中において 30% の THF で溶出するフラッシュクロマトグラフィ (40 g の SiO₂) によって精製して、標題の化合物を得た (124 mg、34.6%)。ES/MS m/e 606.8 (M+1)。

【0206】

(ステップ2)

6- {4- [3- (2, 6-ジクロロフェニル) -5-イソプロピル-イソオキサゾール-4-イルメトキシ] -2-メチル-フェニル} -1-イソプロピル-2-メチル-1H

ーインドールー3ーカルボン酸

6- {4- [3- (2, 6-ジクロロフェニル) -5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ] -2-メチル-フェニル} -1-イソプロピル-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸メチルエステル (239 mg、0.390ミリモル)、水酸化ナトリウム (5 M、0.5 mL) 及びメタノール (1 mL) の混合物を、125℃にて設定する最小出力を利用するマイクロ波反応器中において20分間にわたって加熱した。混合物を1 NのHClで酸性化し、エーテルで抽出した。エーテル層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を、円形クロマトグラフィで精製して (2 mmのプレート、3%のMeOH-CH₂Cl₂)、標題の化合物を白色の固体として得た (59 mg、25%)。ES/MS m/e 592.8 (M+1)。

10

【0207】

Table 5の化合物は、基本的には6- {4- [3- (2, 6-ジクロロフェニル) -5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ] -2-メチル-フェニル} -1-イソプロピル-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸の調製に準じて調製した。

【0208】

Table 5

【表 17】

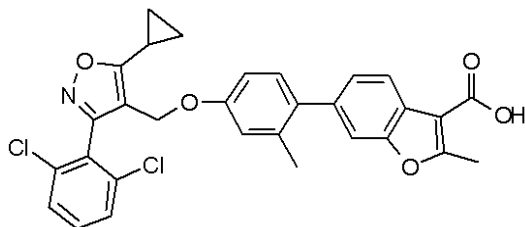
実施例	名称	出発物質	物理データ
90	1-シクロプロピル-6- -[4-[5-イソプロピ ル-3-(2-トリフロ ロメトキシフェニル)-イソ キサゾール-4-イルメ トキシ]-2-メチルフェ ニル]-5-メトキシ-2 -メチル-1H-インド ール-3-カルボン酸	[5-イソプロピル-3-(2-ト リフロロメトキシフェニル)-イソ キサゾール-4-イル]-メタノ ール、及び1-シクロプロピル -6-(4-ヒドロキシ-2-メチ ルフェニル)-5-メトキシ-2 -メチル-1H-インドール-3 -カルボン酸	LC-ES/MS m/e 635.2 (M+1)
91	1-シクロプロピル-6- -[4-[3-(2,6-ジ クロロフェニル)-5-イ ソプロピル-イソキサゾ ール-4-イルメトキシ] -2-メチルフェニル]- 5-メトキシ-2-メチル -1H-インドール-3 -カルボン酸	[3-(2,6-ジクロロフェニル) -5-イソプロピル-イソキサゾ ール-4-イル]-メタノール、 及び1-シクロプロピル-6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェ ニル)-5-メトキシ-2-メチ ル-1H-インドール-3-カル ボン酸	ES/MS m/e 620.8 (M +1)
92	6-[4-[5-シクロプロ ピル-3-(2-トリフロ ロメトキシフェニル)-イ ソキサゾール-4-イル メトキシ]-2-メチルフ ェニル]-1-イソプロピ ル-2-メチル-1H- インドール-3-カルボ ン酸	[5-シクロプロピル-3-(2-ト リフロロメトキシフェニル)-イ ソキサゾール-4-イル]-メタ ノール、及び6-(4-ヒドロキシ -2-メチルフェニル)-1-イ ソプロピル-2-メチル-1H- インドール-3-カルボン酸	ES/MS m/e 605.8 (M +1)
93	1-シクロプロピル-6- -[4-[5-シクロプロ ピル-3-(2-トリフロ ロメトキシフェニル)-イ ソキサゾール-4-イル メトキシ]-2-メチルフ ェニル]-5-メトキシ- 2-メチル-1H-インド ール-3-カルボン酸	[5-シクロプロピル-3-(2-ト リフロロメトキシフェニル)-イ ソキサゾール-4-イル]-メタ ノール、及び1-シクロプロピル -6-(4-ヒドロキシ-2-メチ ルフェニル)-5-メトキシ-2 -メチル-1H-インドール-3 -カルボン酸エチルエステル。	ES/MS m/e 633.8 (M +1)

【0209】

実施例 94

6-{4-[3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-シクロプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチル-フェニル}-2-メチル-ベンゾフラン-3-カルボン酸

【化 2 2】



【0 2 1 0】

(ステップ 1)

4- (4-ブromo-3-メチルフェノキシメチル) -5-シクロプロピル-3- (2, 6-ジクロロフェニル) -イソオキサゾール

4-ブromo-3-メチルフェノール (143 mg、0.764 mmol) 及び 4-ブromo-3-メチル-5-シクロプロピル-3- (2, 6-ジクロロフェニル) -イソオキサゾール (221 mg、0.636 mmol) をジメチルホルムアミド (1 mL) に溶解させた溶液を、炭酸カリウム (89 mg、0.637 mmol) で処理した。反応混合物を 80 °C に 60 分間にわたって加熱し、室温まで冷却した。混合物を、シリカゲルカラムに直接充填し、15% の EtOAc / ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィによって精製した。留分を集めて、標題の化合物を得た (0.26 g、92%)。LC-MS: (M + 1)。

【0 2 1 1】

(ステップ 2)

6- {4- [5-シクロプロピル-3- (2, 6-ジクロロフェニル) -イソオキサゾール-4-イルメトキシ] -2-メチルフェニル} -2-メチルベンゾフラン-3-カルボン酸メチルエステル

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) -ベンゾフラン-3-カルボン酸メチルエステル (0.145 g、0.459 mmol) 及び 4- (4-ブromo-3-メチルフェノキシメチル) -5-シクロプロピル-3- (2, 6-ジクロロフェニル) イソオキサゾール (229 mg、0.504 mmol) をトルエン (5 mL) に溶解させた溶液を排気し、N₂ で 3 回再充填した。Pd (OAc)₂ (10 mg)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2, 6-ジメチル-1, 1'-ビフェニル (38 mg) 及び第 3 リン酸カリウム、N-ヒドレート (195 mg) を水 (0.5 mL) に溶解させた溶液を添加した。これにより得られる混合物を排気し、N₂ で 3 回再充填し、110 °C で 16 時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、珪藻土のパッドに通過させてろ過した。ろ液を残留物まで濃縮した。残留物を、25% の EtOAc / ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィによって精製して、標題の化合物を得た (0.14 g、55%)。1H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.90 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.31-7.29 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.70-6.66 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 1.29-1.25 (m, 2H), 1.15-1.11 (m, 2H)。

【0 2 1 2】

(ステップ 3)

6- {4- [3- (2, 6-ジクロロフェニル) -5-シクロプロピル-イソオキサゾール-4-イルメトキシ] -2-メチルフェニル} -2-メチルベンゾフラン-3-カルボン酸

6- {4- [5-シクロプロピル-3- (2, 6-ジクロロフェニル) -イソオキサゾール-4-イルメトキシ] -2-メチルフェニル} -2-メチルベンゾフラン-3-カルボン酸メチルエステル (0.142 g、0.252 mmol) をテトラヒドロフラ

ン（1 mL）及びメタノール（1 mL）に溶解させた溶液を、水酸化ナトリウム（1 mL）で処理した。反応混合物を100℃で4時間攪拌し、室温まで冷却した。混合物をHCl（1.0 N、1.0 mL）で中和し、残留物まで濃縮した。水性残留物をEtOAc（10 mL×2）で抽出した。有機層を集めて、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮した。粗生成物を、25～50%のEtOAc／ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィによって精製した。適当な留分を集めて、減圧下で濃縮して、標題の化合物を得た。LC-ES/MS m/e 546.0（M-1）。

【0213】

Table 6の化合物は、基本的には6-{4-[3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-シクロプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル}-2-メチルベンゾフラン-3-カルボン酸の調製に準じて調製した。

【0214】

Table 6

【表18】

実施例	名称	出発物質	物理データ
95	6-{4-[5-イソプロピル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル}-2-メチルベンゾフラン-3-カルボン酸	4-ブロモメチル-5-イソプロピル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-イソキサゾール、4-ブロモ-3-メチルフェノール、及び2-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキボロラン-2-イル)-ベンゾフラン-3-カルボン酸メチルエステル	LC-ES/MS m/e 564.2 (M-1)
96	6-{4-[5-シクロプロピル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル}-2-メチルベンゾフラン-3-カルボン酸	4-ブロモメチル-5-シクロプロピル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-イソキサゾール、4-ブロモ-3-メチルフェノール、及び2-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキボロラン-2-イル)-ベンゾフラン-3-カルボン酸メチルエステル	LC-ES/MS m/e 562.2 (M-1)
97	(6-{4-[3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル}-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-酢酸	4-ブロモメチル-3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール、4-ブロモ-3-メチルフェノール、及び[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキボロラン-2-イル)-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル]-酢酸メチルエステル	LC-ES/MS m/e 565.8 (M-1)

10

20

30

40

【表 19】

98	(6-{4-[5-シクロプロピル-3-(2, 6-ジクロロフェニル)-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル}-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-酢酸	4-ブロモメチル-5-シクロプロピル-3-(2, 6-ジクロロフェニル)-イソキサゾール, 4-ブロモ-3-メチル-フェノール、及び[6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキボロラン-2-イル)-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル]-酢酸メチルエステル	LC-ES/MS m/e 564. 0 (M-1)
99	(6-{4-[5-シクロプロピル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル}-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-酢酸	4-ブロモメチル-5-シクロプロピル-3-(2-トリフロロメトキシフェニル)-イソキサゾール, 4-ブロモ-3-メチル-フェノール、及び[6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキボロラン-2-イル)-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル]-酢酸メチルエステル	LC-ES/MS m/e 577. 8 (M-1)

10

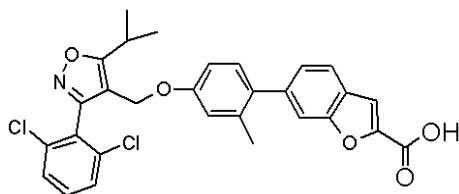
20

【0215】

実施例 100

6-{4-[3-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル}-ベンゾフラン-2-カルボン酸

【化 23】



30

【0216】

(ステップ 1)

6-{4-[3-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル}-ベンゾフラン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル

6-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-ベンゾフラン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル (85 mg、0.26 ミリモル) 及び 4-ブロモメチル-3-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール (110 mg、0.31 ミリモル) を DMF (1.0 mL) に溶解させた溶液を、炭酸カリウム (72 mg、0.52 ミリモル) で処理した。反応混合物を 90℃ で 60 分間攪拌し、室温まで冷却した。混合物を、シリカゲルカラムに直接充填し、20% の EtOAc/ヘキサンで濯いで、標題の化合物を得た (124 mg、80%)。LC-ES/MS m/e 593.7 (M+1)。

40

【0217】

(ステップ 2)

6-{4-[3-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチルフェニル}-ベンゾフラン-2-カルボン酸

6-{4-[3-(2, 6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-イソキサゾール

50

ル-4-イルメトキシ]-2-メチル-フェニル}-ベンゾフラン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (65 mg、0.011ミリモル) をジクロロメタン (1.0 mL) に溶解させた溶液に対して、TFA (1.0 mL) を添加した。混合物を室温条件下で60分間攪拌し、減圧下で濃縮した。残留物を、EtOAcで溶出するシリカゲルクロマトグラフィによって精製して、標題の化合物を得た (32 mg、54%)。LC-ES/MS m/e 537.8 (M+1)。

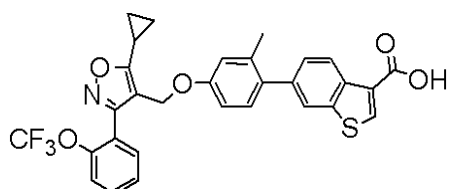
【0218】

実施例101

6-{4-[5-シクロプロピル-3-(2-トリフルオロメトキシ-フェニル)-イソオキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチル-フェニル}-ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸

10

【化24】



6-{4-[5-シクロプロピル-3-(2-トリフルオロメトキシ-フェニル)-イソオキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチル-フェニル}-ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸

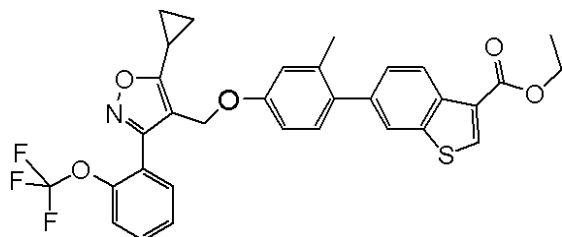
20

【0219】

(ステップ1)

6-{4-[5-シクロプロピル-3-(2-トリフルオロメトキシ-フェニル)-イソオキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチル-フェニル}-ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸エチルエステル

【化25】



30

水 (850 mL)、炭酸カリウム (212.08 g、1.5345モル、3当量)、ジオキサン (500 mL)、6-ブロモ-ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸エチルエステル (175 g、0.6318モル、1.2当量) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (35.47 g、0.03モル、0.06当量) の水溶液を、還流まで加熱した (87~90℃)。粗製5-シクロプロピル-4-[3-メチル-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)-フェノキシメチル]-3-(2-トリフルオロメトキシ-フェニル)-イソオキサゾール (0.5115モル、1当量) をジオキサン (1 L) に溶解させた溶液を、1時間にわたって添加した。反応混合物を還流で2時間攪拌した。反応終了の際に、反応混合物を室温に冷却した。反応混合物を集めて、ブライン (5 L) と EtOAc (3 L) の混合物に攪拌しながら注いだ。有機層を分離し、ブライン (3 L) で洗浄した。水性層を集めて、EtOAc (2 L) で抽出した。有機層を分離し、ブライン (2 L) で再び洗浄した。有機層を集めて、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残留物を真空下で乾燥して、黄色の油を得た (737 g)。

40

【0220】

油 (737 g) を EtOAc (500 mL) に溶解した。溶液が濁りをおびるまでヘプタンを添加し、油を分離した (~3 L)。これにより得られる濁り溶液を1時間攪拌した

50

。懸濁液をろ過し、ろ過固形物をヘプタン（200 mL）で洗浄した。ろ液を集めて、ヘプタン中において EtOAc（5～20%）で溶出するシリカゲルカラム（2×1.5 kg）でのカラムクロマトグラフィによって精製した。適当な留分を集めて、減圧下で濃縮して、淡黄色の油を得た（401 g）。不純な生成物分を濃縮し（～200 gの油）、2 kgのシリカゲルを用いてシリカゲル精製を繰り返した。適切な留分を集め、濃縮し、標題の化合物を青みのある濃い黄色の油として得た（46 g、99%）。¹H NMR（DMSO-d₆, 300 MHz）：δ 8.66（s, 1H）, 7.67–7.60（m, 2H）, 7.54–7.48（m, 2H）, 7.42（dd, 1H, J=3, 8.4）, 7.12（d, 1H, J=8.4）, 6.8–6.7（m, 2H）, 4.93（s, 2H）, 4.35（q, 2H, J=7.2）, 2.39（m, 1H）, 2.17（s, 3H）, 1.34（t, 3H, J=7.3）, 1.2–1.08（m, 4H）。

10

【0221】

（ステップ2）

6- {4- [5-シクロプロピル-3- (2-トリフルオロメトキシフェニル) -イソオキサゾール-4-イルメトキシ] -2-メチルフェニル} -ベンゾ [b] チオフェン-3-カルボン酸

溶液A：6- {4- [5-シクロプロピル-3- (2-トリフルオロメトキシフェニル) -イソオキサゾール-4-イルメトキシ] -2-メチルフェニル} -ベンゾ [b] チオフェン-3-カルボン酸エチルエステル（470 g）を EtOH（1.8 L）に溶解させた溶液を40℃に加熱した。

20

溶液B：分離フラスコにおいて、水（125 mL）及び EtOH（600 mL）中における50%の NaOH（158.6 g、1.9825モル、2.5当量）を添加した。

溶液Bを、40～50℃の条件下、滴下漏斗によって溶液Aに添加して、かかる速度で、重大な量の固体の形成を防いだ。添加後、反応混合物を65～75℃に加熱し、かかる温度で1時間攪拌した。反応後、反応混合物を室温まで冷却した。反応混合物を水（3 L）、EtOAc（2.5 L）、及び10%のクエン酸水溶液（3 L）で希釈した。層を分離し、水性層を EtOAc（2 L）で抽出した。有機層を集めて、ブライン（3 L）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、淡黄色の油を得た（480 g）。油は、EtOH（1 L）で溶媒を共蒸発させ、MeOH（1.2 L）に溶解した（510 g）。

30

【0222】

粗製の標題化合物を MeOH に溶解させた溶液を、水（8 L）に攪拌しながら3時間にわたって滴下した。これにより得られる懸濁液を、室温条件下で更に2時間攪拌した。固体をろ過によって集め、水洗し（2 L）、40℃の真空炉中で乾燥した。

【0223】

湿潤した標題化合物（530 g）を、50～60℃の条件下、MeOH（1.2 L）に数回に分けて滴下した。これにより得られる懸濁液を、還流に加熱し（64℃）、かかる温度で1時間攪拌した。懸濁液を0～5℃に冷却し、かかる温度で1時間攪拌した。固体をろ過によって集め、低温の MeOH（200 mL、-20℃）で洗浄した。生成物を、40℃の乾燥炉中で乾燥して、標題の化合物を白色の粉末として得た（354 g、78.9%）。HPLC：99.5面積%。C₃₀H₂₂F₃NO₅Sに関する元素分析：理論値：63.71%のC、3.92%のH、2.48%のN、実測値：63.10%のC、3.83%のH、2.51%のN。かかる手順により、結晶形態IIを得た。溶融開始151.22℃。¹H NMR（DMSO-d₆, 300 MHz）：δ 12.93（s, 1H）, 8.61（s, 1H）, 8.49（d, 1H, J=8.4）, 7.97（m, 1H）, 7.7–7.6（m, 2H）, 7.58–7.49（m, 2H）, 7.40（dd, 1H, J=1.8, 8.4）, 7.13（d, 1H, J=8.4）, 6.82–6.72（m, 2H）, 4.93（s, 2H）, 2.40（m, 1H）, 2.18（s, 3H）, 1.2–1.18（m, 4H）。

40

【0224】

50

X R D パターンは、C u K 源 ($\lambda = 0.154056 \text{ nm}$ 、又は $1.54056 \text{ \AA}$ オングストローム) 並びに 40 kV 及び 50 mA の電源を用い、 2θ 角 $4 \sim 40$ 度から収集した。

形態 I の X R D

2 θ 角 [$^{\circ}$]	d 値 (0.1nm)	強度 (%)	
6.914	12.77	29.1	
8.305	10.64	19.6	
9.901	8.93	11.2	
10.778	8.20	8.8	
12.067	7.33	35.9	10
12.233	7.23	39.7	
13.845	6.39	14.6	
14.104	6.27	100.0	
16.521	5.36	50.0	
16.848	5.26	19.0	
17.065	5.19	33.1	
17.976	4.93	33.2	
18.514	4.79	31.7	
18.920	4.69	17.8	
19.307	4.59	28.9	20
19.838	4.47	11.2	
20.113	4.41	41.2	
20.807	4.27	96.4	
21.775	4.08	21.0	
22.769	3.90	13.6	
23.169	3.84	61.5	
23.694	3.75	9.2	
24.311	3.66	9.6	
25.025	3.56	7.9	
26.038	3.42	29.3	30
28.358	3.14	18.1	
30.490	2.93	17.7	
30.818	2.90	8.3	

【0 2 2 5】

(形態 I の手順)

標題の化合物 (400 mg) を M e O H (15 mL) と混合し、約 64°C に加熱した。溶液が加熱でもはや到達し得なかった箇所の直前まで水 ($4 \sim 5 \text{ L}$) を滴下した。溶液を、ゆっくり攪拌しながら環境温度まで冷却した。固体をろ過し、水洗し、吸引乾燥して、標題の化合物を結晶形態 I として得た (365 mg 、 91%) : 溶融開始 124.54°C 。

形態 I の X R D

2 θ 角 [$^{\circ}$]	d 値 (0.1nm)	強度 (%)	
8.759	10.09	56.0	
10.087	8.76	11.1	
10.343	8.55	36.4	
10.476	8.44	100.0	
12.837	6.89	24.5	
13.246	6.68	56.7	
13.588	6.51	99.5	
14.091	6.28	75.1	50

14.449	6.13	74.1	
15.559	5.69	73.5	
15.848	5.59	22.7	
16.324	5.43	43.5	
17.579	5.04	19.9	
18.490	4.79	19.4	
18.899	4.69	26.6	
19.169	4.63	60.9	
19.323	4.59	44.3	
19.969	4.44	25.8	10
20.767	4.27	13.9	
21.040	4.22	40.5	
21.444	4.14	12.3	
22.989	3.87	25.8	
23.410	3.80	81.9	
23.998	3.71	29.0	
25.416	3.50	27.2	
25.552	3.48	55.4	
27.373	3.26	24.5	
28.411	3.14	19.5	20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/423	(2006.01)	A 6 1 K 31/423
A 6 1 K	31/4245	(2006.01)	A 6 1 K 31/4245
A 6 1 K	31/427	(2006.01)	A 6 1 K 31/427
A 6 1 K	31/428	(2006.01)	A 6 1 K 31/428
A 6 1 K	31/455	(2006.01)	A 6 1 K 31/455
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 P	3/06	(2006.01)	A 6 1 P 3/06
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/12
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1

- (72)発明者 マイケル・グレゴリー・ベル
アメリカ合衆国46256インディアナ州インディアナポリス、パウダーホーン・レイン9170番
- (72)発明者 マイケル・ジェイムズ・ジェニン
アメリカ合衆国46077インディアナ州ザイオンズビル、グリーンズレッド・ドライブ9548番
- (72)発明者 ピーター・アンブローズ・ランダー
アメリカ合衆国46208インディアナ州インディアナポリス、ノース・キャピトル・アベニュー5407番
- (72)発明者 リンジー・スコット・ステルザー
アメリカ合衆国46217インディアナ州インディアナポリス、スリーピング・リッジ・ドライブ7635番
- (72)発明者 ロバート・アンソニー・ドティ
アメリカ合衆国46217インディアナ州インディアナポリス、ガバナーズ・ポイント・ブルバード6939番
- (72)発明者 フランシスコ・ハビエル・アヘハスーチチャロ
スペイン、エー28100アルコベンダス、アベニダ・デ・ラ・インドゥストリア30番、リリー・ソシエダッド・アノニマ
- (72)発明者 アナ・ベレン・ブエノ・メレンド
スペイン、エー28100アルコベンダス、アベニダ・デ・ラ・インドゥストリア30番、リリー・ソシエダッド・アノニマ
- (72)発明者 ピーター・ルドルフ・マニネン
アメリカ合衆国46112インディアナ州ブラウンズバーグ、ホームステッド・ウェイ717番
- (72)発明者 ジェイソン・マシュー・オショアダ
アメリカ合衆国46142インディアナ州グリーンウッド、ポトマック・レイン5269番
- (72)発明者 クアンロン・シェン
アメリカ合衆国46038インディアナ州フィッシャーズ、ハーロウ・ドライブ10565番
- (72)発明者 アラン・エム・ウォーショウスキ
アメリカ合衆国46032インディアナ州カーメル、スプリングミル・ポンズ・サークル13828番
- (72)発明者 マ・ティアンウェイ
アメリカ合衆国46033インディアナ州カーメル、サファイア・ドライブ5676番
- (72)発明者 ライアン・エドワード・スタイツ
アメリカ合衆国46205インディアナ州インディアナポリス、ノース・ペンシルベニア・ストリート2429番

審査官 春日 淳一

- (56)参考文献 国際公開第2004/048349 (WO, A1)
国際公開第2003/015771 (WO, A1)
国際公開第2007/076260 (WO, A2)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D, A61K, A61P
CAplus, REGISTRY (STN)