

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5246499号
(P5246499)

(45) 発行日 平成25年7月24日 (2013. 7. 24)

(24) 登録日 平成25年4月19日 (2013. 4. 19)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 413/04 (2006. 01)

C O 7 D 413/04 C S P

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

C O 7 D 413/14

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

A 6 1 K 31/422

A 6 1 K 31/4439 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4439

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

C O 7 D 413/12

請求項の数 4 (全 84 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-548427 (P2008-548427)
 (86) (22) 出願日 平成18年12月28日 (2006. 12. 28)
 (65) 公表番号 特表2009-522255 (P2009-522255A)
 (43) 公表日 平成21年6月11日 (2009. 6. 11)
 (86) 国際出願番号 PCT/KR2006/005837
 (87) 国際公開番号 W02007/078113
 (87) 国際公開日 平成19年7月12日 (2007. 7. 12)
 審査請求日 平成21年12月18日 (2009. 12. 18)
 (31) 優先権主張番号 10-2005-0135247
 (32) 優先日 平成17年12月30日 (2005. 12. 30)
 (33) 優先権主張国 韓国 (KR)
 (31) 優先権主張番号 10-2006-0135390
 (32) 優先日 平成18年12月27日 (2006. 12. 27)
 (33) 優先権主張国 韓国 (KR)

(73) 特許権者 511206696
 エスケー バイオフィーマスティカルズ
 カンパニー リミテッド
 大韓民国、110-110 ソウル、チョ
 ンローグ、セオリンードング 99
 (74) 代理人 100068618
 弁理士 粁 経夫
 (74) 代理人 100104145
 弁理士 宮崎 嘉夫
 (74) 代理人 100104385
 弁理士 加藤 勉
 (74) 代理人 100163360
 弁理士 伴 知篤

最終頁に続く

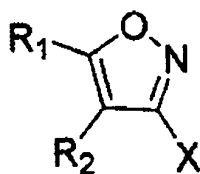
(54) 【発明の名称】 イソキサゾール誘導体及びその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記化学式 1 で表される新規なイソキサゾール誘導体又はその医薬剂的に許容される塩：
 【化 1】

[化学式 1]



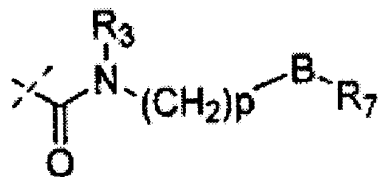
(式中、 R_1 は 1 以上の水素原子がアミノ基、カルボアルコキシ基、カルボキシ基、カルボキシアミノ基、 $-O-$ カルバモイル基 ($-O-(C=O)-NH_2$)、シアノ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、チオ基、アルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、スルホキシ基、グアニド基及びその組み合わせからなる群から選択された 1 種以上の置換基で置換可能な、フラニル基、フェニル基及びチエニル基からなる群より選択されるアリール基を表し；

 R_2 は水素原子を表し；

X は下記化学式 2 で表される 1 種の置換基を表す。

【化 2】

[化学式 2]



式中、

R₃は水素原子を表し、

pは2又は3を表し、

Bは直接結合、O、S、SO、又はS(=O)₂を表し、

R₇は1以上の水素原子がアミノ基、カルボアルコキシ基、カルボキシ基、カルボキシアミノ基、-O-カルバモイル基(-O-(C=O)-NH₂)、シアノ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、チオ基、アルキル基、シクロアルキル基、アルコキシ基、スルホキシ基、グアニド基及びその組み合わせからなる群から選択された1種以上の置換基で置換可能な、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピリジル基、トリアゾリル基及びテトラゾリル基からなる群より選択されるアリール基を表す。)

【請求項 2】

イソキサゾール誘導体が下記化合物よりなる群から選択される、請求項1記載のイソキサゾール誘導体又はその医薬剂的に許容される塩：

(1)：5-フラン-2-イル-イソキサゾール-3-カルボン酸(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-アミド

(10)：5-フラン-2-イル-イソキサゾール-3-カルボン酸(2-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド

(11)：5-フラン-2-イル-イソキサゾール-3-カルボン酸(2-ピリジン-3-イル-エチル)-アミド

(12)：5-フラン-2-イル-イソキサゾール-3-カルボン酸(2-ピリジン-4-イル-エチル)-アミド

(33)：5-フラン-2-イル-イソキサゾール-3-カルボン酸(2-イミダゾール-1-イル-エチル)-アミド

(35)：5-フラン-2-イル-イソキサゾール-3-カルボン酸[2-(2-メチル-イミダゾール-1-イル)-エチル]-アミド

(36)：5-フラン-2-イル-イソキサゾール-3-カルボン酸[2-(5-メチル-イミダゾール-1-イル)-エチル]-アミド

(37)：5-フラン-2-イル-イソキサゾール-3-カルボン酸[2-(4-メチル-イミダゾール-1-イル)-エチル]-アミド

(38)：5-フラン-2-イル-イソキサゾール-3-カルボン酸(2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-エチル)-アミド

(39)：5-フラン-2-イル-イソキサゾール-3-カルボン酸(2-ピラゾール-1-イル-エチル)-アミド

(40)：5-フラン-2-イル-イソキサゾール-3-カルボン酸(2-[1,2,3]トリアゾール-2-イル-エチル)-アミド

(41)：5-フラン-2-イル-イソキサゾール-3-カルボン酸(2-[1,2,3]トリアゾール-1-イル-エチル)-アミド

(42)：5-フラン-2-イル-イソキサゾール-3-カルボン酸(2-テトラゾール-2-イル-エチル)-アミド

(43)：5-フラン-2-イル-イソキサゾール-3-カルボン酸(2-テトラゾール-1-イル-エチル)-アミド

- (44) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール - 3 - カルボン酸 [3 - (2 - メチル - イミダゾール - 1 - イル) - プロピル] - アミド
- (48) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール - 3 - カルボン酸 (3 - ピラゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド
- (49) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール - 3 - カルボン酸 (3 - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド
- (50) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール - 3 - カルボン酸 (3 - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 2 - イル - プロピル) - アミド
- (51) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール - 3 - カルボン酸 (3 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド
- (52) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール - 3 - カルボン酸 (3 - テトラゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド
- (53) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール - 3 - カルボン酸 (3 - テトラゾール - 2 - イル - プロピル) - アミド
- (56) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール - 3 - カルボン酸 [3 - (4 - メチル - イミダゾール - 1 - イル) - プロピル] - アミド
- (68) : 5 - フェニル - イソキサゾール - 3 - カルボン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド
- (69) : 5 - フェニル - イソキサゾール - 3 - カルボン酸 (2 - イミダゾール - 1 - イル - エチル) - アミド
- (78) : 5 - o - トリル - イソキサゾール - 3 - カルボン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド
- (79) : 5 - m - トリル - イソキサゾール - 3 - カルボン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド
- (80) : 5 - p - トリル - イソキサゾール - 3 - カルボン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド
- (81) : 5 - (2 - フルオロ - フェニル) - イソキサゾール - 3 - カルボン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド
- (82) : 5 - (3 - フルオロ - フェニル) - イソキサゾール - 3 - カルボン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド
- (83) : 5 - (4 - フルオロ - フェニル) - イソキサゾール - 3 - カルボン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド
- (84) : 5 - (4 - フルオロ - フェニル) - イソキサゾール - 3 - カルボン酸 (3 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド
- (85) : 5 - (2 - フルオロ - フェニル) - イソキサゾール - 3 - カルボン酸 (2 - イミダゾール - 1 - イル - エチル) - アミド
- (86) : 5 - (4 - フルオロ - フェニル) - イソキサゾール - 3 - カルボン酸 (2 - イミダゾール - 1 - イル - エチル) - アミド
- (87) : 5 - (4 - フルオロ - フェニル) - イソキサゾール - 3 - カルボン酸 (2 - ピラゾール - 1 - イル - エチル) - アミド
- (88) : 5 - (4 - フルオロ - フェニル) - イソキサゾール - 3 - カルボン酸 (2 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イル - エチル) - アミド
- (89) : 5 - (4 - フルオロ - フェニル) - イソキサゾール - 3 - カルボン酸 (2 - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 2 - イル - エチル) - アミド
- (90) : 5 - (4 - フルオロ - フェニル) - イソキサゾール - 3 - カルボン酸 (2 - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 1 - イル - エチル) - アミド
- (91) : 5 - (4 - フルオロ - フェニル) - イソキサゾール - 3 - カルボン酸 (2 - テトラゾール - 2 - イル - エチル) - アミド
- (96) : 5 - (4 - クロロ - フェニル) - イソキサゾール - 3 - カルボン酸 (3 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド

10

20

30

40

50

- (9 7) : 5 - (4 - クロロ - フェニル) - イソキサゾール - 3 - カルボン酸 (2 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イル - エチル) - アミド
- (9 8) : 5 - (4 - クロロ - フェニル) - イソキサゾール - 3 - カルボン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド
- (9 9) : 5 - (2 - メトキシ - フェニル) - イソキサゾール - 3 - カルボン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド
- (1 0 0) : 5 - (3 - メトキシ - フェニル) - イソキサゾール - 3 - カルボン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド
- (1 0 1) : 5 - (4 - メトキシ - フェニル) - イソキサゾール - 3 - カルボン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド
- (1 1 3) : 5 - (3 - ニトロ - フェニル) - イソキサゾール - 3 - カルボン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド
- (1 1 4) : 5 - (4 - ニトロ - フェニル) - イソキサゾール - 3 - カルボン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド
- (1 1 9) : 5 - (3 - アミノ - フェニル) - イソキサゾール - 3 - カルボン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド
- (1 2 0) : 5 - (4 - アミノ - フェニル) - イソキサゾール - 3 - カルボン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド
- (1 3 1) : 5 - チオフェン - 2 - イル - イソキサゾール - 3 - カルボン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド
- (1 3 2) : 5 - チオフェン - 2 - イル - イソキサゾール - 3 - カルボン酸 (3 - [1 , 2 , 4] - トリアゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド
- (1 3 3) : 5 - チオフェン - 2 - イル - イソキサゾール - 3 - カルボン酸 (2 - イミダゾール - 1 - イル - エチル) - アミド
- (1 3 4) : 5 - チオフェン - 2 - イル - イソキサゾール - 3 - カルボン酸 (2 - ピラゾール - 1 - イル - エチル) - アミド
- (1 3 5) : 5 - チオフェン - 2 - イル - イソキサゾール - 3 - カルボン酸 (2 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イル - エチル) - アミド
- (1 3 6) : 5 - チオフェン - 2 - イル - イソキサゾール - 3 - カルボン酸 (2 - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 2 - イル - エチル) - アミド
- (1 3 7) : 5 - チオフェン - 2 - イル - イソキサゾール - 3 - カルボン酸 (2 - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 1 - イル - エチル) - アミド
- (1 3 9) : 5 - チオフェン - 2 - イル - イソキサゾール - 3 - カルボン酸 (2 - ピリジン - 3 - イル - エチル) - アミド
- (1 4 0) : 5 - チオフェン - 2 - イル - イソキサゾール - 3 - カルボン酸 (2 - ピリジン - 4 - イル - エチル) - アミド
- (1 4 3) : 5 - (5 - プロモ - チオフェン - 2 - イル) - イソキサゾール - 3 - カルボン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド
- (1 5 2) : 5 - フラン - 3 - イル - イソキサゾール - 3 - カルボン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド
- (1 5 3) : 5 - フラン - 3 - イル - イソキサゾール - 3 - カルボン酸 (3 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド
- (1 5 4) : 5 - フラン - 3 - イル - イソキサゾール - 3 - カルボン酸 (2 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イル - エチル) - アミド
- (1 5 5) : 5 - チオフェン - 3 - イル - イソキサゾール - 3 - カルボン酸 (3 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド
- (1 5 6) : 5 - チオフェン - 3 - イル - イソキサゾール - 3 - カルボン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド
- (1 5 7) : 5 - チオフェン - 3 - イル - イソキサゾール - 3 - カルボン酸 (2 - イミダゾール - 1 - イル - エチル) - アミド

10

20

30

40

50

(1 5 8) : 5 - チオフェン - 3 - イル - イソキサゾール - 3 - カルボン酸 (2 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イル - エチル) - アミド

(2 1 6) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール - 3 - カルボン酸 [2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) - エチル] - アミド

(2 1 7) : 5 - チオフェン - 2 - イル - イソキサゾール - 3 - カルボン酸 [2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) - エチル] - アミド

【請求項 3】

骨粗鬆症及び骨関節症の治療又は予防のために治療に効果的な量で請求項 1 又は 2 記載のイソキサゾール誘導体を含む、医薬剤組成物。

【請求項 4】

前記医薬剤組成物が、該組成物を経口、非経口、注射又は経皮製剤に処方するのに適当な医薬剂的に許容されるキャリアを含む、請求項 3 記載の医薬剤組成物。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明はイソキサゾール誘導体及びその使用に関する。より特には、本発明は Wnt / - カテニンシグナル伝達を活性化する効果を有するアゴニストとしての役割を果たすイソキサゾール誘導体、該イソキサゾール誘導体の製造方法、並びにその使用に関する。

20

【背景技術】

【0002】

Wnt (“ ウイント (w i n t) ” と発音される) タンパク質は、システインの多い約 40 kDa の分泌性糖タンパクのファミリーに属し、そして細胞極性を含む様々な細胞発達過程に関与しているものとして知られている (Moon RTら, Science 2002 年; Reya T 及び Clevers H, Nature, 2005 年)。ヒトにおいては、19 個の Wnt タンパク質が報告され、そして Wnt 受容体及び 2 つの共受容体 (LPR5 及び 6) としての 10 の縮らせたタンパク質が知られている (He X C ら, Nat Genet, 2004 年; Tamai K ら, Mol Cell, 2004 年; Tamai K ら, Nature, 2000 年)。

30

【0003】

典型的な Wnt シグナル伝達は、プロテインキナーゼ複合体の制御によって細胞質 - カテニンの安定化と蓄積を誘発し、核内で転写活性体としての役割を果たす - カテニンの核への転移を誘発する。この転写活性は、Lefl / Tcf 群の転写因子によって引き起こされると報告されている (Moon RTら, Science, 2002 年; Reya T 及び Clevers H, Nature, 2005 年; Wodarz A 及び Nusse R, Annu Rev Cell Dev Biol., 1998 年)。

【0004】

Wnt シグナルの不在下で、- カテニンは、プロテインキナーゼ、GSK-3 及びカゼインキナーゼ I (CKI)、Axin 分子、Dsh (dishevelled : だらしない) タンパク質、及び APC (大腸腺腫様ポリポシス) からなる GSK-3 複合体 (グリコーゲンシンターゼキナーゼ 3) によってリン酸化される。- カテニンのリン酸化は、E3 / SCF ユビキチンリガーゼ種である F-box 含有 - TrCP によって認識される、DpSGXXpS モチーフ (pS はリン酸化セリンを表し、そして X はいかなるアミノ酸をも表す) の産出に至る。ユビキチン化後、- カテニンはプロテアソーム分解を受け、それにより Lefl / Tcf 仲介転写活性が阻止される (Hart M ら, Curr Biol., 1999 年; Winston JT ら, Curr Biol., 1999 年)。

40

【0005】

50

これに対し、Wntタンパクが縮らせた受容体と共受容体LRP5に結合すると、GSK-3 複合体の活性は - カテニンのリン酸化を誘発するためにその能力を失い、Lefl/Tcfタンパク質との連合によるターゲット遺伝子の転写の推進につながる (Reya T及びClevers H, Nature, 2005年; Tamai Kら, Mol Cell, 2004年; Westendorf JJら, Gene, 2004年)。

【0006】

Wntシグナル伝達系に関与するタンパク質の突然変異は、発達異常、毛包形成形態、幹細胞分化及び細胞増殖などの様々なヒトの疾患に密接に関連し、そして特に、結腸直腸ガン及び白血病など腫瘍形成に関連するとも信じられている (Taipaleら, Nature, 2001年)。加えて、Wntシグナル伝達系は、中枢神経系の神経細胞の分化及び発達における重大な役割を果たしていると報告されており、Wntタンパク質と、神経変性疾患や鬱病などの中枢神経系の様々な疾患の発生率における関連が示唆されている。特に、Wntシグナル伝達は、脳障害、パーキンソン症、脳梗塞、てんかん、アルツマイマー症、鬱病、躁鬱病及び統合失調症などの、神経細胞の異常に由来する疾患に関連することが見出されている。従って、これらの疾患の治療のために、正常に作動する健康な神経細胞で置換されることが求められ、そしてその代替案として、Wntシグナル伝達の制御が提案されている (Dieter-Chichung Lieら; Nature, 2005年)。

【0007】

さらに、最近の研究において、Wntタンパク質は、脂肪細胞又は骨芽細胞への成人の幹細胞の分化に大きく関与していることが見出された。第一に、LRP5、すなわちWnt共受容体が機能していないヒトは、骨密度の異常に顕著な減少を経験することが見出されている (Boyden LMら, N Engl Med., 2002年; Gong Yら, Cell, 2001年)。特に脂肪細胞及び骨髄細胞で高く発現されるように操作された、Wnt10bのトランスジェニック (遺伝子導入) マウスを用いた研究から、それらトランスジェニックマウスでは骨密度の並外れた増加が観測される一方、高脂肪摂取により肥満及びグルコース耐性が減少した (Longo KAら, J Biol Chem., 2004年; Bennett CNら, Proc Natl Acad Sci USA, 2005年)。また、成人の幹細胞におけるWnt10bの過剰な発現の場合に、骨芽細胞の特異マーカーのレベルが上昇することが見出された (Bennett CNら, Proc Natl Acad Sci USA, 2005年)。これに反して、Wnt10b - ノックアウトマウスは、骨芽細胞及び骨密度の顕著に減少したレベルを持つことがわかった。

【0008】

加えて、 - カテニンそれ自体が、ノックアウトマウスモデルによって、出生後の骨取得において本質的な役割を果たしていることが報告された (Holmenら, J Biol Chem., 2005年)。

【0009】

しっかりと活性化した - カテニンは、早期の骨芽細胞の分化マーカーである骨特異的なアルカリンホスファターゼの発現を増加させるように作用する一方で、オステオカルシン、すなわち後期の骨芽細胞の分化マーカー、には影響しない (Vinals Fら, F EBS Lett., 2002年)。さらに、Lefl及び - カテニンは、Runx2 - 依存転写活性化を阻止し得る (Kahler RA及びWestendorf JJら, J Biol Chem., 2003年)。Wnt10bシグナル伝達は典型的なWnt経路に沿って形質転換される一方で、骨芽細胞及び脂肪細胞の産出調節においてWnt/GSK-3bには依存するが - カテニンには依存しないシグナル機構を有する (Vinals Fら, F EBS Lett., 2002年; Kahler RA及びWestendorf JJ, J Biol Chem., 2003年)。従って、 - カテニン - 非依存機序が存在することが示唆される。

【0010】

10

20

30

40

50

上述のWntシグナル伝達経路の重大性に基づいて、Wntシグナル伝達分子が、乳がん、直腸結腸がん、代謝骨疾患、肥満などのWnt-関連疾患を治療する薬剤を開発するための、薬物スクリーニングのターゲットとみなされている。活性化因子又は阻害因子のいずれかの新たな制御因子を見出し、それらを薬剤に開発するために多大なる努力が払われている。

【0011】

近年、また、Wntシグナル伝達経路は幹細胞の維持、分化及び増殖において重要な役割を果たすことが報告されている(Reya Tら, Nature, 2003年; Trowbridge JJら, Nature Med., 2006年)。こうして、広範な研究が、組織再生、脱毛の調整、造血分化、並びに、幹細胞成長、維持及び分化の刺激作用の

10

【0012】

現代では、骨疾患は社会環境及び遺伝因子、特に高齢者人口の増加によって増加している。一般に骨疾患は、特別な兆候なしに発生し、そして展開し、そして加齢と共に急速に悪化する。多くの薬剤がこれまでに骨疾患治療のために開発されてきたが、それらの多くが主として痛みの緩和又は骨密度減少の遅延を目的とするものである。これらは、骨粗鬆症に病む患者の骨密度増加を目的とする治療薬剤としては、効果的でない。幾つかの他の薬剤は、通常、注射形態であり、そしてそれらの長期間の投与における副作用の発生が報告されている。

【0013】

20

従って、上述の問題を有さない、効果的に骨疾患を治療する新規な薬剤への要求が存在している。

【非特許文献1】Moon RTら, Science 2002年

【非特許文献2】Reya T及びClevvers H, Nature, 2005年

【非特許文献3】HE XCら, Nat Gnet, 2004年

【非特許文献4】Tamai Kら, Mol Cell, 2004年

【非特許文献5】Tamai Kら, Nature, 2000年

【非特許文献6】Wodarz A及びNusse R, Annu Rev Cell Dev Biol., 1998年

【非特許文献7】Hart Mら, Curr Biol., 1999年; Winston JTら, Curr Biol.; 1999年

30

【非特許文献8】Westendorff JJら, Gene, 2004年

【非特許文献9】Taipaleら, Nature, 2001年

【非特許文献10】Dieter-Chichung Lieら; Nature, 2005年

【非特許文献11】Boyden LMら, N Engl Med., 2002年; Gong Yら, Cell, 2001年

【非特許文献12】Longo KAら, J Biol Chem., 2004年

【非特許文献13】Bennett CNら, Proc Natl Acad Sci USA, 2005年

40

【非特許文献14】Holmenら, J Biol Chem., 2005年

【非特許文献15】Vinals Fら, FEBS Lett., 2002年

【非特許文献16】Kahler RA及びWestendorff JJら, J Biol Chem., 2003年

【非特許文献17】Reya Tら, Nature, 2003年

【非特許文献18】Trowbridge JJら, Nature Med., 2006年

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

上述の問題を解決するために、本発明者らは集中的且つ徹底的な研究を行い、Wnt /

50

- カテニンシグナル伝達のアゴニスト（作動物質）としての役割を果たすことができる、後述の化学式 1 で表されるイソキサゾール誘導体並びにそれらの医薬剂的に有用なその塩の合成に到達した。また発明者らは、イソキサゾール誘導体が、骨形成に効果的であり、そして骨粗鬆症を含む様々な骨疾患の予防及び治療に有用であることを見出した。

【課題を解決するための手段】

【0015】

上述の課題を達成するための本発明の一つの局面によれば、w n t / - カテニンシグナル伝達を活性化可能な、イソキサゾール誘導体及びその医薬剂的に有用なその塩が提供される。

【0016】

10

上述の課題を達成するための本発明の他の局面によれば、w n t / - カテニンシグナル伝達を活性化する、イソキサゾール誘導体及びその医薬剂的に有用な塩の製造方法が提供される。

【0017】

上述の課題を解決するための本発明のさらに別の局面によれば、w n t / - カテニンシグナル伝達を活性化するための活性化成分としてイソキサゾール誘導体を含む組成物、ならびに、骨疾患の治療及び予防におけるそれらの使用を提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0018】

本発明の詳細な説明を、以下に示す本発明に使用するいくつかの用語の定義で始める：

20

a) アルキル基：

線状又は分枝状の、飽和の 1 乃至 10 の炭素原子を有する炭化水素基を表す；

【0019】

b) シクロアルキル基：

非芳香族の、単環又は多環の環状炭化水素基であって、飽和又は部分不飽和であり、その中に酸素原子、硫黄原子、窒素原子などのヘテロ原子 0 ~ 5 つで、3 乃至 12 環構成員から構成される、環状炭化水素基を意味する。3 - 12 g o n 単環化合物又は縮合環化合物であり得、1 つ以上の水素原子が、それらの順番及び種類に関係なく、アシル基、アミノ基、カルボアルコキシ基、カルボキシ基、カルボキシアミノ基、- O - カルバモイル基（- O - (C = O) - N H ₂ 基）、シアノ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、チオ基、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、スルホキシ基、グアニド基からなる群から選択される 1 つ以上乃至最大可能な数の置換基で置換され得る。

30

【0020】

シクロアルキル基の具体例としては、ただし限定されないが、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、モルホリニル基、ホモモルホリニル基、チオモルホリニル基、ホモチオモルホリニル基、チオモルホリニル - S - オキシド基、チオモルホリニル - S , S - ジオキシド基、ピペリジニル基、ホモピペリジニル基、ピペラジニル基、ホモピペラジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロチエニル基、オキサゾリジノニル基、ジヒドロピラゾリル基、ジヒドロピロリル基、ジヒドロピラジニル基、ジヒドロピリジニル基、ジヒドロピリミジニル基、ジヒドロフリル基、及びジヒドロピラニル基である。

40

【0021】

c) アリール基：

5 乃至 12 員環からなる芳香族単環又は縮合環炭化水素、並びに、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子などの 0 乃至 5 つのヘテロ原子を有するヘテロ芳香族を意味し、1 つ以上の水素原子が、それらの順番及び種類に関係なく、アシル基、アミノ基、カルボアルコキシ基

50

、カルボキシ基、カルボキシアミノ基、-O-カルバモイル基(-O-(C=O)-NH₂基)、シアノ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、チオ基、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、スルホキシ基、グアニド基並びにそれらの組み合わせからなる群から選択される1つ以上乃至最大可能な数の置換基で置換され得る。

【0022】

アリール基の具体例としては、但し限定されないが、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、ピリジニル基、ピリミジニル基、キノリニル基、ベンゾチエニル基、インドリル基、ピラジニル基、イソインドリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、フタラジニル基、イミダゾリニル基、イソキサゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、インドリジニル基、インダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾフラニル基、チエニル基、ピロリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、オキサゾロピリジニル基、イミダゾピリジニル基、イソチアゾリル基、シンナリニル基、カルバゾリル基、イソクロマニル基、クロマニル基、テトラヒドロイソキノリニル基、イソインドリニル基、イソベンゾテトラヒドロフラニル基、イソベンゾテトラヒドロチエニル基、イソベンゾチエニル基、ベンズオキサゾリル基、ピリドピリジニル基、ベンゾテトラヒドロフラニル基、ベンゾテトラヒドロチエニル基、プリニル基、ベンゾジオキサソリル基、トリアジニル基、フェノキサジニル基、フェノチアジニル基、プテリジニル基、ベンゾチアゾリル基、イミダゾピリジニル基、イミダゾチアゾリル基、ジヒドロベンズイソキサジニル基、ベンズイソキサジニル基、ベンズオキサジニル基、ジヒドロベンズイソチオピラニル基、ベンゾピラニル基、ベンゾチオピラニル基、クマリニル基、イソクマリニル基、クロモニル基、クロモナニル基、ピリジニル-N-オキシド基、テトラヒドロキノリニル-N-オキシド基、ジヒドロキノリニル基、ジヒドロキノリノニル基、ジヒドロイソキノリノニル基、ジヒドロクマリニル基、ジヒドロイソクマリニル基、イソインドリノニル基、ベンゾジオキサニル基、ベンズオキサゾリノニル基、ピロリル-N-オキシド基、ピリミジニル-N-オキシド基、ピラジニル-N-オキシド基、キノリニル-N-オキシド基、インドリル-N-オキシド基、インドリニル-N-オキシド基、ピラジニル-N-オキシド基、イソキノリル-N-オキシド基、キナゾリニル-N-オキシド基、キノキサリニル-N-オキシド基、フタラジニル-N-オキシド基、イミダゾリニル-N-オキシド基、イソキサゾリル-N-オキシド基、オキサゾリニル-N-オキシド基、チアゾリル-N-オキシド基、インドリジニル-N-オキシド基、インダゾリル-N-オキシド基、ベンゾチアゾリル-N-オキシド基、ベンズイミダゾリル-N-オキシド基、ピロリル-N-オキシド基、オキサジアゾリル-N-オキシド基、チアジアゾリル-N-オキシド基、トリアゾリル-N-オキシド及びテトラゾリル-N-オキシド基が挙げられる。

【0023】

d) ハロゲン原子：一般にフッ素原子、塩素原子、臭素原子、及びヨウ素原子を意味する。

【0024】

説明の簡略化のために、本発明において使用される用語を以下に定義する省略形を使用する。

- N, N - ジメチルホルムアミド：DMF
- テトラヒドロフラン：THF
- 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド：EDC
- 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾールヒドレート：HOBt
- 1, 1' - カルボニルジイミダゾール：CDI
- ジフェニルホスホリルアジド：DPPA
- トリエチルアミン：TEA
- メチル：Me
- エチル：Et

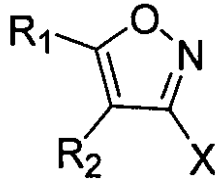
【 0 0 2 5 】

以降、本発明をさらに詳細に説明する。

第一局面に従って、本発明は下記化学式 1 で表され、W n t / - カテニンシグナル伝達を活性化可能である、新規なイソキサゾール誘導体に関する。

【化 1】

[化学式 1]



10

(式中、

R_1 は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル基で置換されたアルキル基、アリール基、アリール基で置換されたアルキル基、アシル基、アミノ基、カルボアルコキシ基、カルボキシ基、カルボキシアミノ基、- O - カルバモイル基 (- O (C = O) - N H ₂ 基)、シアノ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、チオ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、スルホキシ基又はグアニド基を表し、及び好ましくはアリール基を表し；

R_2 は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル基で置換されたアルキル基、アリール基、アリール基で置換されたアルキル基、アシル基、アミノ基、カルボアルコキシ基、カルボキシ基、カルボキシアミノ基、- O - カルバモイル基 (- O (C = O) - N H ₂ 基)、シアノ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、チオ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、スルホキシ基又はグアニド基を表し、及び好ましくは水素原子を表し；

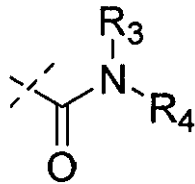
20

R_1 及び R_2 は一緒になってアリール基の環を形成し得；そして

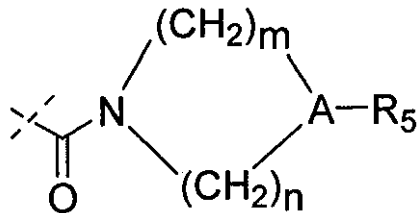
X は下記化学式 2 乃至 6 で表される置換基を表し；

【化 2】

〔化学式2〕

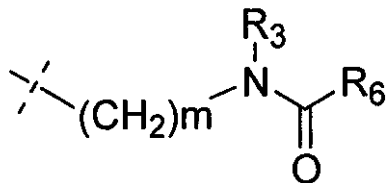


〔化学式3〕



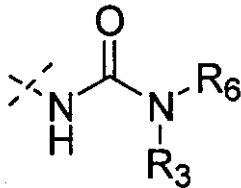
10

〔化学式4〕



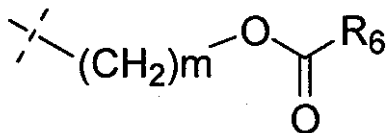
20

〔化学式5〕



30

〔化学式6〕



(式中、

mは0、1又は2を表し、

nは0、1又は2を表し、

AはC又はNを表し、

R₃は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル基で置換されたアルキル基、アリール基又はアリール基で置換されたアルキル基を表し、及び好ましくは水素原子を表し；

R₄は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル基で置換されたアルキル基、アリール基又はアリール基で置換されたアルキル基を表すが、アリール基で置換されたアルキル基が好ましく、又は下記化学式7乃至16で表される化合物からなる群から選択されるものを表し；

R₅は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル基で置換されたアルキ

40

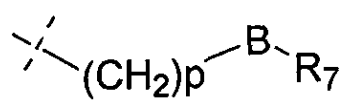
50

ル基、アリール基又はアリール基で置換されたアルキル基を表し、及び好ましくはアリール基を表し；

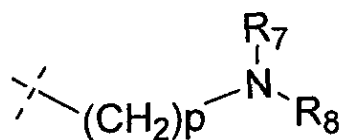
R₆は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル基で置換されたアルキル基、アリール基又はアリール基で置換されたアルキル基を表すか、又は下記化学式 17 で表される化合物を表し、

【化 3】

[化学式7]

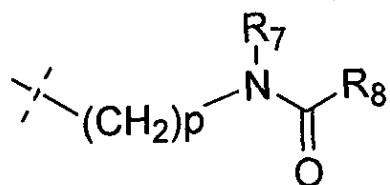


[化学式8]



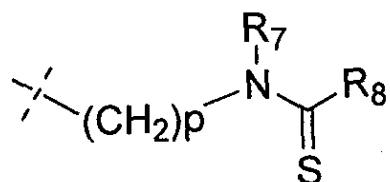
10

[化学式9]

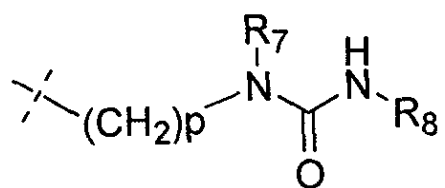


20

[化学式10]

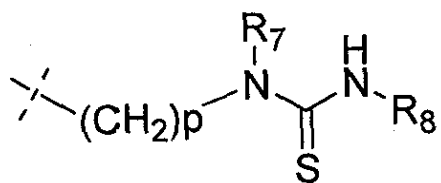


[化学式11]



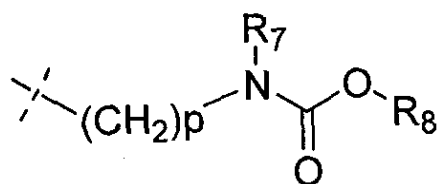
30

[化学式12]



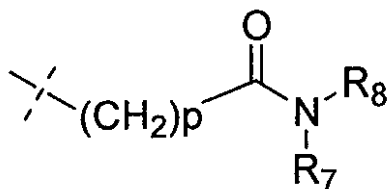
40

[化学式13]

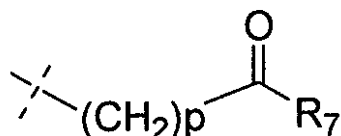


【化 4】

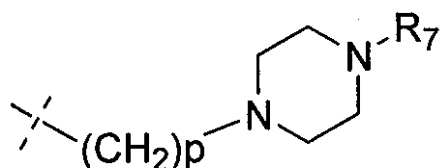
[化学式14]



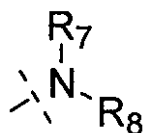
[化学式15]



[化学式16]



[化学式17]



(式中、

p は 1、2、3 又は 4 を表し；

B は O、S、SO、S(=O)₂ 又は NR₈S(=O) を表し；R₇ は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル基で置換されたアルキル基、アリール基、又はアリール基で置換されたアルキル基を表し；R₈ は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル基で置換されたアルキル基、アリール基、又はアリール基で置換されたアルキル基を表す。)。

【0026】

化学式 1 で表される化合物に加えて、それらの医薬剂的に許容できる酸又は塩基添加塩並びにその立体化学異性体も本発明のイソキサゾール誘導体の範囲である。これらを投与された被験者に副作用なしに親化合物の活性を維持する限りは、如何なる塩も本発明の範囲内であり、それらに特定の限定はなされない。該塩は、無機又は有機塩であり得る。好ましいものは、酢酸、硝酸、アスパラギン酸、スルホン酸、硫酸、マレイン酸、グルタミン酸、蟻酸、コハク酸、リン酸、フタル酸、タンニン酸、酒石酸、臭化水素酸、プロピオン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、ステアリン酸、エシル酸、乳酸、重炭酸、重硫酸、重酒石酸、シュウ酸、酪酸、エデト酸カルシウム、カンシル酸、炭酸、クロロ安息香酸、クエン酸、エデト酸、トルエンスルホン酸、エジシル酸、エシル酸、フマル酸、グルセプト酸、パモン酸、グルコン酸、グリコリルアルサルニル酸、メチル硝酸、ポリガラクトロン酸、ヘキシルレゾルシノン酸、マロン酸、ヒドラバミン酸、塩酸、ヨウ化水素酸、ヒドロキシナフトエ酸、イセチオン酸、ラクチン酸、マンデル酸、エストール酸、メチル硫酸、粘液酸、ナブシル酸、ムコン酸、p - ニトロメタンスルホン酸、ヘキサミン酸、パ

10

20

30

40

50

ントテン酸、一水素リン酸、二水素リン酸、サリチル酸、スルファミン酸、スルファニル酸、メタンスルホン酸又はテオクル酸の塩である。

【 0 0 2 7 】

また、塩基性塩の形態も含まれ得、例えば、アンモニウム塩、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、例えばリチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム及びカルシウム塩、有機塩基塩、例えばベンザチン (b e z a t h i n e)、N - メチル - D - グルカミン、ヒドラバミン塩、及びアミノ酸、例えばアルギニン及びリシンである。

【 0 0 2 8 】

一方で、塩の形態は適当な塩基又は酸との処理によって遊離形態に変換され得る。

【 0 0 2 9 】

本書において用語“付加塩”は、化学式 1 で表される化合物又はそれらの塩が形成可能な溶媒和物を含む塩を意味する。溶媒和物は水和物及びアルコールで例示され得る。

【 0 0 3 0 】

本書において、用語“化学式 1 で表される化合物の立体化学異性体”は、化学式 1 で表される化合物が有する全ての可能な形態を言う。特別の定めや記述が無い限り、化学式 1 で表される化合物の化学名は、基本分子構造の全てのジアステレオマー及びエナンチオマーを含む、全ての可能な立体異性体の混合物を示す。

【 0 0 3 1 】

特に、各キラル中心は R 又は S - 配置を有し得、そして二価の環状 (部分) 飽和基上の置換基はシス - 又はトランス - 配置を有し得る。存在するとするなら、二重結合を有する化合物は、E 又は Z - 立体化学を有し得る。化学式 1 で表される化合物の全ての立体化学異性体は、本発明の範囲内に含まれることが意図されている。

【 0 0 3 2 】

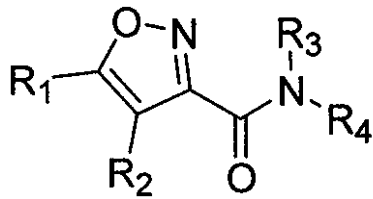
化学式 1 の定義によれば、本発明の好ましいイソキサゾール誘導体は、下記化学式 1 8 乃至 2 2 のいずれかで表される化合物であり得る。

10

20

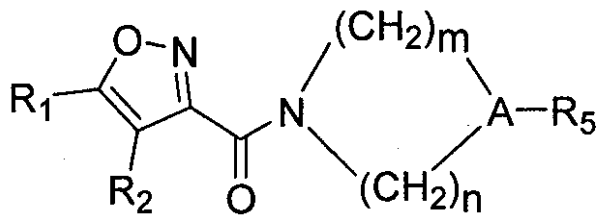
【化5】

化学式18



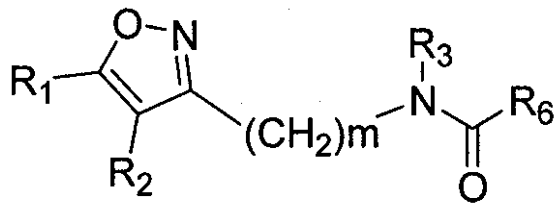
10

化学式19



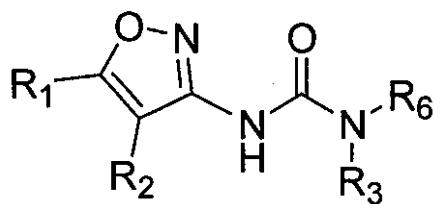
化学式20

20



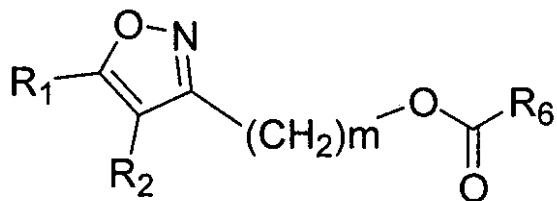
化学式21

30



化学式22

40



【0033】

化学式18乃至22において、m、n、A、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅及びR₆は化学式1で定義されたものと夫々同じである。

【0034】

本発明のイソキサゾール誘導体のより好ましい例としては、下記誘導体(1)乃至(254)が挙げられる。

50

- 誘導体(1): 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド
- 誘導体(2): 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - フェニル) - アミド
- 誘導体(3): 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - アミノ - フェニル) - アミド
- 誘導体(4): 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸ベンジルアミド
- 誘導体(5): 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸フェネチル - アミド
- 誘導体(6): 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (3 - フェニル - プロピル) - アミド 10
- 誘導体(7): 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (ピリジン - 2 - イルメチル) - アミド
- 誘導体(8): 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド
- 誘導体(9): 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (ピリジン - 4 - イルメチル) - アミド
- 誘導体(10): 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - ピリジン - 2 - イルエチル) - アミド
- 誘導体(11): 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - ピリジン - 3 - イルエチル) - アミド 20
- 誘導体(12): 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - ピリジン - 4 - イルエチル) - アミド
- 誘導体(13): 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - o - トリル - エチル) - アミド
- 誘導体(14): 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - m - トリル - エチル) - アミド
- 誘導体(15): 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - p - トリル - エチル) - アミド
- 誘導体(16): 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - エチル] - アミド 30
- 誘導体(17): 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 [2 - (3 - フルオロ - フェニル) - エチル] - アミド
- 誘導体(18): 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - エチル] - アミド
- 誘導体(19): 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 [2 - (2 - メトキシ - フェニル) - エチル] - アミド
- 誘導体(20): 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 [2 - (3 - メトキシ - フェニル) - エチル] - アミド
- 誘導体(21): 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 [2 - (4 - メトキシ - フェニル) - エチル] - アミド 40
- 誘導体(22): 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 [2 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - エチル] - アミド
- 誘導体(23): 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 [2 - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - エチル] - アミド
- 誘導体(24): 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 [2 - (4 - クロロ - フェニル) - エチル] - アミド
- 誘導体(25): 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 [2 - (4 - ブロモ - フェニル) - エチル] - アミド
- 誘導体(26): 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 [2 - (4 - ア 50

ミノ - フェニル) - エチル] - アミド	
誘導体 (2 7) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 [2 - (4 - ニ トロ - フェニル) - エチル] - アミド	
誘導体 (2 8) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 [2 - (3 , 4 - ジヒドロキシ - フェニル) - エチル] - アミド	
誘導体 (2 9) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル - エチル) - アミド	
誘導体 (3 0) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 [2 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - エチル] - アミド	
誘導体 (3 1) : 4 - { 2 - [(5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボニル) - アミノ] - エチル } - 安息香酸メチルエステル	10
誘導体 (3 2) : 4 - { 2 - [(5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボニル) - アミノ] - エチル } - 安息香酸	
誘導体 (3 3) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - イミダゾ ール - 1 - イル - エチル) - アミド	
誘導体 (3 4) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (4 - イミダゾ ール - 1 - イル - ブチル) - アミド	
誘導体 (3 5) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 [2 - (2 - メ チル - イミダゾール - 1 - イル) - エチル] - アミド	
誘導体 (3 6) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 [2 - (5 - メ チル - イミダゾール - 1 - イル) - エチル] - アミド	20
誘導体 (3 7) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 [2 - (4 - メ チル - イミダゾール - 1 - イル) - エチル] - アミド	
誘導体 (3 8) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イル - エチル) - アミド	
誘導体 (3 9) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - ピラゾ ール - 1 - イル - エチル) - アミド	
誘導体 (4 0) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 2 - イル - エチル) - アミド	
誘導体 (4 1) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 1 - イル - エチル) - アミド	30
誘導体 (4 2) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - テトラゾ ール - 2 - イル - エチル) - アミド	
誘導体 (4 3) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - テトラゾ ール - 1 - イル - エチル) - アミド	
誘導体 (4 4) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 [3 - (2 - メ チル - イミダゾール - 1 - イル) - プロピル] - アミド	
誘導体 (4 5) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 [3 - (2 - エ チル - イミダゾール - 1 - イル) - プロピル] - アミド	
誘導体 (4 6) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 [3 - (2 - イ ソプロピル - イミダゾール - 1 - イル) - プロピル] - アミド	40
誘導体 (4 7) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 [3 - (2 - フェ ニル - イミダゾール - 1 - イル) - プロピル] - アミド	
誘導体 (4 8) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (3 - ピラゾ ール - 1 - イル - プロピル) - アミド	
誘導体 (4 9) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (3 - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド	
誘導体 (5 0) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (3 - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 2 - イル - プロピル) - アミド	
誘導体 (5 1) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (3 - [1 , 2	50

- , 4] トリアゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド
- 誘導体 (52): 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (3 - テトラゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド
- 誘導体 (53): 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (3 - テトラゾール - 2 - イル - プロピル) - アミド
- 誘導体 (54): 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 [3 - (2 - ニトロ - イミダゾール - 1 - イル) - プロピル] - アミド
- 誘導体 (55): 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 [3 - (4 - ニトロ - イミダゾール - 1 - イル) - プロピル] - アミド
- 誘導体 (56): 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 [3 - (4 - メチル - イミダゾール - 1 - イル) - プロピル] - アミド 10
- 誘導体 (57): 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 [3 - (5 - メチル - イミダゾール - 1 - イル) - プロピル] - アミド
- 誘導体 (58): 1 - {3 - [(5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボニル) - アミノ] - プロピル} - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル
- 誘導体 (59): 1 - {3 - [(5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボニル) - アミノ] - プロピル} - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸
- 誘導体 (60): 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 [3 - (4 - ブロモ - イミダゾール - 1 - イル) - プロピル] - アミド
- 誘導体 (61): 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸メチル - (2 - ピリジン - 2 - イル - エチル) - アミド 20
- 誘導体 (62): 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - メチル - アミド
- 誘導体 (63): 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸エチル - (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド
- 誘導体 (64): 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸ベンジル - (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド
- 誘導体 (65): 5 - フラン - 2 - イル - 4 - メチル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド
- 誘導体 (66): 4 - エチル - 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド 30
- 誘導体 (67): 4 - ベンジル - 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド
- 誘導体 (68): 5 - フェニル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド
- 誘導体 (69): 5 - フェニル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - イミダゾール - 1 - イル - エチル) - アミド
- 誘導体 (70): 5 - フェニル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - ピリジン - 2 - イル - エチル) - アミド
- 誘導体 (71): 5 - フェニル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - ピリジン - 3 - イル - エチル) - アミド 40
- 誘導体 (72): 5 - フェニル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - ピリジン - 4 - イル - エチル) - アミド
- 誘導体 (73): 5 - フェニル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 [2 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - エチル] - アミド
- 誘導体 (74): 5 - フェニル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 [2 - (4 - アミノ - フェニル) - エチル] - アミド
- 誘導体 (75): 5 - ピリジン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド
- 誘導体 (76): 5 - ピリジン - 3 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (3 - イミダ 50

ゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド	
誘導体 (7 7) : 5 - ピリジン - 4 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド	
ゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド	
誘導体 (7 8) : 5 - o - トリル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド	
誘導体 (7 9) : 5 - m - トリル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド	
誘導体 (8 0) : 5 - p - トリル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド	
誘導体 (8 1) : 5 - (2 - フルオロ - フェニル) - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド	10
誘導体 (8 2) : 5 - (3 - フルオロ - フェニル) - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド	
誘導体 (8 3) : 5 - (4 - フルオロ - フェニル) - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド	
誘導体 (8 4) : 5 - (4 - フルオロ - フェニル) - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (3 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド	
誘導体 (8 5) : 5 - (2 - フルオロ - フェニル) - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - イミダゾール - 1 - イル - エチル) - アミド	
誘導体 (8 6) : 5 - (4 - フルオロ - フェニル) - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - イミダゾール - 1 - イル - エチル) - アミド	20
誘導体 (8 7) : 5 - (4 - フルオロ - フェニル) - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - ピラゾール - 1 - イル - エチル) - アミド	
誘導体 (8 8) : 5 - (4 - フルオロ - フェニル) - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イル - エチル) - アミド	
誘導体 (8 9) : 5 - (4 - フルオロ - フェニル) - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 2 - イル - エチル) - アミド	
誘導体 (9 0) : 5 - (4 - フルオロ - フェニル) - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 1 - イル - エチル) - アミド	
誘導体 (9 1) : 5 - (4 - フルオロ - フェニル) - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - テトラゾール - 2 - イル - エチル) - アミド	30
誘導体 (9 2) : 5 - (3 - フルオロ - フェニル) - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - ピリジン - 4 - イル - エチル) - アミド	
誘導体 (9 3) : 5 - (4 - フルオロ - フェニル) - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - ピリジン - 4 - イル - エチル) - アミド	
誘導体 (9 4) : 5 - (3 - フルオロ - フェニル) - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - ピリジン - 3 - イル - エチル) - アミド	
誘導体 (9 5) : 5 - (4 - フルオロ - フェニル) - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - ピリジン - 3 - イル - エチル) - アミド	
誘導体 (9 6) : 5 - (4 - クロロ - フェニル) - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (3 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド	40
誘導体 (9 7) : 5 - (4 - クロロ - フェニル) - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イル - エチル) - アミド	
誘導体 (9 8) : 5 - (4 - クロロ - フェニル) - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド	
誘導体 (9 9) : 5 - (2 - メトキシ - フェニル) - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド	
誘導体 (1 0 0) : 5 - (3 - メトキシ - フェニル) - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド	
誘導体 (1 0 1) : 5 - (4 - メトキシ - フェニル) - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (50

3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド	
誘導体 (102) : 5 - (4 - メトキシ - フェニル) - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - ピリジン - 4 - イル - エチル) - アミド	
誘導体 (103) : 5 - (3 - メトキシ - フェニル) - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - ピリジン - 4 - イル - エチル) - アミド	
誘導体 (104) : 5 - (2 - メトキシ - フェニル) - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - ピリジン - 4 - イル - エチル) - アミド	
誘導体 (105) : 5 - (2 - ヒドロキシ - フェニル) - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド	
誘導体 (106) : 5 - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド	10
誘導体 (107) : 5 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド	
誘導体 (108) : 5 - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - ピリジン - 4 - イル - エチル) - アミド	
誘導体 (109) : 5 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - ピリジン - 4 - イル - エチル) - アミド	
誘導体 (110) : 5 - (3 - ヒドロキシ - フェニル) - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - ピリジン - 3 - イル - エチル) - アミド	
誘導体 (111) : 5 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - ピリジン - 3 - イル - エチル) - アミド	20
誘導体 (112) : 5 - (2 - ニトロ - フェニル) - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド	
誘導体 (113) : 5 - (3 - ニトロ - フェニル) - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド	
誘導体 (114) : 5 - (4 - ニトロ - フェニル) - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド	
誘導体 (115) : 5 - (3 - ニトロ - フェニル) - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - ピリジン - 4 - イル - エチル) - アミド	
誘導体 (116) : 5 - (4 - ニトロ - フェニル) - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - ピリジン - 4 - イル - エチル) - アミド	30
誘導体 (117) : 5 - (3 - ニトロ - フェニル) - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - ピリジン - 3 - イル - エチル) - アミド	
誘導体 (118) : 5 - (4 - ニトロ - フェニル) - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - ピリジン - 3 - イル - エチル) - アミド	
誘導体 (119) : 5 - (3 - アミノ - フェニル) - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド	
誘導体 (120) : 5 - (4 - アミノ - フェニル) - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド	
誘導体 (121) : 5 - (3 - アミノ - フェニル) - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - ピリジン - 4 - イル - エチル) - アミド	40
誘導体 (122) : 5 - (4 - アミノ - フェニル) - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - ピリジン - 4 - イル - エチル) - アミド	
誘導体 (123) : 5 - (3 - アミノ - フェニル) - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - ピリジン - 3 - イル - エチル) - アミド	
誘導体 (124) : 5 - (4 - アミノ - フェニル) - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - ピリジン - 3 - イル - エチル) - アミド	
誘導体 (125) : 5 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド	
誘導体 (126) : 5 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - イソキサゾール 3 - カ	50

ルボン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド	
誘導体 (1 2 7) : 5 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - イソキサゾール 3 - カ	
ルボン酸 (2 - ピリジン - 4 - イル - エチル) - アミド	
誘導体 (1 2 8) : 5 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - イソキサゾール 3 - カ	
ルボン酸 (2 - ピリジン - 4 - イル - エチル) - アミド	
誘導体 (1 2 9) : 5 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - イソキサゾール 3 - カ	
ルボン酸 (2 - ピリジン - 3 - イル - エチル) - アミド	
誘導体 (1 3 0) : 5 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - イソキサゾール 3 - カ	
ルボン酸 (2 - ピリジン - 3 - イル - エチル) - アミド	
誘導体 (1 3 1) : 5 - チオフェン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (3 - イ	10
ミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド	
誘導体 (1 3 2) : 5 - (4 - フルオロ - フェニル) - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (
3 - [1 , 2 , 4] - トリアゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド	
誘導体 (1 3 3) : 5 - チオフェン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - イ	
ミダゾール - 1 - イル - エチル) - アミド	
誘導体 (1 3 4) : 5 - チオフェン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - ピ	
ラゾール - 1 - イル - エチル) - アミド	
誘導体 (1 3 5) : 5 - チオフェン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - [
1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イル - エチル) - アミド	
誘導体 (1 3 6) : 5 - チオフェン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - [20
1 , 2 , 3] トリアゾール - 2 - イル - エチル) - アミド	
誘導体 (1 3 7) : 5 - チオフェン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - [
1 , 2 , 3] トリアゾール - 1 - イル - エチル) - アミド	
誘導体 (1 3 8) : 5 - チオフェン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - ピ	
リジン - 2 - イル - エチル) - アミド	
誘導体 (1 3 9) : 5 - チオフェン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - ピ	
リジン - 3 - イル - エチル) - アミド	
誘導体 (1 4 0) : 5 - チオフェン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - ピ	
リジン - 4 - イル - エチル) - アミド	
誘導体 (1 4 1) : 5 - チオフェン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 [2 - (30
4 - ヒドロキシ - フェニル) - エチル] - アミド	
誘導体 (1 4 2) : 5 - チオフェン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 [2 - (
4 - アミノ - フェニル) エチル] - アミド	
誘導体 (1 4 3) : 5 - (5 - ブロモ - チオフェン - 2 - イル) - イソキサゾール 3 - カ	
ルボン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド	
誘導体 (1 4 4) : 5 - (5 - ニトロ - チオフェン - 2 - イル) - イソキサゾール 3 - カ	
ルボン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド	
誘導体 (1 4 5) : 5 - (4 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - イソキサゾール 3 - カ	
ルボン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド	
誘導体 (1 4 6) : 5 - (5 - メチル - フラン - 2 - イル) - イソキサゾール 3 - カルボ	40
ン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド	
誘導体 (1 4 7) : 5 - (5 - ニトロ - フラン - 2 - イル) - イソキサゾール 3 - カルボ	
ン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド	
誘導体 (1 4 8) : 5 - (5 - アミノ - フラン - 2 - イル) - イソキサゾール 3 - カルボ	
ン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド	
誘導体 (1 4 9) : 5 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - イソキサゾール 3	
- カルボン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド	
誘導体 (1 5 0) : 5 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - イソキサゾール 3	
- カルボン酸 (3 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド	
誘導体 (1 5 1) : 5 - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - イソキサゾール 3	50

- カルボン酸 (2 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イル - エチル) - アミド
- 誘導体 (1 5 2) : 5 - フラン - 3 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド
- 誘導体 (1 5 3) : 5 - フラン - 3 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (3 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド
- 誘導体 (1 5 4) : 5 - フラン - 3 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イル - エチル) - アミド
- 誘導体 (1 5 5) : 5 - チオフェン - 3 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (3 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド
- 誘導体 (1 5 6) : 5 - チオフェン - 3 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド 10
- 誘導体 (1 5 7) : 5 - チオフェン - 3 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - イミダゾール - 1 - イル - エチル) - アミド
- 誘導体 (1 5 8) : 5 - チオフェン - 3 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イル - エチル) - アミド
- 誘導体 (1 5 9) : 5 - (1 H - ピロール - 2 - イル) - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (3 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド
- 誘導体 (1 6 0) : 5 - (1 H - ピロール - 2 - イル) - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド
- 誘導体 (1 6 1) : 5 - モルホリン - 4 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド 20
- 誘導体 (1 6 2) : 5 - モルホリン - 4 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (3 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド
- 誘導体 (1 6 3) : 5 - モルホリン - 4 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イル - エチル) - アミド
- 誘導体 (1 6 4) : 5 - シクロヘキシル - 3 - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド
- 誘導体 (1 6 5) : 5 - シクロヘキシル - 3 - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (3 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド
- 誘導体 (1 6 6) : 5 - シクロヘキシル - 3 - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イル - エチル) - アミド 30
- 誘導体 (1 6 7) : 5 - 第三ブチル - 3 - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド
- 誘導体 (1 6 8) : 5 - 第三ブチル - 3 - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (3 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド
- 誘導体 (1 6 9) : 5 - ベンゾフラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド
- 誘導体 (1 7 0) : 5 - ベンゾフラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (3 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド
- 誘導体 (1 7 1) : 5 - ベンゾフラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イル - エチル) - アミド 40
- 誘導体 (1 7 2) : ベンゾ [d] イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - ピリジン - 4 - イル - エチル) - アミド
- 誘導体 (1 7 3) : ベンゾ [d] イソキサゾール 3 - カルボン酸 (3 - イミダゾール - 1 - イル - プロピル) - アミド
- 誘導体 (1 7 4) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチル) - アミド
- 誘導体 (1 7 5) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - アミド
- 誘導体 (1 7 6) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - ピペラ 50

ジン - 1 - イル - エチル) - アミド

誘導体 (177) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 [2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - エチル] - アミド

誘導体 (178) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 [2 - (4 - アセチル - ピペラジン - 1 - イル) - エチル] - アミド

誘導体 (179) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 { 2 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - エチル } - アミド

誘導体 (180) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 { 2 - [4 - (4 - ニトロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - エチル } - アミド

誘導体 (181) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 { 2 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - エチル } - アミド

10

誘導体 (182) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 [2 - (4 - ピリジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - エチル] - アミド

誘導体 (183) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 { 2 - [4 - (4 - メチルフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - エチル } - アミド

誘導体 (184) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 { 2 - [4 - (4 - クロロフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - エチル } - アミド

誘導体 (185) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 { 2 - [4 - (3 - メトキシフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - エチル } - アミド

誘導体 (186) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 { 2 - [4 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - エチル } - アミド

20

誘導体 (187) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 { 2 - [4 - (2 , 4 - ジメトキシフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - エチル } - アミド

誘導体 (188) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 { 2 - [4 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - エチル } - アミド

誘導体 (189) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 { 2 - [4 - (3 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - エチル } - アミド

誘導体 (190) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 { 2 - [4 - (3 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - エチル } - アミド

誘導体 (191) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 { 2 - [4 - (3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - ピペラジン - 1 - イル] - エチル } - アミド

30

誘導体 (192) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 [2 - (4 - ピリミジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - エチル] - アミド

誘導体 (193) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 { 2 - [4 - (2 - メトキシフェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - エチル } - アミド

誘導体 (194) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 [2 - (4 - フェニル - ピペラジン - 1 - イル) - エチル] アミド

誘導体 (195) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - フェニルアミノ - エチル) - アミド

40

誘導体 (196) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - ジフェニルアミノ - エチル) - アミド

誘導体 (197) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - ベンジルアミノ - エチル) - アミド

誘導体 (198) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 [2 - (4 - クロロ - フェニルアミノ) - エチル] - アミド

誘導体 (199) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 [2 - (4 - イソプロピル - フェニルアミノ) - エチル] - アミド

誘導体 (200) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 [2 - (4 - メトキシ - フェニルアミノ) - エチル] - アミド

50

誘導体 (201) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (3 - フェニルアミノ - プロピル) - アミド

誘導体 (202) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 [2 - (メチル - フェニル - アミノ) - エチル] - アミド

誘導体 (203) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 [3 - (メチル - フェニル - アミノ) - プロピル] - アミド

誘導体 (204) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 [2 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) - エチル] - アミド

誘導体 (205) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - オキシ - 2 - フェニル - エチル) - アミド

誘導体 (206) : 5 - チオフェン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (3 - オキシ - 3 - フェニル - プロピル) - アミド

誘導体 (207) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸フェニルカルバモイルメチル - アミド

誘導体 (208) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (ピリジン - 2 - イルカルバモイルメチル) - アミド

誘導体 (209) : 5 - チオフェン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - フェニルカルバモイル - エチル) - アミド

誘導体 (210) : 5 - チオフェン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - ベンゾイルアミノ - エチル) - アミド

誘導体 (211) : 5 - チオフェン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 [2 - (3 - フェニル - ウレイド) - エチル] - アミド

誘導体 (212) : 5 - チオフェン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 [2 - (3 - フェニル - チオウレイド) - エチル] - アミド

誘導体 (213) : {2 - [(5 - チオフェン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボニル) - アミノ] - エチル} - カルバミン酸フェニルエステル

誘導体 (214) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - フェノキシ - エチル) - アミド

誘導体 (215) : 5 - チオフェン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - フェノキシ - エチル) - アミド

誘導体 (216) : 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 [2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) - エチル] - アミド

誘導体 (217) : 5 - チオフェン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 [2 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) - エチル] - アミド

誘導体 (218) : 5 - チオフェン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - フェニルスルファニル - エチル) - アミド

誘導体 (219) : 5 - チオフェン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - ベンゼンスルホニル - エチル) - アミド

誘導体 (220) : 5 - チオフェン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸 (2 - フェニルスルファモイル - エチル) - アミド

誘導体 (221) : (4 - ピリジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - (5 - チオフェン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - イル) - メタノン

誘導体 (222) : (4 - ピリミジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - (5 - チオフェン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - イル) - メタノン

誘導体 (223) : (4 - ピロリジン - 1 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - (5 - チオフェン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - イル) - メタノン

誘導体 (224) : (5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - イル) - (4 - イミダゾール - 1 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - メタノン

誘導体 (225) : N - (5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - イル) - 3 - ピリジン - 2 - イル - アクリルアミド

10

20

30

40

50

誘導体 (2 2 6) : N - (5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - イル) - 3 - ピリジン - 3 - イル - アクリルアミド

誘導体 (2 2 7) : N - (5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - イル) - 3 - ピリジン - 4 - イル - アクリルアミド

誘導体 (2 2 8) : N - (5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - イル) - 3 - ピリジン - 2 - イル - プロピオンアミド

誘導体 (2 2 9) : N - (5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - イル) - 3 - ピリジン - 3 - イル - プロピオンアミド

誘導体 (2 3 0) : N - (5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - イル) - 3 - ピリジン - 4 - イル - プロピオンアミド

誘導体 (2 3 1) : N - (5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - イル) - 2 - ピリジン - 4 - イル - アセトアミド

誘導体 (2 3 2) : N - (5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - イル) - 3 - フェニル - プロピオンアミド

誘導体 (2 3 3) : N - (5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - イルメチル) - 2 - フェニル - アセトアミド

誘導体 (2 3 4) : N - (5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - イルメチル) - 2 - ピリジン - 4 - イル - アセトアミド

誘導体 (2 3 5) : N - (5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - イルメチル) - 3 - ピリジン - 2 - イル - アクリルアミド

誘導体 (2 3 6) : N - (5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - イルメチル) - 3 - ピリジン - 3 - イル - アクリルアミド

誘導体 (2 3 7) : N - (5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - イルメチル) - 3 - ピリジン - 4 - イル - アクリルアミド

誘導体 (2 3 8) : N - (5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - イルメチル) - 3 - ピリジン - 2 - イル - プロピオンアミド

誘導体 (2 3 9) : N - (5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - イルメチル) - 3 - ピリジン - 3 - イル - プロピオンアミド

誘導体 (2 4 0) : N - (5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - イルメチル) - 3 - ピリジン - 4 - イル - プロピオンアミド

誘導体 (2 4 1) : 1 - ベンジル - 3 - (5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - イル) 尿素

誘導体 (2 4 2) : 1 - (5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - イル) - 3 - ピリジン - 2 - イルメチル - 尿素

誘導体 (2 4 3) : 1 - (5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - イル) - 3 - ピリジン - 3 - イルメチル - 尿素

誘導体 (2 4 4) : 1 - (5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - イル) - 3 - ピリジン - 4 - イルメチル - 尿素

誘導体 (2 4 5) : 1 - (5 - フェニル - イソキサゾール 3 - イル) - 3 - ピリジン - 2 - イルメチル - 尿素

誘導体 (2 4 6) : 1 - (5 - フェニル - イソキサゾール 3 - イル) - 3 - ピリジン - 3 - イルメチル - 尿素

誘導体 (2 4 7) : 1 - (5 - フェニル - イソキサゾール 3 - イル) - 3 - ピリジン - 4 - イルメチル - 尿素

誘導体 (2 4 8) : 1 - ピリジン - 2 - イルメチル - 3 - (5 - チオフェン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - イル) - 尿素

誘導体 (2 4 9) : 1 - ピリジン - 3 - イルメチル - 3 - (5 - チオフェン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - イル) - 尿素

誘導体 (2 5 0) : 1 - ピリジン - 4 - イルメチル - 3 - (5 - チオフェン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - イル) - 尿素

10

20

30

40

50

誘導体 (251) : イミダゾール - 1 - カルボン酸 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - イルメチルエステル

誘導体 (252) : 4 - アセチル - ピペラジン - 1 - カルボン酸 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - イルメチルエステル

誘導体 (253) : 4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボン酸 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - イルメチルエステル

誘導体 (254) : ピリジン - 4 - イルメチル - カルバミン酸 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - イルメチルエステル

【0035】

一方、他の局面に関して、本発明は化学式 1 で表されるイソキサゾール誘導体の製造方法を提供する。

【0036】

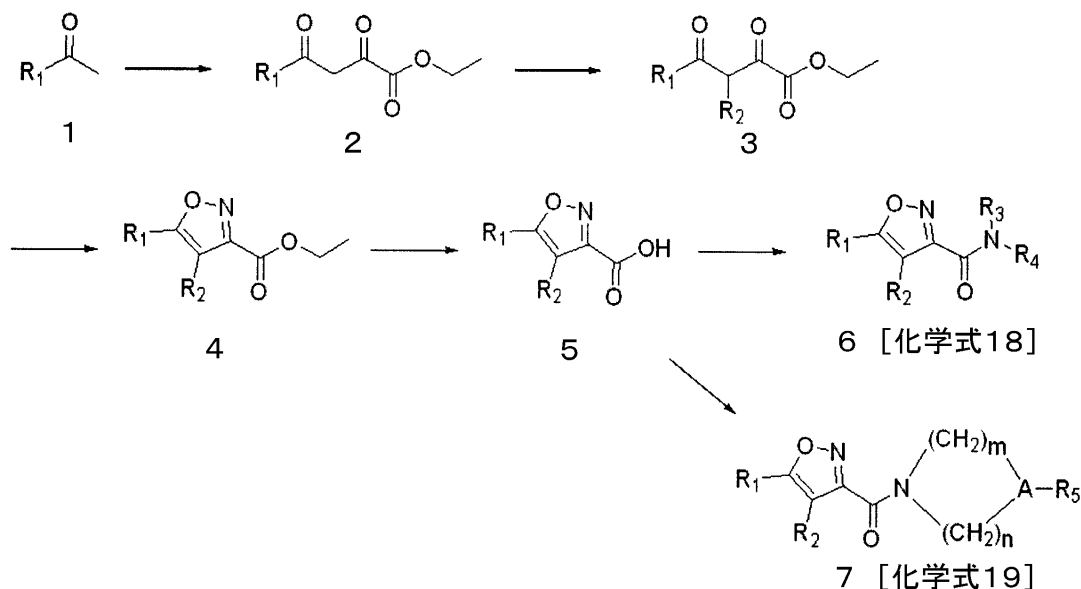
本発明の方法に基づいて、当業者であれば、既知の化合物又はそれらから容易に入手可能な化合物を用いて、化学式 1 で表されるイソキサゾール誘導体を容易に製造し得る。それゆえ、方法の以下の説明は、プロセスの順番が所望により変更され得る実例的な技術に過ぎず、そして従って、本発明を限定することを意図するものではない。

【0037】

第一に、置換基、すなわち、X が化学式 2 又は 3 で表される、化学式 1 で表されるイソキサゾール誘導体（すなわち化学式 18 又は 19 で表されるイソキサゾール誘導体）を合成するための一般的な方法は、下記反応式 1 に描かれている。

【化 6】

反応式 1



【0038】

市販の出発物質 1 を、好ましくは無水エタノール中 1 . 0 M ナトリウムエトキシドで処理し、そしてその後シュウ酸ジエチルと反応させて中間体 2 を製造する。DMF 中で、中間体 2 を水素化ナトリウムの存在下でアルキルハライドと反応させ、アルキル基を有する中間体 3 を得る。続いて、中間体 3 を無水エタノール中でヒドロキシルアミンを用いて中間体 4 を製造する。この中間体 4 を、好ましくは THF 及びメタノール中、1 N の水酸化リチウムを用いて、カルボン酸中間体 5 に変換する。最後に、中間体 5 を所望のアミンと反応させてイソキサゾール化合物 6（化学式 18 で表される）又は 7（化学式 19 で表される）を合成する。

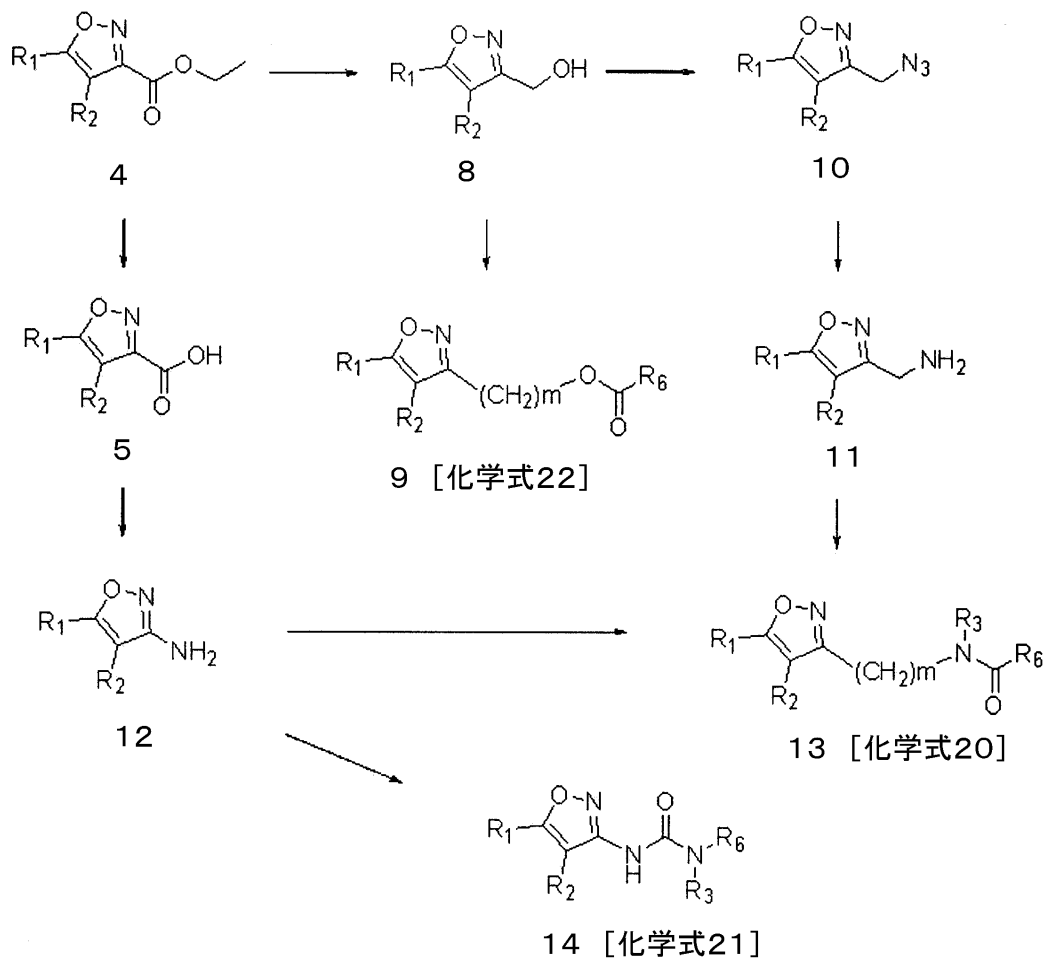
【0039】

次に、置換基、すなわち、X が化学式 4、5 又は 6 で表される、化学式 1 で表されるイソキサゾール誘導体、すなわち化学式 20、21 又は 22 で表される化合物を合成するた

めの一般的な方法は、下記反応式 2 に記載されている。

【化 7】

反応式 2



【0040】

中間体 4 及び 5 を反応式 1 に記載されているように得られる。続いて、中間体 5 と DPPA との反応によりアミン中間体 12 を得、続いて所望のカルボン酸と反応させて最終イソキサゾール化合物 13 (化学式 20 に対応) を合成する。別の反応経路において、中間体 4 をエタノール中、水素化ホウ素ナトリウムの存在下でアルコール中間体 8 に変換する。このアルコール中間体 8 は、その後メタンスルホニルクロリド及びトリエチルアミンで処理され、続くナトリウムアジドとの反応によって中間体 10 を得る。その後、中間体 10 をパラジウム触媒の存在下で水素化し、アミン中間体 11 を得、それを所望のカルボン酸と反応させて、最終イソキサゾール化合物 13 (化学式 20 に対応) を得る。

【0041】

前記中間体 12 を CDI 及び所望のアミンと反応させて、最終イソキサゾール化合物 (化学式 21 に対応する) を製造する。

【0042】

これに対し、中間体 8 はまた CDI 及び所望のアミンと反応させて最終イソキサゾール化合物 9 (化学式 22 に対応する) を製造する。

【0043】

後述する、実施例より理解されるように、化学式 1 で表される化合物は、Wnt / - カテニンシグナル伝達を活性化する能力を有する。更なる局面に従って、それ故本発明は、Wnt / - カテニンシグナル伝達を活性化可能な、化学式 1 で表されるイソキサゾール誘導体又はその医薬剤的に許容できるその塩の治療的に効果的な量と、及び医薬剤的に許容できるキャリアを含む組成物に関する。

【0044】

上記薬剤化合物の製造のために、投薬は、活性成分としての役割を果たす化学式 1 で表されるイソキサゾール誘導体を、投薬形態に応じて選択されたキャリアと適当な比率で混合することによって形成可能である。

【 0 0 4 5 】

すなわち、投薬経路によって、活性成分は経口、非経口、注射、経皮製剤に処方され得る。好ましくは、単位投薬形態が、投薬並びに投与量均一性の容易性の観点から製造される。

【 0 0 4 6 】

イソキサゾール誘導体の経口形態は、慣習的な薬剤キャリアと共に製造され得る。例えば水、グリコール、オイル、及び／又はアルコールが、例えば懸濁液、シロップ及びエリキシルなどの経口服用可能な液体におけるキャリアとして使用され得る。例えば粉末、ピル、カプセル及びタブレットのような固体経口服用形態に関しては、それらはでん粉、糖、カオリン、滑剤、バインダ、及び／又は崩壊剤などのキャリアと共に製造され得る。投薬の容易性を考慮に入れると、タブレット及びカプセルが最も便利である。タブレット及びピルは、好ましくは腸溶性のコート製剤として製造される。

【 0 0 4 7 】

通常、非経口形態は、キャリアとしての殺菌水、及び所望により、例えば分解助剤などの他の成分を含む。

【 0 0 4 8 】

注射製剤、例えば殺菌注射のための水性又は油性懸濁液などは、適当な分散剤、湿潤剤、又は懸濁剤を用いて、既知の方法によって製造され得る。使用され得る溶媒としては、水、リンガー溶液及びアイソトニック（等浸透圧）NaCl 溶液が挙げられる。殺菌定着オイルもまた、溶媒又は懸濁液媒体として使用され得る。モノ - 又はジ - グリセライドを含む非刺激性定着オイルは、この目的のために使用され得る。また、脂肪酸、例えばオレイン酸なども注射製剤に使用される。

【 0 0 4 9 】

経皮製剤のために、適当な浸透促進剤及び／又は湿潤剤が、非刺激性添加剤との組み合わせで使用され得る。皮膚を通しての活性成分の送達を促進し、又は所望の組成物を製造するのに有用である場合、それらへの特定の限定を意図することなく、如何なるものも添加剤として使用可能である。経皮吸収製剤はパッチ（貼付剤）、クリーム又は軟膏の様々な形態で投与され得る。

【 0 0 5 0 】

これに対し、本発明の活性成分の体内における迅速な除去を防止するために、それらの組成物は持続放出形態に処方され得る。この点では、例えば、インプラント、マイクロカプセル化送達システム、そして生分解性／生体適合性のポリマーがキャリアとして使用され得る。

【 0 0 5 1 】

本書において、用語“治療に効果的な量”は、治療する疾患の症状を緩和又は軽減するため、又は予防する疾患の臨床的指標又は症状の発現を阻止又は遅延するために有効である、活性成分を意味する。治療に効果的な量は、体内及び体外モデル系において、疾患に対する対応化合物の試験によって、実験的に決定され得る。

【 0 0 5 2 】

本発明の活性成分、すなわち、化学式 1 で表されるイソキサゾール誘導体が、治療目的で投与される場合、ホストに対して投与される好ましい総 1 日量は、1 回又は複数回投与であろうとなかろうと、体重 1 kg に対して 0.1 mg 乃至 10 mg のオーダーである。しかしながら、具体的な患者に対する詳細な投薬レベルは、使用する具体的な化合物、体重、性別、健康状態、食事、投薬時間、投薬方法、排出速度、薬剤組み合わせ、そして疾患の重症度に応じてさまざまであり得る。

【 0 0 5 3 】

所望により、化学式 1 で表されるイソキサゾール誘導体は、プロドラッグ形態に処方さ

10

20

30

40

50

れ得る。

【0054】

本発明によるWnt/ β -カテニンシグナル伝達を活性化するための組成物は、さらに、活性成分の活性に対してなんの抑制効果も持たないか、或いはその効果を補充する効果を有する他の添加剤を含み得、そして様々な形態で処方され得る。

【0055】

さらに別の局面に従って、本発明は、Wnt/ β -カテニン伝達を活性化して、幹細胞の分化を制御するための効果的な成分として、化学式1で表されるイソキサゾール誘導体を含む医薬剤組成物を提供し、該組成物は、Wnt/ β -カテニンシグナル伝達に関連する疾患の治療及び予防に効果的である。

10

【0056】

疾患の例としては、骨粗鬆症及び骨関節症が挙げられる。

【実施例】

【0057】

本発明のよりよい理解は、説明のために記載された下記実施例を踏まえて得られ得るが、本発明を制限すると解釈されるものではない。

【0058】

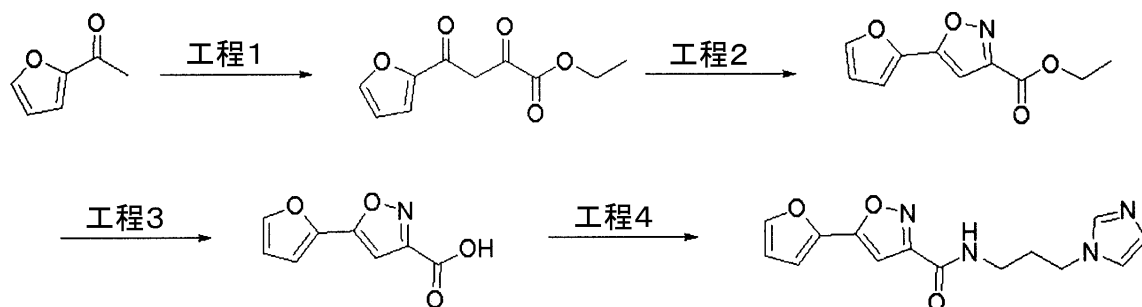
製造例1：5-フラン-2-イル-イソキサゾール3-カルボン酸(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-アミドの製造

5-フラン-2-イル-イソキサゾール3-カルボン酸(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-アミド(誘導体1)を下記反応式3に描かれる経路で製造した。この反応経路を以下のプロセス工程により詳細に記述される。

20

【化8】

反応式3



30

【0059】

1) 工程1：4-フラン-2-イル-2,4-ジオキソ-酪酸エチルエステルの製造

2-アセチルフランを、無水エタノール(200 mL)に溶解したナトリウムエトキシド(6.81 g)の溶液(5.01 mL)に0 で添加した。この溶液を0 で2時間攪拌し、その後シュウ酸ジエチルエステル(9.30 mL)をそこにゆっくりと加えた。18時間攪拌後、反応を1 NのHClを用いて終了させた。得られた溶液を減圧下でエタノールを除去するために濃縮し、続いて塩化メチレンで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、そして真空中で濃縮し、10.0 gの4-フラン-2-イル-2,4-ジオキソ-酪酸エチルエステルを得た。この濃縮物をさらなる精製をすることなく、次の工程に使用した。

40

$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200 MHz)、ppm () : 8.02 ~ 7.99 (m, 1H), 7.62 ~ 7.55 (m, 1H), 6.98 ~ 6.94 (m, 1H), 6.83 ~ 6.77 (m, 1H), 4.40 (q, 2H), 1.38 (t, 3H)。

【0060】

2) 工程2：5-フラン-2-イル-イソキサゾール3-カルボン酸エチルエステルの製造

上述に製造した10.0 gの4-フラン-2-イル-2,4-ジオキソ-酪酸エチルエステルの懸濁液とヒドロキシルアミン塩化水素を85 で2時間攪拌し、溶媒を減圧下で

50

除去した。濃縮物を塩化メチレンと蒸留水の混合物に溶解し、有機相を分離した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、シリカゲル相でろ過し、そして真空で濃縮し、8.01 gの5-フラン-2-イル-イソキサゾール3-カルボン酸エチルエステル(収率77%)の生成物を製造した。濃縮物は更なる精製をすることなく、次の工程に使用した。

$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200 MHz), ppm (): 7.90 ~ 7.86 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.77 ~ 6.73 (m, 1H), 4.45 (q, 2H), 1.41 (t, 3H)

【0061】

3) 工程3: 5-フラン-2-イル-イソキサゾール3-カルボン酸の製造

4.14 gの5-フラン-2-イル-イソキサゾール3-カルボン酸エチルエステルを130 mLのTHFと25 mLのメタノールに溶解し、1 Nの水酸化リチウム溶液80 mLをゆっくりと加えた。15時間攪拌後、THFとメタノールを減圧下で除去した。残渣を1 NのHClで酸性にして沈殿物を形成し、それを次にろ過し、蒸留水で洗浄し、そして乾燥して、白色固体として3.22 gの5-フラン-2-イル-イソキサゾール3-カルボン酸を製造した(収率: 90%)。

$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200 MHz), ppm (): 7.90 ~ 7.86 (m, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.77 ~ 6.73 (m, 1H)

【0062】

4) 工程4: 5-フラン-2-イル-イソキサゾール3-カルボン酸(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-アミド(誘導体(1))の製造

5-フラン-2-イル-イソキサゾール3-カルボン酸(7 mg)と3-イミダゾール-1-イル-プロピルアミン(0.005 mL)のDMF溶液に8 mgのHOBt、9 mgのEDC及び0.014 mLのTEAを加えた。室温で18時間攪拌後、反応溶液を真空で濃縮した。得られた濃縮物を分取HPLCで精製し、4 mgの5-フラン-2-イル-イソキサゾール3-カルボン酸(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-アミドを得た(収率: 35%)。

$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200 MHz), ppm (): 8.16 (bs, 1H), 7.86 ~ 7.84 (m, 1H), 7.65 ~ 7.61 (m, 1H), 7.19 ~ 7.12 (m, 2H), 6.97 ~ 6.89 (m, 2H), 6.78 ~ 6.71 (m, 1H), 4.18 (t, 2H), 3.48 (q, 2H), 2.24 ~ 2.07 (m, 2H)

正確な分子量(計算): 286.11

LC-MS (ESI+) m/e (M+1) + : 287

【0063】

適当な出発物質より、下記誘導体(2) ~ (224)をイソキサゾール誘導体(1)のものと類似の方法で製造し、そしてその結果を以下表1乃至表29に示す。

【0064】

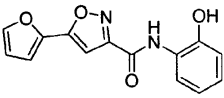
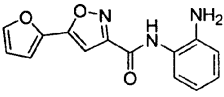
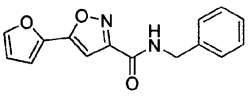
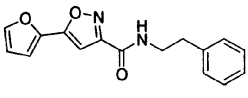
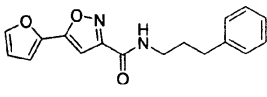
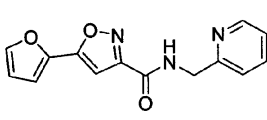
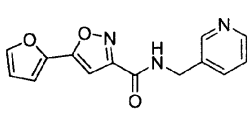
10

20

30

【表 1】

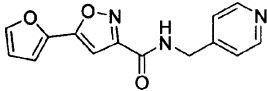
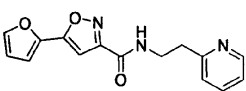
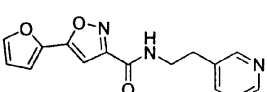
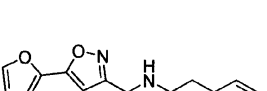
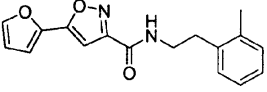
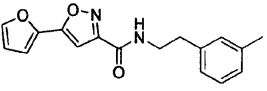
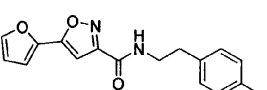
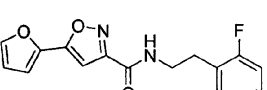
表1

化合物 番号	構造	結果
2		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz)、ppm(δ): 9.75(bs, 1H)、8.04~7.90(m, 2H)、7.33~7.21(m, 2H)、7.08~6.72(m, 5H) 正確な分子量(計算): 270.06 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) +: 271
3		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz)、ppm(δ): 8.02~7.98(m, 1H)、7.75(bs, 1H)、7.34~7.16(m, 3H)、7.06~6.96(m, 1H)、6.65~6.54(m, 1H)、4.99(s, 2H) 正確な分子量(計算): 269.08 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) +: 270
4		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz)、ppm(δ): 8.47(bs, 1H)、7.89~7.84(m, 1H)、7.47~7.24(m, 5H)、7.22~7.14(m, 1H)、6.96(s, 1H)、6.76~6.71(m, 1H)、4.64(d, 2H) 正確な分子量(計算): 268.08 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) +: 269
5		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz)、ppm(δ): 7.98(bs, 1H)、7.89~7.85(m, 1H)、7.39~7.13(m, 6H)、6.92(s, 1H)、6.77~6.71(m, 1H)、3.69(q, 2H)、2.99(t, 2H) 正確な分子量(計算): 282.10 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) +: 283
6		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz)、ppm(δ): 8.15~7.83(m, 2H)、7.35~7.10(m, 6H)、6.92(s, 1H)、6.77~6.70(m, 1H)、3.49(q, 2H)、2.78(t, 2H)、2.10~1.90(m, 2H) 正確な分子量(計算): 296.12 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) +: 297
7		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz)、ppm(δ): 8.62~8.52(m, 2H)、7.90~7.75(m, 2H)、7.49~7.42(m, 1H)、7.36~7.26(m, 1H)、7.21~7.17(m, 1H)、6.98(s, 1H)、6.78~6.72(m, 1H)、4.75(d, 2H) 正確な分子量(計算): 269.08 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) +: 270
8		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz)、ppm(δ): 8.69~8.48(m, 3H)、7.89~7.80(m, 2H)、7.41~7.32(m, 1H)、7.19~7.15(m, 1H)、6.96(s, 1H)、6.76~6.71(m, 1H)、4.68(d, 2H) 正確な分子量(計算): 269.08 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) +: 270

【 0 0 6 5 】

【表 2】

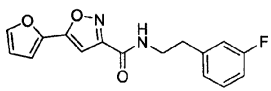
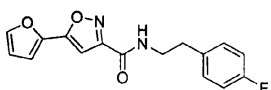
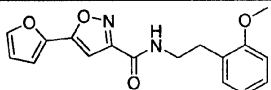
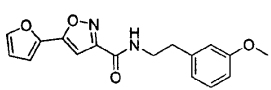
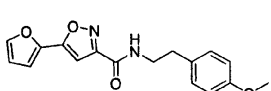
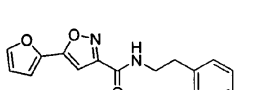
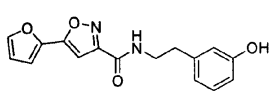
表2

9		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.67(bs, 1H), 8.59~8.52(m, 2H), 7.90~7.86(m, 1H), 7.41~7.35(m, 2H), 7.20~7.15(m, 1H), 6.98(s, 1H), 6.75~6.70(m, 1H), 4.69(d, 2H) 正確な分子量(計算): 269.08 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 270
10		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.78~8.06(m, 2H), 8.00~7.53(m, 2H), 7.50~6.60(m, 5H), 3.83(q, 2H), 3.14(t, 2H) 正確な分子量(計算): 283.10 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 284
11		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.56~8.42(m, 2H), 8.09(bs, 1H), 7.88~7.84(m, 1H), 7.75~7.67(m, 1H), 7.35~7.26(m, 1H), 7.18~7.13(m, 1H), 6.91(s, 1H), 6.76~6.71(m, 1H), 3.73(q, 2H), 3.02(t, 2H) 正確な分子量(計算): 283.10 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 284
12		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.53~8.48(m, 2H), 8.05(bs, 1H), 7.88~7.83(m, 1H), 7.33~7.25(m, 2H), 7.17~7.14(m, 1H), 6.91(s, 1H), 6.75~6.70(m, 1H), 3.75(q, 2H), 3.02(t, 2H) 正確な分子量(計算): 283.10 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 284
13		正確な分子量(計算): 296.12 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 297
14		正確な分子量(計算): 296.12 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 297
15		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.01~7.90(m, 1H), 7.88~7.85(m, 1H), 7.22~7.10(m, 5H), 6.92(s, 1H), 6.75~6.72(m, 1H), 3.65(q, 2H), 2.93(t, 2H), 2.31(s, 3H) 正確な分子量(計算): 296.12 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 297
16		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.05(bs, 1H), 7.87~7.84(m, 1H), 7.43~7.23(m, 2H), 7.19~7.06(m, 3H), 6.74(s, 1H), 6.75~6.71(m, 1H), 3.71(q, 2H), 3.04(t, 2H) 正確な分子量(計算): 300.09 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 301

【 0 0 6 6 】

【表 3】

表3

17		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 7.99(bs, 1H), 7.89~7.84(m, 1H), 7.43~7.30(m, 1H), 7.19~6.95(m, 4H), 6.91(s, 1H), 6.77~6.70(m, 1H), 3.71(q, 2H), 3.04(t, 2H) 正確な分子量(計算): 300.09 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 301
18		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 7.98(bs, 1H), 7.87~7.84(m, 1H), 7.41~7.28(m, 2H), 7.18~7.02(m, 3H), 6.91(s, 1H), 6.75~6.70(m, 1H), 3.68(q, 2H), 2.98(t, 2H) 正確な分子量(計算): 300.09 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 301
19		正確な分子量(計算): 312.11 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 313
20		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.01~7.80(m, 2H), 7.29~7.14(m, 2H), 6.92~6.71(m, 5H), 3.80(s, 3H), 3.69(q, 2H), 2.96(t, 2H) 正確な分子量(計算): 312.11 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 313
21		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 7.96~7.82(m, 2H), 7.26~7.14(m, 3H), 6.94~6.85(m, 3H), 6.75~6.71(m, 1H), 3.79(s, 3H), 3.64(q, 2H), 2.91(t, 2H) 正確な分子量(計算): 312.11 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 313
22		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.04~7.78(m, 2H), 7.18~7.08(m, 3H), 6.91(s, 1H), 6.84~6.72(m, 3H), 3.62(q, 2H), 2.87(t, 2H) 正確な分子量(計算): 298.10 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 299
23		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.26(bs, 1H), 7.97(bs, 1H), 7.89~7.85(m, 1H), 7.21~7.11(m, 2H), 6.92(s, 1H), 6.82~6.65(m, 4H), 3.72~3.60(m, 2H), 2.94(t, J=4.80, 2H) 正確な分子量(計算): 298.30 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 299

10

20

30

40

【 0 0 6 7 】

【表 4】

表4

24		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz)、ppm(δ): 8.02(bs, 1H)、7.88~7.85(m, 1H)、7.36~7.26(m, 4H)、7.18~7.14(m, 1H)、6.91(s, 1H)、6.78~6.72(m, 1H)、3.68(q, 2H)、2.99(t, 2H) 正確な分子量(計算): 316.06 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 317
25		正確な分子量(計算): 360.01 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 361
26		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz)、ppm(δ): 7.88~7.84(m, 2H)、7.17~7.13(m, 1H)、7.03~6.96(m, 2H)、6.91(s, 1H)、6.76~6.71(m, 1H)、6.67~6.60(m, 1H)、3.59(q, 2H)、2.80(t, 2H) 正確な分子量(計算): 297.11 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 298
27		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz)、ppm(δ): 8.26~8.19(m, 1H)、8.08(bs, 1H)、7.88~7.84(m, 1H)、7.66~7.57(m, 2H)、7.18~7.14(m, 1H)、6.90(s, 1H)、6.76~6.72(m, 1H)、3.78(q, 2H)、3.17(t, 2H) 正確な分子量(計算): 327.09 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 328
28		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz)、ppm(δ): 8.01~7.87(m, 4H)、7.18~7.14(m, 1H)、6.92(s, 1H)、6.81~6.58(m, 4H)、3.63(q, 2H)、2.82(t, 2H) 正確な分子量(計算): 314.09 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 315
29		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz)、ppm(δ): 8.01~7.82(m, 2H)、7.18~7.14(m, 1H)、6.92(s, 1H)、6.86~6.71(m, 4H)、5.98(s, 2H)、3.65(q, 2H)、2.90(t, 2H) 正確な分子量(計算): 326.09 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 327:
30		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz)、ppm(δ): 7.99~7.80(m, 2H)、7.18~7.14(m, 1H)、6.94~6.78(m, 4H)、6.74~6.71(m, 1H)、3.82(s, 3H)、3.79(s, 3H)、3.66(q, 2H)、2.91(t, 2H) 正確な分子量(計算): 342.12 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 343
31		正確な分子量(計算): 340.11 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 341

【 0 0 6 8 】

【表 5】

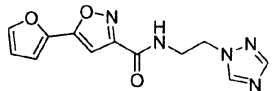
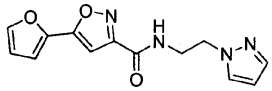
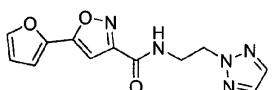
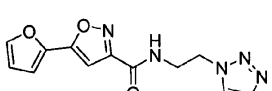
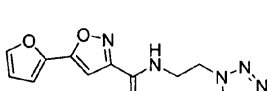
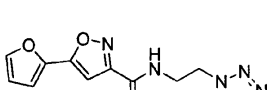
表5

32		正確な分子量(計算):326.09 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ : 327
33		¹ H-NMR(アセトン-d ₆ , 200MHz)、ppm(δ):8.20(bs, 1H)、7.91~7.84(m, 1H)、7.63~7.54(m, 1H)、7.22~7.12(m, 2H)、6.98~6.88(m, 2H)、6.78~6.70(m, 1H)、4.34(t, 2H)、3.82(q, 2H) 正確な分子量(計算):272.09 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ : 273
34		¹ H-NMR(アセトン-d ₆ , 200MHz)、ppm(δ):8.06(bs, 1H)、7.88~7.83(m, 1H)、7.62~7.55(m, 1H)、7.18~7.07(m, 2H)、6.80~6.89(m, 1H)、6.92(s, 1H)、6.77~6.70(m, 1H)、4.16(t, 2H)、3.46(q, 2H)、2.11~1.82(m, 2H)、1.79~1.58(m, 2H) 正確な分子量(計算):300.12 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ : 301
35		¹ H-NMR(アセトン-d ₆ , 200MHz)、ppm(δ):8.25(bs, 1H)、7.88~7.85(m, 1H)、7.18~7.16(m, 1H)、7.02~6.97(m, 1H)、6.93(s, 1H)、6.76~6.71(m, 2H)、4.21(t, 2H)、3.77(q, 2H)、2.34(s, 3H) 正確な分子量(計算):286.11 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ : 287
36		¹ H-NMR(アセトン-d ₆ , 200MHz)、ppm(δ):8.22(bs, 1H)、7.89~7.84(m, 1H)、7.45~7.38(m, 1H)、7.19~7.13(m, 1H)、6.93(s, 1H)、6.76~6.71(m, 1H)、6.65~6.61(m, 1H)、4.24(t, 2H)、3.74(q, 2H)、2.25(s, 3H) 正確な分子量(計算):286.11 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ : 287
37		¹ H-NMR(アセトン-d ₆ , 200MHz)、ppm(δ):8.22(bs, 1H)、7.89~7.84(m, 1H)、7.45~7.38(m, 1H)、7.19~7.13(m, 1H)、6.93(s, 1H)、6.86~6.82(m, 1H)、6.76~6.71(m, 1H)、4.24(t, 2H)、3.74(q, 2H)、2.10(s, 3H) 正確な分子量(計算):286.11 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ : 287

【 0 0 6 9 】

【表 6】

表6

38		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz)、ppm(δ): 8.40(s, 1H)、8.20(bs, 1H)、7.91~7.83(m, 2H)、7.18~7.16(m, 1H)、6.92(s, 1H)、6.76~6.71(m, 1H)、4.54(t, 2H)、3.90(q, 2H) 正確な分子量(計算): 273.09 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 274
39		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz)、ppm(δ): 8.14(bs, 1H)、7.89~7.85(m, 1H)、7.71~7.66(m, 1H)、7.49~7.44(m, 1H)、7.19~7.14(m, 1H)、6.93(s, 1H)、6.76~6.72(m, 1H)、6.28~6.22(m, 1H)、4.45(t, $J=5.80$, 2H)、3.92~3.81(m, 2H) 正確な分子量(計算): 272.26 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 273
40		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz)、ppm(δ): 8.13(bs, 1H)、7.89~7.84(m, 1H)、7.71(s, 2H)、7.19~7.14(m, 1H)、6.92(s, 1H)、6.76~6.72(m, 1H)、4.74(t, $J=5.80$, 2H)、4.01~3.90(m, 2H) 正確な分子量(計算): 273.25 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 274
41		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz)、ppm(δ): 8.20(bs, 1H)、8.03(s, 1H)、7.89~7.84(m, 1H)、7.67(s, 1H)、7.19~7.14(m, 1H)、6.92(s, 1H)、6.76~6.72(m, 1H)、4.74(t, $J=5.80$, 2H)、4.01~3.91(m, 2H) 正確な分子量(計算): 273.25 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 274
42		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz)、ppm(δ): 8.74(s, 1H)、8.24(bs, 1H)、7.89~7.85(m, 1H)、7.19~7.14(m, 1H)、6.91(s, 1H)、6.76~6.72(m, 1H)、5.02(t, $J=5.80$, 2H)、4.25~3.99(m, 2H) 正確な分子量(計算): 274.24 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 275
43		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz)、ppm(δ): 9.41(s, 1H)、9.04(t, $J=5.40$, 1H)、8.01~7.94(m, 1H)、7.38~7.23(m, 1H)、7.03(s, 1H)、6.78~6.72(m, 1H)、4.66(t, $J=5.40$, 2H)、3.72(q, $J=5.40$, 2H) 正確な分子量(計算): 274.24 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 275

10

20

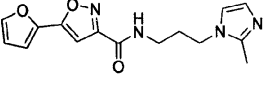
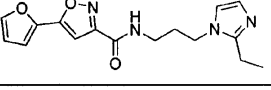
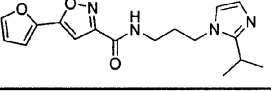
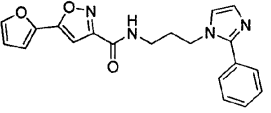
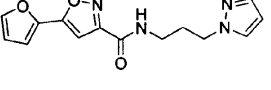
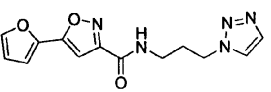
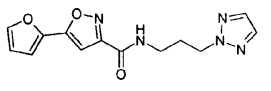
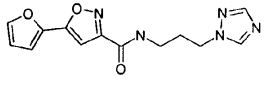
30

40

【 0 0 7 0 】

【表 7】

表7

44		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz), ppm (δ): 8.15 (bs, 1H), 7.89~7.80 (m, 1H), 7.19~7.14 (m, 1H), 7.10~7.04 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.79~6.71 (m, 2H), 4.06 (t, $J=6.00$, 2H), 3.57~3.43 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.19~2.07 (m, 2H) 正確な分子量(計算): 300.32 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 301
45		正確な分子量(計算): 314.14 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 315
46		正確な分子量(計算): 328.15 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 329
47		正確な分子量(計算): 362.14 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 363
48		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz), ppm (δ): 8.08 (bs, 1H), 7.89~7.84 (m, 1H), 7.74~7.67 (m, 1H), 7.47~7.42 (m, 1H), 7.19~7.14 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.76~6.71 (m, 1H), 6.26~6.22 (m, 1H), 4.30 (t, $J=7.00$, 2H), 3.52~3.40 (m, 2H), 2.27~2.11 (m, 2H) 正確な分子量(計算): 286.29 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 287
49		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz), ppm (δ): 8.92 (bs, 1H), 8.16~8.12 (m, 1H), 7.98~7.94 (m, 1H), 7.71~7.67 (m, 1H), 7.25~7.20 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.79~6.71 (m, 1H), 4.41 (t, $J=6.00$, 2H), 3.27~3.21 (m, 2H), 2.10~2.02 (m, 2H) 正確な分子量(計算): 287.28 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 288
50		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz), ppm (δ): 9.00~8.95 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.74 (m, 1H), 4.47 (t, 2H), 3.29~3.25 (m, 2H), 2.20~2.05 (m, 2H) 正確な分子量(計算): 287.10 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 288
51		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz), ppm (δ): 9.00~8.95 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.97 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.75 (m, 1H), 4.23 (t, 2H), 3.30~3.20 (m, 2H), 2.10~2.04 (m, 2H) 正確な分子量(計算): 287.10 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 288

10

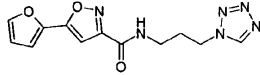
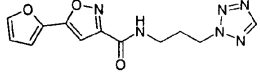
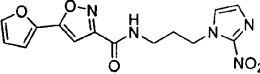
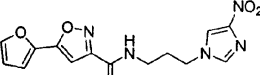
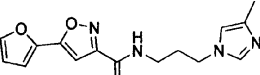
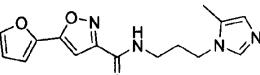
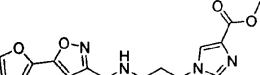
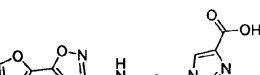
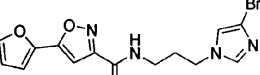
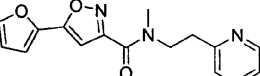
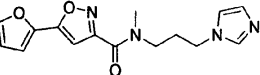
20

30

40

【表 8】

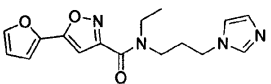
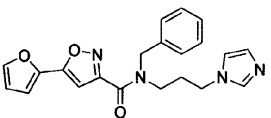
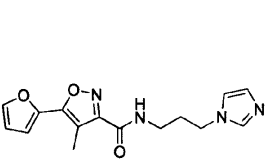
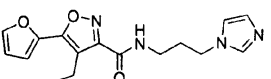
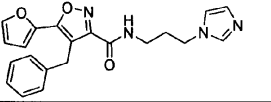
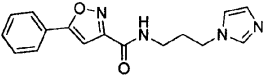
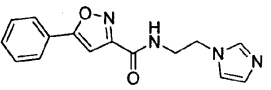
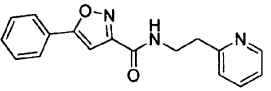
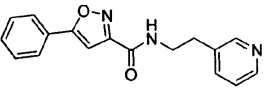
表8

52		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 9.39(s, 1H), 9.00~8.95(m, 1H), 7.97(s, 1H), 7.23(m, 1H), 7.05(s, 1H), 6.74(m, 1H), 4.50(t, 2H), 3.29~3.25(m, 2H), 2.15~2.08(m, 2H) 正確な分子量(計算): 288.10 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ : 289
53		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.96(m, 2H), 7.97(s, 1H), 7.24(s, 1H), 7.06(s, 1H), 6.80~6.70(m, 1H), 4.80~4.64(m, 2H), 3.29~3.25(m, 2H), 2.22~2.05(m, 2H) 正確な分子量(計算): 288.10 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ : 289
54		正確な分子量(計算): 331.09 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ : 332
55		正確な分子量(計算): 331.09 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ : 332
56		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.18(bs, 1H), 7.89~7.84(m, 1H), 7.19~7.14(m, 1H), 7.09~7.04(m, 1H), 6.94(s, 1H), 6.79~6.71(m, 2H), 4.06(t, J=7.40, 2H), 3.57~3.43(m, 2H), 2.32(s, 3H), 2.21~2.07(m, 2H); 正確な分子量(計算): 300.32 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ : 301
57		正確な分子量(計算): 300.12 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ : 301
58		正確な分子量(計算): 344.11 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ : 345
59		正確な分子量(計算): 330.10 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ : 331
60		正確な分子量(計算): 364.02 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ : 365
61		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.58~8.43(m, 1H), 7.88~7.84(m, 1H), 7.78~7.63(m, 1H), 7.39~7.12(m, 3H), 6.82~6.58(m, 2H), 4.06~3.90(m, 2H), 3.21~3.05(m, 5H) 正確な分子量(計算): 297.11 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ : 298
62		正確な分子量(計算): 300.12 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ : 301

【 0 0 7 2 】

【表 9】

表9

63		正確な分子量(計算):314. 14 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ : 315
64		正確な分子量(計算):376. 15 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ : 377
65		¹ H-NMR(アセトン-d ₆ , 200MHz)、ppm(δ):8. 06(bs, 1H)、7. 88 ~7. 85(m, 1H)、7. 64~7. 60(m, 1H)、7. 19~7. 17(m, 1H)、 7. 06~7. 02(m, 1H)、6. 95(s, 1H)、6. 75~6. 69(m, 1H)、4. 1 8(t, 2H)、3. 47(q, 2H)、2. 45(s, 3H)、2. 24~2. 01(m, 2H) 正確な分子量(計算):300. 12 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ : 301
66		正確な分子量(計算):314. 14 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ : 315
67		正確な分子量(計算):376. 15 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ : 377
68		¹ H-NMR(アセトン-d ₆ , 200MHz)、ppm(δ):8. 17(bs, 1H)、8. 01 ~7. 92(m, 2H)、7. 69~7. 53(m, 4H)、7. 24~7. 17(m, 2H)、 7. 01~6. 73(m, 1H)、4. 19(t, 2H)、3. 47(q, 2H)、2. 24~2. 06 (m, 2H) 正確な分子量(計算):296. 13 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ : 297
69		NMR(アセトン-d ₆ , 200MHz)、ppm(δ):8. 15(bs, 1H)、7. 99~ 7. 91(m, 2H)、7. 62~7. 50(m, 4H)、7. 19~7. 12(m, 2H)、6. 9 3~6. 86(m, 1H)、4. 34(t, J=5. 80, 2H)、3. 87~3. 77(m, 2 H) 正確な分子量(計算):282. 30 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ : 283
70		正確な分子量(計算):293. 12 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ : 294
71		¹ H-NMR(アセトン-d ₆ , 200MHz)、ppm(δ):8. 57~8. 44(m, 2H) 、8. 14~7. 88(m, 3H)、7. 76~7. 52(m, 4H)、7. 36~7. 27(m, 2H)、7. 17(s, 1H)、3. 73(q, 2H)、3. 02(t, 2H) 正確な分子量(計算):293. 12 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ : 294

10

20

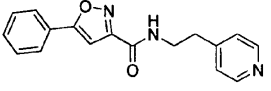
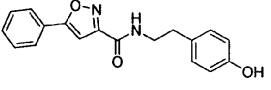
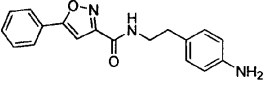
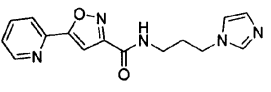
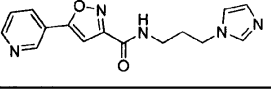
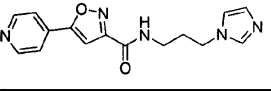
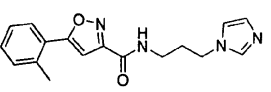
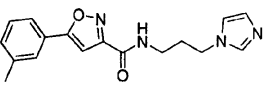
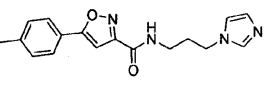
30

40

【 0 0 7 3 】

【表 10】

表10

72		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz)、ppm(δ): 8.58~8.43(m, 2H)、8.19~7.84(m, 3H)、7.64~7.49(m, 3H)、7.37~7.15(m, 2H)、7.17(s, 1H)、3.76(q, 2H)、3.01(t, 2H) 正確な分子量(計算): 293.12 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 294
73		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz)、ppm(δ): 8.21(bs, 1H)、8.10~7.88(m, 3H)、7.63~7.51(m, 3H)、7.19~7.08(m, 3H)、6.86~6.77(m, 2H)、3.63(q, 2H)、2.92(t, 2H) 正確な分子量(計算): 308.12 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 309
74		正確な分子量(計算): 307.13 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 308
75		正確な分子量(計算): 297.12 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 398
76		正確な分子量(計算): 297.12 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 398
77		正確な分子量(計算): 297.12 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 298
78		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz)、ppm(δ): 8.12(bs, 1H)、7.83~7.76(m, 1H)、7.66~7.62(m, 1H)、7.48~7.36(m, 3H)、7.22~7.18(m, 1H)、7.01~6.93(m, 2H)、4.19(t, 2H)、3.50(q, 2H)、2.56(s, 3H)、2.25~2.13(m, 2H) 正確な分子量(計算): 310.14 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 311
79		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz)、ppm(δ): 8.15(bs, 1H)、7.82~7.62(m, 3H)、7.52~7.34(m, 2H)、7.23~7.15(m, 2H)、6.98~6.74(m, 1H)、4.19(t, 2H)、3.49(q, 2H)、2.45(s, 3H)、2.43~2.05(m, 2H) 正確な分子量(計算): 310.14 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 311
80		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz)、ppm(δ): 8.10(bs, 1H)、7.88~7.81(m, 2H)、7.66~7.62(m, 1H)、7.45~7.36(m, 2H)、7.22~7.17(m, 1H)、7.11(s, 1H)、6.95~6.40(m, 1H)、4.18(t, 2H)、3.48(q, 2H)、2.43(s, 3H)、2.25~2.03(m, 2H) 正確な分子量(計算): 310.14 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 311

10

20

30

40

【表 1 1】

表11

81		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.25~7.96(m, 2H)、7.72~7.35(m, 4H)、7.26~6.91(m, 3H)、4.20(t, 2H)、3.50(q, 2H)、2.24~2.07(m, 2H) 正確な分子量(計算): 314.12 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 315
82		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.26~7.06(m, 1H)、7.9~7.54(m, 4H)、7.44~7.12(m, 3H)、 $^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 7.06~6.76(m, 1H)、4.20(t, 2H)、3.50(q, 2H)、2.24~2.07(m, 2H) 正確な分子量(計算): 314.12 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 31
83		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.21~7.95(m, 2H)、7.67~7.58(m, 1H)、7.44~7.28(m, 2H)、7.24~7.12(m, 1H)、6.94(s, 1H)、4.17(t, 2H)、3.48(q, 2H)、2.23~2.06(m, 2H) 正確な分子量(計算): 314.12 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 315
84		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.97~8.92(m, 1H)、8.51(s, 1H)、8.02~7.95(m, 3H)、7.43~7.34(m, 3H)、4.21(t, 2H)、3.29~3.22(m, 2H)、2.02(m, 2H) 正確な分子量(計算): 315.11 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 316
85		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.26(bs, 1H)、8.07~7.96(m, 1H)、7.72~7.35(m, 4H)、7.19~7.04(m, 2H)、6.92(s, 1H)、4.35(t, $J=6.00$, 2H)、3.88~3.76(m, 2H) 正確な分子量(計算): 300.29 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 301
86		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.15(bs, 1H)、8.09~7.96(m, 2H)、7.57(s, 1H)、7.44~7.30(m, 2H)、7.19~7.08(m, 2H)、6.92(s, 1H)、4.34(t, $J=5.80$, 2H)、3.88~3.75(m, 2H) 正確な分子量(計算): 300.29 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 301
87		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.95(m, 1H)、7.99(m, 2H)、7.70(s, 1H)、7.44~7.34(m, 4H)、6.22(m, 1H)、4.31(t, 2H)、3.65(m, 2H) 正確な分子量(計算): 300.10 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 301

10

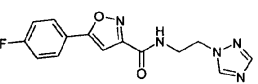
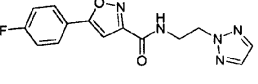
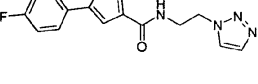
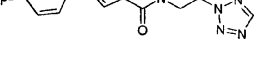
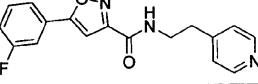
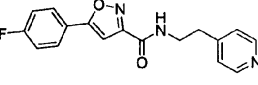
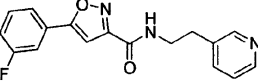
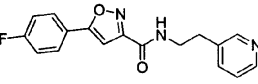
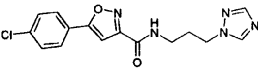
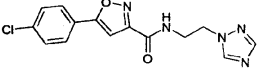
20

30

40

【表 12】

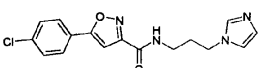
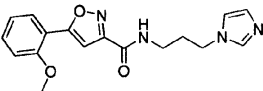
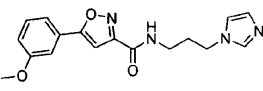
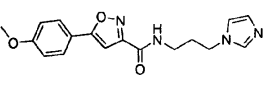
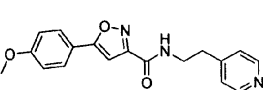
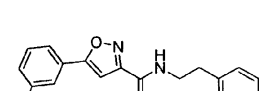
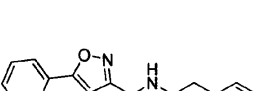
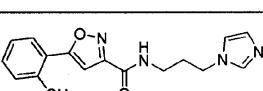
表12

88		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.43(m, 1H), 8.20 (br, 1H), 8.06~7.99(m, 2H), 7.91(m, 1H), 7.41~7.33(2 H, m), 7.17(m, 1H), 4.55(m, 2H), 3.93(m, 2H) 正確な分子量(計算): 301.10 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 302
89		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.95(br, 1H), 8.05 ~7.95(m, 2H), 7.78(s, 2H), 7.50~7.34(m, 3H), 4.61(t, 2 H), 3.78~3.62(m, 2H) 正確な分子量(計算): 301.10 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 302
90		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.95(m, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.00~7.96(m, 2H), 7.71(s, 1H), 7.45~7.34(m, 3 H), 4.59(t, 2H), 3.78~3.62(m, 2H) Exact Mass (calc.): 301.10 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 302
91		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.96(m, 2H), 8.02 ~7.94(m, 2H), 7.45~7.33 (m, 3H), 4.90(t, 2H), 3.85~3.73(m, 2H) 正確な分子量(計算): 302.09 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 303
92		正確な分子量(計算): 311.11 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 312
93		正確な分子量(計算): 311.11 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 312
94		正確な分子量(計算): 311.11 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 312
95		正確な分子量(計算): 311.11 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 312
96		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.90(m, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.95~7.91(m, 3H), 7.62~7.58(m, 2H), 7.39(s, 1 H), 4.20 (t, 2H), 3.29~3.25(m, 2H), 2.05~1.98(m, 2H) Exact Mass (calc.): 331.08 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 332
97		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.95~8.84(m, 1H) 、8.46(s, 1H)、7.95~7.91 (m, 3H)、7.62~7.58(m, 2H)、7.36(s, 1H)、4.36(m, 2H)、3.66(m, 2H) 正確な分子量(計算): 317.07 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 318

【0076】

【表 13】

表13

98		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz), ppm(δ): 9.00(t, 1H), 7.97(m, 2H), 7.66(m, 2H), 7.44(s, 1H), 7.22(s, 1H), 6.90(s, 1H) 4.03(t, 2H), 3.31(q, 2H), 2.00(q, 2H) 正確な分子量(計算): 330.09 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 331
99		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.27~7.81(m, 2H), 7.77~7.42(m, 2H), 7.40~6.82(m, 5H), 4.11(t, 2H), 4.05(s, 3H), 3.48(q, 2H), 2.23~2.02(m, 2H) 正確な分子量(計算): 326.14 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 327
100		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.23(bs, 1H), 7.79~6.89(m, 8H), 4.24(t, 2H), 3.91(s, 3H), 3.47(q, 2H), 2.39~2.12(m, 2H) 正確な分子量(計算): 326.14 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 327
101		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.32~7.42(m, 4H), 7.38~6.90(m, 5H), 4.19(t, 2H), 3.96(s, 3H), 3.46(q, 2H), 2.39~2.02(m, 2H) 正確な分子量(計算): 326.14 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 327
102		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.52~8.44(m, 2H), 7.89~7.79(m, 2H), 7.39~7.33(m, 2H), 7.15~7.05(m, 3H), 6.99(s, 1H), 3.88(s, 3H), 3.76~3.67(m, 2H), 3.02(t, J=7.40, 2H) 正確な分子量(計算): 323.35 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 324
103		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl ₃ , 200MHz), ppm(δ): 8.59~8.53(m, 2H), 7.47~7.17(m, 6H), 7.08~6.99(m, 1H), 6.97(s, 1H), 3.89(s, 3H), 3.83~3.71(m, 2H), 2.98(t, J=6.80, 2H) 正確な分子量(計算): 323.35 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 324
104		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl ₃ , 200MHz), ppm(δ): 8.56(d, J=5.80, 2H), 7.95(d, J=7.40, 1H), 7.46~7.40(m, 1H), 7.29~6.95(m, 6H), 3.98(s, 3H), 3.83~3.71(m, 2H), 2.98(t, J=6.80, 2H) 正確な分子量(計算): 323.35 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 324
105		正確な分子量(計算): 312.12 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 313

10

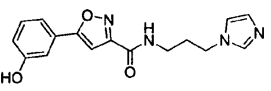
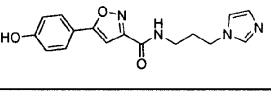
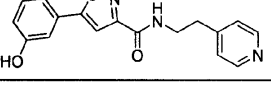
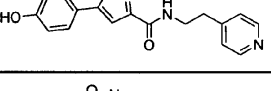
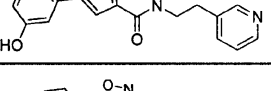
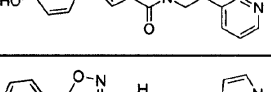
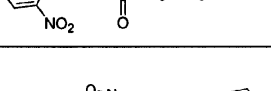
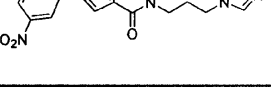
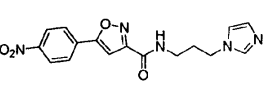
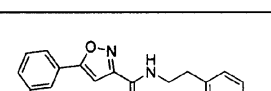
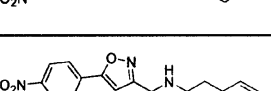
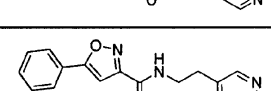
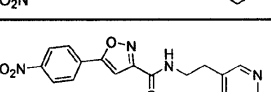
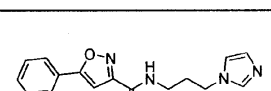
20

30

40

【表 14】

表14

106		正確な分子量(計算):312. 12 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ : 313
107		正確な分子量(計算):312. 12 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ : 313
108		正確な分子量(計算):309. 11 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ : 310
109		正確な分子量(計算):309. 11 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ : 310
110		正確な分子量(計算):309. 11 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ : 310
111		正確な分子量(計算):309. 11 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ : 310
112		正確な分子量(計算):341. 11 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ : 342
113		¹ H-NMR(アセトン-d ₆ , 200MHz), ppm(δ):8. 19~8. 96(m, 2H)、7. 85~7. 54(m, 5H)、7. 19(s, 1H)、6. 96~6. 88(m, 1H)、4. 21(t, 2H)、3. 42(q, 2H)、2. 21~2. 06(m, 2H) 正確な分子量(計算):341. 11 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ :342
114		¹ H-NMR(アセトン-d ₆ , 200MHz), ppm(δ):8. 50~8. 05(m, 5H)、7. 66~7. 45(m, 2H)、7. 21~7. 17(m, 1H)、6. 94(s, 1H)、4. 19(t, 2H)、3. 49(q, 2H)、2. 22~2. 00(m, 2H) 正確な分子量(計算):341. 11 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ :342
115		正確な分子量(計算):338. 10 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ : 339
116		正確な分子量(計算):338. 10 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ : 339
117		正確な分子量(計算):338. 10 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ : 339
118		正確な分子量(計算):338. 10 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ : 339
119		¹ H-NMR(アセトン-d ₆ , 200MHz), ppm(δ):7. 76~7. 65(m, 1H)、7. 55~6. 95(m, 6H)、6. 78~6. 56(m, 2H)、4. 15(t, 2H)、3. 23(q, 2H)、2. 35~2. 20(m, 2H) 正確な分子量(計算):311. 14 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ :312

【 0 0 7 8 】

10

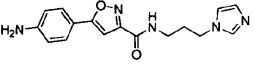
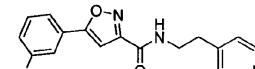
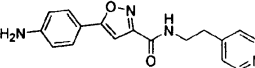
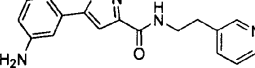
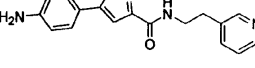
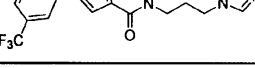
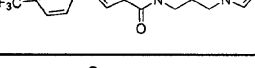
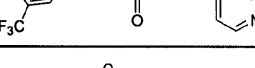
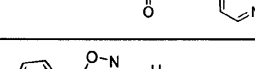
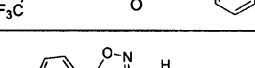
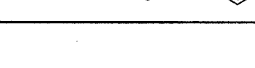
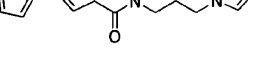

20

30

40

【表 15】

表15

120		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 7.64~7.56(m, 1H), 7.35~7.26(m, 1H), 7.18~7.02(m, 3H), 6.92(s, 1H), 6.74~6.56(m, 3H), 4.09(t, 2H), 3.21(q, 2H), 2.22~1.99(m, 2H) 正確な分子量(計算): 311.14 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 312
121		正確な分子量(計算): 308.13 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 309
122		正確な分子量(計算): 308.13 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 309
123		正確な分子量(計算): 308.13 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 309
124		正確な分子量(計算): 308.13 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 309
125		正確な分子量(計算): 364.11 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 365
126		正確な分子量(計算): 364.11 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 365
127		正確な分子量(計算): 361.10 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 362
128		正確な分子量(計算): 361.10 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 362
129		正確な分子量(計算): 361.10 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 362
130		正確な分子量(計算): 361.10 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 362
131		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.13(bs, 1H), 7.84~7.66(m, 2H), 7.66~7.61(m, 1H), 7.32~7.26(m, 1H), 7.21~7.18(m, 1H), 7.03(s, 1H), 6.77~6.72(m, 1H), 4.18(t, 2H), 3.48(q, 2H), 2.24~2.06(m, 2H) 正確な分子量(計算): 302.08 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 303
132		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.91(m, 1H), 8.52(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.83(m, 1H), 7.79(m, 1H), 7.29~7.25(m, 1H), 7.19(s, 1H), 4.23(t, 2H), 3.29~3.23(m, 2H), 2.07~2.00(m, 2H) Exact Mass (calc.): 303.08 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 304

10

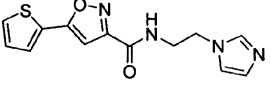
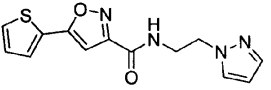
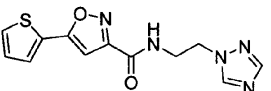
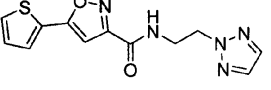
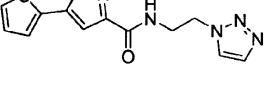
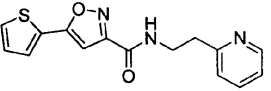
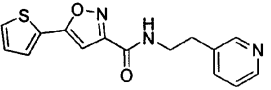
20

30

40

【表 16】

表16

133		¹ H-NMR(アセトン-d ₆ , 200MHz)、ppm(δ): 8.15(bs, 1H)、7.86~7.76(m, 2H)、7.57(s, 1H)、7.32~7.25(m, 1H)、7.16~7.12(m, 1H)、7.01(s, 1H)、6.93~6.89(m, 1H)、4.33(t, J=5.80, 2H)、3.88~3.76(m, 2H) 正確な分子量(計算): 288.33 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ : 289
134		¹ H-NMR(アセトン-d ₆ , 200MHz)、ppm(δ): 8.10(bs, 1H)、7.86~7.76(m, 2H)、7.72~7.66(m, 1H)、7.49~7.46(m, 1H)、7.33~7.26(m, 1H)、7.02(s, 1H)、6.27~6.23(m, 1H)、4.44(t, J=5.80, 2H)、3.92~3.81(m, 2H) 正確な分子量(計算): 288.33 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ : 289
135		¹ H-NMR(アセトン-d ₆ , 200MHz)、ppm(δ): 8.40(s, 1H)、8.18(bs, 1H)、7.90(s, 1H)、7.84~7.76(m, 2H)、7.32~7.26(m, 1H)、7.01(s, 1H)、4.54(t, J=5.40, 2H)、3.96~3.83(m, 2H) 正確な分子量(計算): 289.32 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ : 290
136		¹ H-NMR(アセトン-d ₆ , 200MHz)、ppm(δ): 8.10(bs, 1H)、7.85~7.76(m, 2H)、7.71(s, 2H)、7.32~7.26(m, 1H)、7.02(s, 1H)、4.74(t, J=5.80, 2H)、4.04~3.90(m, 2H) 正確な分子量(計算): 289.32 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ : 290
137		¹ H-NMR(アセトン-d ₆ , 200MHz)、ppm(δ): 8.19(bs, 1H)、8.03(s, 1H)、7.84~7.76(m, 2H)、7.67(s, 1H)、7.32~7.26(m, 1H)、7.01(s, 1H)、4.74(t, J=5.40, 2H)、4.01~3.88(m, 2H) 正確な分子量(計算): 289.32 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ : 290
138		正確な分子量(計算): 299.07 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ : 300
139		¹ H-NMR(アセトン-d ₆ , 200MHz)、ppm(δ): 8.53~8.42(m, 2H)、8.07(bs, 1H)、7.83~7.68(m, 3H)、7.35~7.25(m, 2H)、7.00(s, 1H)、3.73(q, 2H)、3.01(t, 2H) 正確な分子量(計算): 299.07 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ : 300

【 0 0 8 0 】

10

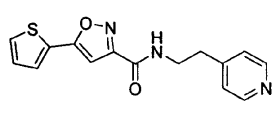
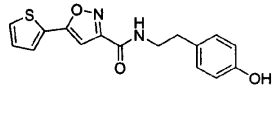
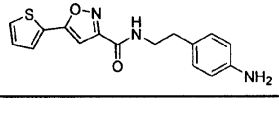
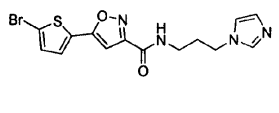
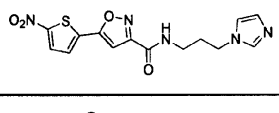
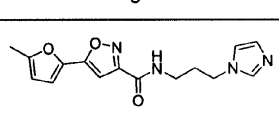
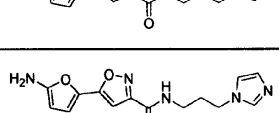
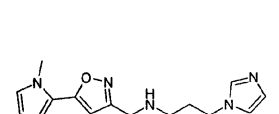
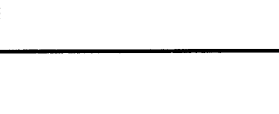

20

30

40

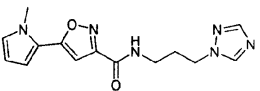
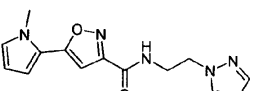
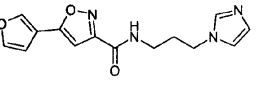
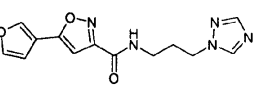
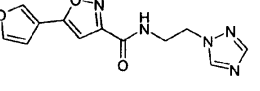
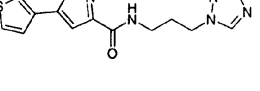
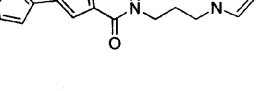
【表 17】

表17

140		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.53~8.43(m, 2H)、8.08(bs, 1H)、7.84~7.53(m, 2H)、7.38~7.11(m, 3H)、7.01(s, 1H)、3.74(q, 2H)、3.02(t, 2H) 正確な分子量(計算): 299.07 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 300
141		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.21(bs, 1H)、7.91(bs, 1H)、7.82~7.76(m, 2H)、7.31~7.26(m, 1H)、7.15~7.11(m, 2H)、7.01(s, 1H)、6.84~6.78(m, 2H)、3.62(q, 2H)、2.87(t, 2H) 正確な分子量(計算): 314.07 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 315
142		正確な分子量(計算): 313.09 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 314
143		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.15(bs, 1H)、7.90~7.72(m, 1H)、7.65~7.58(m, 1H)、7.39~7.21(m, 2H)、7.16~7.01(m, 2H)、4.23(t, 2H)、3.46(q, 2H)、2.27~2.12(m, 2H) 正確な分子量(計算): 379.99 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 381
144		正確な分子量(計算): 347.07 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 348
145		正確な分子量(計算): 316.10 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 317
146		正確な分子量(計算): 300.12 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 301
147		正確な分子量(計算): 331.09 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 332
148		正確な分子量(計算): 301.12 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 302
149		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz), ppm(δ): 8.86(t, 1H)、7.66(s, 1H)、7.22(s, 1H)、7.08(m, 1H)、6.90(m, 2H)、6.75(m, 1H)、6.18(m, 1H)、4.03(t, 2H)、3.85(s, 3H)、3.23(q, 2H)、1.96(m, 2H) 正確な分子量(計算): 299.14 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 300

【表 18】

表18

150		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 500MHz)、ppm(δ): 8.41(s, 1H)、8.00(br, 1H)、7.88(s, 1H)、6.99(m, 1H)、6.75(m, 2H)、6.18(m, 1H)、4.36(t, 2H)、3.92(s, 3H)、3.47(q, 2H)、2.22(m, 2H) 正確な分子量(計算): 300.13 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 301
151		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz)、ppm(δ): 8.87(m, 1H)、8.48(s, 1H)、7.97(s, 1H)、7.07(m, 1H)、6.90(s, 1H)、6.73(m, 1H)、6.16(m, 1H)、4.37(t, 2H)、3.83(s, 3H)、3.66(m, 2H) 正確な分子量(計算): 286.12 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 287
152		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz)、ppm(δ): 8.89(m, 1H)、8.45(s, 1H)、7.90(m, 1H)、7.66(m, 1H)、7.21(s, 1H)、7.10(s, 1H)、7.03(m, 1H)、6.90(s, 1H)、4.02(t, 2H)、3.24(q, 2H)、1.97(quintet, 2H) 正確な分子量(計算): 286.11 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 287
153		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz)、ppm(δ): 8.91(m, 1H)、8.54(s, 1H)、8.46(s, 1H)、7.98(s, 1H)、7.90(m, 1H)、7.10(s, 1H)、7.03(m, 1H)、4.24(t, 2H)、3.26(q, 2H)、2.05(m, 2H) 正確な分子量(計算): 287.10 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 288
154		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz)、ppm(δ): 8.91(m, 1H)、8.49(s, 1H)、8.45(s, 1H)、7.97(s, 1H)、7.90(m, 1H)、7.07(s, 1H)、7.03(m, 1H)、4.34(t, 2H)、3.67(q, 2H) 正確な分子量(計算): 273.09 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 274
155		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz)、ppm(δ): 8.90(m, 1H)、8.54(s, 1H)、8.27(m, 1H)、7.98(s, 1H)、7.79(m, 1H)、7.64(m, 1H)、7.20(s, 1H)、4.23(t, 2H)、3.24(q, 2H)、2.06(m, 2H) 正確な分子量(計算): 303.08 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 304
156		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 200MHz)、ppm(δ): 7.80(dd, 1H)、7.54(s, 1H)、7.38~7.45(m, 3H)、7.07(s, 1H)、6.97(s, 1H)、6.81(s, 1H)、4.05(t, 2H)、3.47(q, 2H)、2.13(td, 2H) 正確な分子量(計算): 302.08 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 303

10

20

30

40

【表 19】

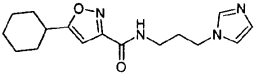
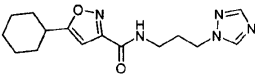
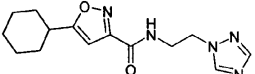
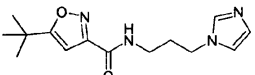
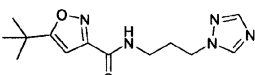
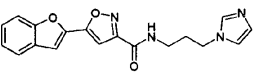
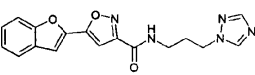
表19

157		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz), ppm(δ): 7.83(s, 1H), 7.51(s, 1H), 7.43(bs, 2H), 7.31(bs, 1H), 7.09(s, 1H), 6.97(s, 1H), 6.81(s, 1H), 4.23(t, 2H), 3.79(q, 2H) 正確な分子量(計算): 288.07 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) ⁺ : 289
158		$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz), ppm(δ): 8.92(m, 1H), 8.50(s, 1H), 8.26(m, 1H), 7.98(s, 1H), 7.78(m, 1H), 7.64(m, 1H), 7.18(s, 1H), 4.39(t, 2H), 3.67(q, 2H) 正確な分子量(計算): 289.06 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) ⁺ : 290
159		$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz), ppm(δ): 8.85(m, 1H), 8.54(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.08(m, 1H), 6.84(s, 1H), 6.75(m, 1H), 6.23(m, 1H), 4.22(t, 2H), 3.26(q, 2H), 2.05(m, 2H) 正確な分子量(計算): 286.12 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) ⁺ : 287
160		$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz), ppm(δ): 8.85(m, 1H), 7.66(s, 1H), 7.22(s, 1H), 7.08(m, 1H), 6.90(s, 1H), 6.75(s, 1H), 6.74(m, 1H), 6.23(m, 1H), 4.00(t, 2H), 3.22(q, 2H), 1.95(m, 2H) 正確な分子量(計算): 285.12 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) ⁺ : 286
161		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 7.75(br, 1H), 7.62(s, 1H), 7.17(m, 1H), 6.93(1H), 5.55(s, 1H), 4.14(t, 2H), 3.78(m, 4H), 3.43~3.36(m, 6H), 2.11(m, 2H) 正確な分子量(計算): 305.15 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) ⁺ : 306
162		$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 200MHz), ppm(δ): 8.60(m, 1H), 8.52(s, 1H), 7.97(s, 1H), 5.65(s, 1H), 4.19(t, 2H), 3.69(m, 4H), 3.19(m, 2H), 2.00(m, 2H) 正確な分子量(計算): 306.14 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) ⁺ : 307
163		$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 200MHz), ppm(δ): 8.61(m, 1H), 8.45(s, 1H), 7.96(s, 1H), 5.62(s, 1H), 4.35(m, 2H), 3.69(m, 4H), 3.61(m, 2H) Exact Mass (calc.): 292.13 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) ⁺ : 293

【 0 0 8 3 】

【表 20】

表20

164		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz)、ppm(δ): 8.90(m, 1H)、7.68(s, 1H)、7.22(s, 1H)、6.91(s, 1H)、6.54(s, 1H)、4.00(t, 2H)、3.20(m, 2H)、2.95(m, 1H)、2.00~1.20(m, 10H) 正確な分子量(計算): 302.17 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 303
165		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz)、ppm(δ): 8.80(m, 1H)、8.53(s, 1H)、7.98(s, 1H)、6.54(s, 1H)、4.22(t, 2H)、3.20(m, 2H)、2.86(m, 1H)、2.05~1.21(m, 10H) Exact Mass (calc.): 303.17 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 304
166		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz)、ppm(δ): 8.90(m, 1H)、8.48(s, 1H)、7.97(s, 1H)、6.51(s, 1H)、4.40(t, 2H)、3.89(m, 2H)、2.86(m, 1H)、2.05~1.21(m, 10H) Exact Mass (calc.): 289.15 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 290
167		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz)、ppm(δ): 8.80(m, 1H)、7.64(s, 1H)、7.20(s, 1H)、6.88(s, 1H)、6.54(s, 1H)、4.00(t, 2H)、3.18(m, 2H)、1.93(m, 2H)、1.30(s, 9H) 正確な分子量(計算): 276.16 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 277
168		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 500MHz)、ppm(δ): 8.39(s, 1H)、7.90(br, 1H)、7.87(s, 1H)、6.43(s, 1H)、4.34(t, 2H)、3.43(m, 2H)、2.19(m, 2H)、1.37(s, 9H) Exact Mass (calc.): 277.15 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 278
169		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz)、ppm(δ): 9.01(m, 1H)、7.80(d, 1H)、7.78(m, 2H)、7.74(s, 1H)、7.49(m, 1H)、7.35(m, 3H)、7.21(s, 1H)、6.89(s, 1H)、4.02(t, sH)、3.25(q, 2H)、1.97(q, 2H) 正確な分子量(計算): 336.12 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 337
170		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz)、ppm(δ): 9.03(t, 1H)、8.55(s, 1H)、7.99(s, 1H)、7.81(d, 1H)、7.80(m, 2H)、7.50(t, 1H)、7.36(m, 2H)、4.24(t, 2H)、3.27(q, 2H)、2.06(q, 2H) 正確な分子量(計算): 337.12 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 338

10

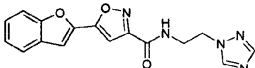
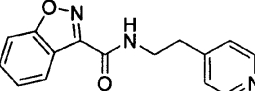
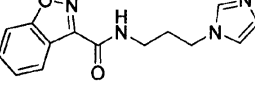
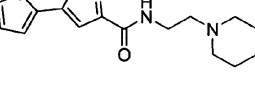
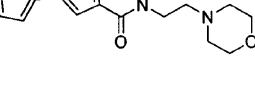
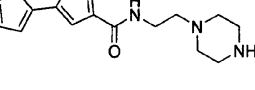
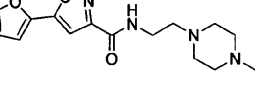
20

30

40

【表 2 1】

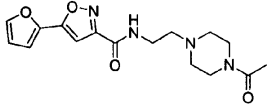
表21

171		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz)、ppm(δ): 9.04(t, 1H)、8.50(s, 1H)、7.98(s, 1H)、7.80(d, 1H)、7.78(m, 2H)、7.48(t, 1H)、7.37(m, 1H)、7.31(s, 1H)、4.39(t, 2H)、3.68(q, 2H) 正確な分子量(計算): 323.10 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 324
172		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz)、ppm(δ): 8.15~7.84(m, 3H)、7.66~7.49(m, 3H)、7.35~7.15(m, 3H)、3.75(q, 2H)、3.05(t, 2H) 正確な分子量(計算): 267.10 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 268
173		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz)、ppm(δ): 8.17(bs, 1H)、8.01~7.92(m, 2H)、7.69~7.17(m, 4H)、7.01~6.73(m, 1H)、4.21(t, 2H)、3.45(q, 2H)、2.20~2.05(m, 2H) 正確な分子量(計算): 270.11 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 271
174		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz)、ppm(δ): 7.90~7.75(m, 2H)、7.24~7.15(m, 1H)、6.92(s, 1H)、6.76~6.72(m, 1H)、3.75~3.52(m, 6H)、2.68~2.42(m, 6H) 正確な分子量(計算): 289.14 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 290
175		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz)、ppm(δ): 7.90~7.75(m, 2H)、7.24~7.15(m, 1H)、6.92(s, 1H)、6.76~6.72(m, 1H)、3.61~3.45(m, 2H)、2.62~2.42(m, 6H)、1.65~1.39(m, 6H) 正確な分子量(計算): 291.12 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 292
176		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl ₃ , 200MHz)、ppm(δ): 7.59(s, 1H)、7.31(bs, 1H)、6.96(d, 1H)、6.80(d, 1H)、6.57(q, 1H)、3.84~3.95(m, 2H)、3.60(q, 1H)、3.39(t, 1H)、2.85(s, 1H)、2.57~2.70(m, 3H)、2.38(6, 1H) 正確な分子量(計算): 290.14 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 291
177		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl ₃ , 200MHz)、ppm(δ): 7.58(s, 1H)、7.35(bs, 1H)、6.95(d, 1H)、6.86(s, 1H)、6.59(q, 1H)、3.76(q, 1H)、3.51~3.65(m, 3H)、2.48~2.55(m, 8H)、2.32(s, 3H) 正確な分子量(計算): 304.15 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 305

【 0 0 8 5 】

【表 2 2】

表22

178		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz), ppm (δ): 7.58(s, 1H), 7.32(b s, 1H), 6.95(q, 1H), 6.86(s, 1H), 6.56(t, 1H), 3.85(t, 1H), 3.48~3.68(m, 5H), 2.62(t, 2H), 2.50(q, 4H), 2.10(s, 3H) 正確な分子量(計算): 332.15 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) ⁺ : 333
179		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz), ppm (δ): 7.59(s, 1H), 7.36(b s, 1H), 6.88~6.98(m, 5H), 6.57(q, 1H), 3.62(q, 2H), 3.16(t, 4H), 2.68~2.71(m, 6H) 正確な分子量(計算): 384.16 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) ⁺ : 385
180		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz), ppm (δ): 8.17(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.59(d, 1H), 7.34(bs, 1H), 6.96(d, 1H), 6.88(d, 2H), 6.82(s, 1H), 6.08(q, 1H), 3.63(q, 2H), 3.47(t, 4H), 2.68(t, 6H) 正確な分子量(計算): 411.15 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) ⁺ : 412
181		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz), ppm (δ): 7.59(s, 1H), 7.38(b s, 1H), 6.96(d, 1H), 6.89(d, 3H), 6.83(s, 1H), 6.57(q, 1H), 3.79(s, 3H), 3.61(q, 2H), 3.14(t, 4H), 2.65~2.71(m, 6H) 正確な分子量(計算): 396.18 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) ⁺ : 397
182		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz), ppm (δ): 8.20(d, 1H), 7.58(s, 1H), 7.49(t, 1H), 7.44(bs, 1H), 6.95(d, 1H), 6.87(s, 1H), 6.61~6.68(m, 2H), 6.56(q, 1H), 3.56~3.66(m, 6H), 2.61~2.69(m, 6H) 正確な分子量(計算): 367.16 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) ⁺ : 368
183		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz), ppm (δ): 7.58(d, 1H), 7.39(bs, 1H), 7.03(d, 2H), 6.97(d, 1H), 6.88(s, 1H), 6.85(d, 2H), 6.56(q, 1H), 3.61(q, 2H), 3.17~3.21(m, 4H), 2.64~2.71(m, 6H) 正確な分子量(計算): 380.18 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) ⁺ : 381

10

20

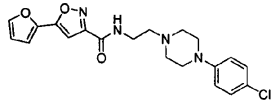
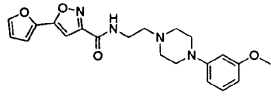
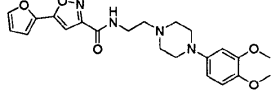
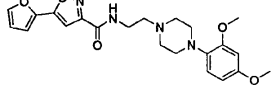
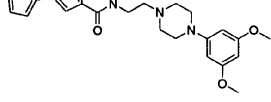
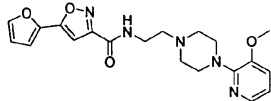
30

40

【 0 0 8 6 】

【表 2 3】

表23

184		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz), ppm (δ): 7.58 (s, 1H), 7.37 (bs, 1H), 7.20~7.24 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.56 (q, 1H), 3.61 (q, 2H), 3.18~3.23 (m, 4H), 2.66~2.71 (m, 6H) 正確な分子量(計算): 400.13 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) ⁺ : 401
185		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz), ppm (δ): 7.58 (d, 1H), 7.39 (bs, 1H), 7.18 (t, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.53~6.57 (m, 2H), 6.47 (d, 1H), 6.41 (s, 1H), 3.80 (d, 3H), 3.61 (q, 2H), 3.21~3.26 (m, 4H), 2.64~2.69 (m, 6H) 正確な分子量(計算): 396.18 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) ⁺ : 397
186		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz), ppm (δ): 7.58 (s, 1H), 7. (bs, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.57 (q, 1H), 6.41~6.48 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.60 (q, 2H), 3.05 (bs, 4H), 2.65~2.71 (m, 6H) 正確な分子量(計算): 426.19 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) ⁺ : 427
187		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz), ppm (δ): 7.59 (s, 1H), 7.40 (bs, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.57 (q, 1H), 6.41~6.48 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.60 (q, 2H), 3.05 (bs, 4H), 2.65~2.71 (m, 6H) 正確な分子量(計算): 426.19 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) ⁺ : 427
188		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz), ppm (δ): 7.58 (d, 1H), 7.35 (bs, 1H), 6.95 (q, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.57 (q, 1H), 6.11 (q, 2H), 6.04 (q, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.61 (q, 2H), 3.23 (t, 4H), 2.64~2.69 (m, 6H) 正確な分子量(計算): 426.19 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) ⁺ : 427
189		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz), ppm (δ): 7.86 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.46 (bs, 1H), 7.00 (q, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.79~6.87 (m, 2H), 6.53 (d, 1H), 6.79~6.87 (m, 2H), 6.53 (q, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.59 (q, 2H), 3.41~3.43 (m, 4H), 2.63~2.72 (m, 6H) 正確な分子量(計算): 397.18 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) ⁺ : 398

10

20

30

40

【表 2 4】

表24

190		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}), \text{ppm}(\delta): 8.16(\text{dd}, 1\text{H}), 7.75(\text{d}, 1\text{H}), 7.38\sim 7.42(\text{m}, 2\text{H}), 6.95(\text{d}, 1\text{H}), 6.82\sim 6.86(\text{m}, 2\text{H}), 6.55(\text{q}, 1\text{H}), 3.61(\text{q}, 2\text{H}), 3.21(\text{t}, 4\text{H}), 2.65\sim 2.70(\text{m}, 6\text{H}), 2.27(\text{s}, 3\text{H})$ 正確な分子量(計算): 381.81 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 382
191		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}), \text{ppm}(\delta): 8.42(\text{d}, 1\text{H}), 7.86(\text{dd}, 1\text{H}), 7.58(\text{d}, 1\text{H}), 7.41(\text{bs}, 1\text{H}), 6.94\sim 7.01(\text{m}, 2\text{H}), 6.86(\text{d}, 1\text{H}), 6.56(\text{q}, 1\text{H}), 3.60(\text{t}, 2\text{H}), 3.35(\text{t}, 4\text{H}), 2.64\sim 2.70(\text{m}, 6\text{H})$ 正確な分子量(計算): 435.15 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 436
192		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}), \text{ppm}(\delta): 8.31(\text{dd}, 2\text{H}), 7.59(\text{d}, 1\text{H}), 7.40(\text{bs}, 1\text{H}), 6.96(\text{d}, 1\text{H}), 6.88(\text{s}, 1\text{H}), 6.57(\text{q}, 1\text{H}), 6.50(\text{t}, 1\text{H}), 3.87(\text{t}, 4\text{H}), 3.62(\text{q}, 2\text{H}), 2.66(\text{t}, 2\text{H}), 2.58(\text{t}, 4\text{H})$ 正確な分子量(計算): 368.16 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 369
193		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}), \text{ppm}(\delta): 7.59(\text{s}, 1\text{H}), 7.38(\text{bs}, 1\text{H}), 6.84\sim 7.06(\text{m}, 6\text{H}), 6.56(\text{q}, 1\text{H}), 3.88(\text{s}, 3\text{H}), 3.63(\text{q}, 2\text{H}), 3.17(\text{bs}, 4\text{H}), 2.69\sim 2.78(\text{m}, 6\text{H})$ 正確な分子量(計算): 396.18 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 397
194		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}), \text{ppm}(\delta): 7.59(\text{s}, 1\text{H}), 7.25\sim 7.33(\text{m}, 4\text{H}), 6.93\sim 6.97(\text{m}, 4\text{H}), 6.88(\text{s}, 1\text{H}), 6.57(\text{q}, 1\text{H}), 3.61(\text{q}, 2\text{H}), 3.25(\text{t}, 4\text{H}), 2.65\sim 2.51(\text{m}, 6\text{H})$ 正確な分子量(計算): 366.17 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 367
195		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}), \text{ppm}(\delta): 7.59(\text{t}, 1\text{H}), 7.17\sim 7.28(\text{m}, 3\text{H}), 6.96(\text{d}, 1\text{H}), 6.88(\text{s}, 1\text{H}), 6.75(\text{t}, 1\text{H}), 6.69(\text{dd}, 1\text{H}), 6.58(\text{dd}, 1\text{H}), 4.04(\text{bs}, 1\text{H}), 3.73(\text{q}, 2\text{H}), 3.43(\text{t}, 2\text{H})$ 正確な分子量(計算): 297.11 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 298
196		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}), \text{ppm}(\delta): 7.57(\text{d}, 1\text{H}), 7.39(\text{bs}, 1\text{H}), 7.21\sim 7.36(\text{m}, 9\text{H}), 6.92(\text{d}, 1\text{H}), 6.86(\text{d}, 2\text{H}), 6.55(\text{q}, 1\text{H}), 4.14(\text{q}, 2\text{H}), 3.92(\text{t}, 2\text{H})$ 正確な分子量(計算): 373.14 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 374

10

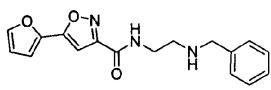
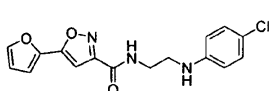
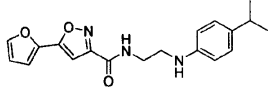
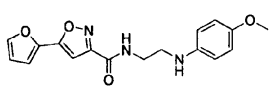
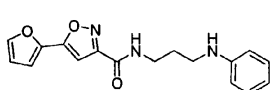
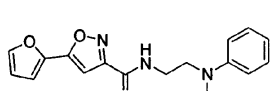
20

30

40

【表 25】

表25

197		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz), ppm(δ): 7.58(d, 1H), 7.31~7.34(m, 5H), 7.25(s, 1H), 6.96(d, 1H), 6.86(s, 1H), 6.56(q, 1H), 3.83(s, 2H), 3.68(q, 2H), 2.89(t, 2H) 正確な分子量(計算): 311.13 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 312
198		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz), ppm(δ): 7.58(s, 1H), 7.11~7.14(m, 3H), 6.96(d, 1H), 6.86(s, 1H), 6.56~6.58(m, 3H), 4.07(bs, 1H), 3.70(q, 2H), 3.38(t, 2H) 正確な分子量(計算): 331.07 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 332
199		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz), ppm(δ): 7.58(d, 1H), 7.11(bs, 1H), 7.06(d, 2H), 6.95(d, 1H), 6.86(s, 1H), 6.62(d, 2H), 6.56(q, 1H), 3.70(q, 2H), 3.40(t, 2H), 2.81(dt, 1H), 2.26(d, 6H) 正確な分子量(計算): 339.16 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 340
200		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz), ppm(δ): 7.58(s, 1H), 7.12(bs, 1H), 6.95(s, 1H), 6.86(s, 1H), 6.78~6.81(m, 2H), 6.65(q, 1H), 6.62(d, 1H), 6.55(d, 1H), 3.89(s, 3H), 3.71(q, 2H), 3.37(t, 2H) 正確な分子量(計算): 327.12 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 328
201		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz), ppm(δ): 7.58(s, 1H), 7.19(q, 2H), 7.02(bs, 1H), 6.95(d, 1H), 6.86(s, 1H), 6.17(dd, 2H), 6.57(d, 1H), 6.56(s, 1H), 3.60(q, 2H), 3.26(t, 2H), 1.94(dt, 2H), 1.63(bs, 1H) 正確な分子量(計算): 311.13 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 312
202		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz), ppm(δ): 7.58(s, 1H), 7.24~7.27(m, 1H), 7.01(bs, 1H), 6.95(d, 1H), 6.86(s, 1H), 6.79(d, 2H), 6.74(t, 1H), 6.56(d, 1H), 3.67(t, 2H), 3.59(t, 2H), 3.00(s, 3H) 正確な分子量(計算): 311.13 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 312

【0089】

10

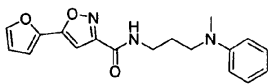
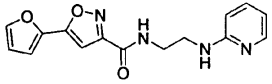
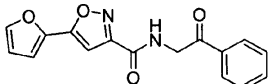
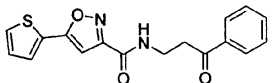
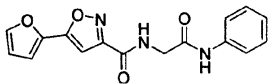
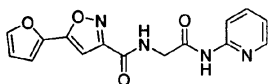
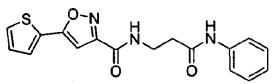
20

30

40

【表 26】

表26

203		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz)、ppm(δ): 7.60(s, 1H)、7.26(t, 2H)、7.05(bs, 1H)、6.97(d, 1H)、6.88(s, 1H)、6.71~6.79(m, 3H)、6.58(q, 1H)、3.50(dt, 4H)、2.97(s, 3H)、2.05(dt, 2H) 正確な分子量(計算): 325.14 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 326
204		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 500MHz)、ppm(δ): 8.35(bs, 1H)、8.01(d, 2H)、7.81(s, 1H)、7.21(bs, 1H)、7.13(d, 1H)、6.86~6.91(m, 2H)、6.69(s, 1H)、3.67(dd, 2H)、3.15(bs, 1H)、2.05(d, 2H) 正確な分子量(計算): 298.11 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 299
205		$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 200MHz)、ppm(δ): 9.09(t, J=5.80, 1H)、8.15~7.99(m, 3H)、7.78~7.52(m, 3H)、7.38~7.25(m, 1H)、7.13(s, 1H)、6.85~6.76(m, 1H)、4.82(d, J=6.00, 2H) 正確な分子量(計算): 296.28 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 297
206		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz)、ppm(δ): 7.98~7.95(m, 2H)、7.60~7.44(m, 6H)、7.13~7.11(m, 1H)、6.79(s, 1H)、3.92~3.85(m, 2H)、3.35(t, J=5.85, 2H) 正確な分子量(計算): 326.37 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 327
207		$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 200MHz)、ppm(δ): 10.08(s, 1H)、9.19~8.99(m, 1H)、8.01(s, 1H)、7.62~6.99(m, 7H)、6.83~6.75(m, 1H)、4.08(d, J=6.40, 2H) 正確な分子量(計算): 311.30 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 312
208		$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 200MHz)、ppm(δ): 10.66(s, 1H)、9.07(t, 1H)、8.33(d, 1H)、8.07(s, 1H)、8.02(d, 1H)、7.79(t, 1H)、7.27(d, 1H)、7.11(t, 2H)、6.77(t, 1H)、3.36(s, 2H)
209		$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 200MHz)、ppm(δ): 9.99(s, 1H)、8.88(t, J=5.65, 1H)、7.89~7.86(m, 1H)、7.81~7.78(m, 1H)、7.60(d, J=7.65, 2H)、7.32~7.25(m, 3H)、7.20(s, 1H)、7.06~7.01(m, 1H)、3.59~3.53(m, 2H)、2.65(t, J=7.10, 2H) 正確な分子量(計算): 341.39 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 342

10

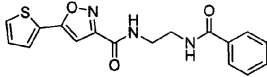
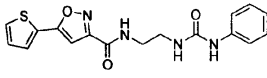
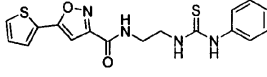
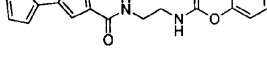
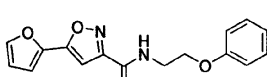
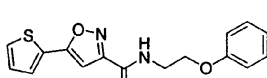
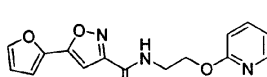
20

30

40

【表 27】

表27

210		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz)、ppm(δ): 8.96~8.90(m, 1H)、8.63~8.56(m, 1H)、7.89~7.79(m, 4H)、7.55~7.43(m, 3H)、7.30~7.25(m, 1H)、7.20(s, 1H)、3.52~3.42(m, 4H) 正確な分子量(計算): 341.39 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 342
211		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz)、ppm(δ): 8.87(t, J=5.40, 1H)、8.54(s, 1H)、7.89~7.86(m, 1H)、7.81~7.78(m, 1H)、7.39(d, J=7.70, 2H)、7.29~7.18(m, 4H)、6.91~6.86(m, 1H)、6.28(t, J=5.70, 1H)、3.39~3.28(m, 4H) 正確な分子量(計算): 356.40 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 357
212		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz)、ppm(δ): 9.73(s, 1H)、8.30~8.11(m, 1H)、7.90~7.78(m, 2H)、7.36~7.00(m, 6H)、6.93~6.86(m, 1H)、6.50~6.35(m, 1H)、3.40~3.25(m, 4H) 正確な分子量(計算): 372.07 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 373
213		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz)、ppm(δ): 8.89~8.84(m, 1H)、7.88~7.79(m, 2H)、7.36~7.11(m, 6H)、6.92~6.86(m, 1H)、6.30~6.18(m, 1H)、3.43~3.30(m, 4H) 正確な分子量(計算): 357.08 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 358
214		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl ₃ , 500MHz)、ppm(δ): 8.36(s, 1H)、7.80(q, 1H)、7.63~7.65(m, 2H)、7.51(d, 2H)、7.18~7.22(m, 3H)、6.93(q, 1H)、6.71(d, 1H)、1.99(d, 4H) 正確な分子量(計算): 298.10 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 299
215		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl ₃ , 500MHz)、ppm(δ): 7.54(s, 1H)、7.48(d, 1H)、7.28~7.31(m, 3H)、7.14(t, 1H)、6.92(d, 1H)、6.93~6.99(m, 2H)、6.82(s, 1H)、4.15(t, 2H)、3.88(q, 2H) 正確な分子量(計算): 314.07 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 315
216		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl ₃ , 500MHz)、ppm(δ): 8.18(dd, 1H)、7.76(bs, 1H)、7.59(t, 1H)、6.89~6.95(m, 2H)、6.86(s, 1H)、6.78(d, 1H)、6.55(s, 1H)、4.54(t, 2H)、3.67(q, 2H) 正確な分子量(計算): 299.09 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 300

10

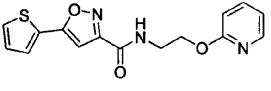
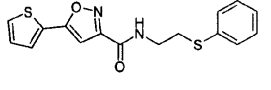
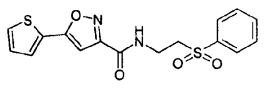
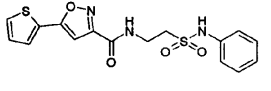
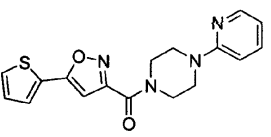
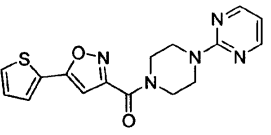
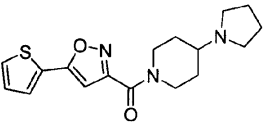
20

30

40

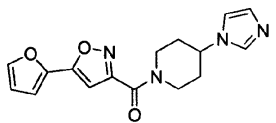
【表 28】

表28

217		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz), ppm(δ): 8.18(d, 1H), 7.76(bs, 1H), 7.60(t, 1H), 7.54(s, 1H), 7.48(d, 1H), 7.14(t, 1H), 6.91(t, 1H), 6.79(t, 1H), 4.54(t, 2H), 3.87(q, 2H) 正確な分子量(計算): 315.07 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 316
218		$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz), ppm(δ): 9.02(m, 1H), 7.89(m, 1H), 7.82(m, 1H), 7.42(m, 2H), 7.34(m, 2H), 7.28(m, 2H), 7.21(m, 2H), 3.47(m, 2H), 3.15(m, 2H) 正確な分子量(計算): 330.05 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 331
219		$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz), ppm(δ): 8.79(m, 1H), 7.91(m, 1H), 7.86(m, 1H), 7.78(m, 1H), 7.71(m, 1H), 7.64(m, 2H), 7.25(m, 1H), 7.11(s, 1H), 3.60(m, 2H), 3.55(m, 2H) 正確な分子量(計算): 362.04 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 363
220		$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz), ppm(δ): 9.89(s, 1H), 8.80(m, 1H), 7.88(m, 1H), 7.80(m, 1H), 7.33(t, 2H), 7.28(t, 1H), 7.23(m, 2H), 7.16(s, 1H), 7.12(t, 2H), 3.65(m, 2H), 3.36(m, 2H) 正確な分子量(計算): 377.05 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 378
221		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.24~8.16(m, 1H), 7.86~7.74(m, 2H), 7.64~7.54(m, 1H), 7.34~7.26(m, 1H), 6.97(s, 1H), 6.92~6.85(m, 1H), 6.74~6.66(m, 1H), 3.99~3.62(m, 8H) 正確な分子量(計算): 340.41 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 341
222		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.46~8.35(m, 2H), 7.86~7.74(m, 2H), 7.34~7.26(m, 1H), 6.98(s, 1H), 6.70~6.63(m, 1H), 3.99~3.81(m, 8H) 正確な分子量(計算): 341.39 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 342
223		$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 7.84~7.73(m, 2H), 7.32~7.25(m, 1H), 6.91(s, 1H), 3.45~3.07(m, 2H), 2.65~2.52(m, 5H), 2.46~2.29(m, 1H), 2.12~1.88(m, 2H), 1.81~1.68(m, 5H), 1.65~1.44(m, 2H) 正確な分子量(計算): 331.44 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 332

【表 29】

表29

224		正確な分子量(計算):312.12 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ : 313
-----	---	---

【0093】

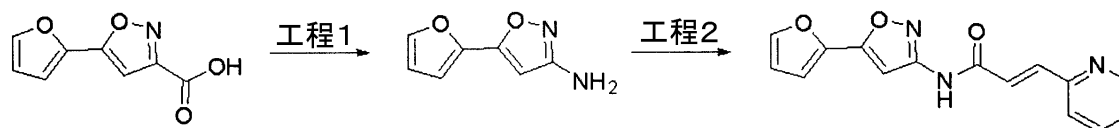
製造例2：N-（5-フラン-2-イル-イソキサゾール3-イル）-3-ピリジン-2-イル-アクリルアミド（誘導体（225））の製造

10

イソキサゾール誘導体を下記反応式4の反応経路で製造した。

【化9】

反応式4



【0094】

1) 工程1：5-フラン-2-イル-イソキサゾール3-イルアミンの製造

2.0 gの5-フラン-2-イル-イソキサゾール3-カルボン酸及び6.2 mLのTEAのベンゼン溶液に3.61 mLのDPPAを室温で加えた。1.5時間の還流後、30 mLの蒸留水を加え、そしてその後得られた溶液を更に30分間還流した。反応溶液を減圧下で濃縮し、そして濃縮物をシリカゲルのカラムゲルクロマトグラフィーで精製し、0.6 gの5-フラン-2-イル-イソキサゾール3-イルアミンを得た（収率：40%）。

20

NMR（アセトン-d₆，200 MHz），ppm（ ）：7.75～7.73（m，1H），6.91～6.88（m，1H），6.66～6.61（m，1H），6.15（s，1H），5.18（br s，2H）。

【0095】

2) 工程2：N-（5-フラン-2-イル-イソキサゾール3-イル）-3-ピリジン-2-イル-アクリルアミドの製造

30

6 mgの3-ピリジン-2-イル-アクリル酸及び6 mgの5-フラン-2-イル-イソキサゾール3-イルアミンのDMF溶液に、8 mgのHOBt、9 mgのEDC、及び0.014 mLのTEAを加えた。反応溶液を18時間室温で攪拌し、続いて減圧下で濃縮した。濃縮物を分取HPLCで精製し、4 mgのN-（5-フラン-2-イル-イソキサゾール3-イル）-3-ピリジン-2-イル-アクリルアミドを製造した（収率：36%）。

NMR（アセトン-d₆，200 MHz），ppm（ ）：8.71～8.63（m，1H），7.94～7.61（m，4H），7.46～7.36（m，1H），7.20～6.88（m，3H），6.66～6.61（m，1H），6.16（s，1H）；

40

正確な分子量（計算）：281.08

LC-MS（ESI⁺）m/e（M+1）⁺：282

【0096】

適当な出発物質より、下記誘導体（226）～（232）をイソキサゾール誘導体（225）のものと同様の方法で製造し、そして結果を以下の表3に示す。

【0097】

【表 3 0】

表30

化合物 番号	構造	結果
226		正確な分子量(計算):281.08 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ :282
227		正確な分子量(計算):281.08 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ :282
228		正確な分子量(計算):283.10 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ :284
229		正確な分子量(計算):283.10 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ :284
230		正確な分子量(計算):283.10 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ :284
231		正確な分子量(計算):269.08 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ :270
232		正確な分子量(計算):282.10 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ :283

10

20

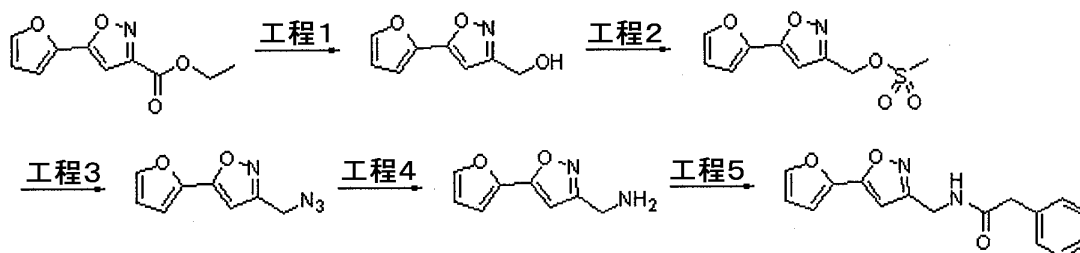
【 0 0 9 8】

製造例 3 : N - (5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - イルメチル) - 2 - フェニル - アセトアミド (誘導体 (2 3 3)) の製造

イソキサゾール誘導体を下記反応式 5 の反応経路で製造した。

【化 1 0】

反応式5



30

【 0 0 9 9】

1) : 工程 1 (5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - イル) - メタノールの製造

2.00 g の 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - カルボン酸エチルエステルを無水エタノール溶液に、548 mg 水素化ホウ素ナトリウムを 0 でゆっくり加えた。室温で 4 時間攪拌後、反応を蒸留水の添加によって終息 (クエンチ) させた。反応溶液を減圧下で濃縮し、そして塩化メチレンで抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、そして真空中で濃縮して、1.41 g の (5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - イル) - メタノールを製造した (収率 88%)。この濃縮物をさらなる精製をすることなく次の工程に用いた。

40

NMR (アセトン - d₆ , 200 MHz) , ppm () : 7.82 ~ 7.78 (m , 1 H) , 7.05 ~ 7.00 (m , 1 H) , 6.71 ~ 6.63 (m , 2 H) , 4.71 (s , 2 H)

【 0 1 0 0】

50

2) 工程2: メタンスルホン酸 5-フラン-2-イル-イソキサゾール3-イルメチルエステルの製造

1.41gの(5-フラン-2-イル-イソキサゾール3-イル)-メタノールと1.77mLのTEAの45mLの塩化メチレン溶液に0.73mLのメタンスルホンクロリドを0でゆっくり加えた。1時間の攪拌後、反応溶液を水と1NのHClで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、そして真空中で濃縮して10.0gのメタンスルホン酸 5-フラン-2-イル-イソキサゾール3-イルメチルエステルを得た。この濃縮物を更なる精製をすることなく次の工程に用いた。

NMR (アセトン- d_6 , 200 MHz), ppm (): 7.86 ~ 7.84 (m, 1 H), 7.15 ~ 7.19 (m, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 6.74 ~ 6.71 (m, 1 H), 5.43 (s, 2 H), 3.26 (s, 3 H)

10

【0101】

3) 工程3: 3-アジドメチル-5-フラン-2-イル-イソキサゾールの製造

2.21gのメタンスルホン酸 5-フラン-2-イル-イソキサゾール3-イルメチルエステルの45mLのDMF溶液に0.61のナトリウムアジドを加えた。15時間の攪拌後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を塩化メチレンと蒸留水に溶解し、そして有機相を分離した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して、1.50gの3-アジドメチル-5-フラン-2-イル-イソキサゾールを得た。この濃縮物はさらなる精製をすることなく次の工程に用いた。

NMR (アセトン- d_6 , 200 MHz), ppm (): 7.85 ~ 7.83 (m, 1 H), 7.12 ~ 7.08 (m, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 6.74 ~ 6.70 (m, 1 H), 4.62 (s, 2 H)

20

【0102】

4) 工程4: C-(5-フラン-2-イル-イソキサゾール3-イル)-メチルアミンの製造

1.50gの3-アジドメチル-5-フラン-2-イル-イソキサゾールと600mgの5%パラジウムの50mLのメタノール溶液を、水素雰囲気下で15時間攪拌し、そして濾過した。ろ物を真空中で濃縮し、821mgのC-(5-フラン-2-イル-イソキサゾール3-イル)-メチルアミン(工程3 収率59%)を得た。この濃縮物をさらなる精製をすることなく次の工程に用いた。

30

NMR (CD_3OD , 200 MHz), ppm (): 7.84 ~ 7.81 (m, 1 H), 7.12 ~ 7.08 (m, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 6.72 ~ 6.70 (m, 1 H), 4.91 (s, 2 H)

【0103】

5) 工程5: N-(5-フラン-2-イル-イソキサゾール3-イルメチル)-2-フェニル-アセトアミドの製造

7mgのフェニル酢酸と5mgのC-(5-フラン-2-イル-イソキサゾール3-イル)-メチルアミンのDMF溶液に8mgのHOBt、9mgのEDC及び0.02mLのTEAを加えた。室温で18時間攪拌後、反応混合物を真空中で濃縮した。濃縮物を分取HPLCで精製し、4mgのイソキサゾール誘導体を得た(収率: 35%)。

40

NMR (アセトン- d_6 , 200 MHz), ppm (): 7.83 ~ 7.79 (m, 1 H), 7.20 ~ 6.80 (m, 7 H), 6.74 (s, 1 H), 6.71 ~ 6.68 (m, 1 H), 4.51 (s, 2 H), 3.62 (s, 2 H);

正確な分子量(計算): 282.10

LC-MS (ESI+) m/e (M+1)+: 283

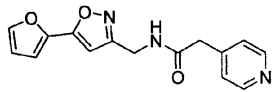
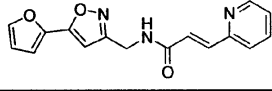
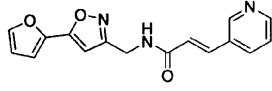
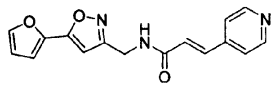
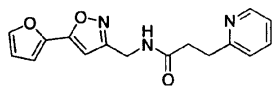
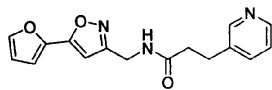
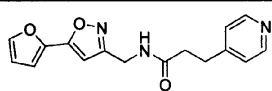
【0104】

適当な出発物質より、下記誘導体(234)~(240)をイソキサゾール誘導体(233)のものと同様の方法で製造し、そして結果を以下の表31に示す。

【0105】

【表 3 1】

表31

化合物 番号	構造	結果
234		正確な分子量(計算):283. 10 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ :284
235		正確な分子量(計算):295. 10 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ :296
236		正確な分子量(計算):295. 10 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ :296
237		正確な分子量(計算):295. 10 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ :296
238		正確な分子量(計算):297. 11 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ :298
239		正確な分子量(計算):297. 11 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ :298
240		正確な分子量(計算):297. 11 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ :298

10

20

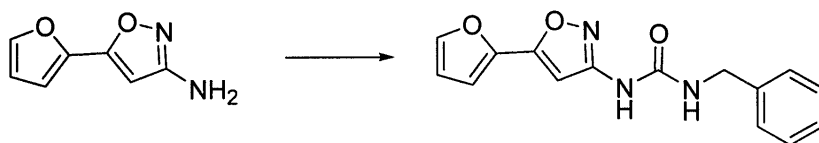
【0106】

製造例4: 1-ベンジル-3-(5-フラン-2-イル-イソキサゾール3-イル)-尿素(誘導体(241))の製造

イソキサゾール誘導体を下記反応式6の反応経路で製造した。

【化11】

反応式6



30

【0107】

9 mgの5-フラン-2-イル-イソキサゾール3-イルメチルの0.5 mLの塩化メチレン溶液に10 mgのCDI及び0.008 mLのTEAを加えた。室温で4時間攪拌後、6 mgのベンジルアミンを添加した。得られた溶液を18時間還流した。反応溶液を1 NのHClと水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、そして減圧下で濃縮した。濃縮物を分取HPLCで精製し、8 mgの表記化合物を得た(収率: 45%)

¹H-NMR(アセトン-d₆, 200 MHz), ppm(): 8.47(b s, 1H), 7.79~7.70(m, 1H), 7.50~6.60(m, 7H), 6.15(s, 1H), 5.80~5.71(m, 2H), 4.62(d, 2H);

正確な分子量(計算): 283.10

LC-MS(ESI+)m/e(M+1)⁺: 284

40

【0108】

適当な出発物質より、下記誘導体(242)~(250)をイソキサゾール誘導体(241)のものと同様の方法で製造し、そして結果を以下の表32に示す。

【0109】

【表 3 2】

表32

化合物 番号	構造	結果
242		正確な分子量(計算):284. 09 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ :285
243		正確な分子量(計算):284. 09 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ :285
244		正確な分子量(計算):284. 09 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ :285
245		正確な分子量(計算):294. 11 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ :295
246		正確な分子量(計算):294. 11 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ :295
247		正確な分子量(計算):294. 11 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ :295
248		正確な分子量(計算):300. 07 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ :301
249		正確な分子量(計算):300. 07 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ :301
250		正確な分子量(計算):300. 07 LC-MS (ESI+)m/e (M+1) ⁺ :301

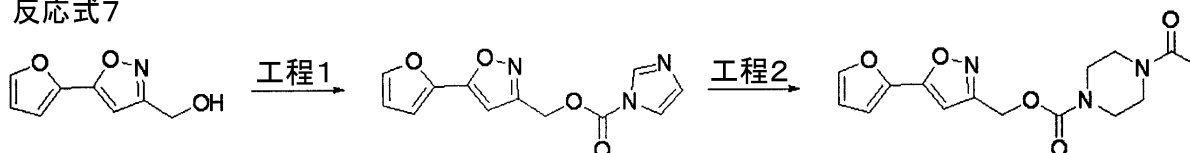
【 0 1 1 0 】

製造 5 : イミダゾール - 1 - カルボン酸 - 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - イルメチルエステル (誘導体 (251)) 及び 4 - アセチル - 1 - ピペラジン - 1 - カルボン酸 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - イルメチルエステル (誘導体 (252)) の製造

イソキサゾール誘導体を下記反応式 7 の反応経路で製造した。

【化 1 2】

反応式 7



【 0 1 1 1 】

1) 工程 1 : イミダゾール - 1 - カルボン酸 5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - イルメチルエステル (誘導体 (251)) の製造

200 mg の (5 - フラン - 2 - イル - イソキサゾール 3 - イル) - メタノールの 6 mL 塩化メチレン溶液に 216 mg の C D I を加えた。室温で 4 時間攪拌後、反応混合物を減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィーで精製し、282 mg の表記化合物を得た (収率 : 90%)

¹H - NMR (CDCl₃, 200 MHz), ppm () : 8.19 (s, 1H), 7

. 58 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.56 ~ 6.58 (m, 2H), 5.54 (d, 1H);

正確な分子量 (計算): 259.06

LC-MS (ESI+) m/e (M+1)+: 260

【0112】

2) 工程2: 4-アセチル-ピペラジン-1-カルボン酸5-フラン-2-イル-イソキサゾール3-イルメチルエステル (誘導体 (252)) の製造

30mgのイミダゾール-1-カルボン酸5-フラン-2-イル-イソキサゾール3-イルメチルエステルの1mL塩化メチレン溶液に16mgの1-ピペラジン-1-イルエタノンを加えた。室温で4時間攪拌後、反応溶液を減圧下で濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィーで精製し、30mgの表記化合物を得た (収率: 79%)。

¹H-NMR (CDCl₃-d₆, 200MHz), ppm (): 7.54 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.54 (q, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.61 (bs, 4H), 3.51 (bs, 4H), 2.12 (s, 3H);

正確な分子量 (計算): 319.12

LC-MS (ESI+) m/e (M+1)+: 320

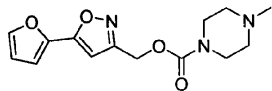
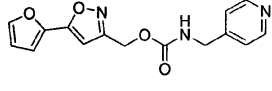
【0113】

適当な出発物質より、下記誘導体 (253) ~ (254) をイソキサゾール 誘導体 (252) のものと同様の方法で製造し、そして結果を以下の表33に示す。

【0114】

【表33】

表33

化合物番号	構造	結果
253		¹ H-NMR (CDCl ₃ , 200MHz), ppm (δ): 7.55 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.55 (q, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.23 (d, 2H), 3.55 (t, 4H), 2.39 (bs, 4H), 2.32 (d, 3H) 正確な分子量 (計算): 291.12 LC-MS (ESI+) m/e (M+1)+: 292
254		¹ H-NMR (CDCl ₃ , 200MHz), ppm (δ): 8.58 (dd, 2H), 7.56 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.55 (q, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.46 (bs, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.44 (d, 2H) 正確な分子量 (計算): 299.09 LC-MS (ESI+) m/e (M+1)+: 300

【0115】

製造例で合成した本発明の化合物を wnt / - カテニンシグナル伝達活性の測定を行った。

【0116】

実施例1: 細胞株を用いた Wnt / - カテニンシグナル伝達活性因子の評価

(1) 細胞株 (細胞系) を用いた wnt / - カテニンシグナル伝達に対する化合物の効果の評価するためのシステムの構築

本発明の化合物のインビトロ (in vitro: 体外) 活性を測定するために、Wntシグナル伝達が完全である HEK293 細胞株及び、Wntシグナル伝達経路の APC 遺伝子が突然変異を示す SW480 細胞株の、2つのヒトのガン細胞株を使用した。

ガン細胞株における Wnt / - カテニンシグナル伝達の活性を評価するために、図1に示されるように、Tcf / Lef 転写調節タンパク質 (TCF、5XTCFの5サイト) の - カテニン - 結合サイトを有し、そして 5XTCF の活性を確認可能なマーカータンパク質として蛍ルシフェラーゼを有する遺伝子を細胞内に導入した。

G 4 1 8 との処理により、細胞ベースの W n t アゴニストスクリーニングシステムを構築するために、遺伝子を永遠に発現させた、細胞株のモノクローンが導かれた。続いて、図 2 に示すように、このシステムを用いて発現されたルシフェラーゼの定量的な解析により - カテニン活性を間接的に識別するための、細胞ベースのスクリーニングを実施した。W n t アゴニストとしてのイソキサゾール誘導体の活性と比較するために、細胞ベースの W n t アゴニストスクリーニングシステムのための陽性対照としての役割を果たす塩化リチウム (L i C l) をルシフェラーゼの発現量の測定に使用し、そして結果を図 3 に示した。

【 0 1 1 7 】

(2) W n t / - カテニンシグナル伝達におけるイソキサゾール誘導体の活性の評価

細胞ベースの W n t アゴニストスクリーニングシステムが構築された細胞株を、ペニシリン - ストレプトマイシン (1 0 0 ユニット / m L) 及び熱不活性化した 5 % ウシ胎児血清を添加した R P M I 1 6 4 0 培地で、標準培養条件下 (5 % C O ₂ 、 3 7 ° C 、 1 0 0 % 相対湿度) で培養した。トリプシン処理とピペッティングによる分離により単一細胞の懸濁液を得た。懸濁液を同じ培地を用いて希釈して、1 ウェル当り 8 , 0 0 0 ~ 1 5 , 0 0 0 の細胞数に調整し、9 6 - ウェルマイクロタイタープレートにそれらに移した。2 4 時間培養後、細胞を製造例で合成した、様々な濃度のイソキサゾール誘導体で処理した。さらに 2 4 時間の培養後に、ルシフェラーゼアッセイキット (プロメガ社、米国) を用いて、製造業者によって提供されたマニュアルに記載されたプロトコルに従って、ルシフェラーゼ活性の定量的解析を行なった。合成されたイソキサゾール誘導体の活性に関するデータは表 3 4 乃至 4 3 に示すが、それらは、既知の W n t シグナル伝達アゴニストである陽性対照 L i C l (2 0 m M) の活性と比較してパーセントで示した。

【 0 1 1 8 】

【表 3 4 】

表34

< HEK293細胞株における β - カテニン活性に対する化合物の効果 >

化合物	HEK293(TCF-FL)	
	最大 活性 (%)	濃度 (μ M)
対照 (LiCl)	100	20000
誘導体 (1)	70	60
誘導体 (2)	< 20	30
誘導体 (3)	< 20	30
誘導体 (4)	< 20	30
誘導体 (5)	< 20	30
誘導体 (6)	< 20	30

【 0 1 1 9 】

10

20

30

【表 3 5】

表35

誘導体(7)	< 20	30
誘導体(8)	< 20	30
誘導体(9)	< 20	30
誘導体(10)	32	120
誘導体(11)	61	30
誘導体(12)	109	60
誘導体(15)	< 20	30
誘導体(16)	< 20	30
誘導体(17)	< 20	30
誘導体(18)	< 20	30
誘導体(20)	< 20	30
誘導体(21)	23	30
誘導体(22)	< 20	30
誘導体(23)	< 20	30
誘導体(25)	< 20	30
誘導体(26)	< 20	30
誘導体(27)	< 20	30
誘導体(28)	< 20	30
誘導体(29)	< 20	30
誘導体(32)	52	120
誘導体(33)	37	15
誘導体(34)	44	120
誘導体(35)	35	120
誘導体(36)	71	120
誘導体(37)	44	120
誘導体(49)	< 20	30
誘導体(53)	< 20	30
誘導体(56)	58	15
誘導体(58)	< 20	30
誘導体(59)	< 20	30
誘導体(60)	< 20	30
誘導体(65)	< 20	30
誘導体(66)	< 20	30
誘導体(67)	< 20	30
誘導体(68)	47	30
誘導体(69)	< 20	30
誘導体(70)	51	60
誘導体(75)	< 20	30

10

20

30

40

【表 3 6】

表36

誘導体(76)	< 20	30
誘導体(77)	< 20	30
誘導体(85)	< 20	30
誘導体(86)	< 20	30
誘導体(87)	< 20	30
誘導体(56)	< 20	30
誘導体(57)	< 20	30
誘導体(104)	35	30
誘導体(106)	29	7. 5
誘導体(107)	28	30
誘導体(108)	< 20	30
誘導体(110)	< 20	30
誘導体(119)	< 20	30
誘導体(120)	31	120
誘導体(75)	< 20	30
誘導体(76)	< 20	30
誘導体(77)	< 20	30
誘導体(78)	42	120
誘導体(79)	48	10
誘導体(80)	58	120
誘導体(81)	869	120
誘導体(82)	67	120
誘導体(83)	1049	120
誘導体(84)	907	30
誘導体(85)	< 20	30
誘導体(86)	< 20	30
誘導体(87)	< 20	30
誘導体(88)	600	120
誘導体(89)	132	30
誘導体(90)	92	30
誘導体(91)	103	30
誘導体(96)	80	120
誘導体(97)	53	10
誘導体(98)	54	120
誘導体(99)	37	120
誘導体(100)	59	120
誘導体(101)	205	120
誘導体(102)	73	120

10

20

30

40

【表 3 7】

表37

誘導体(103)	42	10
誘導体(104)	884	60
誘導体(106)	277	30
誘導体(107)	584	60
誘導体(108)	600	15
誘導体(110)	< 20	30
誘導体(112)	51	120
誘導体(113)	46	120
誘導体(114)	31	1
誘導体(119)	43	120
誘導体(120)	246	120

10

【 0 1 2 2】

【表 3 8】

表38

<SW480細胞株における β -カテニン活性に対する化合物の効果>

化合物	SW480(TCF-FL)	
	最大 活性(%)	濃度(μ M)
対照(LiCl)	100	20000
誘導体(1)	957	120
誘導体(2)	< 20	30
誘導体(3)	331	40
誘導体(4)	< 20	30
誘導体(5)	148	30
誘導体(6)	322	60
誘導体(7)	< 20	30
誘導体(8)	< 20	30
誘導体(9)	< 20	30
誘導体(10)	1079	120
誘導体(11)	625	60
誘導体(12)	1696	60
誘導体(15)	< 20	30
誘導体(16)	327	30
誘導体(17)	200	60
誘導体(18)	149	15
誘導体(20)	528	60
誘導体(21)	287	30

20

30

40

【 0 1 2 3】

【表 3 9】

表39

誘導体(22)	1226	30
誘導体(23)	< 20	30
誘導体(25)	223	120
誘導体(26)	< 20	30
誘導体(27)	< 20	30
誘導体(28)	< 20	30
誘導体(29)	< 20	30
誘導体(32)	789	120
誘導体(33)	580	120
誘導体(34)	120	120
誘導体(35)	130	120
誘導体(36)	283	120
誘導体(37)	296	120
誘導体(38)	551	10
誘導体(39)	344	30
誘導体(40)	896	30
誘導体(41)	676	30
誘導体(42)	1192	120
誘導体(43)	357	120
誘導体(44)	657	120
誘導体(48)	1047	30
誘導体(49)	< 20	30
誘導体(50)	1016	120
誘導体(51)	1146	120
誘導体(52)	1030	30
誘導体(53)	< 20	30
誘導体(56)	650	600
誘導体(57)	< 20	30
誘導体(58)	270	30
誘導体(59)	592	60
誘導体(60)	196	30
誘導体(61)	56	120
誘導体(65)	< 20	30
誘導体(66)	< 20	30
誘導体(67)	< 20	30
誘導体(68)	486	60
誘導体(69)	< 20	30
誘導体(70)	789	120

10

20

30

40

【表 4 0】

表40

誘導体(71)	919	30
誘導体(72)	1321	120
誘導体(73)	853	30
誘導体(75)	< 20	30
誘導体(76)	< 20	30
誘導体(77)	< 20	30
誘導体(78)	42	120
誘導体(79)	48	10
誘導体(80)	58	120
誘導体(81)	869	120
誘導体(82)	67	120
誘導体(83)	1049	120
誘導体(84)	907	30
誘導体(85)	< 20	30
誘導体(86)	< 20	30
誘導体(87)	< 20	30
誘導体(88)	600	120
誘導体(89)	132	30
誘導体(90)	92	30
誘導体(91)	103	30
誘導体(96)	80	120
誘導体(97)	53	10
誘導体(98)	54	120
誘導体(99)	37	120
誘導体(100)	59	120
誘導体(101)	205	120
誘導体(102)	73	120
誘導体(103)	42	10
誘導体(104)	884	60
誘導体(106)	277	30
誘導体(107)	584	60
誘導体(108)	600	15
誘導体(110)	< 20	30
誘導体(112)	51	120
誘導体(113)	46	120
誘導体(114)	31	1
誘導体(119)	43	120
誘導体(120)	246	120

10

20

30

40

【表 4 1】

表41

誘導体(131)	1168	120
誘導体(132)	1490	120
誘導体(133)	1136	30
誘導体(134)	1493	10
誘導体(135)	945	120
誘導体(136)	837	1
誘導体(137)	1139	30
誘導体(139)	922	30
誘導体(140)	1091	30
誘導体(141)	519	120
誘導体(143)	93	120
誘導体(149)	70	30
誘導体(150)	78	30
誘導体(151)	41	30
誘導体(152)	374	120
誘導体(153)	304	10
誘導体(154)	113	120
誘導体(155)	1060	30
誘導体(156)	1287	120
誘導体(157)	871	30
誘導体(158)	414	120
誘導体(159)	128	30
誘導体(160)	146	120
誘導体(161)	33	120
誘導体(162)	30	10
誘導体(163)	34	120
誘導体(164)	55	120
誘導体(165)	45	30
誘導体(166)	61	30
誘導体(167)	37	120
誘導体(168)	40	10
誘導体(169)	43	1
誘導体(170)	46	30
誘導体(171)	43	120
誘導体(174)	79	120
誘導体(175)	383	1
誘導体(176)	93	30
誘導体(177)	582	30

10

20

30

40

【表 4 2】

表42

誘導体(178)	301	120
誘導体(179)	73	10
誘導体(180)	45	120
誘導体(181)	73	1
誘導体(182)	413	30
誘導体(183)	114	120
誘導体(184)	70	30
誘導体(185)	810	30
誘導体(186)	553	30
誘導体(187)	179	120
誘導体(188)	200	1
誘導体(189)	238	30
誘導体(190)	372	120
誘導体(191)	91	30
誘導体(192)	137	30
誘導体(193)	382	30
誘導体(195)	84	1
誘導体(196)	35	30
誘導体(197)	84	120
誘導体(198)	50	30
誘導体(199)	45	30
誘導体(200)	106	30
誘導体(201)	545	1
誘導体(202)	185	30
誘導体(203)	851	30
誘導体(204)	369	120
誘導体(205)	59	10
誘導体(206)	584	120
誘導体(207)	34	120
誘導体(208)	110	30
誘導体(209)	246	30
誘導体(210)	475	1
誘導体(211)	158	30
誘導体(214)	161	1
誘導体(215)	90	30
誘導体(216)	1086	10
誘導体(217)	1753	120
誘導体(218)	55	30

【表 4 3】

表43

誘導体(219)	113	30
誘導体(220)	182	120
誘導体(221)	51	30
誘導体(222)	57	30
誘導体(223)	50	30
誘導体(251)	35	120
誘導体(252)	49	120
誘導体(253)	66	10
誘導体(254)	37	120

10

【 0 1 2 8】

実施例 2： - カテニンレベルの測定による Wnt / - カテニンシグナル伝達活性におけるイソキサゾール誘導体の効果に対するインビトロ (*in vitro* : 体外) 評価
H E K 2 9 3 細胞株を、ペニシリン - ストレプトマイシン (1 0 0 ユニット / m L) 及び熱不活性化した 5 % のウシ胎児血清を添加した D M E M 培地で、標準培養条件下 (5 % C O ₂ 、 3 7 ° C 、 1 0 0 % 相対湿度) で培養した。試験化合物をジメチルスルホキシド (D M S O) に 3 0 μ M 及び 6 0 μ M の濃度で溶解した。細胞 (3 × 1 0 ⁷) を 2 4 時間試験化合物の非存在及び存在下で夫々培養した。選択的にサイトプラズマ (細胞質) を得るために、細胞を高濃度の塩で溶解し、そして細胞溶解物懸濁液を 2 0 0 g で 1 0 分間遠心分離して上清を回収した。

20

【 0 1 2 9】

そのようにして得られたサイトプラズマ溶液を 1 0 % の P A G E ゲル上で電気泳動に供し、抗 - カテニン抗体 (アップステートバイオテクノロジー社) で調査した。調査は、化学発光システム (E C L , アマシャム) で実施した。比較のためにアクチンタンパク質を対照として使用し、結果を図 4 に示す。細胞を該化合物で処理したとき、図 4 のウェスタンブロットに示されるように、 - カテニンは細胞内に容量依存的なパターンで沈積した。

30

【 0 1 3 0】

陽性対照としての役割の塩化リチウムは、躁鬱病の治療薬として広く使用されており、従って、誘導体 (1) が躁鬱病を治療可能であることが示唆される。

【 0 1 3 1】

実施例 3：骨粗鬆症の予防及び治療のためのイソキサゾール誘導体のインビトロ (*in vitro* : 体外) 評価

本発明によって合成された誘導体を、幹細胞を骨芽細胞に分化させる能力を評価した。その際、マウス骨髄間質 T 細胞である S T - 2 を、初期段階の骨芽細胞分化のマーカーである、骨特異的アルカリホスファターゼの活性の測定に使用した。詳細には、細胞株をペニシリン - ストレプトマイシン (1 0 0 ユニット / m L) 及び熱不活性化した 5 % のウシ胎児血清を添加した M E M 培地で、標準培養条件下 (5 % C O ₂ 、 3 7 ° C 、 1 0 0 % 相対湿度) で培養した。トリプシン処理とピペッティングによる分離により単一細胞懸濁液を得た。懸濁液を同じ培地を用いて希釈して、1 ウェル当たり 5 , 0 0 0 ~ 1 0 , 0 0 0 の細胞数に調整し、そしてその後 9 6 - ウェルマイクロタイタープレートにそれらに移した。2 4 時間培養後、5 0 μ g / m l のアスコルビン酸と 5 m M の - グリセロールホスフェートを含む培地中で、細胞を、製造例で合成した、様々な濃度のイソキサゾール誘導体で処理した。1 乃至 9 日間培養の間、アルカリホスファターゼ活性をルシフェラーゼアッセイキット (プロメガ社、米国) を用いて、製造業者によって提供されたマニュアルに記載されたプロトコルに従って、分析した。各化合物 1 1 μ M で 4 日間培養した細胞で活性体を測定した。合成されたイソキサゾール誘導体の活性に関するデータは表 4 4 乃至

40

50

47に示し、そしてそれらは、アスコルビン酸と α -グリセロールホスフェートのみで処理した対照について測定したものと比較して、ALPパーセンテージで示した。誘導体の濃度によるALP活性は図5に示した。

【0132】

【表44】

表44

<ST2細胞株の骨芽細胞への分化における誘導体の効果>

化合物	ALP活性(対照に対する%)
対照(-)	100
誘導体(1)	2915
誘導体(5)	3783
誘導体(6)	2132
誘導体(10)	7571
誘導体(11)	2807
誘導体(12)	4759
誘導体(15)	278
誘導体(16)	3063
誘導体(17)	3947
誘導体(18)	3671
誘導体(20)	2060
誘導体(21)	334
誘導体(22)	1334
誘導体(23)	4158
誘導体(26)	2587
誘導体(28)	436
誘導体(30)	3139
誘導体(33)	2232
誘導体(34)	2414
誘導体(35)	686
誘導体(36)	396
誘導体(37)	1093
誘導体(38)	2617
誘導体(39)	190
誘導体(40)	2139

【0133】

【表 4 5】

表45

誘導体(41)	1850
誘導体(42)	2939
誘導体(43)	455
誘導体(44)	997
誘導体(48)	2817
誘導体(49)	2917
誘導体(50)	1122
誘導体(51)	1684
誘導体(52)	438
誘導体(53)	1069
誘導体(56)	1340
誘導体(68)	4885
誘導体(69)	2491
誘導体(71)	7087
誘導体(72)	5968
誘導体(73)	1522
誘導体(81)	2294
誘導体(83)	2848
誘導体(84)	4249
誘導体(85)	640
誘導体(86)	546
誘導体(87)	428
誘導体(88)	1259
誘導体(89)	2836
誘導体(90)	1258
誘導体(91)	1085
誘導体(96)	97
誘導体(97)	91
誘導体(98)	90
誘導体(101)	592
誘導体(102)	148
誘導体(103)	103
誘導体(104)	103
誘導体(114)	339
誘導体(131)	3810
誘導体(132)	20691
誘導体(133)	3143
誘導体(134)	1984

10

20

30

40

【表 4 6】

表46

誘導体(135)	1999
誘導体(136)	2254
誘導体(137)	2595
誘導体(139)	8191
誘導体(140)	5632
誘導体(141)	790
誘導体(149)	275
誘導体(150)	328
誘導体(151)	151
誘導体(152)	2061
誘導体(153)	1935
誘導体(154)	310
誘導体(155)	1481
誘導体(156)	4185
誘導体(157)	809
誘導体(158)	3629
誘導体(159)	130
誘導体(160)	158
誘導体(161)	89
誘導体(162)	60
誘導体(163)	166
誘導体(164)	241
誘導体(165)	92
誘導体(166)	64
誘導体(167)	276
誘導体(168)	97
誘導体(169)	83
誘導体(170)	74
誘導体(171)	74
誘導体(175)	767
誘導体(176)	179
誘導体(177)	1934
誘導体(178)	475
誘導体(179)	356
誘導体(180)	181
誘導体(181)	681
誘導体(182)	887
誘導体(183)	127

10

20

30

40

【表 4 7】

表47

誘導体(184)	126
誘導体(185)	714
誘導体(186)	272
誘導体(187)	99
誘導体(188)	151
誘導体(189)	220
誘導体(190)	269
誘導体(191)	309
誘導体(192)	398
誘導体(193)	173
誘導体(194)	2554
誘導体(195)	1070
誘導体(196)	77
誘導体(197)	118
誘導体(198)	100
誘導体(199)	63
誘導体(200)	162
誘導体(201)	859
誘導体(202)	109
誘導体(203)	260
誘導体(204)	150
誘導体(205)	58
誘導体(206)	772
誘導体(207)	47
誘導体(208)	57
誘導体(209)	1376
誘導体(210)	202
誘導体(211)	204
誘導体(214)	2143
誘導体(215)	162
誘導体(218)	128
誘導体(219)	1187
誘導体(220)	187

【0136】

実施例4：インビトロ（*in vitro*：体外）カルシウム沈殿におけるイソキサゾール誘導体の効果

本発明に従って合成された誘導体を、幹細胞を骨芽細胞に分化させるその能力を評価した。その際、マウス骨髄間質T細胞であるST-2細胞を、後期の骨芽細胞分化の指標であるCa⁺⁺沈殿物の測定に使用した。詳細には、細胞株をペニシリン・ストレプトマイシン（100ユニット/mL）及び熱不活性化した10%ウシ胎児血清を添加したMEM培地で、標準培養条件下（5%CO₂、37℃、100%相対湿度）で培養した。トリプシン処理とピペッティングによる分離により単一細胞懸濁液を得た。続いて、24-ウェルマイクロタイタープレート中で、懸濁液を同じ培地を用いて希釈して、1ウェル当たり5、

10

20

30

40

50

0 0 0 ~ 1 0 , 0 0 0 の細胞数に調整した。

【 0 1 3 7 】

2 4 時間の培養後、5 0 μ g / m l のアスコルビン酸と 5 m M の α - グリセロールホスフェートを含む培地中で、製造例で合成した、様々な濃度のイソキサゾール誘導体で細胞を 2 日間処理した。いずれの誘導体も非存在下で、1 4 日間の培養の間、幹細胞の骨芽細胞への分化能力を分析するために、アリザリンレッド S 染色法を用いて、 Ca^{++} 沈殿を測定した。製造業者によって提供されたマニュアルに従って評価を実施し、1 4 日間培養した細胞において測定された活性を図 6 に示す。

【 0 1 3 8 】

実施例 5 : 骨粗鬆症の予防に対するイソキサゾール誘導体のインビボ (i n v i v o : 10
体内) 評価

(1) 試験動物 : I C R マウス (メス、7 週齢)

試験動物は、体重 2 4 - 2 8 g を有し、約 7 週齢のメスの I C R マウスであった。計測値 4 0 x 2 5 x 1 7 c m の各ケージに、2 - 3 匹のマウスを、2 2 相対湿度 5 0 % で飼育した。

【 0 1 3 9 】

(2) 卵巣摘出

卵巣摘出は骨粗鬆症を誘発させるための最も広く使用されている技術の一つである。閉経後にあるような、卵巣摘出手術はエストロゲン不足を誘発し、骨形成の減少と骨吸収の増加をもたらす、骨粗鬆症につながる。麻酔した 7 週齢のメスの I C R マウスの卵巣を摘出し、双方の卵巣除去後すぐに試験化合物を投与し、それらの骨粗鬆症に対する予防及び治療効果を測定した。 20

【 0 1 4 0 】

(3) 投与

1) 試験物質の製造 :

所定量の誘導体 (1) を 0 . 5 % C M C に懸濁させて、投与する試験物質を調製した。対照薬剤アレンドロネートに関しては、薬剤の吸収を補助するために、局方に従い 0 . 1 7 % クエン酸を加えた。

2) 投与期間 : 4 週間

3) 投与経路及び方法 :

試験物質を、投与日に測定した体重あたり 1 0 m l / k g の量で 7 群に投与した。 30

[1] 非摘出対照 (標準的な食事で育った I C R マウス、対照) ; [2] 卵巣摘出対照 (腹部開腹したが卵巣摘出せずに閉腹、シャム対照) ; [3] 卵巣摘出群 (卵巣除去、O V X) ; [4] アレンドロネート治療群 (用量 5 m g / k g / 日) ; [5] 誘導体 (1) 3 0 m g / k g / 日 治療群 (O V X + 誘導体 (1) 3 0 m p k) ; [6] 誘導体 (1) 9 0 m g / k g / 日 治療群 (O V X + 誘導体 (1) 9 0 m p k) ; [7] 誘導体 (1) 9 0 m g / k g / 週 治療群 (O V X + 誘導体 (1) 3 0 m p k W) 。群 [1] ~ [6] は 4 週の間、週当たり 5 日間経口治療を行い、一方群 [7] は 4 週の間、週当たり 1 回治療した。

【 0 1 4 1 】

(4) エンドポイント (評価項目)

4 週間の投与後、脊椎 (L 3 - L 6) を、L u n a r P i x i # 5 装置を用いて、二重エネルギー X 線吸収 (D E X A) により、骨ミネラル濃度 (B M D) の分析を行なった。マイクロコンピュータ断層撮影法 (マイクロ C T) を実施し、骨量及び骨強度、並びに脊椎 (L 3 - L 6) の第三次骨量における試験物質の効果を測定した。 40

【 0 1 4 2 】

(5) 試験結果

1) B M D に対する誘導体 (1) の効果

B M D に対する誘導体 (1) の効果を図 7 及び表 4 8 に示す。O V X 群は平均 1 4 . 5 % の骨ミネラル濃度が減少し、一方誘導体 (1) を投与した群は O V X 群と比べて、骨ミネラル濃度の減少が少ないことが見出された。従って、本発明のイソキサゾール化合物は 50

、骨粗鬆症の予防に効果的であることが証明された。

【 0 1 4 3 】

2) 骨量 (B V / T V) に対する誘導体 (1) の効果

骨量 (B V / T V) に対する誘導体 (1) の効果を図 8 及び表 4 8 に示す。卵巢摘出後 4 週間で、O V X 群は平均 3 0 . 4 % の骨量が減少したように急性骨粗鬆症に罹った。同じ期間、誘導体 (1) の投与は、骨量の減少を抑制するだけでなく、卵巢摘出前よりも高レベルに骨密度を増加させることが見出された。この治療効果は、現在骨粗鬆症の予防及び治療薬として使用される、アレンドロネートのものを超えることが確認された。

【 0 1 4 4 】

シャム対照及び非摘出対照のものと比較して骨量を増加することが可能であるため、本発明の誘導体は、骨粗鬆症に罹患している患者に対して治療効果を示すことが期待される。

【 0 1 4 5 】

【表 4 8 】

表48

＜アレンドロネートと比較した骨粗鬆症における誘導体(1)の治療効果＞

試験群	BMD (g/cm ²)		骨梁体積(mm ²)	
	平均±標準偏差	変化(%)	平均±標準偏差	変化(%)
群1(非摘出対照)	0.074±0.010	7.2	22.7±3.86	9.7
群2(シャム対照)	0.069±0.006	0.0	20.7±5.87	0.0
群3(OVX)	0.059±0.005	-14.5	14.4±3.09	-30.4
群4(OVX+AD)	0.066±0.012	-4.3	15.5±3.27	-25.1
群5(OVX+D30)	0.061±0.007	-11.6	21.7±2.43	4.8
群6(OVX+D90)	0.063±0.005	-8.7	29.9±0.83	44.4
群7(OVX+W30)	0.058±0.006	-15.9	26.1±1.87	26.1

【 0 1 4 6 】

実施例 6 : イソキサゾール誘導体インビボ (i n v i v o : 体内) 前 - 毒性評価

イソキサゾール誘導体を、I C R - B G マウス (N = 8 匹) でロータロッド神経毒性試験を実施することにより、インビボ急性毒性の評価を行った。7 r p m で 1 0 分間、2 回の訓練をした 1 時間後、8 匹のマウスに 3 0 0 m g / k g の用量で、腹腔内に誘導体 (1) を投与した。投与後 3 0 分、1 時間、2 時間及び 4 時間に、マウスを、落下数と死亡又は痛みを示す反応について観察した。落下数は 1 分間にマウスがロッドを 3 回以上落下した場合にカウントした。結果を以下の表 4 9 に示す。

【 0 1 4 7 】

【表 4 9 】

表49

＜誘導体(1)のロータロッド神経毒性の試験結果＞

番号	体重(g)	0.5時間	1時間	2時間	4時間
誘導体(1) 300mg/kg	25~27(平均, 26)	(0)/8	(0)/8	(0)/8	(0)/8
(落下数)/試験動物数					

【 0 1 4 8 】

表 4 9 に示すように、3 0 0 m g / k g の用量で本発明の化合物の腹腔内投与後に、ロッドから落下したマウス数はゼロであり、死亡又は痛みに関する反応は観察されなかった。

【 0 1 4 9 】

これらをもとに、実施例 1 乃至 6 で得られたデータは、本発明のイソキサゾール誘導体

が、細胞内に β -カテニンを蓄積し、骨芽細胞の分化を促進し、そしてさらに骨粗鬆症の予防及び治療をする随伴効果と共に、Wnt/ β -カテニンシグナル伝達アゴニストとして作動し、低濃度でもシグナル伝達を効果的に活性化することを実証した。Wnt/ β -カテニンシグナル伝達の活性体として役割を果たすことから、本発明の化合物は骨粗鬆症及び骨疾患の治療及び予防において効果的な薬剤として使用可能である。

【産業上の利用可能性】

【0150】

これまでに記載したように、本発明のイソキサゾール誘導体は、Wnt/ β -カテニンシグナル伝達を非常に効果的に活性化し、それゆえ、様々な疾患、例えば骨粗鬆症、代謝障害、例えば肥満及び糖尿病、及び脳障害及び神経細胞異常関連疾患、例えばパーキンソン症、脳梗塞、虚血性脳障害、てんかん、アルツハイマー症、鬱病、躁鬱病及び統合失調症などの予防及び治療に効果的な活性成分として使用可能である。加えて、本発明のイソキサゾール誘導体は幹細胞の分化及び成長を促進させる役割を果たすことから、医薬品工業、例えば毛髪再生、造血分化及び組織再生などに用途が見出せる。

【図面の簡単な説明】

【0151】

【図1】図1は、 β -カテニンの転写活性の効果を測定するために設計された遺伝子構造を示す図である。

【図2】図2は、 β -カテニンの転写活性の効果を測定するために適合された細胞ベースのスクリーニングシステムを説明する概念図である。

【図3】図3は、図2のスクリーニングシステムに対する、既知のWnt/ β -カテニンシグナル伝達のアゴニストである、塩化リチウムを使用して得られた効果の結果を示す棒グラフである。

【図4】図4は、本発明のイソキサゾール誘導体の様々な濃度をHEK293細胞に対して処理した条件下で、細胞内の β -カテニンの沈積に対する、ヒト抗 β -カテニン抗体を用いた、ウェスタンブロット試験結果を示す図である。

【図5】図5は、イソキサゾール非処理群と比べた、骨芽細胞幹細胞ST-2に対して本発明のイソキサゾール誘導体の様々な濃度の条件にて、細胞の骨芽細胞への分化の速度を反映する指標である、アルカリホスファターゼ(ALP)活性を示す棒グラフである。

【図6】図6は、イソキサゾール非処理群と比べた、骨芽細胞幹細胞ST-2に対して本発明のイソキサゾール誘導体の様々な濃度の条件にて、細胞の骨芽細胞への分化の速度を反映する指標である、 Ca^{++} 沈積のレベルを示したものである。

【図7】図7は、マウスに卵巣摘出を適用し、その後2週間本発明のイソキサゾール誘導体(1)を与えた試験群において、対照群と比べて、骨ミネラル密度(BMD)の消失がないことを示す、二重エネルギーX線吸収(DEXA)による分析結果を示す、本発明の骨粗鬆症に対する予防効果を確認するための棒グラフである。

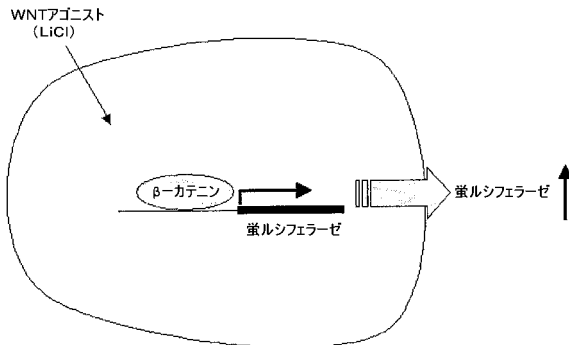
【図8】図8は、骨粗鬆症を誘発するために、マウスに卵巣摘出を適用し、その後4週間、固体試料として本発明のイソキサゾール誘導体を与え、そして付加的に4週間誘導体(1)を与えた試験群において、誘導体(1)の治療を行わない対照群と比較して、骨量(BV/TV)の増加を示す、マイクロCTによる分析結果を示す、本発明の骨粗鬆症に対する治療効果を確認するための棒グラフである。

【図 1】



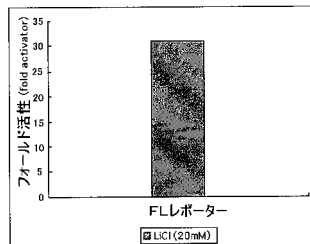
【図 2】

＜細胞ベースのWntアゴニストスクリーニングシステム＞



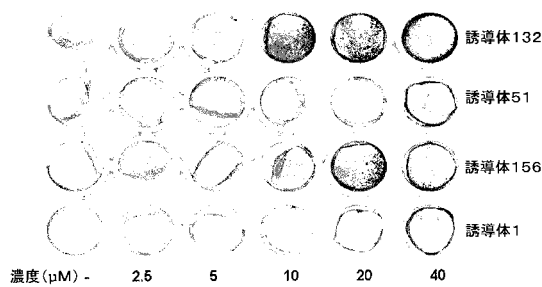
【図 3】

＜LiCl(陽性対照)を用いた細胞ベースのアゴニストスクリーニングシステム
処理に対するルシフェラーゼタンパク質レベル＞

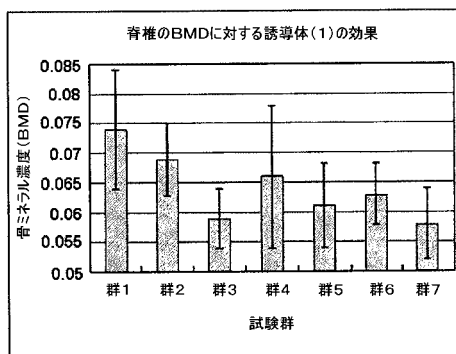


【図 6】

＜ST2細胞株内のCa²⁺に対する誘導体(1)の効果＞

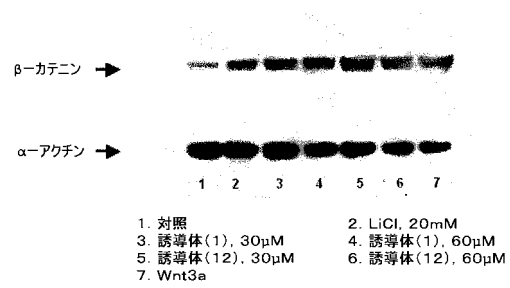


【図 7】



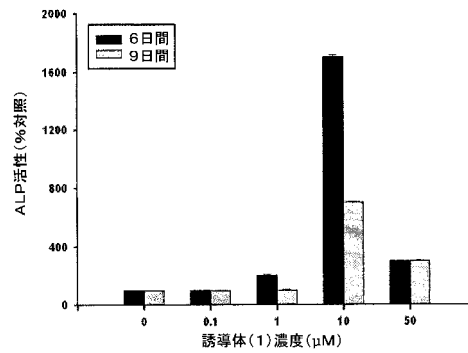
【図 4】

＜β-カテンンの細胞内蓄積における化合物の効果＞

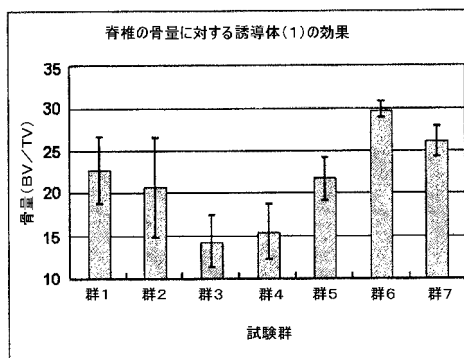


【図 5】

＜ST2細胞株のALP活性に対する誘導体(1)の効果＞



【図 8】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 19/10
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P 17/14 (2006.01)	A 6 1 P 17/14
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/00
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 0 5

(72)発明者 チョー, ヨン ウー

大韓民国、3 0 5 - 7 6 1 デジョン、ユセオン - グ、ジュンミン - ドン、エクスポ アパート
1 0 2 - 1 0 1

(72)発明者 チョイ, サン ラク

大韓民国、3 0 5 - 7 6 1 デジョン、ユセオン - グ、ジュンミン - ドン、エクスポ アパート
3 0 2 - 2 0 2

(72)発明者 ワン, スン ワン

大韓民国、3 0 2 - 7 7 7 デジョン、セオ - グ、ドゥーンサン - ドン、セムリ アパート 1 0
4 - 8 0 2

(72)発明者 チョー, キュン チュル

大韓民国、1 5 2 - 7 5 5 ソウル、グロ - グ、ゲボン 2 - ドン、ヒュンダイ アパート 1 1
6 - 2 0 0 2

(72)発明者 バエ, スン ジン

大韓民国、3 0 2 - 7 7 7 デジョン、セオ - グ、ドゥーンサン - ドン、セムリ アパート 2 0
6 - 1 7 0 6

(72)発明者 クー, テ スン

大韓民国、3 0 5 - 3 0 8 デジョン、ユセオン - グ、ジャンデ - ドン、ドリームワールド アパ
ート 1 1 1 - 1 5 0 1

審査官 熊谷 祥平

(56)参考文献 特開昭5 6 - 0 0 8 3 5 2 (J P , A)

特開昭6 1 - 0 4 3 1 9 1 (J P , A)

特開平0 5 - 2 7 9 3 5 1 (J P , A)

国際公開第0 1 / 0 2 5 1 8 1 (W O , A 1)

国際公開第0 2 / 0 8 1 4 2 8 (W O , A 1)

国際公開第0 2 / 0 8 0 8 9 9 (W O , A 1)

国際公開第0 2 / 0 9 8 8 4 0 (W O , A 1)

国際公開第0 3 / 0 1 6 2 6 5 (W O , A 1)

特開2 0 0 6 - 1 7 6 4 4 3 (J P , A)

特表2006-517211(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 413/04
A61K 31/422
A61K 31/4439
A61K 31/454
A61K 31/496
A61K 31/5377
A61P 3/04
A61P 3/10
A61P 7/00
A61P 9/00
A61P 17/14
A61P 19/02
A61P 19/10
A61P 25/08
A61P 25/16
A61P 25/18
A61P 25/24
A61P 25/28
A61P 43/00
C07D 413/12
C07D 413/14
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)