

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5640002号
(P5640002)

(45) 発行日 平成26年12月10日 (2014. 12. 10)

(24) 登録日 平成26年10月31日 (2014. 10. 31)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 261/18 (2006. 01)

C O 7 D 261/18 C S P

C O 7 D 413/06 (2006. 01)

C O 7 D 413/06

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

C O 7 D 413/12

A 6 1 K 31/42 (2006. 01)

A 6 1 K 31/42

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

A 6 1 K 31/422

請求項の数 15 (全 41 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-515438 (P2011-515438)
 (86) (22) 出願日 平成21年6月30日 (2009. 6. 30)
 (65) 公表番号 特表2011-526594 (P2011-526594A)
 (43) 公表日 平成23年10月13日 (2011. 10. 13)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2009/058205
 (87) 国際公開番号 W02010/000748
 (87) 国際公開日 平成22年1月7日 (2010. 1. 7)
 審査請求日 平成24年6月11日 (2012. 6. 11)
 (31) 優先権主張番号 08159692.6
 (32) 優先日 平成20年7月4日 (2008. 7. 4)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 510334882
 シグマータウ・リサーチ・スウィツァー
 ランド・ソシエテ・アノニム
 スイス・CH-6850・メンドリシオ・
 ヴィア・モッタ・2
 (74) 代理人 100108453
 弁理士 村山 靖彦
 (74) 代理人 100064908
 弁理士 志賀 正武
 (74) 代理人 100089037
 弁理士 渡邊 隆
 (74) 代理人 100110364
 弁理士 実広 信哉

最終頁に続く

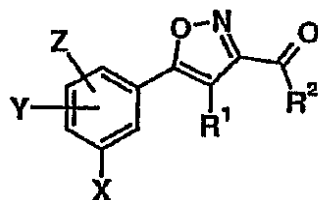
(54) 【発明の名称】 抗腫瘍活性を有する、HSP90調節性5-フェニルイソオキサゾール-3-カルボキシアミ
 ド

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記一般式Iを有する化合物：

【化1】



式I

〔式中、

Xは、ハロゲン、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ベンジル、アミノ、アルキルアミノ、またはアミノカルボニルであり；

YおよびZは、同じであるかまたは異なり、ハロゲン、ニトロ、ハロアルキル、R³、OR³、アミノ、アルキルアミノ、あるいはアミノカルボニルであり；

R³は、水素またはアルキルであり；

R¹は、NHC(=D)ER⁴またはNR⁵R⁶であり；

D は、O または S であり；

E は、O もしくは NR^7 であるかまたは存在せず；

R^7 は、水素またはアルキルであり；

R^4 は、場合により -OR 基（式中、R には、「アルキル」、「シクロアルキル」、および「ヘテロシクロアルキル」が含まれる） またはアミノで 1 回置換されているもよいアルキル；場合により 上述の -OR 基、ハロ、またはヘテロシクロアルキルアルキルで 1 回以上置換されているもよいアルケニル、アリール；場合によりアルキル、ハロアルキル、上述の -OR 基、アミノ、またはアミノアルキルで 1 回以上置換されているもよいシクロアルキル；場合によりアルキル、アルキルアミノカルボニルで 1 回以上置換されているもよいノルボルニル、アダマンチル、ヘテロアリール；場合によりアルキルで 1 回以上置換されているもよいヘテロシクロアルキル；または、場合によりアルキルで 1 回以上置換されているもよいヘテロシクロアルキルアルキルであり；

R^5 および R^6 は、独立に、水素、場合によりアルキルで 1 回以上置換されているもよいアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル；場合により 上述の -OR 基 で置換されているもよいアルケニル、ベンジル、アリール、アリールアルキル；場合によりアルキル、ヒドロキシアルキル、上述の -OR 基、-C(O)OR 基（式中、R は、上述のとおりである） で 1 回以上置換されているもよいヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルであり；

R^2 は、 NR^8R^9 であり；

R^8 および R^9 は、同じであるかまた異なる、H、場合によりハロゲンで置換されているもよいアルキル；ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールから選択され；

あるいは

R^8 および R^9 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、O、S、または N から選択されるさらなるヘテロ原子を 1 個または 2 個含んでもよく、場合によりアルキルまたはハロゲンで 1 回または 2 回置換されているもよいヘテロ環を形成する]、その互変異性体、幾何異性体、光学活性体、または、医薬品として許容可能なその塩。

【請求項 2】

R^1 が、 $\text{NHC}(=\text{D})\text{ER}^4$ を表す、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

X がハロゲンまたはアルキルである、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

下記からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物：

4-アセチルアミノ-5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド；

5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(4-メトキシ-ベンゾイルアミノ)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド；

5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(3,4-ジメトキシベンゾイルアミノ)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド；

5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(3,4,5-トリメトキシベンゾイルアミノ)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド；

5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(2,2-ジメチル-プロピオニルアミノ)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド；

4-[(アダマンタン-1-カルボニル)-アミノ]-5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド；

4-アクリロイルアミノ-5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド；

5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-[(3-メチル-チオフエン-2-カルボニル)-アミノ]-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド；

5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(3-ホルホルン-4-イル-プロピオニルアミノ)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド；

4-(4-プロモ-ベンゾイルアミノ)-5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド ;

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(4-メトキシ-ベンゾイルアミノ)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド ;

4-アセチルアミノ-5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド ;

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(2,2-ジメチル-プロピオニルアミノ)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド ;

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-[(3-メチル-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ] -イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド ; 10

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(3-モルホリン-4-イル-プロピオニルアミノ)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド ;

4-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド)-N-エチル-5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボキシアミド ;

1H-インドール-6-カルボン酸 [5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-3-エチルカルバモイル-イソオキサゾール-4-イル]-アミド ;

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イル-メチル-ベンゾイルアミノ)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド塩酸塩 ;

4-(シクロヘキサンカルボニル-アミノ)-5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド ; 20

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-[(トランス-4-ペンチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド ;

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-[(4-トリフルオロメチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド ;

N⁵-(3-(エチルカルバモイル)-5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-イソオキサゾール-4-イル)-N³-エチルイソオキサゾール-3,5-ジカルボキシアミド ;

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-[(4-メトキシ-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ] -イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド ;

4-[(4-tert-ブチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド ; 30

4-[(4-アミノ-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド ;

4-[(4-アミノメチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド ;

4-(4-メトキシベンジルアミノ)-5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシフェニル)-N-エチルイソオキサゾール-3-カルボキシアミド ;

4-((3-メチルチオフェン-2-イル)メチルアミノ)-5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシフェニル)-N-エチルイソオキサゾール-3-カルボキシアミド ;

5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシフェニル)-4-(シクロヘキシルアミノ)-N-エチルイソオキサゾール-3-カルボキシアミド ; 40

4-(1-メチルピペリジン-4-イルアミノ)-5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシフェニル)-N-エチルイソオキサゾール-3-カルボキシアミド ;

メチル 5-((3-(エチルカルバモイル)-5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシフェニル)イソオキサゾール-4-イルアミノ)メチル)イソオキサゾール-3-カルボキシレート ;

4-((3-(ヒドロキシメチル)イソオキサゾール-5-イル)メチルアミノ)-5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシフェニル)-N-エチルイソオキサゾール-3-カルボキシアミド ;

4-(4-メトキシベンズアミド)-5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシフェニル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-イソオキサゾール-3-カルボキシアミド ;

4-(4-メトキシベンズアミド)-5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシフェニル)-イソオキサゾール-3-イル-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-メタノン ; および 50

5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(4-メトキシ-ベンゾイルアミノ)-イソオキサゾール-3-イル-(4-メチルピペラジン-1-イル)-メタノン。

【請求項 5】

Hsp90 活性を調節することにより患者の健康の改善がもたらされる病理状態を治療するための医薬の製造のための、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 6】

前記病理状態が、神経変性疾患、炎症性疾患、癌疾患、自己免疫疾患、脳虚血、または寄生虫血症（マラリアを含む）である、請求項 5 に記載の使用。

【請求項 7】

前記神経変性疾患が、パーキンソン病、ハンチントン病、アルツハイマー病、レビー小体型痴呆症、筋萎縮性側索硬化症、脊柱および延髄の筋萎縮あるいは脊髄小脳失調症であり、前記癌疾患が、乳房、脾臓、肺、胸膜、腹膜、顔および首、膀胱、脳、前立腺、子宮、眼の癌、または転移癌である、請求項 6 に記載の使用。

10

【請求項 8】

活性成分として、請求項 1～4 のいずれか一項の化合物少なくとも 1 種を、医薬品として許容可能な賦形剤と共に含む、癌疾患、神経系疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、脳虚血、または寄生虫血症を治療するための、医薬組成物。

【請求項 9】

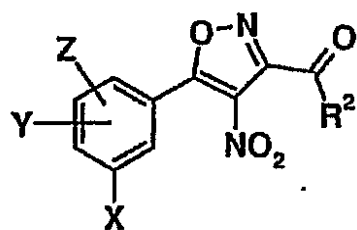
請求項 1～4 のいずれか一項の化合物少なくとも 1 種を、医薬品として許容可能な塩および/または医薬品として許容可能な賦形剤と混合する工程を含む、請求項 8 に記載の医薬組成物を製造するための方法。

20

【請求項 10】

請求項 1 に記載の化合物の合成における中間体としての、式VIIの化合物：

【化 2】



30

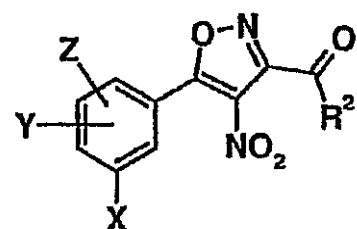
式VII

[式中、X、Y、Z、および R² は、請求項 1 に規定したとおりである]。

【請求項 11】

式VIIの化合物の合成方法：

【化 3】

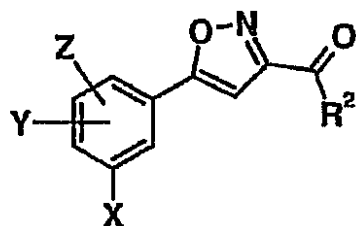


40

式VII

[式中、X、Y、Z、および R² は、請求項 1 に規定したとおりである]
であって、式VIの化合物：

【化 4】



式VI

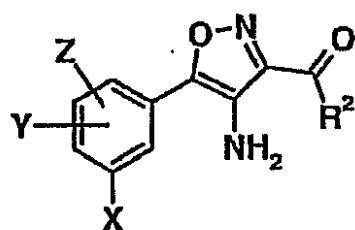
10

[式中、X、Y、Z、および R^2 は、請求項 1 に規定したとおりである]
を、 HNO_3/Ac_2O と反応させる工程を含む、方法。

【請求項 1 2】

請求項 1 に記載の化合物の合成における中間体としての、式IIの化合物：

【化 5】



式II

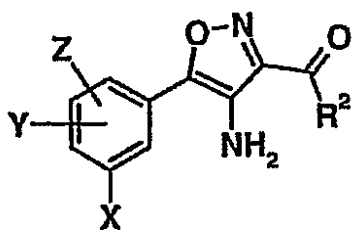
20

[式中、X、Y、Z、および R^2 は請求項 1 に規定したとおりである]。

【請求項 1 3】

式IIの化合物の合成方法：

【化 6】



式II

30

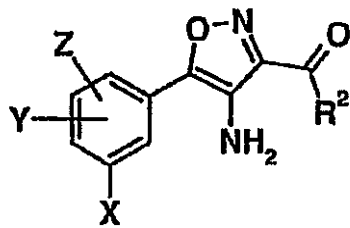
[式中、X、Y、Z、および R^2 は、請求項 1 に規定したとおりである]
であって、請求項 1 0 に規定した式VIIの化合物を、THF/ H_2O の混合物中、 Zn/NH_4Cl と反応させる工程を含む、方法。

【請求項 1 4】

請求項 1 に記載の一般式Iを有する化合物の合成方法であって、
前記式中、 R^1 が $NHC(=D)ER^4$ であり、D および R^4 が請求項 1 に規定したとおりであり、
E が存在せず、
式IIの化合物：

40

【化 7】



式II

10

〔式中、X、Y、Z、および R^2 は請求項1に規定したとおりである〕

を、式：CICOR⁴のアシルクロライドと反応させ、かつ、DがSである場合にはその後ローソン試薬（Lawesson's reagent）と反応させる工程を含む、方法。

【請求項15】

請求項1に記載の一般式Iを有する化合物の合成方法であって、

前記式中、 R^1 が NR^5R^6 であり、 R^5 および R^6 が、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ベンジル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、またはヘテロシクロアルキルであるか、あるいは R^5 および R^6 の1つがHであり、

式IIの化合物（式中、X、Y、Z、および R^2 は、請求項1に規定したとおりである）を、式： $R-CHO$ または $(R')_2C=O$ （ $R-CH_2$ および $(R')_2CH$ は、請求項1に規定したおりの R^5 または R^6 を意味する）の化合物1当量以上と、極性溶媒中、酸および還元剤の存在下で反応させる工程を含む、方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、可能性のある生物学的標的の1つである分子シャペロン熱ショックタンパク90（Hsp90）を阻害することによる抗腫瘍活性を有するアリールイソオキサゾール誘導体に関する。本発明は、癌疾患のみならずHsp90の阻害が奏巧する他の疾患に関連する医薬におけるこのような化合物の使用、およびこのような化合物を含有する医薬組成物を含む。

30

【背景技術】

【0002】

熱ショックタンパク質（Hsp's）は、さまざまな細胞のストレス因子（有毒な生体異物、化学療法、放射線）に対して細胞を保護する役割を果たし、細胞の機能の維持に与する必須タンパク質の誤った折畳みに対する保護因子として働く。これらの分子シャペロンの一員であるHsp90タンパク質は、いわゆる「クライアント」タンパク質の構造のコンホメーションの成熟、安定性、および機能に重要な役割を果たす。この「クライアント」タンパク質の多くは、癌遺伝子タンパク質ファミリー、例えば、BCR-ABP53、P53、RAF-1、AKT、ERBB2、EGFR、HIF、および他のタンパク質など、並びにステロイドホルモンレセプター類に属する。Hsp90を阻害すると、Hsp90-クライアントタンパク質複合体の分裂が引き起こされ、次いで、そのプロテアソーム-介在性分解によって細胞増殖の機能の喪失および阻害がもたらされる。興味深いことに、熱ショックタンパク質Hsp90は、いくつかの疾患の重要な標的として浮上している。とりわけ、近年、Hsp90によって、癌疾患および神経変性疾患における形質転換の制御および維持において担われている役割が同定されている。加えて、真菌感染およびウイルス感染において担われている役割も同定されている（Solit D. B., et al., Drug Discov. Today, 2008, 13(1-2), 38）。とりわけ、Hsp90の阻害は、神経変性疾患、例えば、レビー小体型痴呆症、筋萎縮性側索硬化症、脊柱および延髄の筋萎縮、脊髄小脳失調症、パーキンソン病、ハンチントン病、アルツハイマー病（Taylor D.M.ら、Cel

40

50

I Stress Chaperones, 2007, 12, 2, 151 ; Yang Z.ら、Nat. Med., 2007, 13, 3, 348 ; Katsuno M.ら、Proc. Natl. Acad. Sci USA, 2005, 12, 46, 16801 ; Gallo K.A., Chem. Biol., 2006, 13, 115 ; Luo W.ら、Proc. Natl. Acad. Sci, 2007, 104, 9511 ; Macario A.J.ら、N. Engl. J. Med., 2005, 353, 1489 ; Dou F.ら、Int. J. Mol. Sci., 2007, 8, 51) ; 炎症性疾患 (Vega V.L.ら、Mol Biol. Cell, 2003, 14, 1QA ; Poulaki V.ら、Faseb J., 2007, 21, 2113) ; 脳虚血 (Lu A.ら、J. Neurochem., 2002, 81, 2, 355) 、およびマラリア (Kumar R.ら、J. Biosci., 2007, 32, 3, 531) などの治療に有効であることが報告されている。

【 0 0 0 3 】

さらに、多くの H s p 9 0 クライアントタンパク質は、癌、しばしば突然変異型の癌において過剰に発現されており、癌の無制限な細胞増殖および生存に参与している。興味深いことに、腫瘍細胞に由来する H s p 9 0 は、特に高い A T P アーゼ活性を有し、正常細胞内の潜在形態の H s p 9 0 より高い H s p 9 0 阻害剤との結合親和性を有する (Chiosis G.ら、ACS Chem. Biol., 2006, 1, 5, 279) 。加えて、H s p 9 0 は、最近、腫瘍浸潤の重要な細胞外メディエーターとして同定されている (Eustace B.K.ら、Nature Cell Biol, 2004, 6, 6, 507 ; Koga F., et al, Cell cycle, 2007, 6, 1393) 。

【 0 0 0 4 】

このように、1つの標的の阻害によって、癌の特徴的な形質全てへの攻撃がもたらされるため、H s p 9 0 は、抗癌剤開発のための重要な治療標的であると考えられている。

【 0 0 0 5 】

2つの天然化合物である、ゲルダナマイシンおよびラジシコールが、H s p 9 0 の機能を、A T P 結合ポケットのN-末端ドメインに結合することによって阻害可能であることが発見されたため、H s p 9 0 への興味が高まっている。天然の抗生物質であるゲルダナマイシンは、ヒト癌細胞に対して潜在的な抗腫瘍活性を示すことが明らかとなった (Whitesell L.ら、Cancer Res., 1992, 52, 1721) 。しかし、著しい毒性が、その臨床開発の妨げとなった (Supko J. G.ら、Cancer Chemother. Pharmacol., 1995, 36, 305) 。

【 0 0 0 6 】

臨床試験に至った最も優れた H s p 9 0 阻害剤は、ゲルダナマイシン類似体17-AAG (17-アリルアミノゲルダナマイシン) であった。このゲルダナマイシン誘導体は、高いin vitro活性を特徴とするが、この誘導体への興味には、溶解性が低いことに加えて、肝毒性特性によって陰りがみられた。これらの問題のいくつかは、17-ジメチルアミノエチルゲルダナマイシンの発見によって部分的に解決された。

【 0 0 0 7 】

天然の大環状抗真菌性抗生物質であるラジシコールは、H s p 9 0 タンパク質を、ゲルダナマイシンとは異なる作用部位に作用することによって阻害することが見出された (Sharma S.V.ら、Oncogene, 1998, 16, 2639) 。しかし、その固有の化学的不安定性によって、in vivo活性は研究されていない。

別の重要な部類の阻害剤は、プリン骨格類に属する。この誘導体の部類は、A T P の構造的相同体から案出された。このファミリー内で開発された多くの阻害剤のなかで、PU24 FCIが、高いin vitroおよびin vivo活性を有することが見出された (He H.ら、J. Med. Chem., 2006, 49, 381) 。

【 0 0 0 8 】

ハイスループットスクリーニング運動によって、H s p 9 0 阻害特性に恵まれた、3-位にレゾルシノール部分を有するベンゾイソオキサゾール誘導体の発見がもたらされた (Gopalamy A.ら、J. Med. Chem., 2008, 51, 373) 。

【 0 0 0 9 】

この異なる部類の H T P 9 0 阻害剤のうち、Vernalis Ltd.社は、4,5-ジアリールピラゾール類 (Cheung KM.ら、Bioorg. Med. Chem. Lett., 2005, 15, 3338) ; 3-アリール,4-カルボキサミドピラゾール類 (Brough P.A.ら、Bioorg. Med. Chem. Lett., 2005, 15, 5197) ; 4,5-ジアリールイソオキサゾール類 (Brough P.A.ら、J. Med. Chem., 2008, 51

10

20

30

40

50

, 196) ; 3,4-ジアリールピラゾールレゾルシノール誘導体 (Dymock B. W.ら、J. Med. Chem., 2005, 48, 4212 ; Smith N.F.ら、Mol. Cancer Ther., 2006, 5, 6, 1628) 、およびチエノ[2,3-d]ピリミジン (W02005034950、AACR 2009, Denver, Colorado, poster 4684) を開示している。

【0010】

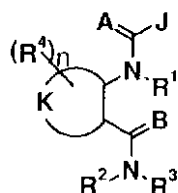
W02003013517には、3-アリール-5-アミノイソキサゾール誘導体を、抗癌剤として有用なキナーゼ阻害剤として報告している。

【0011】

W02002070483には、一般式1のヘテロ環ジアミン化合物が、無脊椎動物のペストを制御するために有用な薬剤として開示されている。

10

【化1】



式1

【先行技術文献】

20

【特許文献】

【0012】

【特許文献1】Bioorg. Med. Chem. Lett., 2005, 15, 3338

【特許文献2】Bioorg. Med. Chem. Lett., 2005, 15, 5197

【特許文献3】J. Med. Chem., 2008, 51, 196

【特許文献4】J. Med. Chem., 2005, 48, 4212

【特許文献5】Mol. Cancer Ther., 2006, 5, 6, 1628

【非特許文献】

【0013】

【非特許文献1】国際出願第2005/034950号パンフレット

30

【非特許文献2】国際出願第2003/013517号パンフレット

【非特許文献3】国際出願第2002/070483号パンフレット

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

しかし、今日まで、安全性および安定性の必要特性を完全に満足するHsp90阻害剤は全く存在しない。したがって、強力で選択的なHsp90阻害剤の要求は依然として存在し、興味深く、期待されている目標である。われわれは、ここに、4-アミノ置換アリールイソキサゾールが、予想を超えた高いHsp90阻害特性に恵まれていることを見出した。

40

【課題を解決するための手段】

【0015】

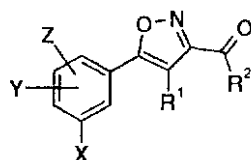
本発明は、新規な部類の置換4-アミノ-5-アリールイソキサゾール化合物、およびHsp90阻害剤としてのその使用に関する。中心となるイソキサゾール環は、5-位に、芳香族置換基を1個有し、3-位に、限定された部類のアミド置換基(アミン、アミド、ウレイド、カルバメートなどのNH-が置換した基)を有する。4-位には、本発明の化合物の重要な構造的特徴がある。

【0016】

本発明は、Hsp90活性を阻害するための組成物の調製に有用な、式(I)の化合物もしくはその塩、N-オキシド、水和物、またはその溶媒和物：

50

【化 2】



式I

【 0 0 1 7 】

10

〔式中、

Xは、ハロゲン、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ベンジル、アミノ、アルキルアミノ、またはアミノカルボニルであり；

YおよびZは、同じであるかまたな異なり、ハロゲン、ニトロ、ハロアルキル、 R^3 、 OR^3 、アミノ、アルキルアミノ、あるいはアミノカルボニルであり；

R^3 は、水素またはアルキルであり；

R^1 は、 $NHC(=D)ER^4$ または NR^5R^6 であり；

Dは、OまたはSであり；

Eは、Oもしくは NR^7 であるかまたは存在せず；

R^7 は、水素またはアルキルであり；

20

R^4 は、場合によりアルコキシまたはアミノで1回置換されていてもよいアルキル；場合によりアルコキシ、ハロ、またはヘテロシクロアルキルアルキルで1回以上置換されていてもよいアルケニル、アリール；場合によりアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アミノ、またはアミノアルキルで1回以上置換されていてもよいシクロアルキル；場合によりアルキル、アルキルアミノカルボニルで1回以上置換されていてもよいノルボルニル、アダマンチル、ヘテロアリール；場合によりアルキルで1回以上置換されていてもよいヘテロシクロアルキル；または、場合によりアルキルで1回以上置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキルであり；

R^5 および R^6 は、独立に、水素、アルキル、場合によりアルキルで1回以上置換されていてもよいシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル；場合によりアルコキシで置換されていてもよいアルケニル、ベンジル、アリール、アリールアルキル；場合によりアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニルで1回以上置換されていてもよいヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルであり；

30

あるいは

R^5 および R^6 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、場合により置換されていてもよい5～7員環のヘテロ環式環を形成し、前記場合による置換基が、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシル、アルキル、アリール、アリールアルキル、アルキルカルボニル、またはアミノカルボニルであり；

R^2 は、 NR^8R^9 であり；

R^8 および R^9 は、同じであるかまたな異なり、H、場合によりハロゲンで置換されていてもよいアルキル；ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、およびヘテロアリールから選択され；

40

あるいは

R^8 および R^9 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、O、S、またはNから選択されるさらなるヘテロ原子を1個または2個含んでもよく、場合によりアルキルまたはハロゲンで1回または2回置換されていてもよいヘテロ環を形成する]

、その互変異性体、幾何異性体、光学活性体、例えば、エナンチオマー、ジアステレオマーおよびそのラセミ体など、ならびに、医薬品として許容可能なその塩を提供する。

【 0 0 1 8 】

本発明の一実施形態は、医薬として使用するための式Iの化合物である。

50

【 0 0 1 9 】

さらなる実施態様では、前記医薬を、癌疾患、神経系疾患、炎症性疾患、脳虚血、または寄生虫血症に罹患した患者の治療のために使用する。

【 0 0 2 0 】

好ましい実施態様では、前記医薬を、癌疾患の治療のために使用する。

【 0 0 2 1 】

別の好ましい実施態様では、前記医薬を、炎症性疾患の治療のために使用する。

【 0 0 2 2 】

さらに別の好ましい実施態様では、前記医薬を、自己免疫疾患の治療のために使用する。

10

【 0 0 2 3 】

さらに好ましい実施態様では、前記医薬を、脳虚血の治療のために使用する。

【 0 0 2 4 】

別のさらに好ましい実施態様では、前記医薬を、マラリアを含む寄生虫血症の治療のために使用する。

【 0 0 2 5 】

本発明はさらに、式Iの化合物を製造方法であって、下記に記載する、従来の合成方法によって調製することができる方法を提供する。

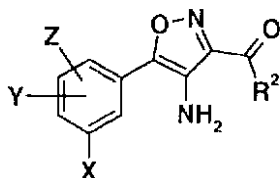
【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 2 6 】

20

式Iの化合物（式中、 R^1 が $NHC(=D)ER^4$ であり、D が O であり、E が存在しない化合物）は、式IIの化合物：

【 化 3 】



式II

30

[式中、X、Y、Z、および R^2 は、上述したとおりである]

を、非プロトン性溶媒（すなわち、DCM）中、塩基（例えば、 HEt_3 など）の存在下で、式： $ClCOR^4$ のアシルクロライドと反応させることによって得ることができる。D が S である相当する化合物は、得られた化合物を、トルエン中、 $RT \sim 90$ の範囲の温度で、ローソン試薬（Lawesson's reagent）と反応させることによって得ることができる。

【 0 0 2 7 】

式Iの化合物（式中、 R^1 が NR^5R^6 であり、 R^5 および R^6 が、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルである化合物）は、例えば、式IIの化合物（式中、X、Y、Z、および R^2 は、上述したとおりである）を、式： $R-CHO$ または $R^1=O$ （ケトンを意味する）（式中、 $R-C$ および R^1 は、上述したとおりの R^5 または R^6 を意味する）の化合物 1 当量以上と、極性溶媒（すなわち、MeOH）中、酸（例えば、AcOH など）および還元剤（例えば、 $NaCNBH_4$ など）の存在下で反応させることによって得ることができる。

40

【 0 0 2 8 】

式Iの化合物（式中、 R^1 が NR^5R^6 であり、 R^5 および R^6 が、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルである化合物）は、例えば、式IIの化合物（式中、X、Y、Z、および R^2 は、上述したとおりである）を、式： $R-X^1$ （式中、R は、上述したとおりの R^5 および / または R^6 を意味し、 X^1 は、脱離基、例えば、Cl、Br、または Tf 等を表す）の化合物 1 当量以上と、非プロトン性溶媒（

50

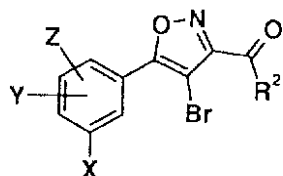
すなわち、DCM)中、塩基(例えば、NEtなど)の存在下で反応させることによって得ることができる。

【0029】

あるいは、式Iの化合物(式中、 R^1 が NR^5R^6 であり、 R^5 および/または R^6 が、アリールまたはヘテロアリールである化合物)は、

例えば、式IIIの化合物:

【化4】



式III

(式中、X、Y、Z、および R^2 は、上述したとおりである)を、式IVの化合物:

(R^5R^6NH) 式IV

(式中、 R^5 および R^6 は、上述したとおりの意味を有する)と、触媒(例えば、Pd(dba)₂/P(tBu)₃など)の存在下で反応させることによって得ることができる。

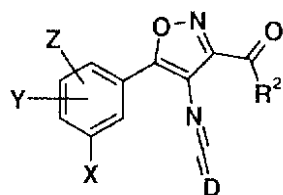
【0030】

式IIIの化合物は、W004072051に記載されているとおり、相当する4-Hイソオキサゾール誘導体を、酢酸中、酢酸ナトリウムの存在下、臭素で臭素化することによって得ることができる。

【0031】

式Iの化合物(式中、 R^1 が $NHC(=D)ER^4$ である化合物)は、例えば、式Vの化合物:

【化5】



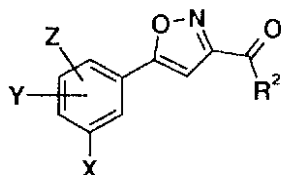
式V

(式中、X、Y、Z、D、および R^2 は、上述したとおりである)を、式: ER^4 の化合物(式中、Eは、 NR^7 であり、 R^4 は、上述したとおりである)と、非プロトン性溶媒(すなわちTHF)中、塩基の存在下で反応させることによって得ることができる。

【0032】

式IIの化合物(式中、X、Y、Z、および R^2 は、上述したとおりである)は、例えば、式VIの化合物:

【化6】



式VI

(式中、X、Y、Z、および R^2 は、上述したとおりである)を、 HNO_3/AC_2O と反応させ

10

20

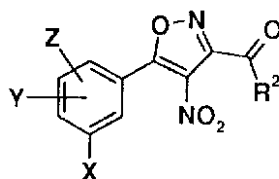
30

40

50

て、式VIIのニトロ誘導体：

【化 7】



式VII

(式中、X、Y、Z、およびR²は、上述したとおりである)(Chimichi S.ら、Heterocycles, 1989, 29, 1965)を得、次いで、還元工程(すなわち、Pascual A.らのHelvetica Chim. Act., 1989, 72, 3, 556に報告されているとおりのZn/NH₄Clによる還元工程)にかけることによって得ることができる。

【0033】

本発明の一実施態様は、式Iの化合物の合成における中間体としての、式VIIの化合物(式中、X、Y、Z、およびR²は、上述したとおりである)である。

【0034】

本発明の別の実施態様は、式Iの化合物の合成における中間体としての、式IIの化合物(式中、X、Y、Z、およびR²は、上述したとおりである)である。

【0035】

これまで述べた全ての変換反応において、妨害となる反応基はいずれも保護することができ、有機化学において確立しており(例えば、Greene T. W. and P.G.M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis", J. Wiley & Sons, Inc., 3rd Ed., 1999を参照)、当業者に良く知られている手法に従って脱保護することができる。

これまで述べた全ての変換反応は、有機化学において確立しており(例えば、March J., "Advanced Organic Chemistry", J. Wiley & Sons, Inc., 4th Ed., 1992を参照)、当業者に良く知られている手法の一例に過ぎない。

【0036】

用語「アルキル」は、直鎖状または分岐状のアルキル基であって、1~20個の炭素原子、好ましくは1~12個の炭素原子、さらに好ましくは1~6個の炭素原子を有するアルキル基を指す。低級アルキル基の例は、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、neo-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、iso-ペンチル、n-ヘキシルなどを指す。前記「アルキル」は、場合により、1個以上の可能性のある置換基、例えば、ヒドロキシル、ハロゲン、アミノなどによって置換されていてもよい。

【0037】

用語「シクロアルキル」は、飽和または部分的に不飽和の(しかし芳香族ではない)3~10個の炭素原子を有する炭素環式基であって、単一の環を有する基を指す。「C₃~C₁₀-シクロアルキル」の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが含まれる。前記シクロアルキルは、場合により、1個以上のヒドロキシル、ハロゲン、低級アルキル、ハロアルキル、低級アルコキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルキルカルボニル、またはアルコキシカルボニルで置換されていてもよい。

【0038】

用語「ハロアルキル」は、CF₃またはCHF₂残基、または、前述により定義したCF₃またはCHF₂残基を有するアルキル基を指す。

【0039】

用語「アルケニル」は、直鎖状または分岐状のアルケニル基であって、好ましくは2~12個の炭素原子、より好ましくは2~6個の炭素原子を有し、「低級」アルキル基とも呼ばれ、少なくとも1個または2個のアルケニル不飽和部位を有する基を指す。好ましいアルキニル基には、エテニル(-CH=CH₂)、プロペニル(アリル、-CH₂CH=CH₂)などが含

10

20

30

40

50

まれる。用語アルケニルは、「シス」または「トランス」の配置、すなわち「Z」または「E」の配置を有する基を包含する。

【0040】

用語「アルコキシ」は、-OR基（式中、Rには、「アルキル」、「シクロアルキル」、および「ヘテロシクロアルキル」が含まれる）を指す。

【0041】

用語「アルコキシカルボニル」は、-C(O)OR基（式中、Rには、「アルキル」、「シクロアルキル」、および「ヘテロシクロアルキル」が含まれる）を指す。

【0042】

用語「アミノ」は、-NH₂基を指す。

10

用語「アルキルアミノ」は、-NHR基（式中、Rは、「アルキル」である）を指す。

用語「シクロアルキルアミノ」は、-NHR基（式中、Rは、「シクロアルキル」である）を指す。

用語「アリアルアミノ」は、-NHR基（式中、Rは、「アリアル」である）を指す。

用語「アミノアルキル」は、H₂NR-基（式中、Rは、「アルキレン」である）を指す。

用語「低級」は、用語アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノアルキル、またはヘテロアルキルに関連する場合、個々のアルキル基が1～6個の炭素原子を有することを意味する。

【0043】

用語「ヘテロシクロアルキル」およびヘテロ環は、飽和または部分的に不飽和の（しかし芳香族ではない）、同じであっても異なってもよい1個または2個の窒素、酸素、または硫黄原子を有する4-、5-、6-、または7-員環であって、環がアミノまたはアルキルで置換されていてもよい環を指す。好ましいヘテロシクロアルキルには、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ケトピペラジン、2,5-ジケトピペラジン、モルホリン、およびチオモルホリンが含まれる。

20

【0044】

用語「ヘテロシクロアルキルアルキル」は、上述により定義したアルキル基であって、ヘテロシクロアルキル置換基を有する基を指し、2-(1-ピロリジニル)エチル、4-モルホリニルメチル、4-モルホリニルエチル、(1-メチル-4-ピペリジニル)メチル、(1-メチル-4-ピペラジニル)エチルなどが含まれる。

30

【0045】

用語「アリアル」は、6～14個の炭素原子の芳香族環式炭化水素基であって、単一の環（例えば、フェニル）、またはぶら下がった状態であっても融合していてもよい複数の環を有する基を指す。好ましいアリアルには、フェニル、ナフチル、フェナントレニル、ピフェニルなどが含まれる。前記「アリアル」は、ヒドロキシ、ハロゲン、ハロアルキル、シアノ、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノ、ヘテロシクロアルキルアルキル、および低級アミノアルキルもしくは低級アルキルアミノから選択される1～3個の置換基を有していてもよい。

【0046】

用語「ヘテロアリアル」は、単環式ヘテロ芳香族基または二環性縮合環式ヘテロ芳香族基を指す。特に好ましいヘテロ芳香族基の例には、ピリジル、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ベンゾフリル、[2,3-ジヒドロ-]ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、インドリル、イソベンゾチエニルが含まれる。前記「ヘテロアリアル」は、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、シアノ、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノ、低級アミノアルキル、低級アルキルアミノ、アミノカルボニル、およびアルコキシカルボニルから選択される1個～3個の置換基を有していてもよい。

40

【0047】

用語「アリアルアルキル」は、上述により定義したアルキル基であって、1個以上のア

50

リール置換基（ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチルなどを含む）を有する基を指す。

用語「ヘテロアリールアルキル」は、ヘテロアリール置換基を有する基を指す。好ましいヘテロアリールアルキルには、低級アルキルに結合したヘテロアリール基を有する、低級ヘテロアリールアルキルが含まれる。

【0048】

用語「アミノカルボニル」は、 $-C(O)NRR'$ 基（式中、 R 、 R' には、それぞれ独立に、 H 、「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」、「シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「アリール」、および「ヘテロアリール」が含まれる）を指す。

【0049】

本発明にしたがって製造する誘導体(I)およびその医薬品として許容可能な塩は、 Hs p 90 が介在する疾患状態、障害、および病理状態、特に、神経変成疾患、炎症性疾患、癌疾患、自己免疫疾患、脳虚血、または寄生虫血症（マラリアを含む）の治療に有用な薬剤であることを見出した。

【0050】

本医薬組成物は、少なくとも1種の式(I)の化合物を、活性成分として、有意な治療効果をもたらす量で含有する。本発明に包含される組成物は、完全に従来型の組成物であり、医薬品業界において一般的な方法、例えば、「Remington's Pharmaceutical Science Handbook」Mack Pub. N.Y. - last editionで詳述されている方法によって得られる。選択する投与経路次第で、本組成物は、固体形態または液体形態であり、経口、非経口、または局所の投与に好適である。本発明の組成物は、活性成分と共に、少なくとも1種の医薬品として許容可能な媒体または賦形剤を含有する。これらは、特に有用な製剤用の共補助剤、例えば、可溶化剤、分散剤、懸濁剤、および乳化剤であってよい。

【0051】

一般に、本発明の化合物は、「治療的に有効な量」で投与される。実際に投与される化合物の量は、典型的には、医師によって、治療すべき状態、選択した投与経路、実際に投与する化合物、薬剤の組合せ、年齢、体重、個々の患者の応答、および患者の症状の重篤度を含む関連する状況に照らして、決定される。いずれの化合物についても、治療的に有効な量が、最初に、細胞培養アッセイまたは動物モデル（通常、マウス、ラット、モルモット、ラビット、イヌ、またはブタ）のいずれかによって見積もられる。動物モデルは、適切な濃度範囲および投与経路を決定するためにも用いられる。次いで、このような情報を用いて、ヒトに投与するための有効な容量および投与経路を決定する。ヒト等価容量（HED）を算出する場合、Guidance for Industry and Reviewers document (2002, U.S. Food and Drug Administration, Rockville, Maryland, USA)に提供されている変換テーブルを用いることが推奨されている。

【0052】

一般に、有効な用量は、0.01 mg/kg ~ 100 mg/kg、好ましくは0.05 mg/kg ~ 50 mg/kgである。いずれの化合物についても、治療的に有効な用量を、最初に、細胞培養アッセイまたは動物モデル（通常、マウス、ラット、モルモット、ラビット、イヌ、またはブタ）のいずれかによって見積もることができる。ヒト患者のための正確な有効用量は、疾患状態の重篤度、患者の一般的な健康、年齢、体重、および患者の性別、食事、時間、および投与頻度、薬剤の組合せ、反応感受性、および治療に対する忍容性/応答に応じてさまざまである。この量は、日常的な実験および医師の判断の下で決定される。

【0053】

組成物は、単独で患者に投与することができ、あるいは他の薬物、薬剤、またはホルモンの組み合わせで投与することもできる。

【0054】

本医薬は、治療剤の投与のための、医薬品として許容可能な担体含有していてもよい。このような担体には、抗体および他のポリペプチド、遺伝子および他の治療剤（例えば、リポソームなど）が含まれるが、この担体が、組成物の投与を受ける個人において有害

10

20

30

40

50

な抗体の産生を誘発せず、過度の毒性なく投与可能であることが条件とされる。

【0055】

安定な担体は、大きな、ゆっくりと代謝される巨大分子、例えば、タンパク質、多糖類、ポリ酢酸、ポリグリコール酸、高分子アミノ酸、アミノ酸コポリマー、および不活性ウイルス粒子などであってもよい。

【0056】

医薬品として許容可能な担体についての徹底的な議論が、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Pub. Co., N.J. 1991)に記載されている。

【0057】

治療用組成物における医薬品として許容可能な担体は、水、生理食塩水、グリセロール、およびエタノールをさらに含有してよい。

10

【0058】

加えて、助剤類、例えば、湿潤剤または乳化剤、pH緩衝物質などが、このような組成物中に存在していてよい。このような担体により、医薬組成物を、患者に摂取させるための、錠剤、ピル、ドラジェ、カプセル、液体、ジェル、シロップ、スラリー、懸濁液などに製剤化することが可能になる。

【0059】

製剤化した後、本発明の組成物を、患者に直接投与することができる。治療されるべき患者は、動物であり、特にヒト患者を治療することができる。

【0060】

20

本発明の医薬は、任意の数の経路によって投与することもできる。投与経路には、これらだけに限定されないが、経口、静脈内、筋肉内、動脈内、脊髄内、髄腔内、心室内、経皮すなわち経皮適用、皮下、腹腔内、経鼻、腸内、局所、舌下、経腔、または直腸手段が含まれる。

【0061】

経口投与のための組成物は、バルクの液体溶液または懸濁液、またはバルク粉末の形態をとることができる。しかし、より一般的には、本組成物は、正確な投与を容易にするために、単位用量形態で提供することができる。用語「単位用量形態」は、ヒト患者または他の動物のための1回の用量として好適な物理的に分離した単位を指し、各単位は、所望の治療効果を得るために算出された、予め定められた量の活性物質を、好適な医薬賦形剤と共に、含有する。典型的な単位投与形態には、液体組成物のための、充填し、予め測定されたアンプルまたはシリンジ、または、固体組成物の場合にはピル、錠剤、カプセルなどの形態が含まれる。このような組成物において、本発明の化合物は、通常、微量成分であり（約0.1～約50質量%、あるいは好ましくは約1～約40質量%）、残りの成分は、さまざまな媒体または担体、および所望の投与形態を形成させるために役立つ加工助剤である。

30

【0062】

上述により開示したとおり、本発明の化合物は、そのHsp90阻害特性に基づく医薬であって、そのような阻害が結果として患者の健康の改善をもたらす疾患の治療のための医薬として有用である。とりわけ、癌疾患、神経系疾患、炎症性疾患、脳虚血、またはマラリアに罹患している患者を、治療することができる。本発明の目的は、前述した1種以上の式(1)の化合物を、賦形剤および/または医薬品として許容可能な希釈剤との組合せで含有する医薬組成物である。

40

【0063】

問題の組成物は、式(1)の化合物と一緒に、公知の活性成分を含有していてもよい。

【0064】

本発明のさらなる目的は、1種以上の式(1)の化合物を、適切な賦形剤、安定剤、および/または医薬品として許容可能な希釈剤と混合することを特徴とする、医薬組成物の調製方法である。

【0065】

50

本発明の一実施形態は、前述した式(1)の化合物であって、式中、 R^1 がNHC(D)ER⁴を表し、Dが0であり、Eが存在しない化合物であるか、あるいは、式中、 R^1 がNR⁵R⁶を表す化合物である。

【0066】

本発明の別の実施態様は、前述した式(1)の化合物であって、式中、Xがアルキルまたはハロゲンを表す化合物である。

【0067】

本発明のなお別の実施態様は、下記からなる群から選択される化合物である：

- 4-アセチルアミノ-5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0072AA1 ;
- 5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(4-メトキシ-ベンゾイルアミノ)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0081AA1 ;
- 5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(3,4-ジメトキシベンゾイルアミノ)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0100AA1 ;
- 5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(3,4,5-トリメトキシベンゾイルアミノ)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0101AA1 ;
- 5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(2,2-ジメチル-プロピオニルアミノ)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0091AA1 ;
- 4-[(アダマンタン-1-カルボニル)-アミノ]-5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0093AA1 ;
- 4-アクリロイルアミノ-5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0098AA1 ;
- 5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-[(3-メチル-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0092AA1 ;
- 5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(3-モルホリン-4-イル-プロピオニルアミノ)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0099AA1 ;
- 4-(4-ブromo-ベンゾイルアミノ)-5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0102AA1 ;
- 5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(4-メトキシ-ベンゾイルアミノ)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0107AA1 ;
- 4-アセチルアミノ-5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0113AA1 ;
- 5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(2,2-ジメチル-プロピオニルアミノ)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0114AA1 ;
- 5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-[(3-メチル-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0115AA1 ;
- 5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(3-モルホリン-4-イル-プロピオニルアミノ)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0116AA1 ;
- 4-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド)-N-エチル-5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボキシアミド SST0203AA1 ;
- 1H-インドール-6-カルボン酸 [5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-3-エチルカルバモイル-イソオキサゾール-4-イル]-アミド SST0220AA1 ;
- 5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イル-メチル-ベンゾイルアミノ)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド塩酸塩 SST0201CL1 ;
- 4-(シクロヘキサンカルボニル-アミノ)-5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0221AA1 ;
- 5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-[(トランス-4-ペンチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0222AA1 ;
- 5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-[(4-トリフルオロメチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0223AA1

10

20

30

40

50

;
 N⁵-(3-(エチルカルバモイル)-5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-イソオキサゾール-4-イル)-N³-エチルイソオキサゾール-3,5-ジカルボキシアミド SST0211AA1 ;
 5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-[(4-メトキシ-シクロヘキサカルボニル)-アミノ]-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0226AA1 ;
 4-[(4-tert-ブチル-シクロヘキサカルボニル)-アミノ]-5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0227AA1 ;
 4-[(4-アミノ-シクロヘキサカルボニル)-アミノ]-5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0228CL1 ;
 4-[(4-アミノメチル-シクロヘキサカルボニル)-アミノ]-5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0229CL1 ;
 4-(4-メトキシベンジルアミノ)-5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシフェニル)-N-エチルイソオキサゾール-3-カルボキシアミド SST0207AA1 ;
 4-((3-メチルチオフエン-2-イル)メチルアミノ)-5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシフェニル)-N-エチルイソオキサゾール-3-カルボキシアミド SST0206AA1 ;
 5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシフェニル)-4-(シクロヘキシルアミノ)-N-エチルイソオキサゾール-3-カルボキシアミド SST0208AA1 ;
 4-(1-メチルピペリジン-4-イルアミノ)-5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシフェニル)-N-エチルイソオキサゾール-3-カルボキシアミド SST0209AA1 ;
 メチル 5-((3-(エチルカルバモイル)-5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシフェニル)イソオキサゾール-4-イルアミノ)メチル)イソオキサゾール-3-カルボキシレート SST0210AA1 ;
 4-((3-(ヒドロキシメチル)イソオキサゾール-5-イル)メチルアミノ)-5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシフェニル)-N-エチルイソオキサゾール-3-カルボキシアミド SST0212AA1 ;
 4-(4-メトキシベンズアミド)-5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシフェニル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-イソオキサゾール-3-カルボキシアミド SST0204AA1 ;
 4-(4-メトキシベンズアミド)-5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシフェニル)-イソオキサゾール-3-イル-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-メタノン SST0205AA1 ; および
 5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(4-メトキシ-ベンゾイルアミノ)-イソオキサゾール-3-イル-(4-メチルピペラジン-1-イル)-メタノン SST0123AA1 ; 5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(3,4-ジメトキシベンゾイルアミノ)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド ; 5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(3,4,5-トリメトキシベンゾイルアミノ)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド ;
 4-[(アダマンタン-1-カルボニル)-アミノ]-5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド ; 4-アクリロイルアミノ-5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド ; 4-(4-プロモ-ベンゾイルアミノ)-5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド ; 5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(4-メトキシ-ベンゼンスルホニルアミノ)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド ; 4-アミノ-5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド ; 5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(トルエン-4-スルホニルアミノ)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド、および5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-[ビス-(トルエン-4-スルホニルアミノ)]-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド。

好ましい化合物は、下記からなる群から選択される：

4-アセチルアミノ-5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0072AA1 ; 5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(4-メトキシ-ベンゾイルアミノ)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0081AA1 ;
 5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(3,4-ジメトキシベンゾイルアミノ)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0100AA1 ; 5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(3,4,5-トリメトキシベンゾイルアミノ)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチ

ルアミド SST0101AA1 ; 5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(2,2-ジメチル-プロピオニルアミノ)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0091AA1 ; 4-[(アダマンタン-1-カルボニル)-アミノ]-5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0093AA1 ; 4-アクリロイルアミノ-5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0098AA1 ; 5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-[(3-メチル-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0092AA1 ; 5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(3-モルホリン-4-イル-プロピオニルアミノ)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0099AA1 ; 4-(4-プロモ-ベンゾイルアミノ)-5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0102AA1 ; 5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(4-メトキシ-ベンゾイルアミノ)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0107AA1 ; 4-アセチルアミノ-5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0113AA1 ; 5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(2,2-ジメチル-プロピオニルアミノ)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0114AA1 ; 5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-[(3-メチル-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0115AA1 ; 5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(3-モルホリン-4-イル-プロピオニルアミノ)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0116AA1 ; 4-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド)-N-エチル-5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボキシアミド SST0203AA1 ; 1H-インドール-6-カルボン酸[5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-3-エチルカルバモイル-イソオキサゾール-4-イル]-アミド SST0220AA1 ; 5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イル-メチル-ベンゾイルアミノ)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド塩酸塩 SST0201CL1 ; 4-(シクロヘキサンカルボニル-アミノ)-5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0221AA1 ; 5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-[(トランス-4-ペンチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0222AA1 ; 5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-[(4-トリフルオロメチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0223AA1 ; N⁵-(3-(エチルカルバモイル)-5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-イソオキサゾール-4-イル)-N³-エチルイソオキサゾール-3,5-ジカルボキシアミド SST0211AA1 ; 5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-[(4-メトキシ-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0226AA1 ; 4-[(4-tert-ブチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0227AA1 ; 4-[(4-アミノ-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0228CL1 ; 4-[(4-アミノメチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0229CL1 ; 4-(4-メトキシベンジルアミノ)-5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシフェニル)-N-エチルイソオキサゾール-3-カルボキシアミド SST0207AA1 ; 4-((3-メチルチオフェン-2-イル)メチルアミノ)-5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシフェニル)-N-エチルイソオキサゾール-3-カルボキシアミド SST0206AA1 ; 5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシフェニル)-4-(シクロヘキシルアミノ)-N-エチルイソオキサゾール-3-カルボキシアミド SST0208AA1 ; 4-(1-メチルピペリジン-4-イルアミノ)-5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシフェニル)-N-エチルイソオキサゾール-3-カルボキシアミド SST0209AA1 ; メチル 5-((3-(エチルカルバモイル)-5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシフェニル)イソオキサゾール-4-イルアミノ)メチル)イソオキサゾール-3-カルボキシレート SST0210AA1 ; 4-((3-(ヒドロキシメチル)イソオキサゾール-5-イル)メチルアミノ)-5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシフェニル)-N-エチルイソオキサゾール-3-カルボキシアミド SST0212AA1 ; 4-(4-メトキシベンズアミド

)-5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシフェニル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-イソオキサゾール-3-カルボキシアミド SST0204AA1; 4-(4-メトキシベンズアミド)-5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシフェニル)-イソオキサゾール-3-イル-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-メタノン SST0205AA1、および5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(4-メトキシ-ベンゾイルアミノ)-イソオキサゾール-3-イル-(4-メチルピペラジン-1-イル)-メタノン SST0123AA1。

よりさらに好ましい化合物は、下記からなる群から選択される：

5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(2,2-ジメチル-プロピオニルアミノ)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0091AA1、 4-[(アダマンタン-1-カルボニル)-アミノ]-5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0093AA1、 5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-[(3-メチル-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0092AA1、 5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(3-ホルホルリン-4-イル-プロピオニルアミノ)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0099AA1、 4-アセチルアミノ-5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0113AA1、 5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(2,2-ジメチル-プロピオニルアミノ)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0114AA1、 および5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-[(3-メチル-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0115AA1。

【 0 0 6 8 】

以下に説明する実施例は、本発明の保護を意図するものの限定的な列挙では決していない。

【 実施例 】

【 0 0 6 9 】

[略号]：

Ac₂O：無水酢酸

AcOEt：酢酸エチル

BF₃・OEt₂：三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート

Boc：tert-ブトキシカルボニル

DCM：ジクロロメタン

DIPEA：ジイソプロピルアミン

DMF：ジメチルホルムアミド

MeOH：メタノール

EtOH：エタノール

Et₂O：ジエチルエーテル

RP-HPLC：逆相高速液体クロマトグラフィー

RT：室温（常温）

Rt：保持時間

Tf：トリフレート

TEA：トリエチルアミン

TFA：トリフルオロ酢酸

【 0 0 7 0 】

[概論]

反応の過程および生成物の混合物を、F₂₅₄ Melckシリカゲルプレート上の薄層クロマトグラフィー（TLC）によって定期的にモニターした。フラッシュカラムクロマトグラフィーは、シリカゲル（Merck 230～400メッシュ）を用いて実施した。核磁気共鳴（¹Hおよび¹³C NMR）スペクトルは、Bruker AC-200スペクトロメータまたはVarian Mercury Plus 300もしくは400で測定した。ケミカルシフトを、内部標準としてのテトラメチルシランから低磁場へと百万分の1の単位（ppm）で示す。カップリング定数は、Hzで示す。マススペクトルは、ESI MICROMASS ZMD2000で測定した。

【 0 0 7 1 】

乾燥工程はいずれも、無水硫酸ナトリウムで行った。フラッシュカラムクロマトグラフィー（中圧）は、シリカゲル（Merck 230～400メッシュ）を用いて実施した。

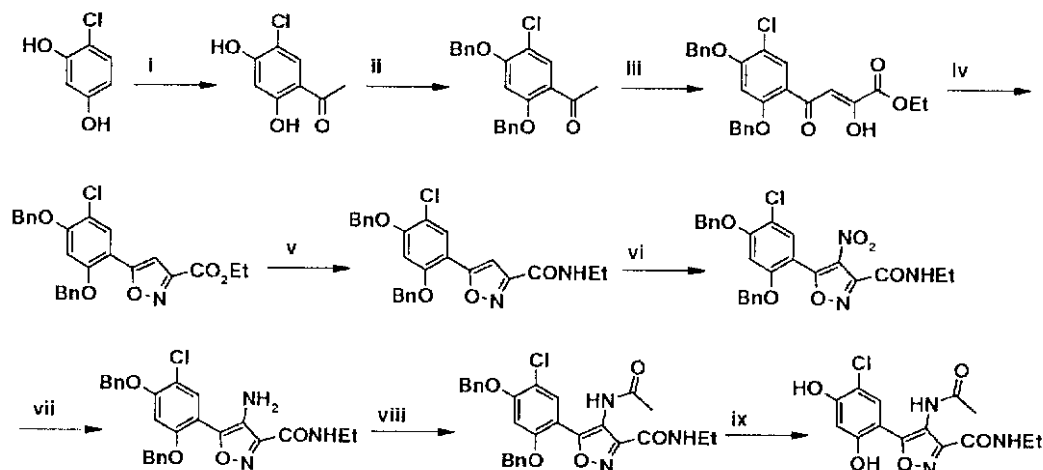
【 0 0 7 2 】

実施例1は、スキーム1に記述した手順にしたがって合成した。

【 0 0 7 3 】

【 化 8 】

スキーム1



i: AcOH, BF₃·OEt₂, 90°C; ii: BnBr, K₂CO₃, AcCN; iii: OHCCO₂Et, Na/EtOH; iv: NH₂OH, EtOH; v: EtNH₂, MeOH, EtOH; vi: HNO₃, Ac₂O; vii: H₂O, THF, NH₄Cl, Zn; viii: AcCl, NEt₃, DCM; ix: BCl₃, DCM

【 0 0 7 4 】

[実施例1]

4-アセチルアミノ-5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0072AA1

工程 i : 1-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシフェニル)-エタノン

酢酸(17.5 ml)を、BF₃·OEt₂ (100 ml)中の4-クロロベンゼン-1,3-ジオール(20 g, 0.138 mol)の懸濁液に窒素雰囲気下で添加した。この反応混合物を、90 °Cにて3.5時間攪拌した後、RTに放冷し、固体を沈殿させた。この混合物を、10% (w/v) の酢酸ナトリウム水溶液 (350 ml) に注いだ。この混合物を、その後、2.5時間激しく攪拌して、淡褐色固体を得、これを濾過し、水で洗浄し、一晚風乾して、標題化合物1-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシフェニル)-エタノンを得た(11.3 g, 44%)。

¹H NMR (200 MHz CDCl₃), : 2.56 (s, 3H), 6.11 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 12.48 (s, 1H)。

【 0 0 7 5 】

工程 ii : 1-[2,4-ビス(ベンジルオキシ)-5-クロロフェニル]エタノン

ベンジルブロマイド(17.5 ml, 0.147 mol)を、アセトニトリル(180 ml)中1-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシフェニル)エタノン(11 g, 0.059 mol)および炭酸カルシウム(20.34 g, 0.147 mol)の混合物に添加した。この混合物を、6時間還流下で攪拌した後、RTに放冷し、一晚攪拌した。この混合物を濾過し、その固体残渣をDCM (3 x 50 ml)でリンスした。合わせた有機濾液を減圧下で蒸発させて、淡黄色固体を得た。この淡黄色固体を、ヘキサン

¹H NMR (200 MHz CDCl₃), : 2.54 (s, 3H), 5.07 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 7.36-7.42 (m, 10H), 7.91 (s, 1H)。

【 0 0 7 6 】

エチル 4-(2,4-ビス(ベンジルオキシ)-5-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-4-オキソプロテ

ン-2-酸エステル

ナトリウム金属(1.35 g, 58 mmol)を切り出して小片とし、ヘキサンで洗浄して鉱物油を洗浄し、窒素雰囲気下、20分間かけて、無水EtOH(100 ml)に少しずつに分けて添加した。この反応混合物を、さらに10分間、全てのナトリウムが反応するまで攪拌した。1-[2,4-ビス(ベンジルオキシ)-5-クロロフェニル]エタノン(10 g, 27.3 mmol)を、5分間かけて少しずつに分けて添加し、次いで、得られた懸濁液をさらにRTにて5分間攪拌した。シユウ酸ジエチル(6 ml, 43 mmol)を添加すると、粘ちょうな黄色の沈殿が生成した。この反応混合物を、4時間加熱還流させて、暗色の均一な溶液を得た。この溶液を冷却すると、固体の塊が生成した。これに酢酸(6 ml)を添加し、この混合物から黄色固体を結晶化させて取り出した。これをろ過し、水、EtOH、およびEt₂Oで順次洗浄した後、表題化合物エチル 4-(2,4-ビス(ベンジルオキシ)-5-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-4-オキソブテン-2-酸エステルを黄色固体として得た(12.4g, 98%)。

¹H NMR (200 MHz CDCl₃), : 1.28 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 4.28 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 7.35-7.40 (m, 10H), 8.02 (s, 1H). 15.36 (br, 1H).

【 0 0 7 7 】

工程iv: エチル 5-(2,4-ビス(ベンジルオキシ)-5-クロロフェニル)イソオキサゾール-3-カルボキシレート

ヒドロキシルアミン塩酸塩(0.89 g, 12.8 mmol)を、4-(2,4-ビス(ベンジルオキシ)-5-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-4-オキソブテン-2-酸エステル (5.0 g, 10.7 mmol)のEtOH(100 ml)中の懸濁液に添加した。この反応混合物を、3.5時間過熱還流させた後、RTに冷ました。得られた懸濁液をろ過し、EtOH(2 x 10 ml)、水(2 x 10 ml)、およびEtOH(2 x 10 ml)で順次洗浄し、減圧下で乾燥させて、表題化合物エチル 5-(2,4-ビス(ベンジルオキシ)-5-クロロフェニル)イソオキサゾール-3-カルボキシレートを綿状の淡黄色固体として得た(3.97 g, 80%)。

¹H NMR (200 MHz CDCl₃), : 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 4.41 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 5.14 (s, 4H), 6.61 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.38 (s, 10H), 8.0 (s, 1H). [M+H]⁺ 464.4/465.9

【 0 0 7 8 】

工程v: 5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド

エチルアミンのMeOH溶液(2 M, 80 mmol, 40 ml)を、エチル 5-(2,4-ビス(ベンジルオキシ)-5-クロロフェニル)イソオキサゾール-3-カルボキシレート(9.51 mmol)のEtOH (50 ml)溶液に添加し、この反応混合物を、攪拌しながら80 にて18時間加熱した。黄色均一な溶液が得られ、これをRTに冷ました。4 に冷却すると、綿状の無色固体が得られた。ろ過後、冷EtOHで洗浄し、減圧下で乾燥させ、所望の化合物を得た。

¹H NMR (200 MHz CDCl₃), : 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 3.41-3.57 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.80 (br, 1H), 7.09 (s, 10H), 7.35-7.40 (m, 10H), 7.97 (s, 1H). [M+H]⁺ 463.4/464.8

【 0 0 7 9 】

工程vi: 5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-4-ニトロ-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド

5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド(1 g, 2.2 mmol)のAc₂O (20 ml)中の懸濁液を、0 に冷却し、攪拌下、温度を0~5 に維持しながら、HNO₃(0.26 ml, 4.3 mmol)を滴下により添加した。添加が完了した後、混合物を、5~10 にて70時間攪拌し、次いで、氷に注ぎ、DCM (3 x 40 ml)で抽出した。抽出物を、無水にし、減圧下で濃縮した。得られた黄色個体を、Et₂Oを用いて結晶化させて取り出し、ろ過して、5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-N-エチル-4-ニトロ-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド

¹H NMR (200 MHz CDCl₃), : 1.26 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 3.46-3.55 (m, 2H), 5.0 (s,

2H), 5.10 (s, 2H), 6.57 m 2H, 7.23-7.29 (m, 2H), 7.32-7.37 (m, 8H), 7.66 (s, 1H)

【 0 0 8 0 】

工程vii: 4-アミノ-5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド

5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-4-ニトロ-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド(1g, 1.97mmol)のTHF(7 ml)溶液を、NH₄Cl (2.7 g, 50 mmol)の水(15 ml)溶液に添加した。次いで、亜鉛末(4 g, 61 mmol)を、0 で攪拌しながら15分かけて少量ずつに分けて添加した。0 にて30分攪拌した後、混合物を濾過し、得られたケーキをMeOHでリンスした。合わせた濾液を減圧下で蒸発させて、5-[2,4-ビス(ベンジルオキシ)-5-クロロフェニル]-4-アミノ-N-エチルイソオキサゾール-3-カルボキシアミド(820 mg, 82%)を得た。

¹H NMR (200 MHz CDCl₃), : 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 3.38-3.53 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.79 (br, 1H), 7.35-7.42 (m, 10H), 7.64 (s, 1H). [M+H]⁺ 478.3/479.4

【 0 0 8 1 】

工程viii: 4-アセチルアミノ-5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド

塩化アセチル(1.45 mmol)のDCM溶液を、5-[2,4-ビス(ベンジルオキシ)-5-クロロフェニル]-4-アミノ-N-エチルイソオキサゾール-3-カルボキシアミド(1.45 mmol, 700 mg)およびTEA (1.74 mmol, 0.24 ml)に、滴下により添加した。この混合物を5時間攪拌し、DCMで希釈し、1N HClで洗浄した。有機抽出物を、無水にし、濾過した。溶媒を減圧下で除去して得た残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

¹H NMR (200 MHz CDCl₃), : 1.28 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.81 (s, 3H), 3.43-3.52 (m, 2H), 4.99 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.86 (br, 1H), 7.27-7.45 (m, 10H), 7.66 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.40 (s, 1H).

【 0 0 8 2 】

工程ix: 4-アセチルアミノ-5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド

4-アセチルアミノ-5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド(0.35 mmol)のDCM(10 ml)溶液を、不活性雰囲気下で0 に冷却し、DCM中のBCl₃(1M, 1.05 mmol, 1.05 ml)を滴下により添加した。この反応液をさらに0 にて20分攪拌した後、冷却浴を取り外し、反応液をさらに50分攪拌した。この混合物を再び冷却した後、飽和NaHCO₃水溶液(20 ml)を注意深く炭化することによって反応を停止させた。減圧下でDCMを除去し、水(20 ml)を添加した。次いで、混合物をEtOAc(200 ml)で抽出した。相を分離し、有機相を水(2 x 30 ml)、飽和NaCl水溶液(50 ml)で洗浄した後、無水にし、濾過した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

¹H NMR (400 MHz CD₃OD), : 1.21 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 2.07 (s, 3H), 3.39 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 6.55 (s, 1H), 7.40 (s, 1H).

¹³C NMR (100 MHz CD₃OD), : 14.7, 22.6, 35.3, 104.9, 108.2, 113.2, 114.2, 130.9, 156.3, 156.5, 157.6, 161.5, 162.7, 172.4. [M+H]⁺ 340.0/341.9

【 0 0 8 3 】

実施例2~14は、実施例1の工程viiiおよびixに記述した手順に従って、アミドの形成(すなわち、工程viii)のために適切な酸クロライド誘導体を用いて、合成した。

【 0 0 8 4 】

[実施例2]

5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(4-メトキシ-ベンゾイルアミノ)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0081AA1

工程viii: 5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-4-(4-メトキシ-ベンゾ

イルアミノ)- イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド

¹H NMR (200 MHz CDCl₃), : 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 3.45-3.54 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.85 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.83 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.95 (br, 1H), 7.08-7.13 (m, 2H), 7.21-7.29 (m, 2H), 7.35-7.43 (m, 6H), 7.55 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 9.47 (s, 1H). [M+H]⁺ 612.1/613.3

【 0 0 8 5 】

工程ix: 5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(4-メトキシ-ベンゾイルアミノ)- イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド

¹H NMR (400 MHz DMSO), : 1.06 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 3.19-3.24 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.64 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.71 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 9.62 (s, 1H), 10.48 (br, 1H), 10.68 (s, 1H).

¹³C NMR (100 MHz DMSO), : 14.4, 33.5, 55.3, 103.8, 106.2, 110.4, 113.6, 125.7, 129.4, 155.3, 155.5, 155.7, 158.5, 161.3, 162.0, 164.9. [M+H]⁺ 432.1/434.1

【 0 0 8 6 】

[実施例3]

5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(3,4-ジメトキシベンゾイルアミノ)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0100AA1

工程viii: 5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-4-(3,4-ジメトキシベンゾイルアミノ)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド

¹H NMR (200 MHz CDCl₃), : 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 3.46-3.54 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.85 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.74 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.94 (br, 1H), 7.05-7.12 (m, 2H), 7.22-7.25 (m, 2H), 7.32-7.40 (m, 8H), 7.75

(s, 1H), 9.56 (s, 1H).

【 0 0 8 7 】

工程ix: 5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(3,4-ジメトキシベンゾイルアミノ)- イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド

¹H NMR (400 MHz, DMSO), : 1.06 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 3.18-3.22 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.63 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.43 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.8, J = 1.6 Hz, 1H), 8.69 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 9.59

(s, 1H), 10.44 (br, 1H), 10.66 (s, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO), : 14.4, 33.5, 55.5, 55.6, 103.8, 106.2, 110.7, 110.9, 113.6, 120.9, 125.7, 129.5, 148.2, 151.7, 155.6, 155.7, 158.5, 161.4, 165.0. [M+H]⁺ 462.4/463.5.

【 0 0 8 8 】

[実施例4]

5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(3,4,5-トリメトキシベンゾイルアミノ)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0101AA1

工程viii: 5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-4-(3,4,5-トリメトキシベンゾイルアミノ)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド

¹H NMR (200 MHz CDCl₃), : 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 3.45-3.56 (m, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 4.90 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.96 (br, 1H), 7.08-7.14 (m, 2H), 7.22-7.26 (m, 4H), 7.35-7.41 (m, 4H), 7.76 (s, 1H), 9.60 (s, 1H).

【 0 0 8 9 】

工程ix: 5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(3,4,5-トリメトキシベンゾイルアミノ)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド

¹H NMR (400 MHz, DMSO), : 1.08 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 3.19-3.23 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.83 (s, 6H), 6.64 (s, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.43 (s, 1H), 8.72 (t, J = 5.6 Hz, 1H)

z 1H), 9.70 (br, 1H), 10.45 (s, 1H), 10.70 (s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz DMSO), : 14.4, 33.4, 33.5, 55.9, 60.0, 103.8, 105.1, 106.1, 113.4, 128.7, 129.4, 140.3, 152.6, 155.6, 155.8, 158.3, 161.5, 165.0. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 492.4/494.4.

【 0 0 9 0 】

[実施例5]

5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(2,2-ジメチル-プロピオニルアミノ)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0091AA1

工程viii: 5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-4-(2,2-ジメチル-プロピオニルアミノ)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド

^1H NMR (400 MHz CDCl_3), : 1.82 (s, 9H), 1.29 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 3.49-3.53 (m, 2H), 4.98 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.91 (br, 1H), 7.24-7.26 (m, 2H), 7.31-7.43 (m, 8H), 7.62 (s, 1H), 9.01 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}]^+$ 562.5/563.7.

10

【 0 0 9 1 】

工程ix: 5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(2,2-ジメチル-プロピオニルアミノ)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド

^1H NMR (400 MHz DMSO), : 1.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.14 (s, 9H), 3.19-3.24 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 8.58 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 10.50 (br, 1H), 10.70 (s, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz DMSO), : 14.5, 27.1, 33.6, 38.3, 103.9, 106.2, 110.5, 113.5, 129.4, 155.2, 155.6, 155.7, 158.5, 161.2, 177.9. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 382.2/384.2.

20

【 0 0 9 2 】

[実施例6]

4-[(アダマンタン-1-カルボニル)-アミノ]-5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0093AA1

工程viii: 4-[(アダマンタン-1-カルボニル)-アミノ]-5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド

^1H NMR (200 MHz CDCl_3), : 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.58-1.70 (m, 12H), 1.94 (s, 3H), 3.46-3.60 (m, 2H), 4.98 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.92 (br, 1H), 7.30-7.44 (m, 10H), 7.64 (s, 1H), 8.99 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}]^+$ 640.4/641.4.

【 0 0 9 3 】

30

工程ix: 4-[(アダマンタン-1-カルボニル)-アミノ]-5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド

^1H NMR (400 MHz DMSO), : 1.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.65-1.69 (m, 6H), 1.81-1.82 (m, 6H), 1.99 (s, 3H), 3.18-3.24 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 8.74 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 10.55 (br, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz DMSO), : 14.5, 33.3, 104.0, 107.8, 110.9, 124.4, 128.0, 148.9, 150.7, 153.4, 154.6, 160.3. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 298.0/300.0.

【 0 0 9 4 】

[実施例7]

4-アクリロイルアミノ-5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0098AA1

40

工程viii: 4-アクリロイルアミノ-5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド

^1H NMR (200 MHz CDCl_3), : 1.27 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 3.41-3.55 (m, 2H), 4.94 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 5.60 (dd, $J = 10.0$, $J = 1.4$ Hz, 1H), 5.94 (dd, $J = 16.8$, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.15 (dd, $J = 16.8$, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.90 (br, 1H), 7.31-7.41 (m, 10H), 7.69 (s, 1H), 8.76 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}]^+$ 532.4/533.5.

【 0 0 9 5 】

工程ix: 4-アクリロイルアミノ-5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド

50

^1H NMR (400 MHz CD_3OD), : 1.22 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 3.23-3.41 (m, 2H), 5.76 (dd, $J = 10.4$, $J = 1.6$, 1H), 6.26 (dd, $J = 16.8$, $J = 1.6$, 1H), 6.39 (dd, $J = 16.8$, $J = 10.4$, 1H), 6.56 (s, 1H), 7.42 (s, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz CD_3OD), : 14.7, 35.3, 104.9, 108.3, 111.6, 113.2, 128.2, 130.8, 131.5, 156.2, 157.6, 161.5, 162.6, 166.7. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 352.1/353.6.

【 0 0 9 6 】

[実施例8]

5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-[(3-メチル-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0092AA1

工程viii: 5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-4-[(3-メチル-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド

^1H NMR (200 MHz CDCl_3), : 1.27 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.42-3.58 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.84 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.90 (br, 1H), 7.02-7.10 (m, 2H), 7.21-7.42 (m, 9H), 7.75 (s, 1H), 9.28 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}]^+$ 602.3/603.4.

【 0 0 9 7 】

工程ix: 5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-[(3-メチル-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド

^1H NMR (400 MHz DMSO), : 1.09 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.20-3.25 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 7.01 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.58 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 9.29 (br, 1H), 10.70 (s, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz DMSO), : 14.5, 15.3, 33.6, 103.9, 106.4, 113.4, 128.4, 129.3, 131.8, 141.2, 154.9, 155.9, 158.7, 160.6, 160.9. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 422.1/424.1.

【 0 0 9 8 】

[実施例9]

5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(3-モルホリン-4-イル-プロピオニルアミノ)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0099AA1

工程viii: 5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-4-(3-モルホリン-4-イル-プロピオニルアミノ)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド

EtOH (5 ml)中の、実施例7 (工程viii) に記述したとおりの4-アクリロイルアミノ-5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミドの溶液(170 mg, 0.32 mmol)、およびモルホリン(1 ml)を、1時間過熱還流させた。

^1H NMR (200 MHz CDCl_3), : 1.25 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.24-2.34 (m, 4H), 2.41-2.45 (m, 2H), 3.38-3.50 (m, 2H), 3.64-3.72 (m, 4H), 4.97 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.86 (br, 1H), 7.28-7.42 (m, 10H), 7.62 (s, 1H), 9.95 (m, 1H). $[\text{M}+\text{H}]^+$ 619.6/621.5.

【 0 0 9 9 】

工程ix: 5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(3-モルホリン-4-イル-プロピオニルアミノ)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド

^1H NMR (400 MHz DMSO), : 1.09 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 2.36-2.40 (m, 4H), 2.51-2.55 (m, 4H), 3.19-3.25 (m, 2H), 3.33-3.39 (m, 2H), 3.49-3.54 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 8.65 (br, 1H), 10.09 (br, 1H), 10.81 (br, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz DMSO), : 14.4, 32.5, 33.5, 52.8, 53.8, 65.9, 104.0, 106.2, 113.1, 129.3, 155.5, 158.5, 161.1, 170.5. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 439.4/440.5.

【 0 1 0 0 】

[実施例10]

4-(4-プロモ-ベンゾイルアミノ)-5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SSTO 102AA1

工程viii: 5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-4-(4-プロモ-ベンゾイルアミノ)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド

10

20

30

40

50

^1H NMR (200 MHz CDCl_3), : 1.29 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 3.47-3.52 (m, 2H), 4.85 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.88-7.00 (m, 1H), 7.08-7.11 (m, 2H), 7.24-7.29 (s, 2H), 7.34-7.44 (m, 10H), 7.78 (s, 1H), 9.52 (m, 1H).

【 0 1 0 1 】

工程ix: 4-(4-ブromo-ベンゾイルアミノ)-5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0102AA1

^1H NMR (200 MHz CD_3OD), : 1.22 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 3.33-3.41 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 10.81 (br, 1H).

^{13}C NMR (50 MHz CD_3OD), : 14.7, 35.4, 104.9, 108.4, 113.4, 114.3, 127.7, 130.4, 130.7, 132.8, 134.1, 156.1, 156.2, 157.6, 161.7, 162.4, 167.3. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 480.1/482.2/483.5.

10

【 0 1 0 2 】

実施例11は、実施例1のスキーム1の工程vi~ixに記述した手順に従って、5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミドの代わりに5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソプロピル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミドから、アミドの形成(すなわち、工程viii)のために適切な酸クロライド誘導体を用いて、合成した。

【 0 1 0 3 】

[実施例11]

20

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(4-メトキシ-ベンゾイルアミノ)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0107AA1

工程vi: 5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-ニトロ-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド

^1H NMR (200 MHz CDCl_3), : 1.22-1.26 (m, 9H), 3.24-3.38 (m, 1H), 3.43-3.57 (m, 2H), 5.02 (s, 4H), 6.54 (s, 1H), 6.59 (br, 1H), 7.30-7.39 (m, 10H), 7.46 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}]^+$ 516.5.

【 0 1 0 4 】

工程vii: 4-アミノ-5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソプロピル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド

30

^1H NMR (200 MHz CDCl_3), : 1.21-1.28 (m, 9H), 3.28-3.38 (m, 1H), 3.39-3.53 (m, 2H), 4.38 (br, 2H), 5.05 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.83 (br, 1H), 7.33-7.42 (m, 10H), 7.45 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}]^+$ 486.6.

【 0 1 0 5 】

工程viii: 5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(4-メトキシ-ベンゾイルアミノ)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド

^1H NMR (200 MHz CDCl_3), : 1.21-1.29 (m, 9H), 3.30-3.37 (m, 1H), 3.41-3.51 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.91 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.78 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.94-7.0 (m, 1H), 7.16-7.19 (m, 2H), 7.25-7.30 (m, 3H), 7.34-7.40 (m, 5H), 7.49 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 9.19 (s, 1H).

40

^{13}C NMR (50 MHz CDCl_3), : 14.6, 27.0, 34.4, 55.5, 70.1, 71.0, 97.5, 110.9, 113.7, 114.2, 115.7, 126.5, 127.3, 128.0, 128.6, 128.7, 129.3, 129.9, 136.5, 136.8, 151.0, 155.3, 158.7, 159.8, 160.5, 162.4, 164.1. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 620.9.

【 0 1 0 6 】

工程ix: 5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(4-メトキシ-ベンゾイルアミノ)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド

^1H NMR (400 MHz DMSO), : 1.04-1.28 (m, 9H), 3.03-3.08 (m, 1H), 3.19-3.23 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 6.47 (s, 1H), 7.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.61 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 9.56 (br, 1H), 9.82 (s, 1H), 10.08 (br, 1H).

50

^{13}C NMR (100 MHz DMSO), : 14.5, 22.6, 25.6, 33.6, 55.4, 102.7, 104.5, 112.6, 113.6, 125.8, 126.1, 126.5, 129.4, 155.9, 157.7, 158.7, 162.0, 163.5, 165.2. $[\text{M}+\text{H}]^+ 440.4$.

【 0 1 0 7 】

実施例12-21は、実施例11(工程viii～工程ix)に記述した手順に従って、共通の中間体である4-アミノ-5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソプロピル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミドから、工程viiiにおいて適切な酸クロライドを用いて合成した。

【 0 1 0 8 】

[実施例12]

4-アセチルアミノ-5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SSTO 113AA1

工程viii: 4-アセチルアミノ-5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソプロピル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド

^1H NMR (200 MHz CDCl_3), : 1.22-1.29 (m, 9H), 1.77 (s, 3H), 3.28-3.36 (m, 1H), 3.40-3.50 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 5.08 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.83 (br, 1H), 7.31-7.42 (m, 10H), 7.49 (s, 1H), 8.07 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}]^+ 528.7$.

【 0 1 0 9 】

工程ix: 4-アセチルアミノ-5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド

^1H NMR (400 MHz DMSO), : 1.07-1.12 (m, 9H), 3.06-3.13 (m, 1H), 3.21-3.26 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 8.55 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 9.15 (br, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.90 (br, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz DMSO), : 14.4, 22.4, 22.5, 33.4, 102.6, 104.2, 112.3, 125.9, 126.4, 154.1, 155.8, 157.6, 158.6, 163.3, 169.1. $[\text{M}+\text{H}]^+ 348.5$.

【 0 1 1 0 】

[実施例13]

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(2,2-ジメチル-プロピオニルアミノ)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SSTOI 14AA1

工程viii: 5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(2,2-ジメチル-プロピオニルアミノ)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド

^1H NMR (200 MHz CDCl_3), : 1.05 (s, 9H), 1.21-1.26 (m, 9H), 3.26-3.35 (m, 1H), 3.44-3.53 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 5.06 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.88 (br, 1H), 7.25-7.41 (m, 10H), 7.45 (s, 1H), 8.71 (s, 1H).

【 0 1 1 1 】

工程ix: 5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(2,2-ジメチル-プロピオニルアミノ)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド

^1H NMR (400 MHz CD_3OD), : 1.18-1.24 (m, 18H), 3.17-3.24 (m, 1H), 3.48 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 6.47 (s, 1H), 7.27 (s, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz CD_3OD), : 14.8, 23.2, 27.8, 35.6, 40.2, 103.7, 106.2, 111.8, 113.4, 127.7, 129.2, 154.7, 156.7, 159.8, 162.2, 163.6, 179.9. $[\text{M}+\text{H}]^+ 390.5$.

【 0 1 1 2 】

[実施例14]

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-[(3-メチル-チオフエン-2-カルボニル)-アミノ]-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SSTOI 15AA1

工程viii: 5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-[(3-メチル-チオフエン-2-カルボニル)-アミノ]-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド

^1H NMR (200 MHz CDCl_3), : 1.22-1.28 (m, 9H), 2.33 (s, 3H), 3.23-3.38 (m, 1H), 3.41-3.54 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 5.01 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.80 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.89 (br, 1H), 7.09-7.14 (m, 2H), 7.21-7.25 (m, 4H), 7.35-7.39 (m, 5H), 7.

55 (s, 1H), 9.0 (s, 1H).

【 0 1 1 3 】

工程ix: 5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-[(3-メチル-チオフェン-2-カルボニル)-アミノ]-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド

^1H NMR (400 MHz DMSO), : 1.07-1.11 (m, 9H), 2.44 (s, 3H), 3.05-3.11 (m, 1H), 3.19-3.25 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 7.01 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.66 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 10.22 (br, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz DMSO), : 14.4, 15.2, 22.4, 25.7, 33.3, 33.5, 102.5, 104.4, 112.2, 126.2, 128.2, 130.4, 131.7, 141.1, 153.6, 155.3, 157.6, 157.8, 158.6, 161.1, 162.4. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 430.6/431.6

10

【 0 1 1 4 】

[実施例15]

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(3-モルホリン-4-イル-プロピオニルアミノ)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0116AA1

工程viii: 5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(3-モルホリン-4-イル-プロピオニルアミノ)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド

^1H NMR (200 MHz CDCl_3), : 1.18-1.25 (m, 9H), 2.22-2.27 (m, 2H), 2.36-2.44 (m, 2H), 2.88-2.86 (m, 4H), 3.20-3.48 (m, 3H), 3.62-3.66 (m, 4H), 4.97 (s, 2H), 5.02 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.88 (br, 1H), 7.24-7.37 (m, 10H), 7.42 (s, 1H), 10.66 (s, 1H).

20

【 0 1 1 5 】

工程ix: 5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(3-モルホリン-4-イル-プロピオニルアミノ)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド

^1H NMR (400 MHz CD_3OD), : 1.19-1.24 (m, 9H), 2.51-2.54 (m, 6H), 2.71 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.17-3.23 (m, 1H), 3.38 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.61-3.63 (m, 4H), 6.43 (s, 1H), 7.23 (s, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz CD_3OD), : 14.9, 23.3, 27.8, 33.5, 35.5, 54.4, 55.2, 67.8, 103.9, 106.8, 113.5, 128.0, 128.9, 155.4, 156.4, 159.8, 161.9, 164.7, 173.8. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 447.6.

30

【 0 1 1 6 】

[実施例16]

4-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド)-N-エチル-5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボキシアミド SST0203AA1

工程viii: 5-(2,4-ビス(ベンジルオキシ)-5-イソプロピルフェニル)-4-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-プロパンアミド)-N-エチルイソオキサゾール-3-カルボキシアミド.

^1H NMR (400 MHz CD_3Cl), : 1.22-1.28 (m, 9H), 2.23 (s, 3H), 2.27 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.30-2.42 (m, 8H), 2.50 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.30-3.34 (m, 1H), 3.44-3.49 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.84 (br, 1H), 7.30-7.40 (m, 10H), 7.44 (s, 1H), 9.68 (s, 1H).

40

^{13}C NMR (100 MHz CD_3Cl), : 14.7, 22.7, 26.6, 32.7, 34.4, 46.1, 52.6, 53.5, 54.8, 70.1, 71.3, 98.3, 110.5, 114.6, 127.0, 127.2, 128.1, 128.7, 130.2, 136.7, 136.8, 152.5, 155.3, 158.6, 159.6, 161.4, 170.3. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 640.7

【 0 1 1 7 】

工程ix: 4-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド)-N-エチル-5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボキシアミド

^1H NMR (400 MHz CD_3OD), : 1.19-1.24 (m, 9H), 2.40 (s, 3H), 2.52 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.55-2.71 (m, 8H), 2.75 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.14-3.25 (m, 1H), 3.34-3.39 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 7.23 (s, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz CD_3OD), : 14.7, 23.1, 27.6, 27.6, 33.6, 35.3, 45.2, 52.4, 54.4

50

, 55.3, 103.8, 106.7, 113.3, 127.8, 128.7, 155.3, 156.2, 159.6, 161.7, 164.4, 173.5. $[M+H]^+$ 460.4.

【 0 1 1 8 】

[実施例17]

1H-インドール-6-カルボン酸 [5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-3-エチル カルバモイル-イソオキサゾール-4-イル]-アミド SST0220AA1

工程ix: 1H-インドール-6-カルボン酸 [5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-3-エチルカルバモイル-イソオキサゾール-4-イル]-アミド

^1H NMR (300 MHz CD_3OD), : 1.16-1.28 (m, 9H), 3.18 (m, 1H), 3.40 (q, 2H), 6.44 (s, 1H), 6.53 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 8.01 (s, 1H). $[M+H]^+$ 449.09.

10

【 0 1 1 9 】

[実施例18]

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イル-メチル-ベンゾイルアミノ)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド塩酸塩 SST0201CL1

工程ix: 5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イル-メチル-ベンゾイルアミノ)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド塩酸塩

^1H NMR (300 MHz, DMSO), : 1.03-1.09 (m, 9H), 3-3.27 (m, 7H), 3.72 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 6.50 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.67 (t, 1H), 9.78 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 10.1 (s, 1H), 10.80 (s, 1H). $[M+H]^+$ 509.

20

【 0 1 2 0 】

[実施例19]

4-(シクロヘキサンカルボニル-アミノ)-5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0221AA1

工程ix: 4-(シクロヘキサンカルボニル-アミノ)-5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド

^1H NMR (300 MHz CD_3OD), : 1.18-1.41 (m, 13H), 1.7 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.34 (q, 2H), 6.44 (s, 1H), 7.24 (s, 1H). $[M+H]^+$ 416.3.

30

【 0 1 2 1 】

[実施例20]

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-[(トランス-4-ペンチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0222AA1

工程ix: 5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-[(トランス-4-ペンチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド

^1H NMR (300 MHz CD_3OD), : 0.87-1.02 (m, 5H), 1.18-1.51 (m, 20H), 1.84 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.37 (q, 2H), 6.44 (s, 1H), 7.24 (s, 1H). $[M+H]^+$ 486.3.

40

【 0 1 2 2 】

[実施例21]

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-[(4-トリフルオロメチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0223AA1

工程ix: 5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-[(4-トリフルオロメチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド

^1H NMR (300 MHz CD_3OD), : 1.18-1.20 (m, 9H), 1.65-1.75 (m, 6H), 2.06-2.20 (m, 3H), 2.64 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.37 (q, 2H), 6.44 (s, 1H), 7.24 (s, 1H). $[M+H]^+$ 484.2.

【 0 1 2 3 】

実施例22は、実施例11~21(工程viii~工程ix)に記述した手順であって、工程viiiと工

50

工程ixとの間にスキーム1の工程vに相当するさらなる工程を含む手順に従って合成した。

【0124】

[実施例22]

N⁵-(3-(エチルカルバモイル)-5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-イソオキサゾール-4-イル)-N³-エチルイソオキサゾール-3,5-ジカルボキシアミド SST0211AA1

工程viii: メチル 5-(3-(エチルカルバモイル)-5-(2,4-ビス(ベンジルオキシ)-5-イソプロピルフェニル)-イソオキサゾール-4-イルカルバモイル)-イソオキサゾール-3-カルボキシレート

¹H NMR (200 MHz CDCl₃), : 1.22-1.32 (m, 9H), 3.28-3.42 (m, 1H), 3.44-3.56 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.97, (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.84 (br, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.14-7.19 (m, 2H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.38-7.42 (m, 6H), 7.56 (s, 1H), 9.43 (s, 1H). [M+H]⁺ 639.7.

10

【0125】

工程v: N⁵-(3-(エチルカルバモイル)-5-(2,4-ビス(ベンジルオキシ)-5-イソプロピルフェニル)-イソオキサゾール-4-イル)-N³-エチルイソオキサゾール-3,5-ジカルボキシアミド

¹H NMR (400 MHz CDCl₃), : 1.24-1.30 (m, 12H), 3.30-3.38 (m, 1H), 3.47-3.54 (m, 4H), 4.94 (s, 2H), 5.10, (s, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.78 (br, 1H), 6.89 (br, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.13-7.15 (m, 2H), 7.24-7.27 (m, 2H), 7.40-7.41 (m, 6H), 7.56 (s, 1H), 9.50 (s, 1H). [M+H]⁺ 652.6.

20

【0126】

工程ix: N⁵-(3-(エチルカルバモイル)-5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-イソオキサゾール-4-イル)-N³-エチルイソオキサゾール-3,5-ジカルボキシアミド

¹H NMR (400 MHz DMSO), : 1.05-1.12 (m, 12H), 3.04-3.08 (m, 1H), 3.19-3.28 (m, 4H), 3.31 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 8.71 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.95 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 9.88 (s, 1H), 10.08(s, 1H).

¹³C NMR (100 MHz DMSO), : 14.3, 14.4, 22.4, 25.6, 33.5, 33.8, 102.6, 104.0, 106.0, 126.2, 126.5, 154.1, 154.2, 155.2, 157.2, 158.0, 158.3, 159.4, 163.6, 163.7. [M+H]⁺ 472.3.

30

【0127】

実施例23-26は、実施例12(工程viii~工程ix)に記述した手順に従って、工程viiiにおいて適切な酸クロライドを用いて合成した。

【0128】

[実施例23]

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-[(4-メトキシ-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0226AA1

¹H NMR (300 MHz, DMSO), : 1.04-1.10 (m, 9H), 1.33-1.82 (m, 8H), 2.26 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.21 (q, 2H), 3.35 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 8.47 (t, 1H), 9.76 (s, 1H). [M+H]⁺ 446.4.

40

【0129】

[実施例24]

4-[(4-tert-ブチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0227AA1

¹H NMR (300 MHz, DMSO), : 0.73 (s, 6H), 0.8 (s, 3H), 0.93 (m, 2H), 1.04-1.1 (m, 9H), 1.18-2.07 (m, 8H), 3.06 (m, 1H), 3.19 (q, 2H), 6.46 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 8.48 (t, 1H), 9.76 (s, 1H). [M+H]⁺ 472.2.

【0130】

[実施例25]

4-[(トランス-4-アミノ-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド塩酸塩 SST0228C

50

L1

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD), : 1.18-1.24 (m, 9H), 1.43-2.12 (m, 7H), 3.14 (m, 2H), 3.19 (m, 1H), 3.40 (q, 2H), 4.4 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 7.23 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}]^+$ 431.2.

【 0 1 3 1 】

[実施例26]

4-[(トランス-4-アミノメチル-シクロヘキサンカルボニル)-アミノ]-5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド塩酸塩 S ST0229CL1

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : 1.17-1.24 (m, 9H), 1.4-2.05 (m, 9H), 2.33 (m, 1H), 2.79 (d, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.37 (q, 2H), 6.43 (s, 1H), 7.23 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}]^+$ 445.2

10

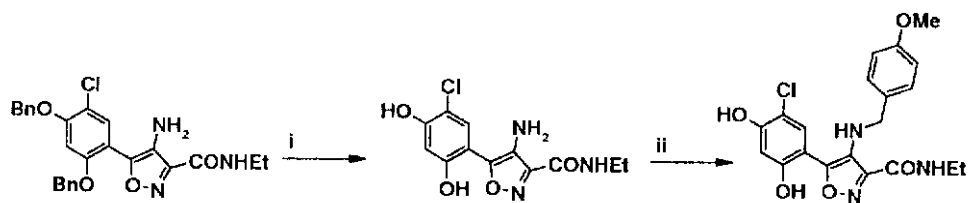
【 0 1 3 2 】

実施例27は、スキーム 2 に記述した手順に従って合成した。ここで、第一工程は、スキーム 1 の工程 ix に記述した反応条件に相当する。

【 0 1 3 3 】

【 化 9 】

スキーム2



i: BCl_3 , DCM; ii: p-メトキシベンズアルデヒド, NaCNBH_4 , 1% AcOH, MeOH

20

【 0 1 3 4 】

[実施例27]

4-(4-メトキシベンジルアミノ)-5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシフェニル)-N-エチルイソオキサゾール-3-カルボキシアミド SST0207AA1

工程 i : 4-アミノ-5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシフェニル)-N-エチルイソオキサゾール-3-カルボキシアミド

^1H NMR (400 MHz DMSO), : 1.11 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 3.23-3.30 (m, 2H), 4.70 (br, 2H), 6.67 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 8.73 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 10.54 (br, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz DMSO), : 14.5, 33.3, 104.0, 107.8, 110.9, 124.4, 128.0, 148.9, 150.7, 153.4, 154.6, 160.0. $[\text{PVM}-\text{H}]^+$ 298.1/300.1.

【 0 1 3 5 】

工程 ii : 4-(4-メトキシベンジルアミノ)-5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシフェニル)-N-エチルイソオキサゾール-3-カルボキシアミド

30

4-アミノ-5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシフェニル)-N-エチルイソオキサゾール-3-カルボキシアミド (298 mg, 1 mmol) および p-メトキシベンズアルデヒド (2 mmol) の混合液 MeOH/AcOH (1%) (15 ml) 中の溶液を、一晚還流させた。シアノ水素化ホウ素ナトリウム (125 mg, 2 mmol) を、冷却したこの懸濁液に添加し、混合物を3時間攪拌した。残渣を5% NaHCO_3 (10 ml) で処理し、AcOEt で抽出した。合わせた有機抽出物を、塩水で洗浄し、無水にし、減圧下で蒸発させた。この粗反応物を、クロマトグラフィー (AcOEt/石油エーテル) によって精製した。

40

^1H NMR (400 MHz CDCl_3), : 1.25 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 3.44-3.48 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.83-3.85 (m, 2H), 4.84 (br, 1H), 5.76 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.71 (br,

50

1H), 6.78 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 12.02 (br, 1H). ¹³C NMR (100 MHz CDCl₃), : 14.6, 34.3, 54.9, 55.3, 106.1, 108.1, 111.7, 114.0, 120.2, 127.0, 127.9, 130.8, 152.3, 154.5, 157.2, 159.4, 159.5, 163.0. [M+H]⁺ 418.3/420.2.

【 0 1 3 6 】

実施例28-32は、スキーム2の工程iiに記述した手順に従って、共通の中間体である4-アミノ-5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシフェニル)-N-エチルイソキサゾール-3-カルボキシアミドから、適切なアルデヒドまたはケトン誘導体を代わりに用いて合成した。

【 0 1 3 7 】

[実施例28]

10

4-((3-メチルチオフェン-2-イル)メチルアミノ)-5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシフェニル)-N-エチルイソキサゾール-3-カルボキシアミド SST0206AA1

¹H NMR (400 MHz CDCl₃), : 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.10 (s, 3H), 3.42-3.46 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 4.89 (br, 1H), 5.75 (s, 1H), 6.67-6.71 (m, 3H), 7.08-7.09 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 11.68 (br, 1H).

¹³C NMR (100 MHz CDCl₃), : 13.3, 14.6, 34.2, 46.7, 106.4, 107.9, 111.8, 119.7, 124.5, 127.0, 130.0, 130.8, 136.8, 152.5, 154.6, 156.9, 159.3, 163.0. [M+H]⁺ 408.2/410.2.

【 0 1 3 8 】

[実施例29]

20

5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシフェニル)-4-(シクロヘキシルアミノ)-N-エチルイソキサゾール-3-カルボキシアミド SST0208AA1

¹H NMR (400 MHz CDCl₃), : 1.10-1.29 (m, 7H), 1.57-1.82 (m, 6H), 2.61 (br, 1H), 3.45-3.53 (m, 2H), 4.48 (br, 1H), 5.80 (br, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.85 (br, 1H), 7.69 (s, 1H), 12.18 (br, 1H).

¹³C NMR (100 MHz CDCl₃), : 14.6, 24.8, 25.4, 32.0, 34.3, 59.8, 106.2, 108.2, 111.6, 119.2, 127.0, 152.6, 154.5, 157.2, 159.6, 163.3. [M+H]⁺ 380.4/382.3.

【 0 1 3 9 】

[実施例30]

4-(1-メチルピペリジン-4-イルアミノ)-5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシフェニル)-N-エチルイソキサゾール-3-カルボキシアミド SST0209AA1

30

¹H NMR (400 MHz CD₃OD), : 1.22 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.62-1.70 (m, 2H), 2.05-2.09 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.87-2.96 (m, 2H), 3.11-3.17 (m, 1H), 3.38-3.48 (m, 4H), 6.49 (s, 1H), 7.59 (s, 1H).

¹³C NMR (100 MHz CD₃OD), : 14.8, 30.3, 35.1, 43.5, 54.4, 54.6, 106.6, 108.0, 113.9, 119.8, 129.5, 157.3, 158.0, 161.3, 163.9. [M+H]⁺ 395.4/397.3.

【 0 1 4 0 】

[実施例31]

メチル 5-((3-(エチルカルバモイル)-5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシフェニル)イソキサゾール-4-イルアミノ)メチル)イソキサゾール-3-カルボキシレート SST0210AA1

40

¹H NMR (400 MHz CD₃OD), : 1.22 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 3.38 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.26 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 7.32 (s, 1H).

¹³C NMR (100 MHz CD₃OD), : 14.7, 35.1, 44.1, 53.2, 104.6, 105.7, 108.2, 113.5, 123.1, 130.3, 153.6, 156.7, 157.1, 157.6, 160.2, 161.3, 161.6, 173.2. [M+H]⁺ 437.2/438.4/439.2.

【 0 1 4 1 】

[実施例32]

4-((3-(ヒドロキシメチル)イソキサゾール-5-イル)メチルアミノ)-5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシフェニル)-N-エチルイソキサゾール-3-カルボキシアミド SST0212AA1

水素化ホウ素ナトリウム(2 eq)を、95% EtOH(5 ml)中のメチル 5-((3-(エチルカルバモ

50

イル)-5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシフェニル)イソオキサゾール-4-イルアミノ)メチル)イソオキサゾール-3-カルボキシレート(0.34 mmol, 150 mg)の溶液に、0 にて少しずつに分けて添加した。30分後、この混合物に、5% HCl 溶液を数滴添加し、減圧下で溶媒を蒸発させた。この粗反応混合物を、H₂O (10 ml)で希釈し、AcOEt (2 x 10 ml)で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、無水にし、濾過した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー(AcOEt/石油エーテル)により精製した。

¹H NMR (400 MHz CD₃OD), : 1.22 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 3.39 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.15 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 7.39 (s, 1H).

¹³C NMR (100 MHz CD₃OD), : 14.8, 35.1, 44.3, 56.6, 103.0, 105.8, 108.3, 113.5, 123.2, 130.3, 153.6, 156.9, 157.6, 160.1, 161.7, 165.4, 171.0. [M+H]⁺ 409.1/411.1.

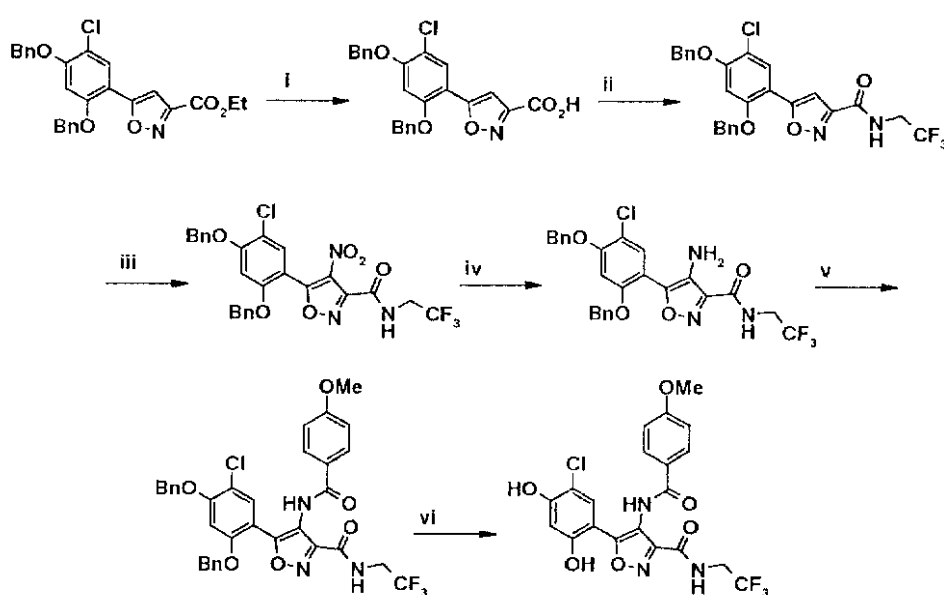
【 0 1 4 2 】

実施例33は、スキーム 3 に記述した手順に従って合成した。

【 0 1 4 3 】

【 化 1 0 】

スキーム3



i: NaOH 6N, MeOH; ii: a) SOCl₂, トルエン; b) TEA, DCM, 2,2,2-トリフルオロエチルアミン, HCl

iii: HNO₃, Ac₂O; iv: H₂O, THF, NH₄Cl, Zn; v: 4-メトキシベンゾイルクロライド, TEA, DCM; vi: BCl₃, DCM

【 0 1 4 4 】

[実施例33]

4-(4-メトキシベンズアミド)-5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシフェニル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-イソオキサゾール-3-カルボキシアミド SST0204AA1

工程 i : 5-[2,4-ビス(ベンジルオキシ)-5-クロロフェニル]-イソオキサゾール-3-カルボン酸

エチル 5-(2,4-ビス(ベンジルオキシ)-5-クロロフェニル)イソオキサゾール-3-カルボキシレート(200 mg, 0.43 mmol)、メタノール(10 ml)、水(6-7 ml)、および LiOH (16 mg, 0.65 mmol)を、50 ~ 60 にて24時間保った。この溶液を減圧下で濃縮してメタノールを除去し、残った水性溶液を、Et₂Oで抽出して、痕跡量の未反応の出発物質を除去した。この水性溶液を1M HClで酸性にし、AcOEtで3回抽出した。合わせた有機抽出物を、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで無水にした。減圧下で溶媒を除去して残渣を得、シリカゲルのクロマトグラフ(DCM/ タノール : 9/1)にかけた。

¹H NMR (200 MHz DMSO), : 5.34 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 6.91, (s, 1H), 7.36-7.51 (

m, HH), 7.90 (s, 1H), 13.95, (br, 1H). [M+H]⁺ 436.2/438.4.

【 0 1 4 5 】

工程ii: 5-[2,4-ビス(ベンジルオキシ)-5-クロロフェニル]-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)イソオキサゾール-3-カルボキシアミド

塩化チオニル(0.26 ml, 3.55 mmol)を、3-(2,4-ビス(ベンジルオキシ)-5-クロロフェニル)イソオキサゾール-5-カルボン酸(310 mg, 0.7 mmol)のトルエン(5 ml)中の懸濁液に添加した。得られた混合物を110℃に5時間加熱した後、RTに戻した。減圧下で濃縮した後、溶液にDCM(15 ml)を加え、次いで、2,2,2-トリフルオロエチルアミン塩酸塩(114 mg, 0.84 mmol)、TEA (0.22 ml, 1.6 mmol)を添加した。この混合物をRTで一晩撹拌した。この溶液をDCM (15 ml)で希釈し、1H HCl(15 ml)、水(15 ml)、および塩水(15 ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで無水にし、減圧下で蒸発させた。残渣を、シリカゲルクロマトグラフにかけた(溶離液、Et₂O/石油エーテル)。

¹H NMR (400 MHz CDCl₃), : 4.08-4.12 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.61, (s, 1H), 7.10-7.12 (m, 2H), 7.33-7.40 (m, 10H), 7.98 (s, 1H). [M+H]⁺ 517.5/518.5/519.3.

【 0 1 4 6 】

工程iii: 5-[2,4-ビス(ベンジルオキシ)-5-クロロフェニル]-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4- ニトロイソオキサゾール-3-カルボキシアミド

この工程は、スキーム 1 の工程viに記述した手順に従って実施した。

¹H NMR (400 MHz CDCl₃), : 4.07-4.15 (m, 2H), 5.01 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 6.59, (s, 1H), 6.93, (br, 1H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.32-7.40 (m, 8H), 7.68 (s, 1H). [M+H]⁺ 562.5/563.3/564.4.

【 0 1 4 7 】

工程iv: 5-(2,4-ビス(ベンジルオキシ)-5-クロロフェニル)-4-アミノ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)イソオキサゾール-3-カルボキシアミド

この工程は、スキーム 1 の工程viiに記述した手順に従って実施した。

¹H NMR (200 MHz CDCl₃), : 3.97-4.14 (m, 2H), 4.35 (br, 2H), 5.04 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.65, (s, 1H), 7.08, (br, 1H), 7.31-7.44 (m, 10H), 7.65 (s, 1H). [M+H]⁺ 532.3/533.6/534.3.

【 0 1 4 8 】

工程v: 5-[2,4-ビス(ベンジルオキシ)-5-クロロフェニル]-4-(4-メトキシベンズアミド)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-イソオキサゾール-3-カルボキシアミド

この工程は、スキーム 1 の工程viiiに記述した手順に従って実施した。

¹H NMR (400 MHz CDCl₃), : 3.85 (s, 3H), 4.04-4.12 (m, 2H), 4.86 (br, 2H), 5.11 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12-7.12 (m, 2H), 7.24-7.27 (m, 4H), 7.35-7.43 (m, 6H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 9.04 (s, 1H). [M+H]⁺ 532.3/533.6/534.3.

【 0 1 4 9 】

工程vi: 4-(4-メトキシベンズアミド)-5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシフェニル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-イソオキサゾール-3-カルボキシアミド

この工程は、スキーム 1 の工程ixに記述した手順に従って実施した。

¹H NMR (400 MHz DMSO), : 3.82 (s, 3H), 3.99-4.04 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 9.36-9.39 (m, 1H), 9.80 (br, 1H), 10.66 (br, 2H).

¹³C NMR (100 MHz DMSO), : 55.3, 59.7 (q, J = 30 Hz), 104.0, 106.0, 113.5, 122.9, 126.1, 124.3 (q, J = 255 Hz), 139.4, 154.8, 155.9, 159.6, 161.7, 161.9, 164.8. [M+H]⁺ 486.3/487.5/488.1.

【 0 1 5 0 】

実施例34は、実施例33に記述した手順に従って、共通の中間体である5-[2,4-ビス(ベンジルオキシ)-5-クロロフェニル]-イソオキサゾール-3-カルボン酸から出発し、工程iiに

において2,2,2-トリフルオロエチルの代わりに3,3-ジフルオロ-アゼチジンを用いて合成した。

【 0 1 5 1 】

[実施例34]

4-(4-メトキシベンズアミド)-5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシフェニル)-イソオキサゾール-3-イル-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-メタノン SST0205AA1

工程ii: 5-(2,4-ビス-(ベンジルオキシ)-5-クロロフェニル)イソオキサゾール-3-イル-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-メタノン

^1H NMR (200 MHz CDCl_3), : 4.46-4.59 (m, 2H), 4.84-4.97 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.60, (s, 1H), 7.09 (s, 2H), 7.35-7.41 (m, 10H), 7.97 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}]^+$ 511.4/512.5/513.5.

10

【 0 1 5 2 】

工程iii: (5-(2,4-ビス-(ベンジルオキシ)-5-クロロフェニル)-4-ニトロイソオキサゾール-3-イル)(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-メタノン

^1H NMR (400 MHz CDCl_3), : 4.52-4.58 (m, 4H), 4.99 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.62, (s, 1H), 7.25-7.27, (m, 2H), 7.35-7.41 (m, 8H), 7.66 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}]^+$ 556.5/557.5/558.4.

【 0 1 5 3 】

工程iv: (5-(2,4-ビス-(ベンジルオキシ)-5-クロロフェニル)-4-アミノイソオキサゾール-3-イル)(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-メタノン

^1H NMR (200 MHz CDCl_3), : 4.43-4.55 (m, 4H), 4.83-4.95 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.64, (s, 1H), 7.29-7.43 (m, 10H), 7.64 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}]^+$ 526.4/527.5/528.5.

20

【 0 1 5 4 】

工程v: 5-[2,4-ビス(ベンジルオキシ)-5-クロロフェニル]-4-(4-メトキシベンズアミド)-イソオキサゾール-3-イル-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-メタノン

^1H NMR (200 MHz CDCl_3), : 3.83 (s, 3H), 4.46-4.60 (m, 2H), 4.88-5.0 (m, 4H), 5.11 (s, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.80 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.10-7.14 (m, 2H), 7.27-7.29 (m, 2H), 7.34-7.49 (m, 8H), 7.75 (s, 1H), 9.18 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}]^+$ 660.7/661.6/662.5.

30

【 0 1 5 5 】

工程vi: 4-(4-メトキシベンズアミド)-5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシフェニル)-イソオキサゾール-3-イル-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-メタノン

^1H NMR (400 MHz DMSO), : 3.82 (s, 3H), 4.46-4.52 (m, 2H), 4.74-4.80 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 7.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 9.88 (br, 1H), 10.72 (br, 1H), 10.66 (br, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz DMSO), : 55.4, 59.9 (t, $J = 28$ Hz), 63.2 (t, $J = 28$ Hz), 104.0, 105.9, 110.3, 113.5, 113.6, 116.2 (t, $J = 270$ Hz), 125.4, 126.2, 129.4, 150.2, 153.5, 155.9, 160.2, 161.4, 162.1, 164.7. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 480.1/481.5/482.2.

【 0 1 5 6 】

40

実施例35は、実施例1(工程v~ix)に記述した手順に従って、工程vにおいてエチルアミンの代わりにN-メチルピペラジンをを用いて合成した。

【 0 1 5 7 】

[実施例35]

5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(4-メトキシ-ベンゾイルアミノ)-イソオキサゾール-3-イル-(4-メチルピペラジン-1-イル)-メタノン SST0123AA1

工程v: [5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ)-5-クロロ-フェニル]-イソオキサゾール-3-イル-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン

N-メチルピペラジン(25.4 mmol)を、エチル 5-(2,4-ビス(ベンジルオキシ)-5-クロロフェニル)イソオキサゾール-3-カルボキシレート(2.1mmol)のEtOH(5 ml)中の懸濁液に添加

50

し、反応混合物を、攪拌下、90℃にて18時間加熱した。この反応混合物を、水(15 ml)およびAcOEt (30 ml)の混合物に注いだ。標準的な抽出の後、有機相を水および塩水で洗浄し、Na₂SO₄で無水にし、蒸発させた。得られた固体をシリカゲルクロマトグラフィー(CHCl₃ / MeOH : 95/0.5)で精製し、所望の化合物を得た(620 mg, 57%)。

¹H NMR (200 MHz CDCl₃), δ : 2.32 (s, 3H), 2.45-2.50 (m, 4H), 3.77-3.84 (m, 4H), 5.11 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.36-7.41 (m, 10H), 7.97 (s, 1H).

[M+H]⁺ 518.8/519.9

【 0 1 5 8 】

工程vi : [5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-4-ニトロ-イソキサゾール-3-イル]-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン

10

¹H NMR (200 MHz CDCl₃), δ : 2.23 (s, 3H), 2.46-2.64 (m, 4H), 3.24-3.42 (m, 4H), 4.94 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.05-7.16 (m, 10H), 7.70 (s, 1H).

【 0 1 5 9 】

工程vii : [4-アミノ-5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-イソキサゾール-3-イル]-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン ¹H NMR (200 MHz CD₃OD), δ : 2.23 (s, 3H), 2.40-2.63 (m, 4H), 3.27-3.48 (m, 4H), 4.94 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.05-7.16 (m, 10H), 7.60 (s, 1H).

【 0 1 6 0 】

工程viii : N-[5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-3-(4-メチル-ピペラジン-e-1-カルボニル)-イソキサゾール-4-イル]-4-メトキシ-benzアミド ¹H NMR (200 MHz CD₃OD), δ : 2.25 (s, 3H), 2.30-2.42 (m, 4H), 3.11-3.35 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 5.01 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 7.20-7.38 (m, 12H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H).

20

【 0 1 6 1 】

工程ix : N-[5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-3-(4-メチル-ピペラジン-e-1-カルボニル)-イソキサゾール-4-イル]-4-メトキシ-ベンスアミド

¹H NMR (200 MHz CD₃OD), δ : 2.28 (s, 3H), 2.50-2.67 (m, 4H), 3.24-3.43 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 6.47 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 2H). [M+H]⁺ 487.9/488.9.

30

【 0 1 6 2 】

調製例1は、実施例1(工程ix)に記述した手順に従って、5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-4-ニトロ-イソキサゾール-3-カルボン酸エチルアミドから出発して合成した。

【 0 1 6 3 】

[調製例1]

4-ニトロ-5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-イソキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0068AA1

この化合物は、実施例1に記述した工程ixの手順に従って、5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-4-ニトロ-イソキサゾール-3-カルボン酸エチルアミドから出発して得た。

40

¹H NMR (200 MHz CD₃OD), δ : 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 3.41-3.45 (q, J=7.2 Hz, 2H), 6.57 (s, 1H), 7.53 (s, 1H). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 14.77, 33.06, 112.99, 117.25, 117.87, 122.56, 133.53, 145.18, 150.23, 152.31, 154.05, 162.69.

【 0 1 6 4 】

[調製例2]

4-アミノ-5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-イソキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド SST0090AA1

この化合物は、実施例1に記述した工程viiの手順に従って、4-ニトロ-5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-イソキサゾール-3-カルボン酸エチルアミドから出発し、

50

次いで、実施例1の工程ixに記述した反応条件を用いる標準的なベンジル脱保護反応によって得た。

^1H NMR (400 MHz DMSO), : 1.11 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 3.26-3.30 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 8.58 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 10.70 (s, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz DMSO), : 14.3, 27.4, 33.5, 35.9, 38.3, 38.8, 103.8, 106.1, 113.4, 129.3, 139.8, 155.0, 155.3, 155.6, 158.4, 176.0. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 460.2/461.3.

【 0 1 6 5 】

[生物学的結果]

[材料および方法]

[細胞毒性アッセイ]

細胞の生存に対する本化合物の効果を評価するために、スルホローダミン B 試験を用いた。細胞増殖に対する本化合物の効果を評価するために、NCI-H460非小胞肺癌細胞を用いた。腫瘍細胞を、10%ウシ胎仔血清 (GIBCO) を含有するRPMI 1640中で培養した。

【 0 1 6 6 】

腫瘍細胞を、96穴細胞培養プレートに、約10%のコンフルエントで播種し、少なくとも24時間接着および遊離するに任せた。次いで、さまざまな濃度の薬剤を、各ウェルに添加して、それらの IC_{50} 値を算出した (細胞生存の50%を阻害する濃度)。このプレートを、37 °Cにて72時間インキュベートした。この処理の最後に、プレートを上清を除去し、リン酸緩衝生理食塩水 (PBS) を添加することによって3回洗浄した。200 μl のPBSおよび50 μl の冷80%トリクロロ酢酸 (TCA) を添加した。このプレートを、氷上で少なくとも1時間インキュベートした。TCAを除去し、プレートを、蒸留水に浸漬することによって3回洗浄し、紙の上で40 °Cにて5分間乾燥させた。次いで、1%酢酸中の0.4%スルホローダミン B 溶液200 μl を添加した。プレートをRTにて30分間インキュベートした。スルホローダミン B を除去し、プレートを、1%酢酸に浸漬することによって3回洗浄した後、紙の上で40 °Cにて5分間乾燥させた。その後、200 μl のTris 10mMを添加し、プレートを20分間攪拌下に置いた。細胞の生存を、マルチスキャン分光蛍光計によって540 nmで光学密度 (吸光度) として測定した。死滅した細胞の量を、スルホローダミン B の結合の減少%として、対照培養物との比較で算出した。

【 0 1 6 7 】

IC_{50} の値は、「ALLFIT」プログラムを用いて算出した。

【 0 1 6 8 】

[蛍光偏光 (FP)]

GM-BODIPY (PerkinElmer, CUSN60342000MG) を、DMSOに予め溶解させて、10 mMのストック溶液を得、使用するまで-20 °Cに保持した。

【 0 1 6 9 】

Hsp90 (Stressgen, SPP-776) を、20 mM HEPES (K) pH 7.3、50 mM KCl、5 mM MgCl_2 、20 mM Na_2MoO_4 、および0.01% NP40を含むアッセイ緩衝液 (HFB) に予め溶解させて2.2 μM のストック溶液を形成させ、使用するまで-80 °Cに保持した。

【 0 1 7 0 】

化合物を、DMSOに予め溶解させてストック溶液を得、-20 °Cに保持した。この化合物を、試験の日に、段階的に希釈することによってHFB液を調製する。各使用の前に、0.1 mg/mlのウシガンマグロブリンおよび2 mMのDTTを新たに添加した。

【 0 1 7 1 】

蛍光偏光法 (FP) を、Opti-Plate (登録商標) -96Fウェルプレート (Perkin Elmer, Zaventem, Belgium) 中、プレートリーダー (Wallac Envision 2101マルチラベルリーダー、Perkin Elmer, Zaventem, Belgium) を用いて実施した。分子の結合親和性を評価するために、50 μl のGM-BODIPY溶液 (100 nM) を、125 nMのHsp90に、次第に濃度を増加させた5 μl の試験化合物の存在下で添加した。プレートを、シェーカーで、4 °Cにて4時間混合し、FP値をmP (ミリ偏光単位) で記録した。 IC_{50} 値を、50%のトレーサーが追放された阻害濃度

10

20

30

40

50

として算出した。各データ点は、3つのウェルの平均の結果であり、非線形最小二乗解析を用いるプロットから決定した。曲線の近似は、Prism GraphPadソフトウェアプログラム (GraphPad software, Inc., San Diego, CA) を用いて行った。

【 0 1 7 2 】

新規なHsp90阻害剤の増殖阻害活性を、NCI-H460非小胞肺癌細胞について、およびヒト上皮癌細胞系列A431について評価した。Hsp90触媒部位に対する結合親和性を評価した分子のほとんどは、マイクロモル以下の IC_{50} 値で強力であることが明らかになった (表1)。Hsp90触媒性ATP結合部位に対する高い特異性から、全ての化合物が、強力な増殖阻害活性を有するという結果となった。

【 0 1 7 3 】

【表 1】

表1.

試料	SST Nbr	F. P. 結合アッセイ IC ₅₀ (μM)	細胞毒性 NCL-H460 IC ₅₀ (μM)	細胞毒性 A431 IC ₅₀ (μM)
1	SST0072AA1	++++	++	++
2	SST0081AA1	+++	++	+++
3	SST0100AA1	+++	++	+++
4	SST0101AA1	+++	+++	+++
5	SST0091AA1	++++	+++	++++
6	SST0093AA1	+++	+++	+++
7	SST0098AA1	+++	++	+++
8	SST0092AA1	++++	+++	++++
9	SST0099AA1	+++	+++	+++
10	SST0102AA1	+++	++	+++
11	SST0107AA1	+++	++++	NT
12	SST0113AA1	++++	++++	NT
13	SST0114AA1	++++	++++	NT
14	SST0115AA1	++++	++++	++++
15	SST0116AA1	+++	+++	NT
16	SST0203AA1	+++	++	+++
17	SST0220AA1	++++	+++	+++
18	SST0201CL1	++++	++++	++++
19	SST0221AA1	+++	++++	++++
20	SST0222AA1	+++	++	++
21	SST0223AA1	+++	++++	++++
22	SST0211AA1	++++	++	++
23	SST0226AA1	++++	++++	NT
24	SST0227AA1	++++	+++	NT
25	SST0228CL1	++++	++	NT
26	SST0229CL1	++++	++	NT
27	SST0207AA1	+++	++	++
28	SST0206AA1	+++	++	++
29	SST0208AA1	+++	++	++
30	SST0209AA1	++	++	++
31	SST0210AA1	++++	++	++
32	SST0212AA1	+++	++	++
33	SST0204AA1	+++	++	+++
34	SST0205AA1	NA	NA	NA

[++++] [IC₅₀] < 100nM; [+++] 100nM < [IC₅₀] < 1 μM; [++] 1 μM < [IC₅₀] < 10 μM;

[+] 10 μM < [IC₅₀]; NA: 不活性; NT: 試験せず

【 0 1 7 4 】

FP結合アッセイのIC₅₀値を、50%のトレーサーが追放された阻害濃度として算出した。
各データ点は、3つのウェルの平均の結果であり、非線形最小二乗解析を用いるプロット
から決定した。曲線の近似は、Prism GraphPadソフトウェアプログラム (GraphPad softw

10

20

30

40

50

are, Inc., San Diego, CA) を用いて行った。増殖阻害活性 IC_{50} を、薬剤への72時間の暴露後に、未処理の対照と比較して細胞増殖が50%低減するために必要とされる薬剤濃度として評価した。報告した $IC_{50} \pm SD$ 値は、ALLFITプログラムによって算出した。

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 31/496 (2006.01)		A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)		A 6 1 K 31/5377
A 6 1 P 9/10 (2006.01)		A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 21/00 (2006.01)		A 6 1 P 21/00
A 6 1 P 25/14 (2006.01)		A 6 1 P 25/14
A 6 1 P 25/16 (2006.01)		A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 25/28 (2006.01)		A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 29/00 (2006.01)		A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 33/06 (2006.01)		A 6 1 P 33/06
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 35/04 (2006.01)		A 6 1 P 35/04
A 6 1 P 37/02 (2006.01)		A 6 1 P 37/02
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00 1 1 1

- (72)発明者 ジュゼッペ・ジャンニーニ
イタリア・I - 0 0 0 4 0 ・ローマ・ポメツィア・ヴィア・ボエツィオ・4 6 / ビー
- (72)発明者 ウォルター・カブリ
イタリア・I - 2 0 0 8 9 ・ミラノ・ロツァーノ・ヴィア・ピサカネ・5
- (72)発明者 ダニエレ・シモニ
イタリア・I - 4 4 1 0 0 ・フェラーラ・フェラーラ・ヴィア・デレ・スタウエ・5 3
- (72)発明者 リカルド・バルチェッロ
イタリア・I - 4 4 1 0 0 ・フェラーラ・フェラーラ・ヴィア・ランフランコ・カレッティ・4 5 / 4
- (72)発明者 パオロ・カルミナティ
イタリア・I - 2 0 1 2 1 ・ミラノ・ヴィア・アニェッロ・1 9
- (72)発明者 クラウディオ・ピサーノ
イタリア・I - 0 4 0 1 1 ・ラティーナ・アプリーリア・ヴィア・ケルビーニ・6 0 / ビー

審査官 鳥居 福代

- (56)参考文献 特表2 0 0 6 - 5 1 1 5 7 1 (J P , A)
特表2 0 0 6 - 5 1 7 5 7 2 (J P , A)
国際公開第2 0 0 7 / 0 9 6 1 9 4 (W O , A 1)
BROUGH, P.A. et al. , 4,5-Diarylisoaxazole Hsp90 Chaperone Inhibitors: Potential Therapeutic Agents for the Treatment of Cancer , J. Med. Chem. , 2 0 0 8 年 1 月 , Vol.51, Issue 2 , p.196-218
化学大辞典編集委員会編, 化学大辞典1 縮刷版, 共立出版株式会社, 1 9 6 3 年, p.393, 「アルコキシ」、「アルコキシカルボニル」の項

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
C 0 7 D 2 6 1 / 1 8
C 0 7 D 4 1 3 / 0 6
C 0 7 D 4 1 3 / 1 2
A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)