

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5161793号
(P5161793)

(45) 発行日 平成25年3月13日 (2013. 3. 13)

(24) 登録日 平成24年12月21日 (2012. 12. 21)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 217/26 (2006. 01)

C O 7 D 217/26 C S P

C O 7 D 405/12 (2006. 01)

C O 7 D 405/12

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

C O 7 D 417/12

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

C O 7 D 413/12

A 6 1 K 31/472 (2006. 01)

A 6 1 K 31/472

請求項の数 43 (全 93 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-552602 (P2008-552602)
 (86) (22) 出願日 平成19年1月26日 (2007. 1. 26)
 (65) 公表番号 特表2009-524694 (P2009-524694A)
 (43) 公表日 平成21年7月2日 (2009. 7. 2)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/061171
 (87) 国際公開番号 W02007/090068
 (87) 国際公開日 平成19年8月9日 (2007. 8. 9)
 審査請求日 平成22年1月15日 (2010. 1. 15)
 (31) 優先権主張番号 60/762, 780
 (32) 優先日 平成18年1月27日 (2006. 1. 27)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 500038765
 フィブロジェン, インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
 80, サウス サン フランシスコ,
 ゲートウェイ ブールバード 225
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

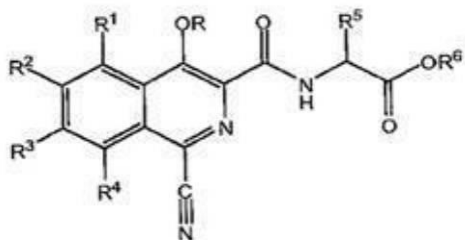
(54) 【発明の名称】 低酸素症誘導因子 (HIF) を安定化するシアノイソキノリン化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記の式 I によって表される化合物:

【化 1】



I

(式中、

R は、水素、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択される；

R¹、R²、R³およびR⁴は独立して、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ、置換アミノ、-OR⁷、-SR⁷、-SOR⁷および-SO₂R⁷からなる群から選択され、ただし、R⁷は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群か

ら選択される；

R⁵ および R⁶ は独立して、水素または C₁ ~ C₃ アルキルからなる群から選択される)
あるいは、その医薬的に許容され得る塩、互変異性体、立体異性体、および/または溶媒和物。

【請求項 2】

R¹、R²、R³ および R⁴ の少なくとも 2 つが水素である、請求項 1 に記載の化合物、あるいは、その医薬的に許容され得る塩、互変異性体、立体異性体、および/または溶媒和物。

【請求項 3】

R¹、R²、R³ および R⁴ が独立して、水素、ヒドロキシル、ハロ、置換アルキル、アリール、-OR⁷、-SR⁷ および -SO₂R⁷ からなる群から選択され、ただし、R⁷ は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、あるいは、その医薬的に許容され得る塩、互変異性体、立体異性体、および/または溶媒和物。

10

【請求項 4】

R¹、R²、R³ および R⁴ が、水素、ハロ、ハロアルキル、アルキル、アルコキシ、アリールオキシおよび置換アリールオキシからなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、あるいは、その医薬的に許容され得る塩、互変異性体、立体異性体、および/または溶媒和物。

20

【請求項 5】

R¹、R²、R³ および R⁴ が独立して、水素、ヒドロキシル、フェニル、クロロ、トリフルオロメチル、ベンジル、ベンジルオキシ、メトキシ、ブトキシ、イソプロポキシ、フェノキシ、4 - フルオロフェノキシ、2 - メトキシフェノキシ、3 - メトキシフェノキシ、4 - メトキシフェノキシ、2, 6 - ジメチルフェノキシ、2 - エチル - 6 - メチルフェノキシ、2, 4, 6 - トリメチルフェノキシ、4 - クロロ - 2, 6 - ジメチルフェノキシ、4 - プロポキシフェノキシ、2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 5 - イルオキシ、2 - メチル - ベンゾチアゾール - 6 - イルオキシ、2 - ジメチルアミノ - ベンゾオキサゾール - 5 - イルオキシ、2 - モルホリン - 4 - イル - ベンゾチアゾール - 6 - イルオキシ、2 - メチル - ベンゾオキサゾール - 6 - イルオキシ、ベンゾ[1, 3]ジオキソ - 5 - イルオキシ、フェニルスルファニル、フェニルスルホニルおよびシクロヘキシルオキシからなる群から選択される、請求項 3 に記載の化合物、あるいは、その医薬的に許容され得る塩、互変異性体、立体異性体、および/または溶媒和物。

30

【請求項 6】

R¹、R²、R³ および R⁴ が、水素、クロロ、メトキシ、トリフルオロメチル、フェノキシおよび 4 - フルオロフェノキシからなる群から選択される、請求項 5 に記載の化合物、あるいは、その医薬的に許容され得る塩、互変異性体、立体異性体、および/または溶媒和物。

【請求項 7】

R¹ および R⁴ が水素である、請求項 5 に記載の化合物、あるいは、その医薬的に許容され得る塩、互変異性体、立体異性体、および/または溶媒和物。

40

【請求項 8】

R¹、R³ および R⁴ が水素である、請求項 5 に記載の化合物、あるいは、その医薬的に許容され得る塩、互変異性体、立体異性体、および/または溶媒和物。

【請求項 9】

R¹、R² および R³ が水素である、請求項 5 に記載の化合物、あるいは、その医薬的に許容され得る塩、互変異性体、立体異性体、および/または溶媒和物。

【請求項 10】

R¹、R² および R⁴ が水素である、請求項 5 に記載の化合物、あるいは、その医薬的に許容され得る塩、互変異性体、立体異性体、および/または溶媒和物。

50

【請求項 1 1】

R²、R³ および R⁴ が水素である、請求項 5 に記載の化合物、あるいは、その医薬的に許容され得る塩、互変異性体、立体異性体、および / または溶媒和物。

【請求項 1 2】

R¹、R²、R³ および R⁴ が水素である、請求項 5 に記載の化合物、あるいは、その医薬的に許容され得る塩、互変異性体、立体異性体、および / または溶媒和物。

【請求項 1 3】

R¹ が、フェニル、フェノキシおよび 4 - フルオロフェノキシからなる群から選択される、請求項 1 1 に記載の化合物、あるいは、その医薬的に許容され得る塩、互変異性体、立体異性体、および / または溶媒和物。

10

【請求項 1 4】

R² が、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ、置換アミノ、-OR⁷、-SR⁷、-SOR⁷ および -SO₂R⁷ からなる群から選択され、ただし、R⁷ は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、あるいは、その医薬的に許容され得る塩、互変異性体、立体異性体、および / または溶媒和物。

【請求項 1 5】

R² が、ハロ、-OR⁷、-SR⁷、-SOR⁷ および -SO₂R⁷ からなる群から選択され、ただし、R⁷ は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択される、請求項 1 4 に記載の化合物、あるいは、その医薬的に許容され得る塩、互変異性体、立体異性体、および / または溶媒和物。

20

【請求項 1 6】

R² が、クロロ、メトキシ、イソプロポキシ、フェノキシ、4 - フルオロフェノキシ、4 - メトキシフェノキシ、2, 6 - ジメチルフェノキシ、2 - エチル - 6 - メチルフェノキシ、2, 4, 6 - トリメチルフェノキシ、4 - クロロ - 2, 6 - ジメチルフェノキシ、4 - プロポキシフェノキシ、2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 5 - イルオキシ、2 - メチル - ベンゾチアゾール - 6 - イルオキシ、2 - ジメチルアミノ - ベンゾオキサゾール - 5 - イルオキシ、2 - モルホリン - 4 - イル - ベンゾチアゾール - 6 - イルオキシ、2 - メチル - ベンゾオキサゾール - 6 - イルオキシ、ベンゾ [1, 3] ジオキソ - 5 - イルオキシ、フェニルスルホニル、フェニルスルファニルおよびシクロヘキシルオキシからなる群から選択される、請求項 1 4 に記載の化合物、あるいは、その医薬的に許容され得る塩、互変異性体、立体異性体、および / または溶媒和物。

30

【請求項 1 7】

R² が、メトキシ、フェノキシまたは 4 - フルオロフェノキシである、請求項 1 4 に記載の化合物、あるいは、その医薬的に許容され得る塩、互変異性体、立体異性体、および / または溶媒和物。

【請求項 1 8】

R³ が、ヒドロキシル、ハロ、ハロアルキル、置換アルキル、-OR⁷、-SR⁷、-SOR⁷ および -SO₂R⁷ からなる群から選択され、ただし、R⁷ は、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、あるいは、その医薬的に許容され得る塩、互変異性体、立体異性体、および / または溶媒和物。

40

【請求項 1 9】

R³ が、トリフルオロメチル、クロロ、ヒドロキシル、ベンジル、メトキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ベンジルオキシ、フェノキシ、4 - フルオロフェノキシ、2, 6 - ジメチルフェノキシ、4 - メトキシフェノキシ、2 - ジメチルアミノ - ベンゾオキサゾール - 5 - イルオキシ、ベンゾ [1, 3] ジオキソ - 5 - イルオキシおよびフェニルスルファニ

50

ルからなる群から選択される、請求項 18 に記載の化合物、あるいは、その医薬的に許容され得る塩、互変異性体、立体異性体、および / または溶媒和物。

【請求項 20】

R^3 が、フェノキシ、4 - フルオロフェノキシ、トリフルオロメチルまたはクロロである、請求項 18 に記載の化合物、あるいは、その医薬的に許容され得る塩、互変異性体、立体異性体、および / または溶媒和物。

【請求項 21】

R^4 が、フェニル、フェノキシ、2 - メトキシフェノキシ、3 - メトキシフェノキシ、4 - メトキシフェノキシおよび 4 - フルオロフェノキシからなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、あるいは、その医薬的に許容され得る塩、互変異性体、立体異性体、および / または溶媒和物。

10

【請求項 22】

R^4 がフェノキシまたは 4 - フルオロフェノキシである、請求項 21 に記載の化合物、あるいは、その医薬的に許容され得る塩、互変異性体、立体異性体、および / または溶媒和物。

【請求項 23】

R^5 が水素である、請求項 1 に記載の化合物、あるいは、その医薬的に許容され得る塩、互変異性体、立体異性体、および / または溶媒和物。

【請求項 24】

R^5 がメチルである、請求項 1 に記載の化合物、あるいは、その医薬的に許容され得る塩、互変異性体、立体異性体、および / または溶媒和物。

20

【請求項 25】

R^6 が水素である、請求項 1 に記載の化合物、あるいは、その医薬的に許容され得る塩、互変異性体、立体異性体、および / または溶媒和物。

【請求項 26】

R^6 がメチルである、請求項 1 に記載の化合物、あるいは、その医薬的に許容され得る塩、互変異性体、立体異性体、および / または溶媒和物。

【請求項 27】

R が水素である、請求項 1 に記載の化合物、あるいは、その医薬的に許容され得る塩、互変異性体、立体異性体、および / または溶媒和物。

30

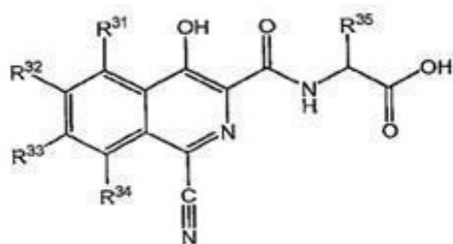
【請求項 28】

R がメチルである、請求項 1 に記載の化合物、あるいは、その医薬的に許容され得る塩、互変異性体、立体異性体、および / または溶媒和物。

【請求項 29】

前記化合物が、下記の式 I I の化合物：

【化 2】



II

(式中、

R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} および R^{34} は独立して、水素、シアノ、ヒドロキシル、ハロ、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ、置換アミノ、 $-OR^{37}$ 、 $-SR^{37}$ 、 $-SOR^{37}$ および $-SO_2R^{37}$ からなる群から選択され、ただし、 R^{37} は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキ

40

50

ル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択される；

R^{35} は水素またはメチルである）

である、請求項 1 に記載の化合物、あるいは、その医薬的に許容され得る塩、互変異性体、立体異性体、および / または溶媒和物。

【請求項 30】

R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} および R^{34} の少なくとも 3 つが水素である、請求項 29 に記載の化合物、あるいは、その医薬的に許容され得る塩、互変異性体、立体異性体、および / または溶媒和物。

【請求項 31】

R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} および R^{34} が独立して、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルキル、置換アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、アミノおよび置換アミノからなる群から選択され、

かつ

R^{35} が水素またはメチルである、

請求項 29 に記載の化合物、あるいは、その医薬的に許容され得る塩、互変異性体、立体異性体、および / または溶媒和物。

【請求項 32】

R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} および R^{34} が独立して、水素、置換アルキル、アリール、アリールオキシおよび置換アリールオキシからなる群から選択され、

かつ

R^{35} が水素またはメチルである、

請求項 29 に記載の化合物、あるいは、その医薬的に許容され得る塩、互変異性体、立体異性体、および / または溶媒和物。

【請求項 33】

下記の化合物からなる群から選択される化合物：

{ [1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸、

2 - (S) - [(1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - プロピオン酸、

{ [1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 7 - フェノキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸、

2 - (S) - [(1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 7 - フェノキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - プロピオン酸、

2 - (R) - [(1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 7 - フェノキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - プロピオン酸、

{ [1 - シアノ - 7 - (4 - フルオロフェノキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸、

{ [1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 7 - (トリフルオロメチル) - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸、

{ [1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 7 - クロロ - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸、

{ [1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 8 - フェノキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸、

{ [1 - シアノ - 8 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸、

[(1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸、

10

20

30

40

50

[(1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 6 - フェノキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル)
アミノ] 酢酸、

{ [1 - シアノ - 6 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン
- 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸、

{ [1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - メトキシ - フェノキシ) - イソキノリン
- 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸、

[(1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 6 - フェニルスルファニル - イソキノリン - 3 - カ
ルボニル) - アミノ] - 酢酸、

[(1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 7 - フェニルスルファニル - イソキノリン - 3 - カ
ルボニル) - アミノ] - 酢酸、

10

{ [1 - シアノ - 6 - (2 , 6 - ジメチル - フェノキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノ
リン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸、

[(1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 5 - フェノキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル)
- アミノ] - 酢酸、

{ [1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 8 - (4 - メトキシ - フェノキシ) - イソキノリン
- 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸、

{ [1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 8 - (3 - メトキシ - フェノキシ) - イソキノリン
- 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸、

{ [1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 8 - (2 - メトキシ - フェノキシ) - イソキノリン
- 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸、

20

[(7 - ベンジル - 1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル) -
アミノ] - 酢酸、

{ [1 - シアノ - 5 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン
- 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸、

{ [1 - シアノ - 7 - (2 , 6 - ジメチル - フェノキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノ
リン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸、

{ [1 - シアノ - 6 - (2 - エチル - 6 - メチル - フェノキシ) - 4 - ヒドロキシ - イ
ソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸、

{ [1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (2 , 4 , 6 - トリメチル - フェノキシ) - イ
ソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸、

30

{ [6 - (4 - クロロ - 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ) - 1 - シアノ - 4 - ヒドロキ
シ - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸、

{ [1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 7 - (4 - メトキシ - フェノキシ) - イソキノリン
- 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸、

[(1 - シアノ - 6 - シクロヘキシルオキシ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カ
ルボニル) - アミノ] - 酢酸、

[(6 - ベンゼンスルホニル - 1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カル
ボニル) - アミノ] - 酢酸、

{ [1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - プロポキシ - フェノキシ) - イソキノリ
ン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸、

40

{ [7 - (ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルオキシ) - 1 - シアノ - 4 - ヒド
ロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸、

{ [6 - (ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルオキシ) - 1 - シアノ - 4 - ヒド
ロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸、

{ [1 - シアノ - 6 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 5 - イルオキシ) - 4 - ヒ
ドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸、

[(1 - シアノ - 4 - メトキシ - 8 - フェノキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル) -
アミノ] - 酢酸メチルエステル、

[(1 - シアノ - 4 - メトキシ - 8 - フェノキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル) -
アミノ] - 酢酸、

50

(S) - 2 - [(1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 8 - フェノキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - プロピオン酸、

(R) - 2 - [(1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 8 - フェノキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - プロピオン酸、

{ [1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (2 - メチル - ベンゾチアゾール - 6 - イルオキシ) - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸、

{ [1 - シアノ - 6 - (2 - ジメチルアミノ - ベンゾオキサゾール - 5 - イルオキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸、

{ [1 - シアノ - 7 - (2 - ジメチルアミノ - ベンゾオキサゾール - 5 - イルオキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸、

{ [1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - ベンゾチアゾール - 6 - イルオキシ) - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸、

{ [1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (2 - メチル - ベンゾオキサゾール - 6 - イルオキシ) - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸、

[(6 - クロロ - 1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸、

[(7 - ブトキシ - 1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸、

[(1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 6 , 7 - ジフェノキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸、

[(1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 7 - メトキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸、

[(1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 7 - イソプロポキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸、

[(1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 6 - イソプロポキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸、

[(1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 5 - フェニル - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸、

[(1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 8 - フェニル - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸、

[(7 - ベンジルオキシ - 1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸、

および、 [(1 - シアノ - 4 , 7 - ジヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸、

あるいは、これらの医薬的に許容され得る塩、互変異性体、立体異性体、および / または溶媒和物。

【請求項 3 4】

請求項 1 に記載される 1 つまたは複数の化合物、あるいは、その医薬的に許容され得る塩、互変異性体、立体異性体、および / または溶媒和物と、 医薬的に許容され得る賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 3 5】

少なくとも 1 つのさらなる治療薬剤をさらに含む、請求項 3 4 に記載の組成物。

【請求項 3 6】

前記薬剤が、ビタミン B 1 2、葉酸、硫酸鉄、ヒトエリスロポエチンおよび赤血球生成刺激タンパク質 (E S P) からなる群から選択される、請求項 3 5 に記載の組成物。

【請求項 3 7】

阻害有効量の請求項 1 に記載される化合物、あるいは、その医薬的に許容され得る塩、互変異性体、立体異性体、および / または溶媒和物を含む、 H I F ヒドロキシラーゼ酵素の活性を阻害するための組成物。

【請求項 3 8】

10

20

30

40

50

前記 H I F ヒドロキシラーゼ酵素がアスパラギニルヒドロキシラーゼである、請求項 37 に記載の組成物。

【請求項 39】

前記アスパラギニルヒドロキシラーゼが H I F 阻害因子である、請求項 38 に記載の組成物。

【請求項 40】

前記 H I F ヒドロキシラーゼ酵素がプロリルヒドロキシラーゼである、請求項 37 に記載の組成物。

【請求項 41】

前記プロリルヒドロキシラーゼが、ヒト E G L N 1、ヒト E G L N 2 およびヒト E G L N 3 からなる群から選択される、請求項 40 に記載の組成物。

10

【請求項 42】

治療有効量の請求項 1 に記載される 1 つまたは複数の化合物、あるいは、その医薬的に許容され得る塩、互変異性体、立体異性体、および / または溶媒和物を含む、以下：

a) 心筋梗塞、肺塞栓症、腸梗塞、虚血性脳卒中および腎臓虚血再灌流傷害からなる群から選択される急性虚血性事象、または心臓性肝硬変、黄斑変性、慢性腎不全およびうつ血性心不全からなる群から選択される慢性虚血性事象に関連する組織傷害；あるいは

b) 低酸素症に関連する組織損傷

に関連する状態を処置するか、または、そのような状態を事前に処置するか、または、そのような状態の発症を遅らせるための組成物。

20

【請求項 43】

治療有効量の請求項 1 に記載される 1 つまたは複数の化合物、あるいは、その医薬的に許容され得る塩、互変異性体、立体異性体、および / または溶媒和物を含む、貧血を処置するか、または、そのような状態を事前に処置するか、または、そのような状態の発症を遅らせるための組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願への相互参照)

本願は、米国特許法 § 119 (e) の下、2006 年 1 月 27 日に出願された、米国仮特許出願第 60 / 762,780 号の優先権の利益を主張し、これによりこの全体を本明細書中で参考として援用する。

30

【0002】

(発明の背景)

発明の分野

本発明は、低酸素症誘導因子 (H I F) ヒドロキシラーゼ酵素の活性を低下させることができ、それにより、H I F の安定性および / または活性を増大させることができる方法および化合物に関連する。具体的には、本発明の化合物は内因性エリスロポエチンをエクスピボおよびインピボで増大させる。

【背景技術】

40

【0003】

技術水準

低酸素症誘導因子 (H I F) は、細胞の酸素濃度における変化に対する応答での遺伝子発現における変化を媒介する塩基性ヘリックス・ループ・ヘリックス (b H L H) P A S (P e r / A r n t / S i m) 転写活性化因子である。H I F は、酸素により調節される

サブユニット (H I F) と、構成的に発現するサブユニット (H I F) (これはまた、アリアル炭化水素受容体核輸送因子 (A R N T) として知られている) とを含有するヘテロ二量体である。酸素化された (正常酸素圧の) 細胞において、H I F サブユニットは、v o n H i p p e l - L i n d a u 腫瘍抑制因子 (p V H L) E 3 リガーゼ複合体によるユビキチン化を伴う機構によって急速に分解される。低酸素状態のもとでは、

50

HIF は分解されず、活性なHIF / 複合体が核に蓄積し、解糖酵素、グルコース輸送因子、エリスロポエチン（EPO）および血管内皮細胞増殖因子（VEGF）を含むいくつかの遺伝子の発現を活性化する（Jiangら（1996）の非特許文献1；Iliopoulosら（1996）の非特許文献2；Maxwellら（1999）の非特許文献3；Sutterら（2000）の非特許文献4；Cockmanら（2000）の非特許文献5；およびTanimotoら（2000）の非特許文献6）。

【0004】

HIF のレベルが、低酸素症に対する応答においてほとんどの細胞で上昇し、また、動物が貧血または低酸素症にさらされると、HIF がインピボで誘導される。HIF レベルが低酸素症の発症後数時間以内に上昇し、細胞保護作用、高まった赤血球生成、および、虚血状態または低酸素状態に対する生理学的適合化をはじめとする数多くの有益な細胞プロセスを誘導する。HIF の誘導は、心筋の急性虚血および初期梗塞、肺高血圧、炎症、ならびに貧血などの状態において潜在的に有益である。

【0005】

HIF レベルはまた、鉄キレーター（例えば、デスフェリオキサミン（DFO）など）および二価金属塩（例えば、CoCl₂など）を含めて、低酸素症をまねる数多くの要因によっても増大する。加えて、最初はプロコラーゲンプロリルヒドロキシラーゼ酵素の阻害剤として特定された様々な化合物が、HIF を安定化することが見出されている。そのような化合物の例が、例えば、Majamaaら（1984）の非特許文献7；Majamaaら（1985）の非特許文献8；KivirikkoおよびMyllyharju（1998）の非特許文献9；Bickelら（1998）の非特許文献10；Friedmanら（2000）の非特許文献11；Franklin（1991）の非特許文献12；および、Franklinら（2001）の非特許文献13に見出され得る。加えて、HIF を安定化する化合物が、例えば、特許文献1、特許文献2、特許文献3、特許文献4および特許文献5に記載されている。

【0006】

HIFに関連する障害（これには、貧血が含まれる）、ならびに、例えば、アテローム性動脈硬化、糖尿病および肺障害（例えば、肺塞栓症など）などのために生じる虚血によって引き起こされる組織損傷を防止することにおいて効果的である化合物が依然として求められている。従って、HIFを調節する化合物であって、貧血、虚血および低酸素症を伴う状態をはじめとする様々なHIF関連障害を処置および防止するために使用することができる化合物が本明細書中に提供される。

【特許文献1】国際公開第03/049686号パンフレット

【特許文献2】国際公開第02/074981号パンフレット

【特許文献3】国際公開第03/080566号パンフレット

【特許文献4】国際公開第2004/108681号パンフレット

【特許文献5】国際公開第2006/094292号パンフレット

【非特許文献1】J. Biol. Chem., 271: 17771 - 17778

【非特許文献2】Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93: 10595 - 10599

【非特許文献3】Nature, 399: 271 - 275

【非特許文献4】Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 97: 4748 - 4753

【非特許文献5】J. Biol. Chem., 275: 25733 - 25741

【非特許文献6】EMBO J., 19: 4298 - 4309

【非特許文献7】Eur J Biochem, 138: 239 - 245

【非特許文献8】Biochem J, 229: 127 - 133

【非特許文献9】Matrix Biol, 16: 357 - 368

【非特許文献10】Hepatology, 28: 404 - 411

【非特許文献11】Proc Natl Acad Sci USA, 97: 4736 -

10

20

30

40

50

4 7 4 1

【非特許文献12】Biochem Soc Trans、19：812 - 815

【非特許文献13】Biochem J、353：333 - 338

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0007】

(発明の概要)

本発明は、HIF のヒドロキシル化を調節するための、および/または、内因性エリスロポエチン (EPO) を増大させるための新規な化合物、ならびに、HIF のヒドロキシル化を調節するために、および/または、内因性エリスロポエチン (EPO) を増大させるためにそのような化合物を使用する方法に関連する。具体的には、本発明は、シアノ基をC - 1位に有するイソキノリン化合物であって、内因性EPOの産生を高めるそのような化合物に関連する(例えば、表1を参照のこと)。

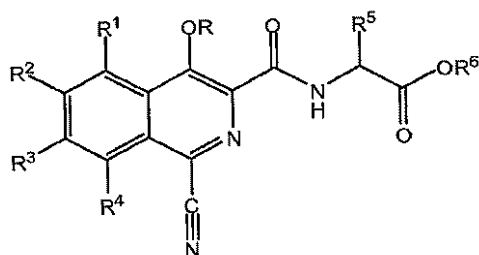
10

【0008】

1つの局面において、本発明は、下記の式Iの化合物：

【0009】

【化3】



20

I

(式中、

Rは、水素、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択される；

30

R¹、R²、R³およびR⁴は独立して、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ、置換アミノ、-OR⁷、-SR⁷、-SOR⁷および-SO₂R⁷からなる群から選択され、ただし、R⁷は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択される；および

R⁵およびR⁶は独立して、水素またはC₁ - C₃アルキルからなる群から選択される)あるいは、その医薬的に許容され得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物および/またはプロドラッグを提供する。

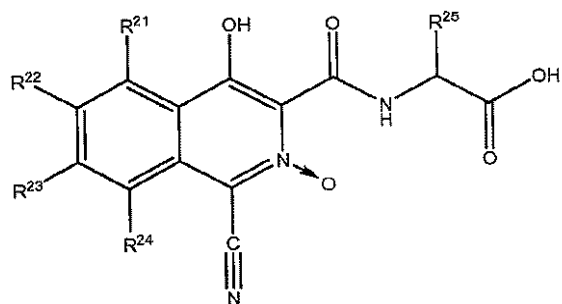
40

【0010】

1つの実施形態において、本発明は、下記の式Iaの化合物：

【0011】

【化 4】

**Ia**

10

(式中、

q は 0 または 1 である：

R²¹、R²²、R²³ および R²⁴ は独立して、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルキル、置換アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、アミノおよび置換アミノからなる群から選択され、ただし、R²¹、R²²、R²³ および R²⁴ の少なくとも 2 つが水素である；および

20

R²⁵ は水素またはメチルから選択される)

あるいは、その医薬的に許容され得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物および / またはプロドラッグ

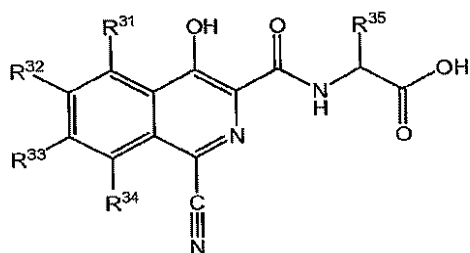
に関連する。

【0012】

別の局面において、本発明は、下記の式 II の化合物：

【0013】

【化 5】

**II**

30

(式中、

R³¹、R³²、R³³ および R³⁴ は独立して、水素、ハロ、ヒドロキシル、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ、置換アミノ、-OR³⁷、-SR³⁷、-SOR³⁷ および -SO₂R³⁷ からなる群から選択され、ただし、R³⁷ は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択される；および

40

R³⁵ は水素またはメチルである)

あるいは、その医薬的に許容され得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物および / またはプロドラッグ

を提供する。

【0014】

50

1つの実施形態において、本発明は、

R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} および R^{34} が独立して、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルキル、置換アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、シクロアリールオキシ、置換シクロアリールオキシ、アミノおよび置換アミノからなる群から選択さる；および

R^{35} が水素またはメチルである

式IIの化合物、

あるいは、その医薬的に許容され得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物および/またはプロドラッグ

に関連する。

【0015】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} および R^{34} の少なくとも3つが水素である式IIの化合物を提供する。

【0016】

本発明はまた、式Iおよび/または式IIの1つまたは複数の化合物と、医薬的に許容され得る賦形剤とを含む医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態において、組成物はさらに、少なくとも1つのさらなる治療薬剤を含む。いくつかの実施形態において、そのような薬剤は、ビタミンB12、硫酸鉄、葉酸、および/あるいは、エリスロポエチンまたは赤血球生成刺激タンパク質(ESP)からなる群から選択される。

【0017】

本発明はまた、HIFヒドロキシラーゼ酵素および阻害有効量の本発明の化合物を接触させることを含む、少なくとも1つのHIFヒドロキシラーゼ酵素の活性を阻害する方法に関連する。1つの実施形態において、HIFヒドロキシラーゼ酵素はアスパラギンヒドロキシラーゼであり、例えば、HIF阻害因子(FIH)などである。別の実施形態において、HIFヒドロキシラーゼ酵素はプロリルヒドロキシラーゼであり、これには、ヒトのEGLN1、EGLN2またはEGLN3、あるいは、別の生物種に由来するオルソログ酵素からなる群から選択されるHIFプロリルヒドロキシラーゼが含まれるが、これに限定されない。

【0018】

本発明はまた、式Iおよび/または式IIの化合物の治療有効的な量、あるいは、それらから製造される医薬組成物の治療有効的な量を患者に投与することを含む、低酸素症誘導因子(HIF)に関連する状態、または、少なくとも部分的には低酸素症誘導因子(HIF)により媒介される状態を処置するか、または、そのような状態を事前に処置するか、または、そのような状態の発症を遅らせる方法に関連する。1つの実施形態において、HIFに関連するか、または、HIFにより媒介される状態は、虚血または低酸素症に関連する組織損傷である。1つの局面において、虚血は、心筋梗塞、肺塞栓症、腸梗塞、虚血性脳卒中および腎臓虚血再灌流傷害からなる群から選択される急性虚血性事象(これに限定されない)を含む急性虚血性事象である。別の局面において、虚血は、心臓性肝硬変、黄斑変性、慢性腎不全およびうっ血性心不全からなる群から選択される慢性虚血性事象(これに限定されない)を含む慢性虚血性事象である。

【0019】

本発明はまた、式Iおよび/または式IIの化合物の治療有効量、あるいは、それらから製造される医薬組成物の治療有効量を患者に投与することを含む、エリスロポエチン(EPO)に関連する状態、または、少なくとも部分的にはエリスロポエチン(EPO)によって媒介される状態を処置するか、または、そのような状態を事前に処置するか、または、そのような状態の発症を遅らせる方法に関連する。

【0020】

本発明はまた、式Iおよび/または式IIの化合物の治療有効量、あるいは、それらから製造される医薬組成物の治療有効量を患者に投与することを含む、貧血を処置するか、

10

20

30

40

50

または、貧血を事前に処置するか、または、貧血の発症を遅らせる方法に関連する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0021】

(発明の詳細な説明)

本発明の組成物および方法が記載される前に、本発明は、記載される特定の方法論、プロトコル、細胞株、アッセイおよび試薬に限定されないことを理解しなければならない。記載される特定の方法論、プロトコル、細胞株、アッセイおよび試薬は変更することができるからである。本明細書中で使用される用語法は、本発明の特定の実施形態を記載するために意図され、添付された請求項において示されるような本発明の範囲を限定するためにいかなる点でも意図されないこともまた理解しなければならない。

10

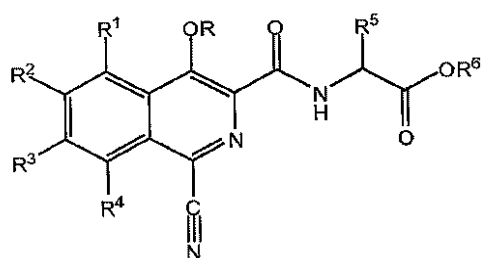
【0022】

A. 本発明の化合物

本発明は、下記の式 I によって表される化合物：

【0023】

【化6】



20

I

(式中、

R は、水素、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択される；

R¹、R²、R³ および R⁴ は独立して、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ、置換アミノ、-OR⁷、-SR⁷、-SOR⁷ および -SO₂R⁷ からなる群から選択され、ただし、R⁷ は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択される；および

30

R⁵ および R⁶ は独立して、水素または C₁ - C₃ アルキルからなる群から選択される)

あるいは、その医薬的に許容され得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物および/またはプロドラッグを提供する。

【0024】

いくつかの実施形態において、本発明は、R¹、R²、R³ および R⁴ の少なくとも2つが水素である式 I の化合物を提供する。

40

【0025】

いくつかの実施形態において、本発明は、イソキノリン環における窒素が N - オキシドである式 I の化合物を提供する。

【0026】

いくつかの実施形態において、R¹、R²、R³ および R⁴ は独立して、水素、ヒドロキシル、ハロ、置換アルキル (ハロアルキルおよびトリフルオロメチルを含む)、アリール、-OR⁷、-SR⁷ および -SO₂R⁷ からなる群から選択され、ただし、R⁷ は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択される。具体的な実施形態において、R¹、R²、R³ および R⁴ は、水素、ヒドロキシル、フェニル、クロロ、トリフルオロメチル

50

、ベンジル、ベンジルオキシ、メトキシ、ブトキシ、イソプロポキシ、フェノキシ、4 - フルオロフェノキシ、2 - メトキシフェノキシ、3 - メトキシフェノキシ、4 - メトキシフェノキシ、2, 6 - ジメチルフェノキシ、2 - エチル - 6 - メチルフェノキシ、2, 4, 6 - トリメチルフェノキシ、4 - クロロ - 2, 6 - ジメチルフェノキシ、4 - プロポキシフェノキシ、2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 5 - イルオキシ、2 - メチル - ベンゾチアゾール - 6 - イルオキシ、2 - ジメチルアミノ - ベンゾオキサゾール - 5 - イルオキシ、2 - モルホリン - 4 - イル - ベンゾチアゾール - 6 - イルオキシ、2 - メチル - ベンゾオキサゾール - 6 - イルオキシ、ベンゾ [1, 3] ジオキソ - 5 - イルオキシ、フェニルスルファニル、フェニルスルホニルおよびシクロヘキシルオキシからなる群から選択される。

10

【 0 0 2 7 】

いくつかの実施形態において、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、水素、ハロ、ハロアルキル、アルキル、アルコキシ、アリーロキシおよび置換アリーロキシから選択される。具体的な実施形態において、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、水素、クロロ、メトキシ、トリフルオロメチル、フェノキシおよび 4 - フルオロフェノキシから選択される。

【 0 0 2 8 】

いくつかの実施形態において、 R^1 および R^2 は水素である。他の実施形態において、 R^3 および R^4 は水素である。他の実施形態において、 R^2 および R^3 は水素である。他の実施形態において、 R^1 および R^4 は水素である。他の実施形態において、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は水素である。

20

【 0 0 2 9 】

さらに他の実施形態において、 R^2 、 R^3 および R^4 は水素である。 R^2 、 R^3 および R^4 が水素である特定の実施形態において、 R^1 は、フェニル、フェノキシまたは 4 - フルオロフェノキシである。

【 0 0 3 0 】

さらに他の実施形態において、 R^1 、 R^2 および R^4 は水素である。いくつかの実施形態において、 R^3 は、ヒドロキシル、ハロ、ハロアルキル、置換アルキル、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-SOR^7$ および $-SO_2R^7$ からなる群から選択され、ただし、 R^7 は、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択される。具体的な実施形態において、 R^3 は、トリフルオロメチル、クロロ、ヒドロキシル、ベンジル、メトキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ベンジルオキシ、フェノキシ、4 - フルオロフェノキシ、2, 6 - ジメチルフェノキシ、4 - メトキシフェノキシ、2 - ジメチルアミノ - ベンゾオキサゾール - 5 - イルオキシ、ベンゾ [1, 3] ジオキソ - 5 - イルオキシおよびフェニルスルファニルからなる群から選択される。 R^1 、 R^2 および R^4 が水素である特定の実施形態において、 R^3 は、フェノキシ、4 - フルオロフェノキシ、トリフルオロメチルまたはクロロである。

30

【 0 0 3 1 】

さらに他の実施形態において、 R^1 、 R^2 および R^3 は水素である。いくつかの実施形態において、 R^4 は、フェニル、フェノキシ、2 - メトキシフェノキシ、3 - メトキシフェノキシ、4 - メトキシフェノキシおよび 4 - フルオロフェノキシからなる群から選択される。 R^1 、 R^2 および R^3 が水素である特定の実施形態において、 R^4 はフェノキシまたは 4 - フルオロフェノキシである。

40

【 0 0 3 2 】

いくつかの実施形態において、 R^1 、 R^3 および R^4 は水素である。いくつかの実施形態において、 R^2 は、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ、置換アミノ、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-SOR^7$ および $-SO_2R^7$ からなる群から選択され、ただし、 R^7 は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択される。具体的な実施形態において、 R^2 は、ハロ、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-SOR^7$ および $-SO_2R^7$ から

50

なる群から選択され、ただし、 R^7 は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択される。特定の実施形態において、 R^2 は、クロロ、メトキシ、イソプロポキシ、フェノキシ、4-フルオロフェノキシ、4-メトキシフェノキシ、2,6-ジメチルフェノキシ、2-エチル-6-メチルフェノキシ、2,4,6-トリメチルフェノキシ、4-クロロ-2,6-ジメチルフェノキシ、4-プロポキシフェノキシ、2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-5-イルオキシ、2-メチル-ベンゾチアゾール-6-イルオキシ、2-ジメチルアミノ-ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ、2-モルホリン-4-イル-ベンゾチアゾール-6-イルオキシ、2-メチル-ベンゾオキサゾール-6-イルオキシ、ベンゾ[1,3]ジオキソ-5-イルオキシ、フェニルスルホニル、フェニルスルファニルおよびシクロヘキシルオキシからなる群から選択される。 R^1 、 R^3 および R^4 が水素である特定の

10

【0033】

いくつかの実施形態において、 R^5 は水素である。他の実施形態において、 R^5 はメチルである。

【0034】

いくつかの実施形態において、 R^6 は水素である。他の実施形態において、 R^6 はメチルである。

【0035】

20

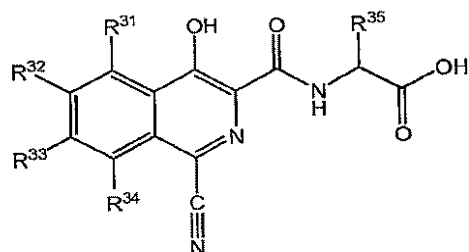
いくつかの実施形態において、 R は水素である。他の実施形態において、 R はメチルである。

【0036】

1つの局面において、本発明は、下記の式IIの化合物：

【0037】

【化7】



30

II

(式中、

R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} および R^{34} は独立して、水素、シアノ、ヒドロキシル、ハロ、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ、置換アミノ、 $-OR^{37}$ 、 $-SR^{37}$ 、 $-SOR^{37}$ および $-SO_2R^{37}$ からなる群から選択され、ただし、 R^{37} は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択される；および

40

R^{35} は水素またはメチルである)

あるいは、その医薬的に許容され得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物および/またはプロドラッグ

を提供する。

【0038】

いくつかの実施形態において、本発明は、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} および R^{34} の少なくとも3つが水素である式IIの化合物を提供する。

50

【 0 0 3 9 】

1つの実施形態において、本発明は、

R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} および R^{34} が独立して、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルキル、置換アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、アミノおよび置換アミノからなる群から選択される；および

R^{35} が水素またはメチルである

式IIの化合物、

あるいは、その医薬的に許容され得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物および／またはプロドラッグ
に関連する。

10

【 0 0 4 0 】

別の実施形態において、本発明は、

R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} および R^{34} が独立して、水素、置換アルキル、アリール、アリールオキシおよび置換アリールオキシからなる群から選択される；および

R^{35} が水素である

式IIの化合物、

あるいは、その医薬的に許容され得る塩、互変異性体、立体異性体、溶媒和物および／またはプロドラッグ
に関連する。

20

【 0 0 4 1 】

本発明の化合物には、下記の化合物が含まれるが、それらに限定されない：{ [1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸、2 - (S) - [(1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - プロピオン酸、{ [1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 7 - フェノキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸、2 - (S) - [(1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 7 - フェノキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - プロピオン酸、2 - (R) - [(1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 7 - フェノキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - プロピオン酸、{ [1 - シアノ - 7 - (4 - フルオロフェノキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸、{ [1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 7 - (トリフルオロメチル) - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸、{ [1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 7 - クロロ - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸、{ [1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 8 - フェノキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸、{ [1 - シアノ - 8 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸、[(1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸、[(1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 6 - フェノキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸、{ [1 - シアノ - 6 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸、{ [1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - メトキシ - フェノキシ) - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸、[(1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 6 - フェニルスルファニル - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸、[(1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 7 - フェニルスルファニル - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸、{ [1 - シアノ - 6 - (2 , 6 - ジメチル - フェノキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸、[(1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 5 - フェノキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸、{ [1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 8 - (4 - メトキシ - フェノキシ) - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸、{ [1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 8 - (3 - メトキシ - フェノキシ) - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸、{ [1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 8 - (2 - メトキシ - フェノキシ) - イ

30

40

50

ソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ} - 酢酸、[(7 - ベンジル - 1 - シアノ - 4 -
 ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸、{ [1 - シアノ - 5 -
 (4 - フルオロ - フェノキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル] - ア
 ミノ} - 酢酸、{ [1 - シアノ - 7 - (2 , 6 - ジメチル - フェノキシ) - 4 - ヒドロキシ
 シ - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ} - 酢酸、{ [1 - シアノ - 6 - (2 - エ
 チル - 6 - メチル - フェノキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル] -
 アミノ} - 酢酸、{ [1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (2 , 4 , 6 - トリメチル - フェ
 ノキシ) - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ} - 酢酸、{ [6 - (4 - クロロ
 - 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ) - 1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 -
 カルボニル] - アミノ} - 酢酸、{ [1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 7 - (4 - メトキシ
 - フェノキシ) - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ} - 酢酸、[(1 - シアノ -
 6 - シクロヘキシルオキシ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ
] - 酢酸、[(6 - ベンゼンスルホニル - 1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン -
 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸、{ [1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - プロ
 ポキシ - フェノキシ) - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ} - 酢酸、{ [7 - (10
 ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルオキシ) - 1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - イソ
 キノリン - 3 - カルボニル] - アミノ} - 酢酸、{ [6 - (ベンゾ [1 , 3] ジオキソール
 - 5 - イルオキシ) - 1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル]
 - アミノ} - 酢酸、{ [1 - シアノ - 6 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 5 - イル
 オキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ} - 酢酸、[(1
 - シアノ - 4 - メトキシ - 8 - フェノキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ]
 - 酢酸メチルエステル、[(1 - シアノ - 4 - メトキシ - 8 - フェノキシ - イソキノリン
 - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸、(S) - 2 - [(1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ -
 8 - フェノキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - プロピオン酸、(R) -
 2 - [(1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 8 - フェノキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル)
 - アミノ] - プロピオン酸、{ [1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (2 - メチル - ベ
 ンゾチアゾール - 6 - イルオキシ) - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ} - 酢酸
 、{ [1 - シアノ - 6 - (2 - ジメチルアミノ - ベンゾオキサゾール - 5 - イルオキシ)
 - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ} - 酢酸、{ [1 - シアノ
 - 7 - (2 - ジメチルアミノ - ベンゾオキサゾール - 5 - イルオキシ) - 4 - ヒドロキシ
 - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ} - 酢酸、{ [1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ
 - 6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - ベンゾチアゾール - 6 - イルオキシ) - イソキノリ
 ン - 3 - カルボニル] - アミノ} - 酢酸、{ [1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (2 -
 メチル - ベンゾオキサゾール - 6 - イルオキシ) - イソキノリン - 3 - カルボニル] - ア
 ミノ} - 酢酸、[(6 - クロロ - 1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カル
 ボニル) - アミノ] - 酢酸、[(7 - ブトキシ - 1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - イソキノ
 リン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸、[(1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 6 , 7 -
 ジフェノキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸、
 [(1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 7 - メトキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル) - ア
 ミノ] - 酢酸、[(1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 7 - イソプロポキシ - イソキノリン -
 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸、[(1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 6 - イソプロポ
 キシ - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸、[(1 - シアノ - 4 - ヒドロ
 キシ - 5 - フェニル - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸、[(1 - シア
 ノ - 4 - ヒドロキシ - 8 - フェニル - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸
 、[(7 - ベンジルオキシ - 1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニ
 ル) - アミノ] - 酢酸、および、[(1 - シアノ - 4 , 7 - ジヒドロキシ - イソキノリン
 - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸。

【 0 0 4 2 】

上記で記載された実施形態の多くが相互に排他的ではなく、また、本発明のさらなる具
 体的な実施形態を提供するために組み合わせられ得ることが当業者には自明である。その

10

20

30

40

50

ような具体的な実施形態は本明細書中において明確に想定される。同様に、従属請求項は、記載される実施形態が相互に排他的でないならば、いずれかの先行する請求項に従属し得る。

【0043】

B. 定義

本明細書中および添付された請求項において使用されるように、「a」、「an」および「the」の単数形態は、文脈が明らかにそうでないことを示さない限り、複数である参照物を含むことに留意しなければならない。

【0044】

別途定義されない限り、本明細書中で使用されるすべての技術的用語および科学的用語は、本発明が属する技術分野における当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書中に記載される方法および材料と類似または同等である方法および材料はどれも、本発明の実施または試験において使用することができるが、好ましい方法、デバイスおよび材料が次に記載される。本明細書中で引用されるすべての刊行物は、本発明に関連して使用されるかもしれない、そのような刊行物に報告される方法論、試薬およびツールを記載および開示する目的のためにそれらの全体が参照として本明細書中に組み込まれる。本明細書中のどのようなものも、本発明が先行発明によってそのような開示に先行することにならないことを認めるものとして解釈してはならない。

【0045】

本発明の実施では、別途示されない限り、この技術分野の技術に含まれる、化学、生化学、分子生物学、細胞生物学、遺伝学、免疫学および薬理学の従来の方法が用いられる。そのような技術は文献に詳しく記載される（例えば、Gennaro, A. R. 編（1990）、Remington's Pharmaceutical Sciences、第18版、Mack Publishing Co.; Colowick, S. 他編、Methods In Enzymology、Academic Press, Inc.; D. M. Weir および C. C. Blackwell 編（1986）、Handbook of Experimental Immunology、第I巻 - 第IV巻（Blackwell Scientific Publications）; Maniatis, T. 他編（1989）、Molecular Cloning: A Laboratory Manual、第2版、第I巻 - 第III巻、Cold Spring Harbor Laboratory Press; Ausubel, F. M. 他編（1999）、Short Protocols in Molecular Biology、第4版、John Wiley & Sons; Ream 他編（1998）、Molecular Biology Techniques: An Intensive Laboratory Course、Academic Press; Newton & Graham 編、1997、PCR (Introduction to Biotechniques Series)、第2版（Springer Verlag）を参照のこと）。

【0046】

本明細書中で使用される用語「貧血」は、血液における低下した酸素レベルをもたらす、ヘモグロビンまたは赤血球における何らかの異常を示す。貧血は、赤血球および/またはヘモグロビンの異常な産生、プロセッシングまたは性能に関連し得る。貧血の用語は、正常な血中レベルと比較して、血中の赤血球の数および/またはヘモグロビンのレベルにおける何らかの低下を示す。

【0047】

貧血が、様々な状態のために、例えば、急性または慢性の腎臓疾患、感染、炎症、ガン、放射線照射、トキシシ、糖尿病および手術などのために生じ得る。感染が、例えば、ウイルス、細菌および/または寄生虫などのために生じ得る。炎症が感染または自己免疫障害（例えば、リウマチ性関節炎など）のために生じ得る。貧血はまた、例えば、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、痔、胃または大腸のガン、外傷、傷害、外科的手法などに起因する失血に関連し得る。貧血はさらに、放射線治療、化学療法および腎臓透析に関連する。貧血はま

10

20

30

40

50

た、アジドチミジン（ジドブジン）または他の逆転写酵素阻害剤による処置を受けている HIV 感染患者に関連し、また、化学療法（例えば、環状のシスプラチン含有化学療法剤またはシスプラチン非含有化学療法剤による化学療法）を受けているガン患者において発症し得る。再生不良性貧血および骨髓異形成症候群は、赤血球の低下した産生をもたらす、骨髓の機能不全に関連する疾患である。さらに、貧血が、例えば、小球性貧血、低色素性貧血などを含む障害などにおいて、不完全または異常なヘモグロビンまたは赤血球から生じ得る。貧血が、鉄の輸送、プロセッシングおよび利用における障害から生じ得る（例えば、鉄芽球性貧血などを参照のこと）。

【 0 0 4 8 】

「障害」、「疾患」および「状態」の各用語は包括的に使用され、正常から逸脱している任意の状態を示す。

10

【 0 0 4 9 】

用語「貧血状態」および用語「貧血障害」は、貧血に関連する任意の状態、疾患または状態を示す。そのような障害には、上記で示されたそのような障害が含まれるが、これらに限定されない。貧血障害にはさらに、再生不良性貧血、自己免疫性溶血性貧血、骨髓移植、チャグ・ストラウス症候群、ダイヤモンド・ブラックファン貧血、ファンコーニ貧血、フェルティ症候群、移植片対宿主病、造血幹細胞移植、溶血性尿毒症症候群、骨髓異形成症候群、夜間発作性ヘモグロビン尿症、骨髓線維症、汎血球減少症、赤芽球ろう、シェーンライン・ヘノッホ紫斑病、鉄芽球性貧血、過剰な芽細胞による不応性貧血、リウマチ性関節炎、シュワックマン症候群、鎌状赤血球症、重症型サラセミア、軽症型サラセミア、血小板減少性紫斑病などが含まれるが、これらに限定されない。

20

【 0 0 5 0 】

用語「エリスロポエチン関連状態」は包括的に使用され、エリスロポエチンの正常未満、異常または不適切な調節に関連する任意の状態を示す。エリスロポエチン関連状態には、EPO レベルにおける増大が治療的利益をもたらすと考えられる任意の状態が含まれる。そのような状態に関連するエリスロポエチンのレベルは、当業者により受け入れられ、また、利用される任意の測定によって求めることができる。エリスロポエチン関連状態には、貧血状態（例えば、上記で記載された貧血状態など）が含まれる。

【 0 0 5 1 】

エリスロポエチン関連状態にはさらに、卒中、外傷、てんかんおよび神経変性疾患などの場合を含めて、エリスロポエチンが神経保護作用をもたらす得る神経学的な障害および/または傷害が含まれる。本発明によって意図される神経変性疾患には、アルツハイマー病、パーキンソン病およびハンチントン病などが含まれる。

30

【 0 0 5 2 】

用語「エリスロポエチン」は、任意の組換え型または天然に存在するエリスロポエチンまたはESPを示し、これらには、例えば、ヒトエリスロポエチン（GenBank アクセション番号 AAA52400; Linら（1985）、Proc Nat'l Acad. Sci USA、82:7580-7584）、EPOETIN（ヒト組換えエリスロポエチン）（Amgen, Inc., Thousand Oaks, CA）、ARAN ESP（ヒト組換えエリスロポエチン）（Amgen）、PROCRI T（ヒト組換えエリスロポエチン）（Ortho Biotech Products, L.P., Raritan, NJ）、グリコシル化エリスロポエチン（例えば、米国特許第6,930,086号（これは参照として組み込まれる）に記載されるエリスロポエチンなど）などが含まれる。

40

【 0 0 5 3 】

用語「HIF」は低酸素症誘導因子タンパク質のアルファ・サブユニットを示す。HIF は任意のヒトタンパク質または他の哺乳動物タンパク質あるいはそれらのフラグメントであってもよく、これらには、ヒトのHIF-1（Genbank アクセション番号 Q16665）、HIF-2（Genbank アクセション番号 AAB41495）およびHIF-3（Genbank アクセション番号 AAD22668）；マウスのH

50

I F - 1 (Genbank アクセション番号 Q 6 1 2 2 1)、H I F - 2 (Genbank アクセション番号 B A A 2 0 1 3 0 および同 A A B 4 1 4 9 6) および H I F - 3 (Genbank アクセション番号 A A C 7 2 7 3 4) ; ラットの H I F - 1 (Genbank アクセション番号 C A A 7 0 7 0 1)、H I F - 2 (Genbank アクセション番号 C A B 9 6 6 1 2) および H I F - 3 (Genbank アクセション番号 C A B 9 6 6 1 1) ; ならびに、ウシの H I F - 1 (Genbank アクセション番号 B A A 7 8 6 7 5) が含まれる。H I F はまた、任意の非哺乳動物タンパク質またはそのフラグメントであってもよく、これらには、アフリカツメガエル (*Xenopus laevis*) の H I F - 1 (Genbank アクセション番号 C A B 9 6 6 2 8)、キイロショウジョウバエの H I F - 1 (Genbank アクセション番号 J C 4 8 5 1) およびニワトリの H I F - 1 (Genbank アクセション番号 B A A 3 4 2 3 4) が含まれる。H I F 遺伝子の配列はまた、日常的なクローニング技術によって得ることができ、例えば、上記に記載される H I F 遺伝子配列のすべてまたは一部を、別の種における H I F 遺伝子の配列を回収および決定するためのプローブとして使用することによって得ることができる。

【 0 0 5 4 】

H I F のフラグメントには、H I F の少なくとも1つの機能的特徴または構造的特徴を保持する任意のフラグメントが含まれる。H I F のフラグメントには、例えば、アミノ酸 4 0 1 ~ 6 0 3 のヒト H I F - 1 によって定義される領域 (Huang ら、上掲)、アミノ酸 5 3 1 ~ 5 7 5 のヒト H I F - 1 によって定義される領域 (Jiang ら (1 9 9 7)、J Biol. Chem.、2 7 2 : 1 9 2 5 3 - 1 9 2 6 0)、アミノ酸 5 5 6 ~ 5 7 5 のヒト H I F - 1 によって定義される領域 (Tanimoto ら、上掲)、アミノ酸 5 5 7 ~ 5 7 1 のヒト H I F - 1 によって定義される領域 (Srinivas ら (1 9 9 9)、Biochem Biophys Res. Commun.、2 6 0 : 5 5 7 - 5 6 1)、および、アミノ酸 5 5 6 ~ 5 7 5 のヒト H I F - 1 によって定義される領域 (Ivan および Kaelin (2 0 0 1)、Science、2 9 2 : 4 6 4 - 4 6 8) が含まれる。さらに、H I F フラグメントには、モチーフ L X X L A P の少なくとも1つの存在を含有する任意のフラグメントが含まれる (Genbank アクセション番号 Q 1 6 6 6 5 を参照のこと)。

【 0 0 5 5 】

用語「フラグメント」は、タンパク質の少なくとも1つの構造的特徴または機能的特徴を保持する配列の任意の部分を示すことができる。フラグメントは任意の長さであり、しかし、好ましくは、長さが約 5 アミノ酸 ~ 1 0 0 アミノ酸であり、具体的には、長さが約 1 5 アミノ酸 ~ 5 0 アミノ酸であり、より具体的には、長さが約 2 0 アミノ酸である。「アミノ酸配列」が、天然に存在するタンパク質分子のポリペプチド配列を示すために使用されるとき、「アミノ酸配列」および類似する用語は、そのアミノ酸配列を、示されたタンパク質分子に関連する完全な天然の配列に限定することが意図されない。

【 0 0 5 6 】

本明細書中で使用される用語「関連タンパク質」は、例えば、H I F プロリルヒドロキシラーゼに関連づけられるタンパク質を示し、他の 2 - オキシグルタル酸ジオキシゲナーゼ酵素、特に、 Fe^{2+} 、2 - オキシグルタル酸および酸素を、ヒドロキシラーゼ活性を維持するために同様に要求するそのようなファミリーメンバーを包含する。そのような酵素には、例えば、プロコラーゲンリシルヒドロキシラーゼ、プロコラーゲンプロリル 4 - ヒドロキシラーゼ、および、H I F 阻害因子 (F I H)、H I F のトランス活性化を調節することにかかわるアスパラギンヒドロキシラーゼが含まれるが、これらに限定されない (GenBank アクセション番号 A A L 2 7 3 0 8 ; Mahon ら (2 0 0 1)、Genes Dev.、1 5 : 2 6 7 5 - 2 6 8 6 ; Lando ら (2 0 0 2)、Science、2 9 5 : 8 5 8 - 8 6 1 ; および Lando ら (2 0 0 2)、Genes Dev.、1 6 : 1 4 6 6 - 1 4 7 1 を参照のこと。Elkins ら (2 0 0 2)、J Biol Chem.、C 2 0 0 6 4 4 2 0 0 などともまた参照のこと)。

【0057】

用語「HIFヒドロキシラーゼ」は、HIFのアルファ・サブユニットを1つまたは複数のアミノ酸残基のヒドロキシル化によって修飾する任意の酵素を示す。HIFヒドロキシラーゼには、HIF 内に見出される少なくとも1つのアスパラギン残基を修飾するHIF阻害因子(FIH)が含まれる(GenBankアクセション番号AAL27308; Mahonら(2001)、Genes Dev、15:2675-2686; Landoら(2002)、Science、295:858-861; およびLandoら(2002)、Genes Dev、16:1466-1471)(Elkinsら(2002)、J Biol Chem、C200644200もまた参照のこと)。HIFヒドロキシラーゼにはまた、HIF 内に見出されるプロリン残基を修飾する種々のHIFプロリルヒドロキシラーゼ(HIF PH)が含まれる。

10

【0058】

用語「HIFプロリルヒドロキシラーゼ」および用語「HIF PH」は、HIFタンパク質におけるプロリン残基をヒドロキシル化することができる任意の酵素を示す。好ましくは、HIF PHによってヒドロキシル化されるプロリン残基には、モチーフLXXLAP内に見出されるプロリンが含まれる。HIF PHには、Taylor(2001、Gene、275:125-132)によって記載され、AravindおよびKoonin(2001、Genome Biol 2:RESEARCH 0007)、Epsteinら(2001、Cell、107:43-54)、ならびに、BruickおよびMcKnight(2001、Science、294:1337-1340)によって特徴づけられたEgl-Nine(EGLN)遺伝子ファミリーのメンバーが含まれる。HIF PH酵素の例には、ヒトのSM-20(EGLN1)(GenBankアクセション番号AAG33965; Dupuyら(2000)、Genomics、69:348-54)、EGLN2イソ型1(GenBankアクセション番号CAC42510; Taylor、上掲)、EGLN2イソ型2(GenBankアクセション番号NP_060025)およびEGLN3(GenBankアクセション番号CAC42511; Taylor、上掲); マウスのEGLN1(GenBankアクセション番号CAC42515)、EGLN2(GenBankアクセション番号CAC42511)およびEGLN3(SM-20)(GenBankアクセション番号CAC42517); ならびに、ラットのSM-20(GenBankアクセション番号AAA19321)が含まれる。加えて、HIF PHには、線虫(シノラブディス・エレガンス)のEGL-9(GenBankアクセション番号AAD56365)、および、キイロショウジョウバエのCG1114遺伝子産物(GenBankアクセション番号AAF52050)が含まれ得る。HIF PHにはまた、少なくとも1つの構造的特徴または機能的特徴を保持する前記の全長タンパク質の任意の部分が含まれる。

20

30

【0059】

本明細書中で使用される用語「賦形剤」は、医薬製造物または他の錠剤の製造において使用される不活性または非活性な物質を意味し、これには、限定されないが、結合剤、崩壊剤、被覆剤、圧縮/カプセル化補助剤、クリームまたはローション、滑剤、非経口剤、甘味剤または矯味矯臭剤、懸濁化/ゲル化剤、あるいは、湿式造粒剤として使用される任意の物質が含まれる。結合剤には、例えば、カルボポール、ポビドン、キサンタンガムなどが含まれる; 被覆剤には、例えば、酢酸フタル酸セルロース、エチルセルロース、ジェランガム、マルトデキストリンなどが含まれる; 圧縮/カプセル化補助剤には、炭酸カルシウム、デキストロース、フルクトースdc、ハチミツdc、ラクトース(無水物または一水和物; 場合により、アスパルテーム、セルロースまたは微結晶性セルロースとの組合せで)、デンプンdc、スクロースなどが含まれる; 崩壊剤には、例えば、クロスカルメロースナトリウム、ジェランガム、デンプングリコール酸ナトリウムなどが含まれる; クリームまたはローションには、例えば、マルトデキストリン、カラギーナンなどが含まれる; 滑剤には、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ナトリウムステアリルフマレートなどが含まれる; 咀嚼錠剤のための物質には、例えば、デキストロース、フ

40

50

ルクトース d c、ラクトース（一水和物、場合により、アスパルテームまたはセルロースとの組合せで）などが含まれる；非経口剤には、例えば、マンニトール、ポピドンなどが含まれる；可塑剤には、例えば、セバシン酸ジブチル、ポリビニルアセテートフタレートなどが含まれる；懸濁化／ゲル化剤には、例えば、カラギーナン、デンプングリコール酸ナトリウム、キサントガムなどが含まれる；甘味剤には、例えば、アスパルテーム、デキストロース、フルクトース d c、ソルビトール、スクロース d c などが含まれる；湿式造粒剤には、例えば、炭酸カルシウム、マルトデキストリン、微結晶性セルロースなどが含まれる。

【 0 0 6 0 】

用語「対象」は本明細書中ではその最も広い意味で使用される。対象には、単離された細胞（原核生物細胞または真核生物細胞のいずれかであっても）、または、培養で成長させられた組織が含まれ得る。特定の実施形態において、対象は動物であり、具体的には、ラット、ウサギ、ウシ、ヒツジ、ブタ、イヌ、ネコ、マウス、ウマおよび霊長類（具体的には、ヒト）を含む哺乳動物種から選択される動物である。

【 0 0 6 1 】

用語「アルキル」は、1 個～10 個の炭素原子（より具体的には1 個～5 個の炭素原子、一層より具体的には1 個～3 個の炭素原子）を有する一価のヒドロカルビル基を示す。この用語は、メチル、エチル、n - プロピル、i s o - プロピル、n - ブチル、t - ブチルおよび n - ペンチルなどの基によって例示される。

【 0 0 6 2 】

用語「置換アルキル」は、1 個～5 個の置換基（より具体的には1 個～3 個の置換基）を有する、炭素原子が1 個～10 個のアルキル基（具体的には、炭素原子が1 個～5 個のアルキル基）を示し、ただし、置換基のそれぞれは独立して、アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シアノ（- C N）、ハロゲン、ヒドロキシル（- O H）、ニトロ（- N O₂）、オキソ（= O）、チオキソ（= S）、カルボキシル、カルボキシルエステル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、チオール、アルキルチオ、置換アルキルチオ、アリールチオ、置換アリールチオ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、複素環式チオ、置換複素環式チオ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、置換複素環式、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、オキシカルボニルアミノ、オキシチオカルボニルアミノ、- O S（O）₂ - アルキル、- O S（O）₂ - 置換アルキル、- O S（O）₂ - アリール、- O S（O）₂ - 置換アリール、- O S（O）₂ - ヘテロアリール、- O S（O）₂ - 置換ヘテロアリール、- O S（O）₂ - 複素環式、- O S（O）₂ - 置換複素環式、- N R^{4 0} S（O）₂ - アルキル、- N R^{4 0} S（O）₂ - 置換アルキル、- N R^{4 0} S（O）₂ - アリール、- N R^{4 0} S（O）₂ - 置換アリール、- N R^{4 0} S（O）₂ - ヘテロアリール、- N R^{4 0} S（O）₂ - 置換ヘテロアリール、- N R^{4 0} S（O）₂ - 複素環式、- N R^{4 0} S（O）₂ - 置換複素環式、- O S O₂ - N R^{4 0} R^{4 0}、- N R^{4 0} S（O）₂ - N R^{4 0} - アルキル、- N R^{4 0} S（O）₂ - N R^{4 0} - 置換アルキル、- N R^{4 0} S（O）₂ - N R^{4 0} - アリール、- N R^{4 0} S（O）₂ - N R^{4 0} - 置換アリール、- N R^{4 0} S（O）₂ - N R^{4 0} - ヘテロアリール、- N R^{4 0} S（O）₂ - N R^{4 0} - 置換ヘテロアリール、- N R^{4 0} S（O）₂ - N R^{4 0} - 複素環式および - N R^{4 0} S（O）₂ - N R^{4 0} - 置換複素環式（式中、それぞれの R^{4 0} は独立して、水素またはアルキルから選択される）からなる群から選択される。

【 0 0 6 3 】

用語「ハロアルキル」は、1 個～5 個（具体的には1 個～3 個）のハロゲン原子により置換されるアルキル基を示す。好ましくは、ハロゲン原子はフルオロまたはクロロである

。好適なハロアルキル部分には、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ が含まれるが、これらに限定されない。

【0064】

用語「アルコキシ」は基「アルキル-O-」を示し、これには、例として、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*iso*-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、*sec*-ブトキシおよび*n*-ペントキシなどが含まれる。

【0065】

用語「置換アルコキシ」は「置換アルキル-O-」を示す。

【0066】

用語「アシル」は、 $H-C(O)-$ 、アルキル- $C(O)-$ 、置換アルキル- $C(O)-$ 、アルケニル- $C(O)-$ 、置換アルケニル- $C(O)-$ 、アルキニル- $C(O)-$ 、置換アルキニル- $C(O)-$ 、シクロアルキル- $C(O)-$ 、置換シクロアルキル- $C(O)-$ 、アリール- $C(O)-$ 、置換アリール- $C(O)-$ 、ヘテロアリール- $C(O)-$ 、置換ヘテロアリール- $C(O)-$ 、複素環式- $C(O)-$ および置換複素環式- $C(O)-$ （ただし、複素環式または置換複素環式の窒素原子は- $C(O)-$ 基に結合しない）の各基を示し、ただし、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式は本明細書中で定義される通りである。

【0067】

用語「アミノアシル」および接頭辞「カルバモイル」または「カルボキサミド」または「置換カルバモイル」または「置換カルボキサミド」は基- $C(O)NR^{4,2}R^{4,2}$ を示し、式中、それぞれの $R^{4,2}$ は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式からなる群から選択されるか、あるいは、それぞれの $R^{4,2}$ は窒素原子と一緒にになり、複素環式または置換複素環式を形成し、ただし、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式は本明細書中で定義される通りである。

【0068】

用語「アシルオキシ」は、酸素原子がアシル部分のカルボニル(- $C(O)$)に結合する部分「-O-アシル」を示す。

【0069】

用語「アルケニル」は、2個～6個の炭素原子（好ましくは2個～4個の炭素原子）を有し、かつ、少なくとも1個（好ましくは1個～2個）のビニル(> $C=C$ <)不飽和部位を有するビニル不飽和の一価ヒドロカルビル基を示す。そのような基は、ビニル（エテン-1-イル）、アリルおよびブタ-3-エニルなどによって例示される。

【0070】

用語「置換アルケニル」は、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アリール、置換アリール、アリーロキシ、置換アリーロキシ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式からなる群から選択される1個～3個の置換基（好ましくは1個～2個の置換基）を有するアルケニル基を示す。この用語には、適するような*E* (*cis*) 異性体および*Z* (*trans*) 異性体の両方が含まれる。この用語にはまた、*E*成分および*Z*成分の両方の混合物が含まれる。

【0071】

用語「アルキニル」は、2個～6個の炭素原子（好ましくは2個～3個の炭素原子）を有し、かつ、少なくとも1個（好ましくは1個～2個）のアセチレン性(- $C\equiv C$ -)不

10

20

30

40

50

飽和部位を有するアセチレン性不飽和の一価ヒドロカルビル基を示す。この基は、エチン - 1 - イル、プロピン - 1 - イルおよびプロピン - 2 - イルなどによって例示される。

【 0 0 7 2 】

用語「置換アルキニル」は、置換アルケニルについて列記された置換基から選択される 1 個 ~ 3 個の置換基（好ましくは 1 個 ~ 2 個の置換基）を有するアルキニル基を示す。

【 0 0 7 3 】

用語「アミノ」は基 - NH_2 を示す。

【 0 0 7 4 】

用語「置換アミノ」は基 - $\text{NR}^{4\ 1}\text{R}^{4\ 1}$ を示し、式中、それぞれの $\text{R}^{4\ 1}$ は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、置換複素環式、- SO_2 - アルキル、- SO_2 - 置換アルキル、- SO_2 - アルケニル、- SO_2 - 置換アルケニル、- SO_2 - シクロアルキル、- SO_2 - 置換シクロアルキル、- SO_2 - アリール、- SO_2 - 置換アリール、- SO_2 - ヘテロアリール、- SO_2 - 置換ヘテロアリール、- SO_2 - 複素環式、- SO_2 - 置換複素環式からなる群から選択され、ただし、両方の $\text{R}^{4\ 1}$ 基は水素ではない；あるいは、 $\text{R}^{4\ 1}$ 基は窒素原子と一緒になり、複素環式または置換複素環式の環を形成することができる。

【 0 0 7 5 】

用語「アシルアミノ」は、- $\text{NR}^{4\ 5}\text{C}(\text{O})$ アルキル、- $\text{NR}^{4\ 5}\text{C}(\text{O})$ 置換アルキル、- $\text{NR}^{4\ 5}\text{C}(\text{O})$ シクロアルキル、- $\text{NR}^{4\ 5}\text{C}(\text{O})$ 置換シクロアルキル、- $\text{NR}^{4\ 5}\text{C}(\text{O})$ アルケニル、- $\text{NR}^{4\ 5}\text{C}(\text{O})$ 置換アルケニル、- $\text{NR}^{4\ 5}\text{C}(\text{O})$ アルキニル、- $\text{NR}^{4\ 5}\text{C}(\text{O})$ 置換アルキニル、- $\text{NR}^{4\ 5}\text{C}(\text{O})$ アリール、- $\text{NR}^{4\ 5}\text{C}(\text{O})$ 置換アリール、- $\text{NR}^{4\ 5}\text{C}(\text{O})$ ヘテロアリール、- $\text{NR}^{4\ 5}\text{C}(\text{O})$ 置換ヘテロアリール、- $\text{NR}^{4\ 5}\text{C}(\text{O})$ 複素環式および - $\text{NR}^{4\ 5}\text{C}(\text{O})$ 置換複素環式の各基（式中、 $\text{R}^{4\ 5}$ は水素またはアルキルである）を示し、ただし、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式は本明細書中で定義される。

【 0 0 7 6 】

用語「カルボニルオキシアミノ」は、- $\text{NR}^{4\ 6}\text{C}(\text{O})\text{O}$ - アルキル、- $\text{NR}^{4\ 6}\text{C}(\text{O})\text{O}$ - 置換アルキル、- $\text{NR}^{4\ 6}\text{C}(\text{O})\text{O}$ - アルケニル、- $\text{NR}^{4\ 6}\text{C}(\text{O})\text{O}$ - 置換アルケニル、- $\text{NR}^{4\ 6}\text{C}(\text{O})\text{O}$ - アルキニル、- $\text{NR}^{4\ 6}\text{C}(\text{O})\text{O}$ - 置換アルキニル、- $\text{NR}^{4\ 6}\text{C}(\text{O})\text{O}$ - シクロアルキル、- $\text{NR}^{4\ 6}\text{C}(\text{O})\text{O}$ - 置換シクロアルキル、- $\text{NR}^{4\ 6}\text{C}(\text{O})\text{O}$ - アリール、- $\text{NR}^{4\ 6}\text{C}(\text{O})\text{O}$ - 置換アリール、- $\text{NR}^{4\ 6}\text{C}(\text{O})\text{O}$ - ヘテロアリール、- $\text{NR}^{4\ 6}\text{C}(\text{O})\text{O}$ - 置換ヘテロアリール、- $\text{NR}^{4\ 6}\text{C}(\text{O})\text{O}$ - 複素環式および - $\text{NR}^{4\ 6}\text{C}(\text{O})\text{O}$ - 置換複素環式の各基（式中、 $\text{R}^{4\ 6}$ は水素またはアルキルである）を示し、ただし、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式は本明細書中で定義される通りである。基「オキシカルボニルアミノ」は、酸素およびカルボニル（- $\text{C}(\text{=O})$ - ）基の結合が入れ替わっていることを除いて、ちょうど記載された基と類似する基を示すことを理解しなければならない。同様に、用語「オキシチオカルボニルアミノ」は、ちょうど記載された基と類似しており、しかしながら、チオカルボニル（- $\text{C}(\text{=S})$ - ）がカルボニルの代わりに使用される。

【 0 0 7 7 】

用語「アミノカルボニルオキシ」、あるいは、接頭辞として、用語「カルバモイルオキシ」または用語「置換カルバモイルオキシ」は、基 - $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{4\ 7}\text{R}^{4\ 7}$ を示し、式中、それぞれの $\text{R}^{4\ 7}$ は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリ

10

20

30

40

50

ール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式からなる群から選択されるか、あるいは、それぞれの $R^{4,7}$ は窒素原子と一緒にになり、複素環式または置換複素環式を形成し、ただし、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式は本明細書中で定義される通りである。

【0078】

用語「アミノカルボニルアミノ」は基 - $NR^{4,9}C(O)NR^{4,9}$ を示し、式中、それぞれの $R^{4,9}$ は独立して、水素およびアルキルからなる群から選択される。用語「アミノチオカルボニルアミノ」は部分 - $NR^{4,9}C(S)NR^{4,9}$ を示し、式中、 $R^{4,9}$ は上記で定義される通りである。

10

【0079】

用語「アリール」または用語「Ar」は、6個～14個の炭素原子を有する一価の芳香族炭素環式基であって、1個だけの環を有するもの（例えば、フェニル）、あるいは、多数の縮合した環を有するもの（例えば、ナフチルまたはアントリル）、この場合、結合点のアリール基であるならば、そのような縮合した環は芳香族または非芳香族であってもよい（例えば、2-ベンゾオキサゾリノンおよび2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン-7-イルなど）を示す。好ましいアリールには、フェニルおよびナフチルが含まれる。

【0080】

20

用語「置換アリール」は、そのような置換がオキソまたはチオキソを含まないことを除いて置換アルキルについて上記で列記された置換基から選択される1個～4個（好ましくは1個～3個）の置換基により置換される本明細書中で定義されるようなアリール基を示す。

【0081】

用語「アリールオキシ」は基アリール-O-を示し、これには、例として、フェノキシおよびナフトキシなどが含まれる。

【0082】

用語「置換アリールオキシ」は置換アリール-O-基を示す。

【0083】

30

用語「アリールオキシアリール」は基-アリール-O-アリールを示す。

【0084】

用語「置換アリールオキシアリール」は、置換アリールについて上記で定義されるような、いずれかの環または両方の環において1個～3個の置換基により置換されるアリールオキシアリール基を示す。

【0085】

用語「カルボキシル」は-COOHまたはその塩を示す。

【0086】

用語「カルボキシルエステル」または用語「アルコキシカルボニル」は、-C(O)O-アルキル、-C(O)O-置換アルキル、-C(O)O-アリールおよび-C(O)O-置換アリールの各基を示し、ただし、アルキル、置換アルキル、アリールおよび置換アリールは本明細書中で定義される通りである。

40

【0087】

用語「シクロアルキル」は、単環式または多環式の環を有する、炭素原子が3個～10個の環状アルキル基を示し、これには、例として、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロオクチルなどが含まれる。

【0088】

用語「置換シクロアルキル」は、置換アルキルについて上記で列記された置換基から選択される1個～5個の置換基を有するシクロアルキル基を示す。

【0089】

50

用語「シクロアルコキシ」は - O - シクロアルキル基を示す。

【 0 0 9 0 】

用語「置換シクロアルコキシ」は - O - 置換シクロアルキル基を示す。

【 0 0 9 1 】

用語「ハロ」または用語「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを示し、好ましくはフルオロまたはクロロである。

【 0 0 9 2 】

用語「ヘテロアリール」は、1個～15個の炭素原子（好ましくは1個～10個の炭素原子）を有し、かつ、酸素、窒素およびイオウからなる群から選択される1個～4個のヘテロ原子を環内に有する芳香族基を示す。そのようなヘテロアリール基は、1個だけの環を有することができ（例えば、ピリジニルまたはフリル）、または、多数の縮合した環を有することができる（例えば、インドリジニル、ベンゾチエニル、2 - ベンゾオキサゾリノン、2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 3 (4 H) - オン - 7 - イル、ベンゾフラン、2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン、ベンゾチアゾール、ベンゾオキサゾールおよびベンゾ [1 , 3] ジオキサソリルなど）。好ましいヘテロアリールには、ピリジニル、ピロリル、インドリル、チオフェニルおよびフリルが含まれる。

【 0 0 9 3 】

用語「置換ヘテロアリール」は、置換アリールについて定義された置換基の同じ群から選択される1個～3個の置換基により置換されるヘテロアリール基を示す。

【 0 0 9 4 】

用語「ヘテロアリールオキシ」は基 - O - ヘテロアリールを示し、用語「置換ヘテロアリールオキシ」は基 - O - 置換ヘテロアリールを示す。

【 0 0 9 5 】

用語「複素環」または用語「複素環式」または用語「ヘテロシクリル」は、1個だけの環または多数の縮合した環を有し、1個～10個の炭素原子を有し、かつ、窒素、イオウまたは酸素からなる群から選択される1個～4個のヘテロ原子を環内に有する飽和基または不飽和基を示し、ただし、縮合環系においては、結合点が複素環にあるならば、環の1つまたは複数がアリールまたはヘテロアリールであることが可能である。

【 0 0 9 6 】

用語「置換複素環式」または用語「置換ヘテロシクリル」は、置換シクロアルキルについて定義されたのと同じ置換基のうちの1個～3個により置換される複素環基を示す。

【 0 0 9 7 】

複素環およびヘテロアリールの例には、アゼチジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、ジヒドロインドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチルピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナントロリン、イソチアゾール、フェナジン、イソオキサゾール、フェノキサジン、フェノチアジン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドリン、フタルイミド、1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン、4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン、チアゾール、チアゾリジン、チオフェン、ベンゾ [b] チオフェン、モルホリニル、チオモルホリニル（これはまた、チアモルホリニルとも呼ばれる）、ピペリジニル、ピロリジンおよびテトラヒドロフラニルなどが含まれるが、これらに限定されない。

【 0 0 9 8 】

用語「ヘテロシクリルオキシ」は基 - O - 複素環式を示し、用語「置換ヘテロシクリルオキシ」は基 - O - 置換複素環式を示す。

【 0 0 9 9 】

用語「チオール」は基 - S Hを示す。

【 0 1 0 0 】

10

20

30

40

50

用語「アルキルチオ」は基 - S - アルキルを示し、ただし、アルキルは上記で定義される通りである。

【 0 1 0 1 】

用語「置換アルキルチオ」および用語「置換アルキルスルファニル」は基 - S - 置換アルキルを示し、ただし、置換アルキルは上記で定義される通りである。

【 0 1 0 2 】

用語「シクロアルキルチオ」または用語「シクロアルキルスルファニル」は基 - S - シクロアルキルを示し、ただし、シクロアルキルは上記で定義される通りである。

【 0 1 0 3 】

用語「置換シクロアルキルチオ」は基 - S - 置換シクロアルキルを示し、ただし、置換シクロアルキルは上記で定義される通りである。

10

【 0 1 0 4 】

用語「アリールチオ」または用語「アリールスルファニル」は基 - S - アリールを示し、用語「置換アリールチオ」は基 - S - 置換アリールを示し、ただし、アリールおよび置換アリールは上記で定義される通りである。

【 0 1 0 5 】

用語「ヘテロアリールチオ」は基 - S - ヘテロアリールを示し、用語「置換ヘテロアリールチオ」は基 - S - 置換ヘテロアリールを示し、ただし、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールは上記で定義される通りである。

【 0 1 0 6 】

20

用語「複素環式チオ」は基 - S - 複素環式を示し、用語「置換複素環式チオ」は基 - S - 置換複素環式を示し、ただし、複素環式および置換複素環式は上記で定義される通りである。

【 0 1 0 7 】

用語「医薬的に許容され得る塩」は化合物の医薬的に許容され得る塩を示し、そのような塩は、この分野で広く知られている様々な有機対イオンおよび無機対イオンに由来し、そのような塩には、例としてだけであるが、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウムおよびテトラアルキルアンモニウムなど、ならびに、分子が塩基性の官能基を含有するときには、有機酸または無機酸の塩（例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、酒石酸塩、メシラート、酢酸塩、マレイン酸塩およびシュウ酸塩など）が含まれる。

30

【 0 1 0 8 】

用語「プロドラッグ」は、活性な薬物、その医薬的に許容され得る塩、または、その生物学的に活性な代謝産物を提供するために、インビボにおいて、化合物のアミノ酸側鎖においてカルボキシレート基に転換され得る化学基、および/または、アミドカルボニル基に転換され得る化学基、および/または、アミドの N - 原子から分離され得る化学基、および/または、イソキノリンの 4 - O 原子から分離され得る化学基、および/または、1 - シアノ基に転換され得る化学基、および/または、イソキノリン環の N - 原子から分離され得る化学基を含む本発明の式 I および/または式 II の化合物を示す。様々な好適な基がこの分野では広く知られており、好適な基には、具体的には、グリシン置換基またはアラニン置換基におけるカルボン酸成分については、例えば、エステル（これには、アルキルアルコール、置換アルキルアルコール、ヒドロキシ置換アリールおよびヒドロキシ置換ヘテロアリールなどに由来するエステルが含まれるが、これらに限定されない）；アミド、特に、式 $\text{HN} \text{R}^{20} \text{R}^{21}$ （式中、 R^{20} および R^{21} は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリールおよび置換アリールなどである）のアミンに由来するアミド；ヒドロキシメチル、アルデヒドおよびその誘導体から選択されるプロドラッグが含まれ、また、イソキノリンの N 原子については、例えば、N - オキシドおよび N - アルキル誘導体から選択されるプロドラッグが含まれる。

40

【 0 1 0 9 】

用語「溶媒和物」は、溶媒分子と、溶質の分子またはイオンとの組合せによって形成される複合体を示す。溶媒は、有機化合物、無機化合物、または、両方の混合物が可能であ

50

る。溶媒のいくつかの例には、メタノール、N, N - ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシドおよび水が含まれるが、これらに限定されない。

【0110】

用語「互変異性体」は、プロトンの位置が異なる分子の交互形態（例えば、エノール - ケトールの互変異性体およびイミン - エナミンの互変異性体など）、または、環の - NH - 成分および環の = N - 成分の両方に結合した環原子を含有するヘテロアリール基（例えば、ピラゾール類、イミダゾール類、ベンゾイミダゾール類、トリアゾール類およびテトラゾール類など）の互変異性形態を示す。

【0111】

上記で定義されるすべての置換された基において、自身に対するさらなる置換基を有する置換基を定義することによって達せられるポリマー（例えば、自身が置換アリール基により置換される、置換基としての置換アリール基を有する置換アリールなど）は、本明細書中に含まれることが意図されないことが理解される。そのような場合、そのような置換基の最大数は3である。すなわち、上記定義のそれぞれが、例えば、置換アリール基は - 置換アリール - （置換アリール） - 置換アリールに限定されるという制限によって制約される。

10

【0112】

同様に、上記の定義は、許されない置換パターン（例えば、5個のフルオロ基により置換されるメチル、あるいは、エテニル系不飽和またはアセチレン系不飽和の位のヒドロキシル基）を含むことが意図されないことが理解される。そのような許されない置換パターンは当業者には広く知られている。

20

【0113】

C. 本発明の組成物および方法

本発明は、本明細書中に記載されるような様々な状態または障害を処置する際に使用される医薬品を製造するための、式Iおよび/または式IIの化合物の使用を提供する。1つの実施形態において、医薬的に許容され得る賦形剤またはキャリアと、治療有効量の式Iおよび/または式IIの少なくとも1つの化合物とを含む医薬組成物が提供される。

【0114】

医薬品または組成物はさらに、ビタミンB₁₂、硫酸鉄、葉酸、および/あるいは、組換えエリスロポエチンまたは赤血球生成刺激タンパク質（ESP）（これらに限定されない）を含む群から選択される少なくとも1つのさらなる治療薬剤を含むことができる。

30

【0115】

本発明の化合物、あるいは、本発明の化合物を含む医薬品または組成物は、HIFの安定性および/または活性を調節し、それにより、HIFにより調節される遺伝子の発現を活性化するために使用することができる。本発明の化合物、あるいは、その組成物または医薬品は、HIFに関連する状態を処置するか、または、そのような状態を事前に処置するか、または、そのような状態の進行もしくは発症を遅らせるための方法において使用することができる。そのような状態には、貧血状態、虚血状態および低酸素状態が含まれるが、これらに限定されない。様々な実施形態において、本発明の化合物は、急性虚血をもたらす状態（例えば、心筋梗塞、肺塞栓症、腸梗塞、虚血性脳卒中および腎臓虚血再灌流傷害など）の直後に投与される。別の実施形態において、本発明の化合物、あるいは、その組成物または医薬品は、慢性的虚血の発症に関連する状態（例えば、心臓性肝硬変、黄斑変性、肺塞栓症、急性呼吸不全、新生児呼吸窮迫症候群およびうつ血性心不全など）と診断された患者に投与される。さらに別の実施形態において、本発明の化合物、あるいは、その組成物または医薬品は外傷または障害の直後に投与される。他の実施形態において、本発明の化合物、あるいは、その組成物または医薬品は、素因となる状態（例えば、高血圧、糖尿病、閉塞性動脈疾患、慢性静脈不全、レイノー病、慢性皮膚潰瘍、肝硬変、うつ血性心不全および全身性強皮症など）に基づいて対象に投与することができる。さらに別の実施形態において、化合物を、虚血または低酸素症に関連する組織損傷を軽減するように、あるいは、それらの発症を防止するように対象を事前に処置するために投与すること

40

50

ができる。

【0116】

本発明の化合物、あるいは、その組成物または医薬品はまた、内因性エリスロポエチン（EPO）を増大させるために使用することができる。本発明の化合物、あるいは、その組成物または医薬品は、例えば、貧血および神経学的障害に関連する状態を含めて、様々なEPO関連状態を防止するために、または、事前に処置するために、または、処置するために投与することができる。貧血に関連する状態には、急性または慢性の腎臓疾患、糖尿病、ガン、潰瘍、ウイルス（例えば、HIV）、細菌または寄生虫による感染；炎症などの障害が含まれる。貧血状態にはさらに、例えば、放射線治療、化学療法、透析および手術を含めて、様々な手法または処置に関連する障害が含まれ得る。貧血に関連する状態にはさらに、異常なヘモグロビンおよび/または赤血球、例えば、小球性貧血、低色素性貧血、再生不良性貧血などの障害において見出される異常なヘモグロビンおよび/または赤血球が含まれる。

10

【0117】

本発明の化合物は、予防的または同時にであっても、特定の処置または手法を受けている対象において、例えば、アジドチミジン（ジドブジン）または他の逆転写酵素阻害剤により処置されているHIV感染の貧血患者、環状のシスプラチン含有化学療法剤またはシスプラチン非含有化学療法剤を受けている貧血のガン患者、あるいは、手術を受けることが予定されている貧血患者または非貧血患者において内因性EPOを増大させるために使用することができる。加えて、本発明の化合物は、同種輸血の必要性を小さくするために、または、手術前の血液の預託を容易にするために、手術を受けることが予定されている貧血患者または非貧血患者において内因性EPOレベルを増大させるために使用することができる。

20

【0118】

本発明はまた、貧血障害；卒中、外傷、てんかんおよび神経変性疾患の場合を含む神経学的な障害および/または傷害；心臓虚血（これには、心筋梗塞およびうっ血性心不全が含まれるが、これらに限定されない）；肝臓虚血（これには、心臓性肝硬変が含まれるが、これに限定されない）；腎臓虚血（これには、急性腎不全および慢性腎不全が含まれるが、これらに限定されない）；末梢血管障害、潰瘍、火傷および慢性的創傷；肺塞栓症；ならびに虚血再灌流傷害からなる群から選択される障害に関連する状態を処置するための、または、そのような状態を事前に処置するための、または、そのような状態の発症を遅らせるための、化合物あるいはその組成物または医薬品の使用に関連する。

30

【0119】

本発明はまた、低酸素症誘導因子のアルファ・サブユニットを修飾する少なくとも1つのヒドロキシラーゼ酵素の活性を阻害する方法に関連する。HIFヒドロキシラーゼ酵素は、アスパラギニルヒドロキシラーゼ（例えば、HIF阻害因子（FIH）など）、および/または、プロリルヒドロキシラーゼ（これには、EGLN1、EGLN2およびEGLN3が含まれるが、これらに限定されない）であり得る。本発明の方法は、そのような酵素を、式Iおよび/または式IIの化合物を含む群から選択される1つまたは複数の化合物の阻害有効量と接触させることを含む。

40

【0120】

D．本発明の化合物の合成

本発明の化合物は、一般的な方法および手法を使用して、容易に入手可能な出発物質から調製することができる。典型的または好ましいプロセス条件（すなわち、反応温度、時間、反応物のモル比、溶媒、圧力など）が与えられる場合、別途言及されない限り、他のプロセス条件もまた使用され得ることが理解される。最適な反応条件は、使用される具体的な反応物または溶媒により変化する場合があり、しかし、そのような条件は日常的な最適化手法によって当業者により決定することができる。

【0121】

加えて、当業者には明らかであるように、従来からの保護基が、特定の官能基が望まし

50

くない反応を受けることを防止するために必要となる場合がある。様々な官能基のための好適な保護基、ならびに、具体的な官能基を保護および脱保護するための好適な条件がこの分野では広く知られている。例えば、数多くの保護基が、T. W. GreeneおよびG. M. Wuts、Protecting Groups in Organic Synthesis (第3版、Wiley、New York、1999) およびそれにおける引用参考文献に記載される。

【0122】

そのうえ、本発明の化合物は1つまたは複数のキラル中心を含有する場合がある。従って、所望されるならば、そのような化合物を、純粋な立体異性体として、すなわち、個々のエナンチオマーまたはジアステレオマーとして、あるいは、立体異性体が濃縮された混合物として調製または単離することができる。すべてのそのような立体異性体（および濃縮された混合物）が、別途示されない限り、本発明の範囲に含まれる。純粋な立体異性体（および濃縮された混合物）を、例えば、この分野で広く知られている光学活性な出発物質または立体選択的な試薬を使用して調製することができる。あるいは、そのような化合物のラセミ混合物を、例えば、キラルなカラムクロマトグラフィーおよびキラルな分割剤などを使用して分離することができる。

10

【0123】

下記の反応のための出発物質は一般に知られている化合物であるか、あるいは、知られている手順またはその明白な改変によって調製することができる。例えば、出発物質の多くが商業的供給者（例えば、Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin、米国)、Bachem (Torrance, California、米国)、Emka-ChemceまたはSigma (St. Louis, Missouri、米国) から入手可能である。他の出発物質を、標準的な参考教本（例えば、Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis (第1巻～第15巻、John Wiley, and Sons、1991)、Rodde's Chemistry of Carbond Compounds (第1巻～第5巻および増補、Elsevier Science Publishers、1989)、Organic Reactions (第1巻～第40巻、John Wiley, and Sons、1991)、March's Advanced Organic Chemistry (John Wiley, and Sons、第5版、2001)、および、Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.、1989) など) に記載される手順またはその明白な改変によって調製することができる。

20

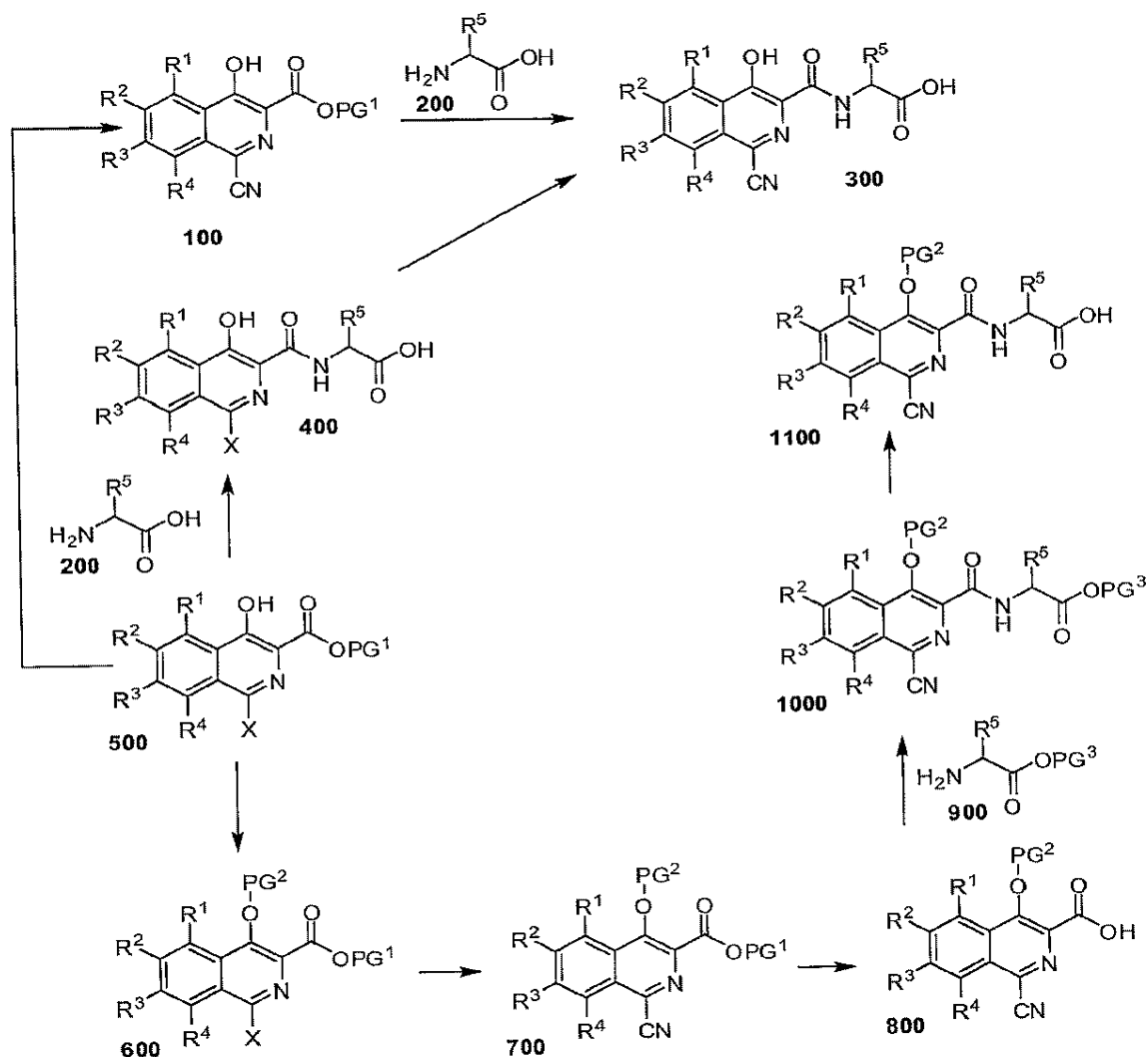
30

【0124】

本発明のイソキノリン化合物300、イソキノリン化合物1000およびイソキノリン化合物1100を、スキーム1に例示される合成プロトコルによって調製することができる。

【0125】

【化 8】



スキーム 1

R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵は本明細書中で定義される通りである。化合物100(式中、PG¹は好適な保護基(例えば、メチル、エチル、ブチルなど)を示す)が、少なくとも化学量論的な量(好ましくは、過剰)の好適な-アミノ酸(化合物200)(具体的には、グリシン、しかし、これに限定されない)と反応させられる。この反応は、この分野で広く知られている通常のカップリング条件のもとで行われる。1つの実施形態において、反応が、ナトリウムメトキシドまたは別の好適な塩基の存在下、メタノールまたは別の好適な溶媒において、高い反応温度のもとで、具体的には、還流下で行われる。反応は、反応が実質的に完了するまで続けられ、完了は典型的には約1時間~72時間の範囲内で生じる。あるいは、反応を電子レンジにおいて高い温度で行うことができる。反応が完了したとき、化合物300を従来の技術(例えば、中和、抽出、沈殿化、クロマトグラフィーおよびろ過など)によって回収することができる。

【0126】

あるいは、化合物100(典型的には、対応する遊離酸として)の、化合物200(典型的には、エステル誘導体として)とのカップリングを、この分野で広く知られている従来のペプチドカップリング手順によって進めることができる。このカップリング反応は典型的には、広く知られているカップリング試薬(例えば、カルボジイミドおよびBOP試薬(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスホネート)など)を使用して行われる。好適なカルボジイミドには、例と

して、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) および 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド (DECI) などが含まれる。所望されるならば、カルボジイミドカップリング試薬のポリマー担持形態もまた使用することができ、これには、例えば、Tetrahedron Letters、34 (48)、7685 (1993) に記載されるそのような形態が含まれる。加えて、広く知られているカップリング促進剤 (例えば、N - ヒドロキシスクシンイミドおよび 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾールなど) を、カップリング反応を容易にするために使用することができる。このカップリング反応は典型的には、化合物 100 の対応する遊離酸を不活性な希釈剤 (例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、テトラヒドロフランおよび N, N - ジメチルホルムアミドなど) において約 1 当量 ~ 約 2 当量のカップリング試薬および少なくとも 1 当量 (好ましくは、約 1 当量 ~ 約 1.2 当量) の化合物 200 のエステルと接触させることによって行われる。一般に、この反応は約 0 ~ 約 37 の範囲の温度で約 12 時間 ~ 約 24 時間行われる。反応が完了したとき、化合物 300 の対応するエステルが、中和、抽出、沈殿化、クロマトグラフィーおよびろ過などを含む従来の方法によって回収され、その後、加水分解によって化合物 300 に転換される。

10

【0127】

あるいは、化合物 100 (典型的には、対応する遊離酸として) を酸ハロゲン化物に変換し、この酸ハロゲン化物を化合物 200 のエステルとカップリングして、化合物 300 のエステルを得ることができる。化合物 100 の酸クロリドは、化合物 100 (典型的には、対応する遊離酸として) を、無機酸ハロゲン化物 (例えば、チオニルクロリド、三塩化リン、三臭化リンまたは五塩化リンなど) と、または、特に、オキサリルクロリドと従来の条件のもとで接触させることによって調製することができる。一般に、この反応は、約 1 モル当量 ~ 5 モル当量の無機酸ハロゲン化物またはオキサリルクロリドを溶媒非存在下または不活性な溶媒 (例えば、ジクロロメタンまたは四塩化炭素など) の存在下のいずれかで使用して、約 0 ~ 約 80 の範囲の温度で約 1 時間 ~ 約 48 時間行われる。触媒 (例えば、DMF など) もまた、この反応において使用することができる。

20

【0128】

酸ハロゲン化物 (示されず) は、その後、不活性な希釈剤 (例えば、ジクロロメタンなど) において、少なくとも 1 当量 (好ましくは、約 1.1 当量 ~ 約 1.5 当量) の化合物 200 のエステルと約 -70 ~ 約 40 の範囲の温度で約 1 時間 ~ 約 24 時間接触せられる。好ましくは、この反応は、反応期間中に生じる酸を捕捉するための好適な塩基の存在下で行われる。好適な塩基には、例として、第三級アミン (例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンおよび N - メチルモルホリンなど) が含まれる。あるいは、反応を、アルカリ水溶液 (例えば、水酸化ナトリウムなど) を使用して、ショッテンバウマン型条件のもとで行うことができる。反応が完了したとき、化合物 300 のエステルが、中和、抽出、沈殿化、クロマトグラフィーおよびろ過などを含む従来の方法によって回収され、その後、加水分解によって化合物 300 に転換される。

30

【0129】

化合物 100 は、化合物 500 (式中、X は、Cl、Br または I である; PG¹ は好適な保護基 (例えば、メチル、エチル、ブチルなど) を示す) を好適なシアニド供給源 (例えば、例として、CuCN、Zn(CN)₂ など) によりシアニ化することによって得ることができる。このシアニ化は、好適な溶媒 (例えば、例として、DMF または N, N - ジメチルアセトアミドなど) を使用して、好適な触媒 (例えば、例として、パラジウム触媒、例えば、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (例えば、Sundermeier ら (2003)、Eur. J. Inorg. Chem., 2003 (19): 3513 - 3526) など) および添加剤の存在下で行うことができる。反応が完了したとき、化合物 100 を、中和、抽出、沈殿化、クロマトグラフィーおよびろ過などの従来技術によって回収することができ、あるいは、精製および / または単離を行うことなく、次工程において使用することができる。この方法によって得られる化合物 100 は、その R¹ 成分、R² 成分、R³ 成分および / または R⁴ 成分を修飾することによって

40

50

さらに変化させることができる。例えば、 R^3 が OC_6H_5 であるならば、 R^3 成分を、従来の還元技術を使用して（具体的には、パラジウム担持炭素により触媒される水素化によって）OH に転換することができる。

【0130】

あるいは、化合物400（式中、Xは、Cl、BrまたはIから選択される）は、化合物300を得るために、好適なシアニド供給源（例えば、例として、 $CuCN$ 、 $Zn(CN)_2$ など）と反応させることができる。このシアニ化を、上記で記載されたように行うことができる。反応が完了したとき、化合物300を、中和、抽出、沈殿化、クロマトグラフィーおよび/または単離を行うことなく、次工程において使用することができる。化合物400は、化合物100および化合物200の間での対応する反応と同様にして、化合物500（式中、Xは、Cl、BrまたはIから選択される； PG^1 は好適な保護基（例えば、メチル、エチル、ブチルなど）を示す）および化合物200の間での反応によって得ることができる（スキーム1；米国特許第6,093,730号および米国特許出願公開第2006/217416号（これらは本明細書により参照として組み込まれる）もまた参照のこと）。

10

【0131】

あるいは、化合物500の4-ヒドロキシ基を好適な試薬（例えば、例として、ハロゲン化アルキル、アルキルスルファート、ハロゲン化ベンジル、ジアゾ化合物など）によりアルキル化することができる。このアルキル化を、化合物600（式中、 PG^2 は好ましくはメチルであり、しかし、これに限定されない）を得るために、好適な溶媒（例えば、例として、DMFなど）を使用して、好適な塩基（例えば、 Cs_2CO_3 など）および/または添加剤の存在下で行うことができる。反応が完了したとき、化合物600を、中和、抽出、沈殿化、クロマトグラフィーおよび/または単離を行うことなく、次工程において使用することができる。

20

【0132】

化合物600（式中、Xは、Cl、BrまたはIから選択される）は、化合物700を得るために、好適なシアニド供給源（例えば、例として、 $CuCN$ 、 $Zn(CN)_2$ など）と反応させることができる。このシアニ化を、上記で記載されたように行うことができる。従来の標準的な条件を使用する化合物700の加水分解により、化合物800が得られる。反応が完了したとき、化合物800を、中和、抽出、沈殿化、クロマトグラフィーおよび/または単離を行うことなく、次工程において使用することができる。

30

【0133】

化合物800の、化合物900（式中、 PG^3 は好適な保護基（例えば、メチル、エチル、ブチルなど）を示す；これは、好適な塩基の添加によってその塩からその場で実行されるか、または生成される）とのカップリングを、この分野では広く知られ、また、上記で記載されるような従来のペプチドカップリング手順によって進めることができる。このカップリング反応は典型的には、化合物800を、不活性な希釈剤（例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、テトラヒドロフランおよびN,N-ジメチルホルムアミドなど）において、また、必要ならば、好適な塩基の存在下において、約1当量～約2当量のカップリング試薬および少なくとも1当量（好ましくは、約1当量～約1.2当量）の化合物900と接触させることによって行われる。一般に、この反応は約0～約37の範囲の温度で約12時間～約24時間行われる。反応が完了したとき、化合物1000が、中和、抽出、沈殿化、クロマトグラフィーおよび/または単離を含む従来の方法によって回収され、その後、化合物1000を加水分解によって化合物1100に転換することができる。

40

【0134】

あるいは、化合物800を酸ハロゲン化物に変換し、この酸ハロゲン化物を化合物90

50

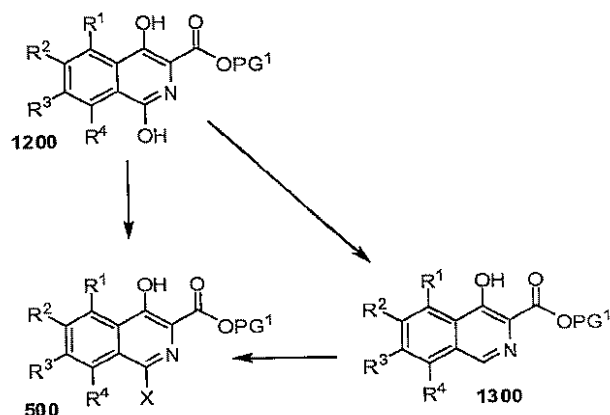
0 とカップリングして、化合物 1 0 0 0 を得ることができる。化合物 8 0 0 の酸ハロゲン化物は、例えば、上記で記載されるような従来の条件のもとで、化合物 8 0 0 を無機酸ハロゲン化物またはオキサリルクロリドと接触させることによって調製することができる。酸ハロゲン化物（示されず）は、その後、不活性な希釈剤（例えば、ジクロロメタンなど）において、少なくとも 1 当量（好ましくは、約 1 . 1 当量 ~ 約 1 . 5 当量）の化合物 9 0 0 と約 - 7 0 ~ 約 4 0 の範囲の温度で約 1 時間 ~ 約 2 4 時間接触させられる。好ましくは、この反応は、反応期間中に生じる酸を捕捉するための好適な塩基の存在下で行われる。好適な塩基には、第三級アミン（例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンおよび N - メチルモルホリンなど）が含まれる。あるいは、反応を、アルカリ水溶液（例えば、水酸化ナトリウムなど）を使用して、ショットテンバウマン型条件のもとで行うことができる。反応が完了したとき、化合物 1 0 0 0 が、中和、抽出、沈殿化、クロマトグラフィーおよびろ過などを含む従来の方法によって回収され、その後、化合物 1 0 0 0 を加水分解によって化合物 1 1 0 0 に転換することができる（スキーム 1 ）。

【 0 1 3 5 】

上記の反応において使用される化合物 5 0 0 は、スキーム 2 に示されるような合成経路に従って調製することができる。

【 0 1 3 6 】

【 化 9 】



スキーム 2

R¹、R²、R³ および R⁴ は本明細書中で定義される通りである。化合物 1 2 0 0 を、好適な溶媒（例えば、アセトニトリルまたはトルエンなど）を具体的には還流温度で使用してオキシ塩化リンまたはオキシ臭化リンにより処理することにより、化合物 5 0 0 （式中、X はそれぞれ、C l または B r である）が得られる。この反応は典型的には約 1 時間 ~ 7 2 時間の範囲内で行われる。あるいは、反応を電子レンジにおいて高い温度で行うことができる。反応が完了したとき、化合物 5 0 0 を、中和、抽出、沈殿化、クロマトグラフィーおよびろ過などの従来の技術によって回収することができ、あるいは、精製および/または単離を行うことなく、次工程において使用することができる。

【 0 1 3 7 】

あるいは、化合物 1 3 0 0 は、化合物 5 0 0 （式中、X は、C l、B r または I である）を得るために、従来の方法を使用してハロゲン化することができる。化合物 1 3 0 0 のハロゲン化を、化学量論的な量またはわずかに過剰の、例えば、N - プロモスクシンイミドを用いて、C C l₄、ベンゼン、または、当業者に知られている別の好適な溶媒において、触媒量のベンゾイルペルオキシド、アゾビスイソプロチロニトリルまたは別の好適なフリーラジカル開始剤の存在下、典型的には還流温度で、または、電子レンジを使用してより高い温度で行うことができる。反応が完了したとき、化合物 5 0 0 を、中和、抽出、沈殿化、クロマトグラフィーおよびろ過などの従来の技術によって回収することができ、あるいは、精製および/または単離を行うことなく、次工程において使用することができる。あるいは、化合物 1 3 0 0 を、化合物 1 2 0 0 を上記で記載されたようにハロゲン化し

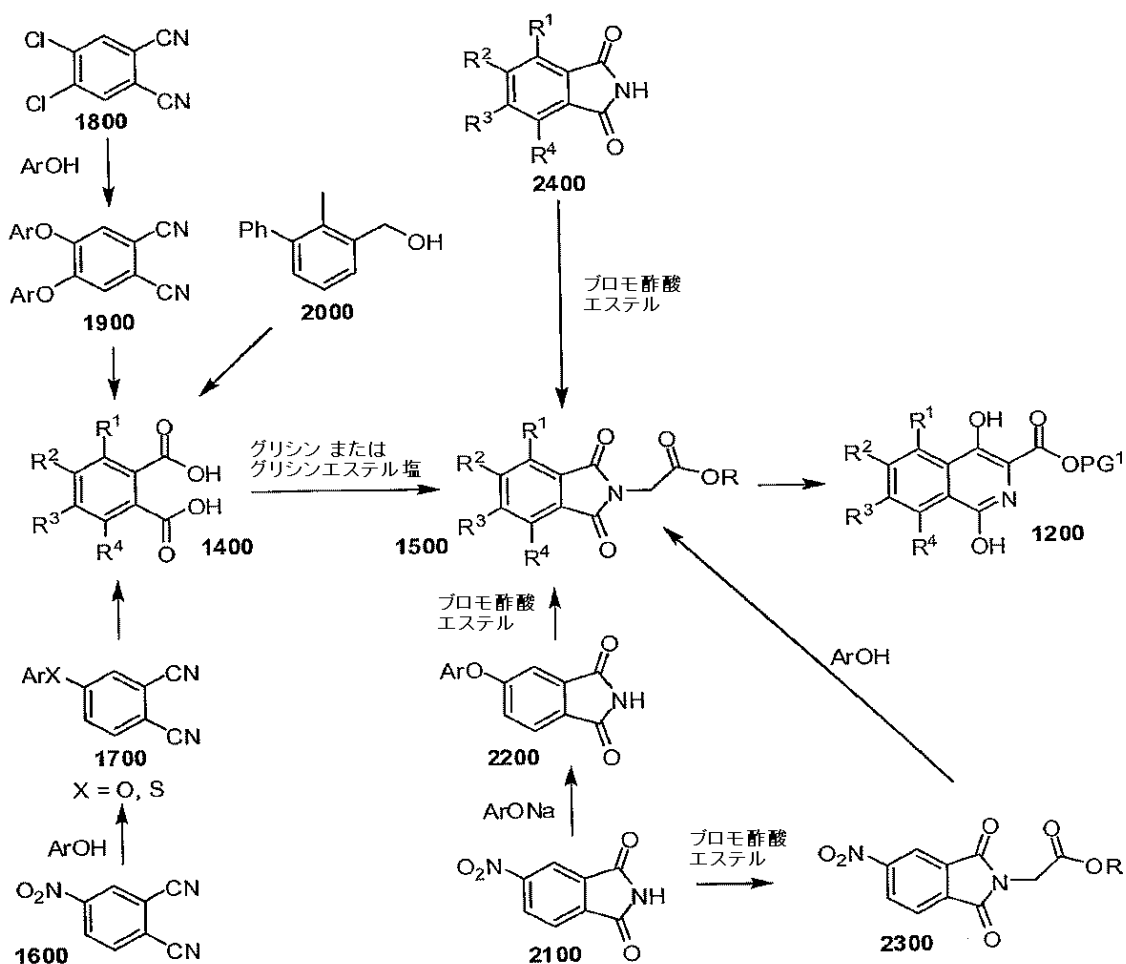
、その後、従来の方法（例えば、パラジウム担持炭素により触媒される水素化など）を使用して還元することによって得ることができる。

【 0 1 3 8 】

置換されたイソキノリンカルボン酸の合成は一般にこの分野では知られており、例えば、Weidmannらの米国特許第6,093,730号（これはその全体が参照として本明細書中に組み込まれる）によって記載される。上記の反応において使用される化合物1200を、スキーム3に概略される方法を使用して得ることができる（米国特許出願公開第2006/217416号（これは本明細書により参照として組み込まれる）を参照のこと）。

【 0 1 3 9 】

【 化 1 0 】



スキーム 3

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は本明細書中で定義される通りである。化合物1200を、適切なアルコール（例えば、 n -ブタノールなど）における2当量のナトリウムの溶液を用いた、約95 ~ 100 の高い温度での約1時間 ~ 4時間のGabriel-Courman転位によって化合物1500（具体的には、式中、 R は、メチル、エチルまたはブチルである）から得ることができる。化合物1500は市販されているか、あるいは、フタル酸（化合物1400）またはその誘導体（具体的には、対応する酸無水物）を等モル量のグリシンまたはグリシンエステルの塩（具体的には、グリシンメチルエステル、グリシンエチルエステルまたはグリシンブチルエステルの塩酸塩）と、溶媒非存在下で、典型的には150 ~ 250 で15分間 ~ 90分間、水が放出されなくなるまで反応することによって容易に得られる。グリシンが使用されるならば、生成物（ $R = H$ ）は、従来の方法

を使用して、例えば、好適なアルコール（例えば、メタノールまたはエタノールなど）において濃硫酸などの存在下で還流することによってエステル化される。化合物 1400 およびその誘導体（例えば、対応する酸無水物）は市販されているか、または、化合物 1600 を好適な溶媒（例えば、DMF など）において塩基（例えば、例として、過剰の炭酸カリウムなど）の存在下で過剰のフェノール（ArOH）と反応することによって容易に得られる。得られた化合物 1700 は、水/メタノールにおける KOH の溶液において（典型的には 1 日～3 日）還流することによって容易に加水分解されて、化合物 1400 をもたらす。

【0140】

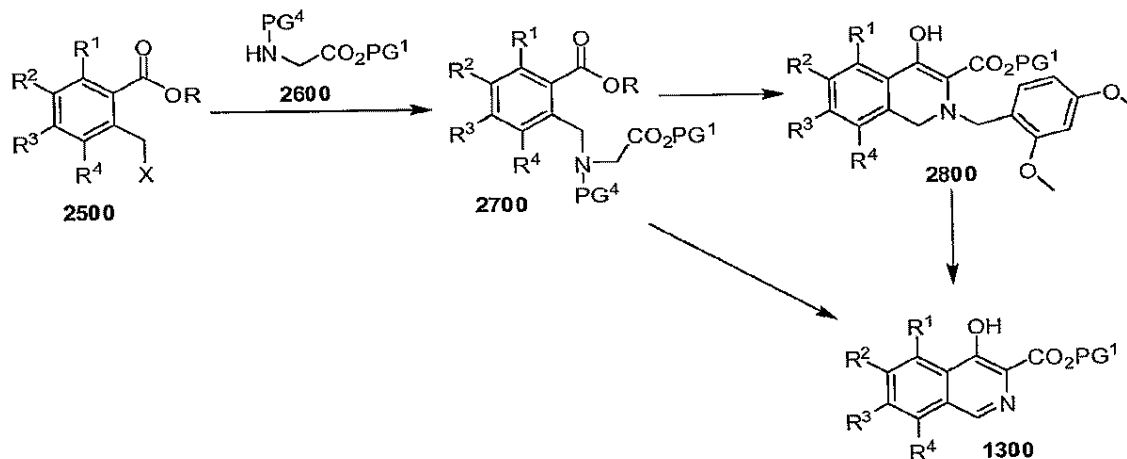
あるいは、化合物 1400 を、化合物 1800 から類似した方法によって得ることができる。化合物 1800 およびフェノール（ArOH）の間での反応は化合物 1900 をもたらし、その後、化合物 1900 は、対応するフタル酸（化合物 1400）に容易に加水分解することができる。ピフェニル-2,3-ジカルボン酸を、化合物 2000 を相間移動触媒の存在下で過マンガン酸カリウムにより酸化することによって得ることができる。あるいは、化合物 1500 を、典型的には DMF 中で加熱することにより化合物 2100 を過剰のフェノラート（例えば、例として、ナトリウムフェノラート（ArONa）など）と反応することによって得ることができる。得られたフタルイミド（化合物 2200）は、従来の方法（例えば、好適な塩基（例えば、炭酸カリウムなど）の存在下、好適な溶媒（例えば、アセトンなど）において還流することなど）を使用して、過剰のハロ酢酸エステル（例えば、例として、プロモ酢酸のメチルエステルまたはエチルエステルなど）による N-アルキル化によって化合物 1500 に転換することができる。化合物 1500 を市販のフタルイミド（化合物 2400）の N-アルキル化によって同様に得ることができる。あるいは、化合物 1500 を、上記で記載されるような方法を使用して化合物 2100 の N-アルキル化によって得ることができる。得られた化合物 2300 は、好適な塩基（例えば、炭酸カリウムなど）の存在下、好適な溶媒において、例えば、ジメチルアセトアミドなどにおいて 105℃ でフェノール（ArOH）と反応することによって化合物 1500 に転換することができる。あるいは、フェノール性 OH 基を有する化合物 1500 は、従来の方法（例えば、例として、求電子剤（例えば、ヨウ化メチル（MeI）、ヨウ化イソプロピル（iPrI）、ヨウ化ブチル（BuI）など）とともに塩基の存在下で還流することなど）を使用して O-アルキル化することによって、または、フェノール性 OH 基を、Mitsunobu 反応の変形を使用してアルコール（例えば、シクロヘキサノールなど）によりアルキル化することによって対応するフェノールエーテルに転換することができる。

【0141】

上記の反応において使用される化合物 1300 は、スキーム 4 に概略される方法を使用して得ることができる（米国特許出願公開第 2006/217416 号もまた参照のこと）。

【0142】

【化 1 1】



スキーム 4

R¹、R²、R³およびR⁴は本明細書中で定義される通りである。化合物2500（具体的には、式中、Rはメチルまたはエチルであり、Xは、Cl、BrまたはIである；これは、ヨウ化ナトリウムを使用してアニオン交換によってその場で実行されるか、または生成される）が、保護されたグリシンエステル、すなわち、化合物2600（具体的には、式中、PG¹はメチルまたはエチルであり、PG⁴はトルエン-4-スルホニルまたは2,4-ジメトキシベンジルである）と、好適な溶媒（例えば、DMFなど）において、好適な塩基（例えば、炭酸カリウムなど）の存在下、場合により、ヨウ化ナトリウムの存在下、例えば、室温で約2時間～24時間反応させられる。反応が完了したとき、化合物2700を、中和、抽出、沈殿化、クロマトグラフィーおよびろ過などの従来の技術によって回収することができ、あるいは、精製および/または単離を行うことなく、次工程において使用することができる。あるいは、フェノール性OH基を有する化合物2700を、従来の方法（例えば、例として、求電子剤（例えば、臭化ベンジルなど）とともに塩基の存在下で還流することなど）を使用してO-アルキル化することによって対応するフェノールエーテルに転換することができる。

【0143】

化合物2700（式中、PG⁴は、例えば、2,4-ジメトキシベンジルである）は、好適な塩基（例えば、例として、2当量のカリウムtert-ブトキシドなど）によりTHFにおいて0℃で約1時間、次いで室温で約3時間処理することによって化合物2800に環化することができる。反応が完了したとき、得られた化合物2800を、中和、抽出、沈殿化、クロマトグラフィーおよびろ過などの従来の技術によって回収することができ、あるいは、精製および/または単離を行うことなく、次工程において使用することができる。化合物2800はその後、好適な溶媒（例えば、ジクロロメタンなど）において0℃で約1時間、次いで室温で約3時間、チオニルクロリド（例えば、約1.5当量）により処理される。反応が完了したとき、得られた化合物1300を、中和、抽出、沈殿化、クロマトグラフィーおよびろ過などの従来の技術によって回収することができ、あるいは、精製および/または単離を行うことなく、次工程において使用することができる。あるいは、化合物2700（式中、PG⁴は、例えば、トルエン-4-スルホニルである）は、好適な塩基による処理によって、例えば、例として、メタノールにおける3当量～4当量のナトリウムメトキシドなどにより室温で約3時間～3日間処理することによって環化することができる。反応が完了したとき、得られた化合物1300を、中和、抽出、沈殿化、クロマトグラフィーおよびろ過などの従来の技術によって回収することができ、あるいは、精製および/または単離を行うことなく、次工程において使用することができる。

【0144】

10

20

30

40

50

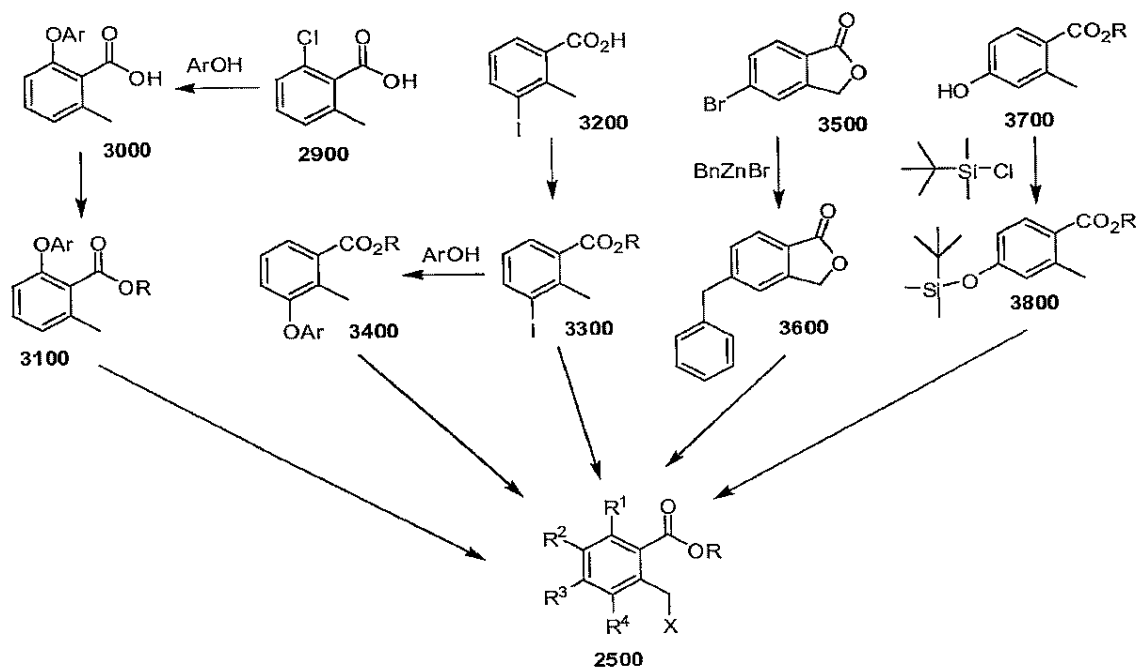
化合物 1300 は、その R^1 成分、 R^2 成分、 R^3 成分および/または R^4 成分を修飾することによってさらに変化させることができる。例えば、 R^2 が SPH であるならば、 R^2 成分を、従来の酸化技術（例えば、例として、塩化メチレンにおける室温での m -クロロペルオキシ安息香酸による処理など）を使用して SO_2Ph に転換することができる。あるいは、 R^4 が、例えば、ヨウ素であるならば、そのヨウ素原子をフェノール ($ArOH$)（例えば、オルト-メトキシフェノール、メタ-メトキシフェノールおよびパラ-メトキシフェノールなど）により置換して、対応する 8-アリアルオキシイソキノリンを、ヨードイソキノリンを、好適な溶媒（例えば、DMF など）において、好適な塩基（例えば、5 当量の炭酸セシウムなど）および好適な触媒（例えば、1 当量の $CuCl$ および 0.4 当量の 2, 2, 6, 6-テトラメチルヘプタン-3, 5-ジオンなど）の存在下、還流温度で約 15 分間、 $ArOH$ （例えば、5 当量など）と反応することによって得ることができる。反応が完了したとき、得られた化合物 1300 を、中和、抽出、沈殿化、クロマトグラフィーおよびろ過などの従来の技術によって回収することができ、あるいは、精製および/または単離を行うことなく、次工程において使用することができる。

【0145】

上記で記載された反応において使用される化合物 2500 は、スキーム 5 に概略される方法を使用して得ることができる（米国特許出願公開第 2006/217416 号もまた参照のこと）。

【0146】

【化 12】



スキーム 5

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は本明細書中で定義される通りである。化合物 2500、具体的には、オルト-トルイル酸エステル（例えば、3100、3300、3400 または 3800（式中、 R は、例えば、メチルまたはエチル）など）は、例として、化学量論的な量またはわずかに過剰の N -ブロモスクシンイミドの添加によって、 CCl_4 、ベンゼンまたは別の好適な溶媒において、触媒量のベンゾイルペルオキシド、アゾビスイソブチロニトリルまたは別の好適なフリーラジカル開始剤の存在下、例えば、還流温度でハロゲン化することができる。反応が完了したとき、化合物 2500 を、中和、抽出、沈殿化、クロマトグラフィーおよびろ過などの従来の技術によって回収することができ、あるいは、

は、精製および／または単離を行うことなく、次工程において使用することができる。

【0147】

化合物3100は典型的には、化合物2900のナトリウム塩、わずかに過剰のナトリウムフェノレート (ArONa)、触媒量の銅青銅、および、1,2-ジクロロベンゼンの混合物を、例えば、還流温度で約2時間反応することによって得ることができる。反応が完了したとき、化合物3000を、中和、抽出、沈殿化、クロマトグラフィーおよびろ過などの従来の技術によって回収することができ、あるいは、精製および／または単離を行うことなく、次工程において使用することができる。化合物3000および化合物3200は、従来の方法 (例えば、好適なアルコール (例えば、メタノールまたはエタノールなど) において濃硫酸の存在下で還流すること、または、好適な溶媒 (例えば、ジエチルケトンなど) において塩基 (例えば、炭酸カリウムなど) の存在下でアルキル化試薬 (例えば、硫酸ジメチルなど) と一緒に還流することなど) を使用して、対応するエステル、すなわち、化合物3100および化合物3300にそれぞれ容易に変換することができる。化合物3400を、化合物3300、過剰のフェノール、過剰の炭酸セシウムおよび過剰の1-ナフトエ酸、モレキュラーシーブ、触媒量の酢酸エチル、ならびに、適切な溶媒 (例えば、無水トルエンなど) を室温で触媒量のトリフルオロメタンスルホン酸銅 (I) -ベンゼン錯体に加えることによって得ることができる。混合物は窒素下で約2日間還流され、その後、室温に冷却され、ろ過される。化合物3400を、中和、抽出、沈殿化、クロマトグラフィーおよびろ過などの従来の技術によって回収することができ、あるいは、精製および／または単離を行うことなく、次工程において使用することができる。あるいは、化合物3300、過剰の適切に置換されたフェノール、過剰の炭酸セシウム、過剰の2,2,6,6-テトラメチルヘプタン-3,5-ジオン、および、塩化銅 (I) の、N-メチル-2-ピロリドンにおける混合物を100 ~ 150 で1日間 ~ 5日間加熱し、室温に冷却し、水により反応停止することができる。その後、化合物3400を、中和、抽出、沈殿化、クロマトグラフィーおよびろ過などの従来の技術によって回収することができ、あるいは、精製および／または単離を行うことなく、次工程において使用することができる。化合物3800は、tert-ブチル-ジメチルシリルクロリドによる3700の処理によって容易に得ることができる。

【0148】

あるいは、化合物2500は、適切に置換されたフタリド (例えば、化合物3600など) を、好適な触媒 (例えば、ホウ酸およびトリフェニルホスフィンオキシドなど) の存在下、130 ~ 140 で約18時間、好適なハロゲン化試薬 (例えば、例として、1.3当量のチオニルクロリドなど) と反応し、その後、適切なアルコール (例えば、メタノールなど) により処理することによって得られる。化合物2500を、中和、抽出、沈殿化、クロマトグラフィーおよびろ過などの従来の技術によって回収することができ、あるいは、精製および／または単離を行うことなく、次工程において使用することができる。化合物3600は、3500を、Negishiカップリングの変法を使用して臭化ベンジル亜鉛と反応することによって容易に得られる。

【0149】

E. 化合物の試験

本発明の化合物の生物学的活性を、任意の従来から知られている方法を使用して評価することができる。様々な好適なアッセイ方法がこの分野では広く知られている。下記のアッセイは例として示されるだけであり、限定であることが意図されない。本発明の化合物は下記のアッセイの少なくとも1つにおいて活性である。

【0150】

イソキノリン化合物のC-1位におけるシアノ置換のために、本発明の化合物は、シアノをC-1位に有しない比較可能な化合物を上回る驚くほどの、また、予想外である改善された効力を示すことが予想される。例えば、シアノをイソキノリン環のC-1に有する化合物は、例えば、水素、メチルまたはハロゲンをC-1位に有する対応する化合物と比較されたとき、循環エリスロポエチンレベルを増大させることにおいて、2倍を超えてよ

10

20

30

40

50

り強力であり、より具体的には4倍を超えてより強力であり、一層より具体的には10倍または50倍を超えてより強力である。このことの例が実施例54においてより綿密に議論される。

【0151】

a. 細胞に基づくHIF 安定化アッセイ

様々な組織に由来するヒト細胞を35mm培養皿に別々に播種し、標準的な培養培地（例えば、DMEM、10%FBSなど）において37℃で、20%O₂/5%CO₂で成長させる。細胞層がコンフルエンスに達すると、培地をOPTI-MEM培地（Invitrogen Life Technologies、Carlsbad、CA）により取り替え、細胞層を37℃において20%O₂/5%CO₂で約24時間インキュベーションする。その後、化合物または0.013%のDMSOを存在する培地に加え、インキュベーションが一晩続けられる。

10

【0152】

インキュベーション後、培地が取り出され、遠心分離され、分析のために保存される（下記のVEGFアッセイおよびEPOアッセイを参照のこと）。細胞を冷たいリン酸塩緩衝化生理的食塩水（PBS）で2回洗浄し、その後、1mLの10mM Tris（pH 7.4）、1mM EDTA、150mM NaCl、0.5% IGEPAL（Sigma-Aldrich、St. Louis、MO）およびプロテアーゼ阻害剤ミックス（Roche Molecular Biochemicals）において氷上で15分間溶解する。細胞溶解物を、3,000×gで5分間、4℃で遠心分離し、細胞画分（上清）を集める。核（ペレット）を再懸濁し、100μLの20mM HEPES（pH 7.2）、400mM NaCl、1mM EDTA、1mMジチオスレイトールおよびプロテアーゼミックス（Roche Molecular Biochemicals）において溶解し、13,000×gで5分間、4℃で遠心分離し、核タンパク質画分（上清）を集める。

20

【0153】

核画分を、QUANTI-KINE免疫アッセイ（R&D Systems, Inc.、Minneapolis、MN）を製造者の説明書に従って使用してHIF-1について分析する。

【0154】

b. 細胞に基づくVEGFおよびEPOのELISAアッセイ

上記で記載されるような細胞培養物から集められた馴化培地を、適切なQUANTI-KINE免疫アッセイ（R&D Systems, Inc.）を製造者の説明書に従って使用して血管内皮細胞増殖因子（VEGF）および/またはエリスロポエチン（EPO）の発現について分析する。

30

【0155】

c. HIF-PHアッセイ

ケトグルタル酸 - [1-¹⁴C] - ナトリウム塩、ケトグルタル酸 - [1-¹⁴C] - ナトリウム塩、 - ケトグルタル酸ナトリウム塩およびHPLC精製ペプチドを、商業的供給元から、例えば、Perkin-Elmer（Wellesley、MA）、Sigma-AldrichおよびSynPep Corp.（Dublin、CA）からそれぞれ得ることができる。アッセイで使用されるペプチドは、上記で記載されるような、または、国際特許出願公開WO2005/118836（これは参照として本明細書中に組み込まれる）に開示されるようなHIF のフラグメントであり得る。HIF-PH、例えば、HIF-PH2（EGLN1）を、例えば、昆虫Hi5細胞において発現させ、例えば、SPイオン交換クロマトグラフィーカラムにより部分精製することができる。酵素活性が、KivirikkoおよびMyllyla（1982、Methods Enzymol、82:245-304）によって記載されるアッセイを使用して¹⁴CO₂を捕捉することによって求められる。アッセイ反応液は、50μMのペプチド基質および本発明の化合物の様々な濃度を伴って、または伴うことなく、50mMのHEPES（p

40

50

H 7 . 4)、1 0 0 μ M の α -ケトグルタル酸ナトリウム塩、0 . 3 0 μ C i / m L のケトグルタル酸 α -[1 - 14 C] - ナトリウム塩；4 0 μ M の F e S O ₄、1 m M のアスコルビン酸塩、1 5 4 1 . 8 ユニット / m L のカタラーゼを含有する。反応が H I F - P H 酵素の添加によって開始される。

【 0 1 5 6 】

ペプチド依存的なパーセント回転率が、ペプチド非存在下でのパーセント回転率を基質ペプチドの存在下でのパーセント回転率から引くことによって計算される。パーセント阻害および I C ₅₀ が、所与の阻害剤濃度におけるペプチド依存的なパーセント回転率を使用して計算される。それぞれの阻害剤についての I C ₅₀ 値の計算が、例えば、Gra F i t ソフトウェア (E r i t h a c u s S o f t w a r e L t d . , S u r r e y , 英国) を使用して行われる。

【 0 1 5 7 】

本発明の化合物は、様々なアッセイで試験されたとき、下記の表 1 に示されるように、非シアノ化合物と比較して、改善された活性を明らかにした。表 1 は実施例 5 4 において見出され得る。

【 0 1 5 8 】

F . 医薬配合物および投与経路

本発明の化合物は、この分野で広く知られているように、そのまま、あるいは、好適なキャリアまたは賦形剤と一緒に医薬組成物で送達することができる。本明細書中において具体化される様々な処置は、本発明の化合物の有効量を、必要としている対象に、例えば、貧血を、例えば、慢性腎不全、糖尿病、ガン、A I D S、放射線治療、化学療法、腎臓透析または手術のために有する対象に、あるいは、貧血の危険性が、例えば、慢性腎不全、糖尿病、ガン、A I D S、放射線治療、化学療法、腎臓透析または手術のためにある対象に投与することを含むことができる。好ましい実施形態において、対象は哺乳動物対象であり、最も好ましい実施形態において、対象はヒト対象である。

【 0 1 5 9 】

化合物の有効量は、最も効果的かつ好都合な投与経路および最も適切な配合物が日常の実験によって決定され得るように、日常の実験によって容易に決定することができる。様々な配合物および薬物送達システムをこの分野では利用することができる。例えば、G e n n a r o , A . R . 編 (1 9 9 5)、R e m i n g t o n ' s P h a r m a c e u t i c a l S c i e n c e s (上掲) を参照のこと。

【 0 1 6 0 】

好適な投与経路には、例えば、経口投与、直腸投与、経粘膜投与、鼻腔投与または経腸投与および非経口送達（これには、筋肉内注射、皮下注射、髄内注射、ならびに、クモ膜下注射、直接的な脳室内注射、静脈内注射、腹腔内注射、鼻腔内注射または眼内注射が含まれる）が含まれ得る。本発明の化合物またはその組成物は、全身的様式ではなく、むしろ、局所的様式で投与することができる。例えば、化合物またはその組成物を、注入によって、または、標的化された薬物送達システム（例えば、デポー剤または持続放出配合物など）で送達することができる。

【 0 1 6 1 】

本発明の医薬組成物は、この分野で広く知られている方法のいずれかによって、例えば、混合、溶解、造粒、糖衣錠作製、研和、乳化、カプセル化、閉じ込めまたは凍結乾燥の従来のプロセスなどによって製造することができる。上記で記されたように、本発明の組成物は、活性な分子を薬学的使用のための調製物に加工することを容易にする 1 つまたは複数の生理学的に許容され得るキャリア（例えば、賦形剤および補助剤など）を含むことができる。

【 0 1 6 2 】

適切な配合は、選ばれた投与経路に依存する。例えば、注入のためには、組成物は、好ましくは生理学的に適合し得る緩衝液（例えば、ハンクス溶液、リンガー溶液または生理緩衝食塩水など）における水溶液で配合することができる。経粘膜投与または鼻腔投与の

ためには、透過されるバリアに対して適切な浸透剤が配合において使用される。そのような浸透剤は一般にこの分野では知られている。本発明の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、経口投与のために意図された配合物で調製される。経口投与のために、本発明の化合物は、活性な化合物をこの分野で広く知られている医薬的に許容され得るキャリアと組み合わせることによって容易に配合することができる。そのようなキャリアは、本発明の化合物が、対象によって経口摂取されるための錠剤、-pill、糖衣錠、カプセル、液体、ゲル、シロップ、スラリーおよび懸濁物などとして配合されることを可能にする。本発明の化合物はまた、例えば、従来の坐薬基剤（例えば、カカオ脂または他のグリセリドなど）を含有する直腸用組成物（例えば、坐薬または停留浣腸剤など）で配合することができる。

10

【0163】

経口使用される医薬調製物は、場合に応じて、得られた混合物を粉碎し、顆粒の混合物を、所望されるならば、錠剤または糖衣錠コアを得るための好適な補助剤を加えた後で加工して、固体の賦形剤として得ることができる。好適な賦形剤は、具体的には、増量剤であり、例えば、糖（これには、ラクトース、スクロース、マンニトールまたはソルビトールが含まれる）；セルロース調製物（例えば、トウモロコシデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースなど）および/またはポリビニルピロリドン（PVP）などである。所望されるならば、崩壊剤を加えることができる（例えば、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、あるいは、アルギン酸またはその塩（例えば、アルギン酸ナトリウムなど）など）。また、湿潤剤（例えば、ドデシル硫酸ナトリウムなど）も含むことができる。

20

【0164】

糖衣錠コアには、好適な被覆が施される。この目的のために、高濃度の糖溶液を使用することができ、そのような糖溶液は場合により、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポールゲル、ポリエチレングリコールおよび/または二酸化チタン、ラッカー溶液、ならびに、適切な有機溶媒または有機溶媒混合物を含有することができる。染料または顔料を、特定のために、または、活性な化合物の用量の異なる組合せを特徴づけるために錠剤または糖衣錠被覆物に加えることができる。

【0165】

経口投与される医薬調製物には、ゼラチンから作製される押し込み型カプセル、ならびに、ゼラチンおよび可塑剤（例えば、グリセロールまたはソルビトールなど）から作製される軟らかい密封カプセルが含まれる。押し込み型カプセルは、有効成分を、増量剤（例えば、ラクトースなど）、結合剤（例えば、デンプンなど）および/または滑剤（例えば、タルクまたはステアリン酸マグネシウムなど）、ならびに、必要に応じて、安定剤との混合で含有することができる。軟カプセルでは、活性な化合物を好適な液体（例えば、脂肪油、流動パラフィンまたは液状ポリエチレングリコールなど）に溶解または懸濁することができる。加えて、安定剤を加えることができる。経口投与されるすべての配合物は、そのような投与のために好適な投薬量でなければならない。

30

【0166】

1つの実施形態において、本発明の化合物は、経皮的に、例えば、皮膚パッチなどを介して投与することができ、または、局所的に投与することができる。1つの局面において、本発明の経皮配合物または局所配合物はさらに、1つまたは多数の浸透強化剤または他の作用剤（これには、送達された化合物の移動を高める薬剤が含まれる）を含むことができる。経皮的投与または局所投与は、例えば、場所特異的な送達が所望される状況では好ましいと考えられる。

40

【0167】

吸入による投与のために、本発明に従って使用される化合物は、好適な噴射剤（例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または任意の他の好適なガスなど）の使用により加圧バックまたはネブラ

50

イザーからのエアロゾルスプレー提示物の形態で都合良く送達される。加圧エアロゾルの場合、適切な投薬量単位を、一定の量を送達するためのバルブを提供することによって決定することができる。吸入器または吹き入れ器において使用されるカプセルおよびカートリッジ（例えば、ゼラチンのカプセルおよびカートリッジ）を配合することができる。これらは典型的には、化合物および好適な粉末基剤（例えば、ラクトースまたはデンプンなど）の粉末ミックスを含有する。

【0168】

注射による非経口投与、例えば、ボーラス注射または連続的な注入による非経口投与のために配合される組成物は、保存剤が添加された単位投薬形態で、例えば、アンプルまたは多回用量容器において提供され得る。組成物は、油性ビヒクルまたは水性ビヒクルにおける懸濁物、溶液またはエマルジョンのような形態を取ることができ、また、配合剤（例えば、懸濁化剤、安定化剤および/または分散化剤など）を含有することができる。非経口投与される配合物には、水溶液、または、水溶性形態での他の組成物が含まれる。

【0169】

活性な化合物の懸濁物はまた、適切な油状注射用懸濁物として調製することができる。好適な親油性溶媒または親油性ビヒクルには、脂肪オイル（例えば、ゴマ油など）および合成脂肪酸エステル（例えば、オレイン酸エチルまたはトリグリセリドなど）あるいはリポソームが含まれる。水性の注射用懸濁物は、懸濁物の粘性を増大させる物質（例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ソルビトールまたはデキストランなど）を含有することができる。場合により、懸濁物はまた、非常に高濃度の溶液の調製を可能にするために化合物の溶解性を増大させる好適な安定剤または薬剤を含有することができる。あるいは、有効成分は、好適なビヒクル（例えば、無菌のピロジェン非含有水）により使用前に構成されるための粉末形態である場合がある。

【0170】

上記で述べられたように、本発明の組成物はまた、デポー調製物として配合することができる。そのような長く作用する配合物は、埋め込み（例えば、皮下または筋肉内）によって、または、筋肉内注射によって投与することができる。従って、例えば、本発明の化合物は、好適なポリマー物質または疎水性物質とともに（例えば、許容され得るオイルにおけるエマルジョンとして）、あるいは、イオン交換樹脂とともに、あるいは、難溶性の誘導体として、例えば、難溶性の塩として投与することができる。

【0171】

本発明の疎水性分子のための様々な好適なキャリアがこの分野では広く知られており、これらには、例えば、ベンジルアルコール、非極性界面活性剤、水混和性有機ポリマーおよび水相を含む共溶媒系が含まれる。そのような共溶媒系はV P D共溶媒系であり得る。V P Dは、無水エタノールで所定の体積にされる、3%（w/v）のベンジルアルコール、8%（w/v）の非極性界面活性剤（ポリソルベート80）および65%（w/v）のポリエチレングリコール300の溶液である。V P D共溶媒系（V P D：5 W）は、5%デキストロース水溶液により1：1希釈されたV P Dからなる。この共溶媒系は、疎水性化合物を溶解することにおいて効果的であり、全身投与したとき、低い毒性をもたらす。当然のことではあるが、共溶媒系の割合は、その溶解性特性および毒性特性を損なうことなく、相当に変化させることができる。そのうえ、共溶媒成分の正体を変更することができる。例えば、他の低毒性の非極性界面活性剤をポリソルベート80の代わりに使用することができ、ポリエチレングリコールの分画サイズを変更することができ、他の生体適合性ポリマーをポリエチレングリコールの代替として使用することができ（例えば、ポリビニルピロリドン）、または、他の糖もしくは多糖をデキストロースの代用として使用することができる。

【0172】

あるいは、疎水性分子のための他の送達システムを用いることができる。リポソームおよびエマルジョンが、疎水性薬物のための送達ビヒクルまたは送達キャリアの広く知られている例である。リポソーム送達システムが、遺伝子送達システムに関連して上記で議論

10

20

30

40

50

される。ある種の有機溶媒（例えば、ジメチルスルホキシドなど）もまた、通常の場合にはより大きい毒性を代償とするが、用いることができる。加えて、本発明の化合物は、持続放出システム（例えば、投与される組成物の有効量を含有する固体の疎水性ポリマーの半透過性マトリックスなど）を使用して送達することができる。様々な持続放出物質が確立され、当業者には利用可能である。持続放出カプセルは、その化学的性質に依存して、化合物を数週間から100日を越えるまでの期間にわたって放出することができる。治療試薬の化学的性質および生物学安定性に依存して、タンパク質安定化のためのさらなる方策を用いることができる。

【0173】

本明細書中で具体化される様々な処置において使用される任意の組成物について、治療有効用量を最初に、この分野で広く知られている様々な技術を使用して推定することができる。例えば、細胞培養アッセイでは、用量を、細胞培養で求められるような IC_{50} を含む循環濃度範囲を達成するために動物モデルにおいて定めることができる。ヒト対象のために適切である投薬量範囲を、例えば、細胞培養アッセイおよび他の動物研究から得られたデータを使用して求めることができる。

10

【0174】

化合物の治療有効用量は、対象において症状の改善または生存の延長をもたらす化合物のそのような量を示す。そのような分子の毒性および治療的効力を、細胞培養物または実験動物における標準的な薬学的手順によって、例えば、 LD_{50} （集団の50%に対して致死性である用量）および ED_{50} （集団の50%において治療的に有効である用量）を決定することによって求めることができる。毒性的効果対治療的効果の用量比が治療指数であり、これは LD_{50} / ED_{50} の比率として表すことができる。高い治療指数を示す化合物が好ましい。

20

【0175】

投薬量は、好ましくは、毒性をほとんど、または全く伴わない、 ED_{50} を含む循環濃度の範囲内に含まれる。投薬量は、用いられる投薬形態および利用される投与経路に依存してこの範囲内で変化し得る。正確な配合、投与経路および投薬量は、対象の状態の詳細を検討して、この分野で知られている方法に従って選ばなければならない。

【0176】

投薬量および投薬間隔は、所望されるパラメーター（例えば、内因性エリスロポエチンの血漿レベル）を調節するために十分である活性成分の血漿中レベル、すなわち、最小有効濃度（MEC）を提供するように個々に調節することができる。MECはそれぞれの化合物について変化し、しかし、例えば、インビトロデータから推定することができる。MECを達成するために必要な投薬量は個々の特性および投与経路に依存する。化合物またはその組成物は、MECを越える血漿レベルを処置の継続期間の約10%～90%にわたって、好ましくは処置の継続期間の約30%～90%にわたって、最も好ましくは50%～90%の間で維持する投薬計画を使用して投与されなければならない。局所的投与または選択的取り込みの場合には、薬物の有効局所濃度が血漿中濃度と関連づけられない場合がある。あるいは、所望されるパラメーターの調節（例えば、内因性エリスロポエチンを刺激すること）を、1）初回負荷量を投与し、その後、維持用量を投与することによって、または、2）所望されるパラメーター（例えば、エリスロポエチンレベルなど）を目標範囲内で迅速に達成するための導入用量を投与し、その後、例えば、ヘマトクリットを、所望される目標範囲内で維持するためのより低い維持用量を投与することによって、または、3）反復した間欠的服用によって達成することができる。

30

40

【0177】

投与される化合物または組成物の量は、当然のことではあるが、処置されている対象の性別、年齢および体重、病気の重篤度、投与様式、ならびに、主治医の判断をはじめとする様々な要因に依存する。

【0178】

本発明の組成物は、所望されるならば、有効成分を含有する1つまたは複数の単位投薬

50

形態物を含有するパックまたはディスペンサーデバイスで提供され得る。そのようなパックまたはデバイスは、例えば、金属ホイルまたはプラスチックホイルを含むことができる（例えば、ブリスターパックなど）。パックまたはディスペンサーデバイスには、投与のための説明書が伴う場合がある。適合し得る医薬用キャリアにおいて配合された本発明の化合物を含む組成物はまた、適応状態を処置するために調製され、適切な容器に入れられ、表示され得る。ラベルに示される好適な状態には、貧血が主徴候である状態、障害または疾患の処置が含まれ得る。

【 0 1 7 9 】

本発明のこれらの実施形態および他の実施形態が、本明細書中の開示を考慮して当業者には容易に明らかになり、特に意図される。

10

【実施例】

【 0 1 8 0 】

本発明は、下記の実施例を参照することによってさらに理解され、しかし、下記の実施例は、本発明を純粋に例示することが意図される。本発明は、例示された実施形態によって範囲が限定されず、例示された実施形態は、本発明の 1 つだけの局面を例示するものとして意図されるだけである。機能的に等価である方法はどれも、本発明の範囲内である。本明細書中に記載される改変に加えて、本発明の様々な改変が下記の記載および付随する図から当業者には明らかになる。そのような改変は、添付された請求項の範囲内である。

【 0 1 8 1 】

別途言及されない限り、すべての温度は摂氏度である。同様に、これらの実施例において、また、他のところでも、略号は下記を意味する：

20

b s = 広がった一重線

D M S O = ジメチルスルホキシド

d = 二重線

d d = 二重線の二重線

d p p f = 1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン

D M F = ジメチルホルムアミド

D M E M = ダルベッコ改変イーグル培地

E t O A c = 酢酸エチル

E D T A = エチレンジアミン四酢酸

30

F B S = ウシ胎児血清

g = グラム

h = 時間

H P L C = 高速液体クロマトグラフィー

H z = ヘルツ

M S = 質量分析法

M e O N a = ナトリウムメトキシド

M e O H = メタノール

M H z = メガヘルツ

μ M = マイクロモル濃度

40

μ L = マイクロリットル

m g = ミリグラム

m L = ミリリットル

m M = ミリモル濃度

m m = ミリメートル

m m o l = ミリモル

m i n = 分

M = モル濃度

m o l = モル

m = 多重線

50

N = 規定
 NMR = 核磁気共鳴
 Pd / C = パラジウム担持炭素
 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ = トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)
 q = 四重線
 s = 一重線
 Ts = トルエン-4-スルホニル
 t = 三重線。

【0182】

実施例 1

[(1-シアノ-4-ヒドロキシ-イソキノリン-3-カルボニル)-アミノ]-酢酸
 a. 1-シアノ-4-ヒドロキシ-イソキノリン-3-カルボン酸ブチルエステル
 1-プロモ-4-ヒドロキシ-イソキノリン-3-カルボン酸ブチルエステル(1.6
 21 g、5 mmol; これは、米国特許出願公開第2004/0254215号A1に従
 ってスキーム2に示されるように調製される;
 ^1H NMR(200 MHz, CD_3OD) 11.89(s, 1H), 8.41(m,
 1H), 8.25(m, 1H), 7.84(m, 2H), 4.49(t, $J=7.0$ Hz,
 2H), 1.87(m, 2H), 1.47(m, 2H), 1.00(t, $J=7.2$
 Hz, 3H)、CuCN(905 mg、10 mmol)およびジメチルホルムアミド(
 20 mL)の混合物を窒素下において攪拌とともに5分間還流した。周囲温度に冷却した
 後、混合物を水(300 mL)により希釈した。その後、酢酸エチル(150 mL)を加
 え、混合物を5分間十分に振とうし、その後、混合物をセライトの詰め物でろ過した。ろ
 液の有機相を分離し、 MgSO_4 で乾燥し、その後、シリカゲルを加えた。混合物を真空
 下で濃縮した。残渣を、シリカゲルで満たされた短いカラムの上部に加えた。ジクロロメ
 タンによる溶出により、表題化合物を黄色がかった固体として得た(627 mg); MS
 -(-)-イオン: $M-1=269.2$ 。

【0183】

b. [(1-シアノ-4-ヒドロキシ-イソキノリン-3-カルボニル)-アミノ]-
 酢酸

1-シアノ-4-ヒドロキシ-イソキノリン-3-カルボン酸ブチルエステル(89 m
 g、0.33 mmol)、グリシン(375 mg、5 mmol)およびMeOHにおける
 MeONaの0.5 N溶液(8 mL、4 mmol)の混合物を攪拌とともに48時間還流
 し、その後、混合物を真空下で濃縮した。残渣を水(20 mL)に溶解した。溶液をジエ
 チルエーテルにより洗浄し、その後、そのpHを、6 N HCl水溶液の添加によって2
 ~3に調節した。得られた懸濁物を酢酸エチルで抽出した(30 mLで1回)。有機相を
 MgSO_4 で乾燥し、真空下で濃縮して、表題化合物を黄色がかった固体として得た(7
 2 mg); MS -(-)-イオン: $M-1=270.2$ 。

【0184】

実施例 2

2-(S)-[(1-シアノ-4-ヒドロキシ-イソキノリン-3-カルボニル)-ア
 ミノ]-プロピオン酸

1-シアノ-4-ヒドロキシ-イソキノリン-3-カルボン酸ブチルエステル(135
 mg、0.5 mmol、実施例1(a)を参照のこと)、(S)-アラニン(225 mg
 、2.5 mmol)およびメタノールにおけるMeONaの0.5 N溶液(5 mL、2.
 5 mmol)の混合物を、電子レンジにおいて120 で40分間、攪拌とともに加熱し
 、その後、混合物を真空下で濃縮した。残渣に水(10 mL)に加え、混合物をジエチル
 エーテルにより洗浄した(40 mLで4回)。精製された溶液のpHを、6 N HCl水
 溶液の添加によって約2に調節した。得られた懸濁物を酢酸エチルで抽出した(40 mL
 で1回)。有機相を MgSO_4 で乾燥し、真空下で濃縮して、表題化合物を黄色がかった
 固体として得た(101 mg); MS -(-)-イオン: $M-1=284.1$ 。

【 0 1 8 5 】

実施例 3

[(1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 7 - フェノキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸

a . 1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 7 - フェノキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル

1 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 7 - フェノキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル (6 2 4 m g 、 1 . 5 m m o l ; これは、スキーム 2 に示されるように、また、米国特許出願公開第 2 0 0 4 / 0 2 5 4 2 1 5 号 A 1 に従って調製される ; ^1H NMR (CDCl_3) : δ = 1 1 . 8 9 (s , 1 H) , 8 . 3 5 (d , 1 H) , 7 . 6 3 (d , 1 H) , 7 . 0 8 ~ 7 . 5 2 (m , 6 H) , 4 . 4 7 (t , 2 H) , 1 . 8 4 (m , 2 H) , 1 . 4 8 (m , 2 H) , 0 . 9 9 (t , 3 H)) 、 CuCN (2 7 1 m g 、 3 m m o l) およびジメチルホルムアミド (6 m L) の混合物を窒素下において攪拌とともに 1 5 分間還流した。周囲温度に冷却した後、混合物を酢酸エチル (1 0 0 m L) により希釈した。得られた懸濁物をセライトの詰め物でろ過した。ろ液を水により洗浄し (2 5 0 m L で 2 回) 、 MgSO_4 で乾燥し、その後、シリカゲルを加えた。続いて、混合物を真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲルで満たされた短いカラムの上部に加えた。ジクロロメタンによる溶出により、表題化合物を白色の固体として得た (3 1 3 m g) ; MS - (-) - イオン : $M - 1 = 3 6 1 . 2$ 。

10

【 0 1 8 6 】

b . [(1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 7 - フェノキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸

表題化合物を、実施例 1 (b) と同様にして、1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 7 - フェノキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステルおよびグリシンから得た ; MS - (-) - イオン : $M - 1 = 3 6 2 . 0$ 。

20

【 0 1 8 7 】

実施例 4

2 - (S) - [(1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 7 - フェノキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - プロピオン酸

表題化合物を、実施例 2 と同様にして、1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 7 - フェノキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル (実施例 3 a を参照のこと) および (S) - アラニンから得た ; MS - (-) - イオン : $M - 1 = 3 7 6 . 0$ 。

30

【 0 1 8 8 】

実施例 5

2 - (R) - [(1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 7 - フェノキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - プロピオン酸

表題化合物を、実施例 2 と同様にして、1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 7 - フェノキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル (実施例 3 a を参照のこと) および (R) - アラニンから得た ; MS - (-) - イオン : $M - 1 = 3 7 6 . 1$ 。

40

【 0 1 8 9 】

実施例 6

{ [1 - シアノ - 7 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸

a . 1 - シアノ - 7 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル

この化合物を、実施例 (3 a) と同様にして、1 - ブロモ - 7 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル (これは、米国特許出願公開第 2 0 0 4 / 0 2 5 4 2 1 5 号 A 1 に従ってスキーム 2 に示されるように調製される ; ^1H NMR (CDCl_3) δ = 1 1 . 8 9 (s , 1 H) , 8 . 3 6 (d , 1 H) , 7 . 5 7 (d , 1 H) , 7 . 4 4 ~ 7 . 5 0 (m , 1 H) , 7 . 0 8 ~ 7 . 1 6

50

(m, 4H), 4.47 (t, 2H), 1.78 ~ 1.93 (m, 2H), 1.38 ~ 1.58 (m, 2H), 0.99 (t, 3H)) および CuCN から合成した; MS - (-) - イオン: M - 1 = 379.2。

【0190】

b. { [1 - シアノ - 7 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸

表題化合物を、実施例 1 b) と同様にして、1 - シアノ - 7 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステルおよびグリシンから得た; MS - (-) - イオン: M - 1 = 380.0。

【0191】

実施例 7

[(1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 7 - トリフルオロメチル - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸

a. 1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 7 - トリフルオロメチル - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル

この化合物を、実施例 (1 a) と同様にして、1 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 7 - トリフルオロメチル - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル (これは、米国特許出願公開第 2004/0254215 号 A1 に従ってスキーム 2 に示されるように調製される; ^1H NMR (CDCl₃): δ = 11.96 (s, 1H), 8.52 ~ 8.56 (m, 2H), 7.99 (dd, 1H), 4.51 (t, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.00 (t, 3H)) および CuCN から合成した; MS - (-) - イオン: M - 1 = 337.1。

【0192】

b. [(1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 7 - トリフルオロメチル - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸

表題化合物を、実施例 1 (b) と同様にして、1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 7 - トリフルオロメチル - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステルおよびグリシンから得た; MS - (-) - イオン: M - 1 = 338.0。

【0193】

実施例 8

[(7 - クロロ - 1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸

a. 7 - クロロ - 1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル

この化合物を、実施例 1 (a) と同様にして、1 - ブロモ - 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル (これは、米国特許出願公開第 2004/0254215 号 A1 に従ってスキーム 2 に示されるように調製される; ^1H NMR (CDCl₃): δ = 11.92 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 4.49 (t, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.00 (t, 3H)) および CuCN から合成した; MS - (-) - イオン: M - 1 = 303.2。

【0194】

b. [(7 - クロロ - 1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸

表題化合物を、実施例 1 (b) と同様にして、7 - クロロ - 1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステルおよびグリシンから得た; MS - (-) - イオン: M - 1 = 303.9。

【0195】

実施例 9

[(1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 8 - フェノキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル)]

10

20

30

40

50

- アミノ] - 酢酸

a. 3 - ヨード - 2 - メチル - 安息香酸エチルエステル

エタノール (4 2 5 m L) における 3 - ヨード - 2 - メチル - 安息香酸 (3 0 g、0 . 1 1 m o l) の攪拌された溶液にチオニルクロリド (4 2 m L、0 5 7 m o l) を 0 で加えた。混合物を 4 . 5 時間還流し、その後、混合物を室温に冷却し、真空下で濃縮した。残渣をエチルエーテルおよび飽和重炭酸ナトリウム溶液の間で分配した。有機層をブラインにより洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮して、表題化合物を淡黄色のオイルとして得た (3 2 . 2 8 g) : ^1H NMR (CDCl_3 , 2 0 0 M H z) : δ = 7 . 9 4 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 7 . 7 0 (d , J = 7 . 4 H z , 1 H) , 6 . 9 0 (t , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 4 . 3 5 (q , J = 7 . 2 H z , 2 H) , 2 . 6 5 (s , 3 H) , 1 . 3 8 (t , J = 7 . 0 H z , 3 H) 。

10

【 0 1 9 6 】

b. 2 - メチル - 3 - フェノキシ - 安息香酸エチルエステル

3 - ヨード - 2 - メチル - 安息香酸エチルエステル (3 0 . 0 4 g、0 . 1 0 m o l)、フェノール (1 4 . 6 2 g、0 . 1 6 m o l)、炭酸セシウム (5 0 . 6 g、0 . 1 6 m o l)、1 - ナフトエ酸 (2 6 . 7 g、0 . 1 6 m o l)、モレキュラーシーブ (2 5 . 6 g、4 オングストローム、4 ~ 8 メッシュ)、酢酸エチル (5 0 5 μ L、5 m m o l) および無水トルエン (1 0 8 m L) の混合物に、トリフルオロメタンスルホン酸銅 (I) - ベンゼン錯体 (5 . 2 1 g、0 . 0 1 m o l) を室温で加えた。混合物を窒素下において 4 3 時間還流し、その後、混合物を室温に冷却し、ろ過した。フィルター上のケーキを酢酸エチル (2 5 0 m L) に懸濁し、スラリーを 0 . 5 時間攪拌した。その後、固体成分をろ過によって分離し、捨てた。ろ液を一緒にし、水、0 . 5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (2 回) およびブラインにより洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチルおよびヘキサンのグラジエントによるシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。表題化合物および出発物質 3 - ヨード - 2 - メチル - 安息香酸エチルエステルの両方を含有する分画物をプールし、真空下で濃縮して、黄色のオイルを得た (1 5 . 9 g) ; 表題化合物のみを含有する分画物をプールし、真空下で濃縮して、黄色のオイルを得た (5 . 2 5 g) ; ^1H NMR (CDCl_3 , 2 0 0 M H z) : δ = 7 . 6 3 (m , 1 H) , 7 . 2 4 (m , 3 H) , 7 . 0 5 (m , 2 H) , 6 . 8 7 (m , 2 H) , 4 . 3 7 (q , J = 7 . 0 H z , 2 H) , 2 . 4 5 (s , 3 H) , 1 . 4 0 (t , J = 7 . 0 H z , 3 H) 。

20

30

【 0 1 9 7 】

c. 2 - プロモメチル - 3 - フェノキシ - 安息香酸エチルエステル

四塩化炭素 (8 0 m L) における 2 - メチル - 3 - フェノキシ - 安息香酸エチルエステル (5 . 2 3 g、0 . 0 2 m o l)、N - プロモスクシンイミド (3 . 8 2 g、0 . 0 2 m m o l) およびベンゾイルペルオキシド (2 4 7 . 5 m g、1 . 1 m m o l) の混合物を 4 時間還流し、その後、混合物を室温に冷却し、ろ過した。ろ液を、水、飽和重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインにより洗浄し、その後、ろ液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮して、表題化合物を黄色のオイルとして得た (7 . 0 8 g) : ^1H NMR (CDCl_3 , 2 0 0 M H z) : δ = 7 . 6 6 (m , 1 H) , 7 . 2 4 (m , 3 H) , 7 . 0 3 (m , 1 H) , 6 . 9 8 (m , 3 H) , 5 . 0 9 (s , 3 H) , 4 . 4 2 (q , J = 7 . 2 H z , 2 H) , 1 . 4 4 (t , J = 7 . 2 H z , 3 H) 。

40

【 0 1 9 8 】

d. 2 - { [メトキシカルボニルメチル - (トルエン - 4 - スルホニル) - アミノ] - メチル } - 3 - フェノキシ - 安息香酸エチルエステル

2 - プロモメチル - 3 - フェノキシ - 安息香酸エチルエステル (6 . 8 3 g、0 . 0 2 m o l)、(トルエン - 4 - スルホニルアミノ) 酢酸メチルエステル (4 . 9 7 g、0 . 0 2 m o l)、ヨウ化ナトリウム (4 . 5 9 g、0 . 0 3 m o l)、炭酸カリウム (4 . 2 4 g、0 . 0 3 m o l) および無水ジメチルホルムアミド (5 0 m L) の混合物を室温で 4 時間攪拌し、その後、混合物を水により希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を分

50

離し、水およびブラインにより洗浄した。その後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチルおよびヘキサングラジエントによるシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を黄色のオイルとして得た (5.10 g) : MS : (+) m / z 497.8 (M + 1)。

【 0 1 9 9 】

e. 4 - ヒドロキシ - 8 - フェノキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸メチルエステル
無水メタノール (22 mL) における 2 - { [メトキシカルボニルメチル - (トルエン - 4 - スルホニル) - アミノ] - メチル } - 3 - フェノキシ - 安息香酸エチルエステル (5.07 g、0.01 mol) の攪拌された溶液に、ナトリウムメトキシド溶液 (30 % w t、5.6 mL) および無水メタノール (4 mL) の混合物を 0 で滴下して加えた。混合物を 0 で 10 分間攪拌し、次いで、室温でさらに 3 時間攪拌し、その後、混合物を真空下で濃縮した。水を加え、スラリーの pH を、1 N HCl 水溶液により pH = 10 に調節した。形成された沈殿物をろ過によって分離し、水、飽和重炭酸ナトリウム溶液および水により洗浄し、その後、沈殿物を真空下で乾燥して、表題化合物を白色の固体として得た (2.21 g) : ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) : = 11.73 (s, 1 H), 9.21 (s, 1 H), 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.61 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.40 (m, 2 H), 7.13 (m, 4 H), 4.10 (s, 3 H)。

10

【 0 2 0 0 】

f. 1 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 8 - フェノキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸メチルエステル

20

4 - ヒドロキシ - 8 - フェノキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸メチルエステル (103 mg、0.35 mmol)、N - ブロモスクシンイミド (65 mg、0.37 mmol)、ベンゾイルペルオキシド (4.2 mg、0.02 mmol) および四塩化炭素 (2.5 mL) の混合物を 4 時間還流し、その後、混合物を室温に冷却し、ろ過した。ろ液を、水、飽和重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインにより洗浄し、その後、ろ液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮して、表題化合物を黄色の固体として得た (128 mg) : MS : (+) m / z 374.0、376.0 (M + 1、⁷⁹Br / ⁸¹Br)、MS : (-) m / z 372.1、374.1 (M - 1、⁷⁹Br / ⁸¹Br)。

【 0 2 0 1 】

30

g. 1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 8 - フェノキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸メチルエステル

1 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 8 - フェノキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸メチルエステル (1.22 g、3.3 mmol)、シアン化銅 (I) (585 mg、6.6 mmol) および無水ジメチルホルムアミド (16 mL) の混合物を 10 分間還流し、その後、混合物を室温に冷却し、水により希釈した。得られたスラリーにクロロホルム / イソプロパノール混合物 (3 : 1、150 mL) を加えた。10 分間攪拌した後、固体成分をろ過によって除き、捨てた。ろ液の有機層を水およびブラインにより洗浄し、その後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残渣をメタノールおよびジクロロメタンのグラジエントによるシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を白色の固体として得た (574 mg) : ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) : = 12.26 (s, 1 H), 8.15 (m, 1 H), 7.71 (t, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.38 (m, 2 H), 7.17 (m, 4 H), 4.12 (s, 3 H)。

40

【 0 2 0 2 】

h. [(1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 8 - フェノキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸

1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 8 - フェノキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸メチルエステル (322 mg、1.0 mmol)、グリシン (1.51 g、20.1 mmol) およびメタノールにおける 0.5 M ナトリウムメトキシド溶液 (38.2 mL) の混合物

50

を31時間還流し、その後、混合物を室温に冷却し、真空下で濃縮した。水(75 mL)を加え、黄色懸濁物のpHを、1N HCl水溶液により10に調節した。透明な黄色溶液が5分間の超音波処理の後で得られた。溶液をジクロロメタンにより洗浄した(50 mLで2回)。残った水層を、1N HCl水溶液によりpH = 3に酸性化した。形成された白色の沈殿物をろ過によって分離し、水により洗浄し、真空下で乾燥して、表題化合物を白色の固体として得た(354 mg) : ^1H NMR(DMSO- d_6 , 200 MHz) : δ = 12.86 (bs, 1H), 9.56 (t, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.88 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.21 (m, 4H), 4.05 (d, J = 5.8 Hz, 2H)。

【0203】

10

実施例10

{[1-シアノ-8-(4-フルオロ-フェノキシ)-4-ヒドロキシ-イソキノリン-3-カルボニル]-アミノ}-酢酸

a. 3-(4-フルオロ-フェノキシ)-2-メチル-安息香酸エチルエステル

無水N-メチル-2-ピロリドン(38 mL)における3-ヨード-2-メチル-安息香酸エチルエステル(6.29 g、0.02 mol)、パラ-フルオロフェノール(4.86 g、0.04 mol)、炭酸セシウム(14.14 g、0.04 mol)、2,2,6,6-テトラメチルヘプタン-3,5-ジオン(447 μ L、2 mmol)および塩化銅(I)(1.07 g、0.01 mol)の混合物を130 で3日間加熱し、その後、混合物を室温に冷却し、水により反応停止し、ろ過した。ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を0.5N水酸化ナトリウムにより2回洗浄し、次いでブラインにより洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチルおよびヘキサンのグラジエントによるシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を淡緑色のオイルとして得た(2.99 g) : ^1H NMR(CDC1₃, 200 MHz) : δ = 7.63 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.98 (m, 2H), 6.85 (m, 2H), 4.37 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.40 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

20

【0204】

b. 2-ブロモメチル-3-(4-フルオロ-フェノキシ)-安息香酸エチルエステル

四塩化炭素(35 mL)における3-(4-フルオロ-フェノキシ)-2-メチル-安息香酸エチルエステル(2.63 g、9.60 mmol)、N-ブロモスクシンイミド(1.79 mg、10.08 mmol)およびベンゾイルペルオキシド(116 mg、0.48 mmol)の混合物を4時間還流し、その後、混合物を室温に冷却し、ジクロロメタンおよび水の間で分配した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインにより洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮して、表題化合物を黄色のオイルとして得た(3.44 g) : ^1H NMR(CDC1₃, 200 MHz) : δ = 7.67 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.01 (m, 4H), 5.09 (s, 3H), 4.42 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

30

【0205】

c. 3-(4-フルオロ-フェノキシ)-2-{[メトキシカルボニルメチル-(トルエン-4-スルホニル)-アミノ]-メチル}-安息香酸エチルエステル

40

無水ジメチルホルムアミド(22 mL)における2-ブロモメチル-3-(4-フルオロ-フェノキシ)安息香酸エチルエステル(3.37 g、9.57 mmol)、(トルエン-4-スルホニルアミノ)-酢酸メチルエステル(2.33 g、9.57 mmol)、ヨウ化ナトリウム(2.15 g、14.36 mmol)および炭酸カリウム(1.98 g、14.36 mmol)の混合物を室温で24時間攪拌し、その後、混合物を水により反応停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ブラインにより洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチルおよびヘキサンのグラジエントによるシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を黄色のオイルとして得た(2.67 g) : MS : (+) m/z 538.13 (M + Na

50

+)。

【0206】

d. 8 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸メチルエステル

3 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - 2 - { [メトキシカルボニルメチル - (トルエン - 4 - スルホニル) - アミノ] - メチル} - 安息香酸エチルエステル (2.66 g, 5.17 mmol) の無水メタノール (8 mL) における撹拌された溶液に、ナトリウムメトキシド溶液 (30% wt, 2.8 mL) およびメタノール (2 mL) の溶液を 0 で滴下して加えた。混合物を 0 で 10 分間撹拌し、次いで、室温で 3 時間撹拌し、その後、混合物を真空下で濃縮した。水を加え、スラリーの pH を、1 N HCl により pH = 10 に調節した。得られた沈殿物をろ過によって集め、水、飽和重炭酸ナトリウムおよび水により洗浄し、真空下で乾燥して、表題化合物を白色の固体として得た (1.51 g) : MS : (+) m/z 314.07 (M + 1)。

10

【0207】

e. 1 - ブロモ - 8 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸メチルエステル

四塩化炭素 (20 mL) における 8 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸メチルエステル (1.21 g, 3.87 mmol)、N - ブロモスクシンイミド (723 mg, 4.06 mmol) およびベンゾイルペルオキシド (47 mg, 0.19 mmol) の混合物を 4 時間還流し、その後、混合物を室温に冷却し、ジクロロメタンおよび水の間で分配した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液、ブラインにより洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残渣をジクロロメタンおよびヘキサンのグラジエントによるシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を淡黄色の固体として得た (843 mg) : MS : (+) m/z 392.00, 393.93 (M + 1, ⁷⁹Br / ⁸¹Br)。

20

【0208】

f. 1 - シアノ - 8 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸メチルエステル

無水ジメチルホルムアミド (4 mL) における 1 - ブロモ - 8 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸メチルエステル (400 mg, 1.02 mmol) およびシアン化銅 (I) (183 mg, 2.04 mmol) の混合物を 10 分間還流し、その後、混合物を室温に冷却し、水により反応停止した。スラリーをクロロホルム/イソプロパノール (3 : 1, 70 mL) および水とともに 10 分間撹拌し、ろ過した。有機層を水、ブラインにより洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮し、メタノールおよびジクロロメタンのグラジエントによるシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を白色の固体として得た (158 mg) : MS : (+) m/z 339.07 (M + 1)。

30

【0209】

g. { [1 - シアノ - 8 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸

40

1 - シアノ - 8 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸メチルエステル (112 mg, 0.33 mmol)、グリシン (496 mg, 6.6 mmol) およびメタノールにおけるナトリウムメトキシドの 0.5 M 溶液 (12.5 mL, 6.25 mmol) の混合物を 39 時間還流し、その後、混合物を室温に冷却し、真空下で濃縮した。水 (75 mL) を加え、黄色懸濁物の pH を、1 N HCl により pH = 10 に調節した。懸濁物を塩化メチレンにより洗浄した (50 mL で 2 回)。残った水層を、1 N HCl により pH = 3 に酸性化した。得られた白色の沈殿物をろ過によって集め、水により洗浄し、真空下で乾燥して、表題化合物を白色の固体として得た (109 mg) : ¹H NMR (DMSO - d₆, 200 MHz) : δ = 12.85 (bs, 1H), 9.57 (br s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.83 (t, 1

50

H), 7.27 (m, 5H), 4.05 (d, J = 5.8 Hz, 2H); MS: (+) m/z 382.00 (M+1)。

【0210】

実施例 11

[(1-シアノ-4-ヒドロキシ-6-メトキシ-イソキノリン-3-カルボニル)-アミノ]-酢酸

a. 1-ブロモ-4-ヒドロキシ-6-メトキシ-イソキノリン-3-カルボン酸ブチルエステル

1, 4-ジヒドロキシ-6-メトキシ-イソキノリン-3-カルボン酸ブチルエステル (1.53 g, 5.26 mmol; これは米国特許出願公開第 2004/0254215 号 A1 または スキーム 2 に従って調製される)、オキシ臭化リン (6.04 g, 21.05 mmol) および アセトニトリル (40 mL) の混合物を 16 時間還流し、その後、混合物を室温に冷却し、ジクロロメタンおよび飽和重炭酸ナトリウム水溶液の間で 20 分間分配した。その後、混合物をろ過した。ろ液の有機層を分離し、水およびブラインにより洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチルおよびジクロロメタンのグラジエントによるシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を黄色の固体として得た (290 mg): ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 11.84 (s, 1H), 8.14 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.0 Hz, 2.7 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 0.99 (t, J = 7.4 Hz)。

【0211】

b. 1-シアノ-4-ヒドロキシ-6-メトキシ-イソキノリン-3-カルボン酸ブチルエステル

無水ジメチルホルムアミド (4 mL) における 1-ブロモ-4-ヒドロキシ-6-メトキシ-イソキノリン-3-カルボン酸ブチルエステル (290 mg, 0.82 mmol) および シアン化銅 (I) (147 mg, 1.64 mmol) の混合物を 10 分間還流し、その後、混合物を室温に冷却し、水により反応停止した。得られたスラリーをクロロホルム/イソプロパノール (3:1, 40 mL) および水とともに 10 分間攪拌し、その後、ろ過した。ろ液の有機層を分離し、水およびブラインにより洗浄し、その後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残渣をメタノールおよびジクロロメタンのグラジエントによるシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を白色の固体として得た (120 mg): MS: (+) m/z 301.01 (M+1)。

【0212】

c. [(1-シアノ-4-ヒドロキシ-6-メトキシ-イソキノリン-3-カルボニル)-アミノ]-酢酸

1-シアノ-4-ヒドロキシ-6-メトキシ-イソキノリン-3-カルボン酸ブチルエステル (104 mg, 0.35 mmol)、グリシン (523 mg, 6.97 mmol) および メタノールにおけるナトリウムメトキシドの 0.5 M 溶液 (13.2 mL, 6.6 mmol) の混合物を 3 日間還流し、その後、混合物を室温に冷却し、真空下で濃縮した。残渣を水 (30 mL) に溶解し、溶液をメチル tert-ブチルエーテルで抽出した (25 mL で 2 回)。残った水層を、1 N HCl (10 mL) により pH = 3 に酸性化した。得られた白色の沈殿物をろ過によって集め、水により洗浄し、真空下で乾燥して、表題化合物を白色の固体として得た (82 mg): ¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 9.53 (t, 1H), 8.10 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 4.02 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H); MS: (+) m/z 302.00 (M+1)。

【0213】

実施例 12

〔(1-シアノ-4-ヒドロキシ-6-フェノキシ-イソキノリン-3-カルボニル)-アミノ〕-酢酸

a. 1-シアノ-4-ヒドロキシ-6-フェノキシ-イソキノリン-3-カルボン酸ブチルエステル

実施例 3 a と同様にして、1-ブロモ-4-ヒドロキシ-6-フェノキシ-イソキノリン-3-カルボン酸ブチルエステル（これは米国特許出願公開第 2004/025421 号 A1 またはスキーム 2 に従って調製される； ^1H NMR (CDCl_3) : δ = 11.76 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.10~7.55 (m, 6H), 4.46 (t, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 0.99 (t, 3H)) および CuCN から合成した：MS - (-) - イオン：M - 1 = 361.3。

【0214】

b. 〔(1-シアノ-4-ヒドロキシ-6-フェノキシ-イソキノリン-3-カルボニル)-アミノ〕-酢酸

表題化合物を、実施例 1 b と同様にして、1-シアノ-4-ヒドロキシ-6-フェノキシ-イソキノリン-3-カルボン酸ブチルエステルおよびグリシンから得た；MS - (-) - イオン：M - 1 = 362.1。

【0215】

実施例 13

{ [1-シアノ-6-(4-フルオロ-フェノキシ)-4-ヒドロキシ-イソキノリン-3-カルボニル] -アミノ } -酢酸

a. 1-ブロモ-6-(4-フルオロ-フェノキシ)-4-ヒドロキシ-イソキノリン-3-カルボン酸ブチルエステル

6-(4-フルオロ-フェノキシ)-1,4-ジヒドロキシ-イソキノリン-3-カルボン酸ブチルエステル (7.43 g、20 mmol；これは米国特許出願公開第 2004/025421 号 A1 またはスキームに従って調製される)、 POBr_3 (17.38 g、60 mmol) および無水アセトニトリル (140 mL) の混合物を撹拌とともに 60 分間還流し、その後、混合物を真空下で濃縮した。残渣に酢酸エチル (400 mL) を加え、 NaHCO_3 (60 g)、次いで、水を少量ずつ (400 mL) 撹拌とともに加えた。室温で 30 分間撹拌した後、混合物をセライトの詰め物でろ過した。ろ液の有機相を分離し、 MgSO_4 で乾燥した。その後、シリカゲルを加え、混合物を真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲルで満たされた短いカラムの上部に加えた。 CH_2Cl_2 を溶媒として使用する溶出により、表題化合物を灰白色の固体として得た (930 mg)； ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) : δ = 11.76 (s, 1H), 8.22 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.10~7.13 (m, 4H), 4.46 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

【0216】

b. 1-シアノ-6-(4-フルオロ-フェノキシ)-4-ヒドロキシ-イソキノリン-3-カルボン酸ブチルエステル

実施例 3 a と同様にして、1-ブロモ-6-(4-フルオロ-フェノキシ)-4-ヒドロキシ-イソキノリン-3-カルボン酸ブチルエステルおよび CuCN から合成した；MS - (-) - イオン：M - 1 = 379.2。

【0217】

c. { [1-シアノ-6-(4-フルオロ-フェノキシ)-4-ヒドロキシ-イソキノリン-3-カルボニル] -アミノ } -酢酸

表題化合物を、実施例 1 b と同様にして、1-シアノ-6-(4-フルオロ-フェノキシ)-4-ヒドロキシ-イソキノリン-3-カルボン酸ブチルエステルおよびグリシンから得た；MS - (-) - イオン：M - 1 = 380.0。

【0218】

実施例14

{ [1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - メトキシ - フェノキシ) - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸

a . 1 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - メトキシ - フェノキシ) - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル

4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - メトキシ - フェノキシ) - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル (1 . 837 g、5 mmol ; 調製については実施例28bを参照のこと) および N - ブロモスクシンイミド (1 . 079 g、6 mmol) の混合物に撹拌とともに無水 MeCN を加えた。約 10 分後、さらなる量の MeCN (3 mL) を加え、撹拌を 20 分間続けた。その後、混合物を水 (100 mL) および CCl₄ (100 mL) の間で分配した。有機相を分離し、MgSO₄ で乾燥し、真空下で濃縮した。残渣を EtOAc から再結晶して、表題化合物を白色の針状物として得た (1 . 345 g) ; MS - (+) - イオン : M + 1、⁷⁹Br / ⁸¹Br = 445 . 8 および 447 . 8。

10

【0219】

b . 1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - メトキシ - フェノキシ) - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル

表題化合物を、実施例3aと同様にして、1 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - メトキシ - フェノキシ) - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステルおよび CuCN から合成した ; MS - (+) - イオン : M + 1 = 392 . 9。

20

【0220】

c . { [1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - メトキシ - フェノキシ) - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸

表題化合物を、実施例1bと同様にして、1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - メトキシ - フェノキシ) - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステルおよびグリシンから合成した ; MS - (-) - イオン : M - 1 = 391 . 9。

【0221】

実施例15

[(1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 6 - フェニルスルファニル - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸

30

a . 1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 6 - フェニルスルファニル - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル

表題化合物を、実施例3aと同様にして、1 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 6 - フェニルスルファニル - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル (これは、米国特許出願公開第 2004 / 0254215 号 A1 に従ってスキーム2に示されるように調製される) および CuCN から合成した ; MS - (+) - イオン : M + 1 = 378 . 9。

【0222】

b . [(1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 6 - フェニルスルファニル - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸

表題化合物を、実施例1bと同様にして、1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 6 - フェニルスルファニル - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステルおよびグリシンから合成した ; MS - (-) - イオン : M - 1 = 377 . 9。

40

【0223】

実施例16

[(1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 7 - フェニルスルファニル - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸

a . 1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 7 - フェニルスルファニル - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル

表題化合物を、実施例3aと同様にして、1 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 7 - フェニルスルファニル - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル (これは、米国特許出願公

50

開第2004/0254215号A1に従ってスキーム2に示されるように調製される) およびCuCNから合成した; MS-(+)-イオン: $M+1=378.9$ 。

【0224】

b. [(1-シアノ-4-ヒドロキシ-7-フェニルスルファニル-イソキノリン-3-カルボニル)-アミノ]-酢酸

表題化合物を、実施例1bと同様にして、1-シアノ-4-ヒドロキシ-7-フェニルスルファニル-イソキノリン-3-カルボン酸ブチルエステルおよびグリシンから合成した; MS-(-)-イオン: $M-1=378.0$ 。

【0225】

実施例17

{[1-シアノ-6-(2,6-ジメチル-フェノキシ)-4-ヒドロキシ-イソキノリン-3-カルボニル]-アミノ}-酢酸

a. 4-(2,6-ジメチル-フェノキシ)-フタロニトリル

4-ニトロ-フタロニトリル(1当量)、2,6-ジメチルフェノール(1.2当量)、 K_2CO_3 (2当量)およびDMF(1mmolの4-ニトロ-フタロニトリルあたり1mL)の混合物を窒素下において攪拌とともに60℃で3時間加熱した。周囲温度に冷却した後、混合物を攪拌とともに水(1mLのDMFあたり6mL)に注いだ。混合物をEtOAcで2回抽出した。一緒にした有機相を $MgSO_4$ で乾燥し、真空下で濃縮した。残渣をEtOHから再結晶して、表題化合物を黄褐色の固体として得た(収率: 87%); 1H NMR($CDCl_3$, 200 MHz): δ = 7.70(d, 1H), 7.05~7.16(m, 5H), 2.08(s, 6H)。

【0226】

b. 4-(2,6-ジメチル-フェノキシ)フタル酸

4-(2,6-ジメチル-フェノキシ)フタロニトリル、KOH水溶液(45wt% KOH; 0.5mL/mmol)およびMeOH(0.5mL/mmol)の混合物を攪拌とともに4日間還流し、その後、混合物を水(5mL/mmol)により希釈し、濃塩酸の添加によって酸性化した。得られた混合物をEtOAcで抽出した。有機相を $MgSO_4$ で乾燥し、真空下で濃縮して、表題化合物を黄褐色の固体として得た(収率: 99%); MS-(-)-イオン: $M-1=285.5$ 。

【0227】

c. [5-(2,6-ジメチル-フェノキシ)-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル]-酢酸

4-(2,6-ジメチル-フェノキシ)フタル酸および等モル量のグリシンを乳鉢において一緒に十分に粉碎した。その後、混合物を、水の形成が止むまで(約30分間)、油浴において真空下で220~240℃に加熱して、表題化合物を暗いガラスとして得た(収率: 99%); MS-(-)-イオン: $M-1=324.5$ 。

【0228】

d. [5-(2,6-ジメチル-フェノキシ)-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル]-酢酸メチルエステル

[5-(2,6-ジメチル-フェノキシ)-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル]酢酸をMeOH(1mL/mmol)に溶解した溶液に濃硫酸(35 μ L/mmol)を加え、混合物を攪拌とともに16時間還流し、その後、混合物を水(6.5mL/mmol)により希釈し、EtOAcで2回抽出した。一緒にした有機相を飽和NaHCO₃溶液により洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、真空下で濃縮して、表題化合物を黄褐色の固体として得た(収率: 96%); MS-(+)-イオン: $M+1=340.5$ 。

【0229】

e. 6-(2,6-ジメチル-フェノキシ)-1,4-ジヒドロキシ-イソキノリン-3-カルボン酸ブチルエステル

ナトリウム(1当量)を攪拌とともに70℃でn-ブタノール(1.6mL/mmol

10

20

30

40

50

に溶解した。続いて、温度を95 に上げ、その後、[5-(2,6-ジメチル-フェノキシ)-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル]酢酸メチルエステル(0.5当量)を熱n-ブタノール(2.3 mL/mmole)に溶解した溶液を攪拌とともに一度に加えた。攪拌を95 で3時間続け、その後、混合物を真空下で濃縮した。残渣に2N塩酸(1.3当量)およびEtOAc(約4倍体積)を加え、混合物を激しく45分間攪拌した。続いて、固体成分を吸引ろ過により除き、水により洗浄し、真空下で乾燥し、その後、固体をEtOAc(約20 mL/g)に懸濁し、混合物を攪拌とともに2時間還流した。周囲温度に冷却した後、固体成分を吸引ろ過により除き、EtOAcにより洗浄し、真空下で乾燥して、表題化合物を灰白色の固体として得た(収率: 43%); MS-(+)-イオン: $M+1=382.5$ 。

10

【0230】

f. 1-ブロモ-6-(2,6-ジメチル-フェノキシ)-4-ヒドロキシ-イソキノリン-3-カルボン酸ブチルエステル

6-(2,6-ジメチル-フェノキシ)-1,4-ジヒドロキシ-イソキノリン-3-カルボン酸ブチルエステル(4 mmole、1.53 g)、POBr₃(16 mmole、4.63 g)、MeCN(30 mL)の混合物を攪拌とともに穏やかに還流し、その後、混合物を真空下で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂(100 mL)に溶解した。この溶液にNaHCO₃(20 g)を加え、次いで、水(100 mL)を少量ずつ攪拌とともに加えた。混合物を周囲温度で1時間攪拌し、その後、有機相を分離し、MgSO₄で乾燥した。濃縮し、残渣を、CH₂Cl₂を溶出液として使用するシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を黄色がかったオイルとして得た(640 mg); MS-(+)-イオン: $M+1$ 、 $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}=443.9$ および445.9。

20

【0231】

g. 1-シアノ-6-(2,6-ジメチル-フェノキシ)-4-ヒドロキシ-イソキノリン-3-カルボン酸ブチルエステル

表題化合物を、実施例3aと同様にして、1-ブロモ-6-(2,6-ジメチル-フェノキシ)-4-ヒドロキシ-イソキノリン-3-カルボン酸ブチルエステルおよびCuCNから合成した; MS-(+)-イオン: $M+1=390.9$ 。

【0232】

30

h. { [1-シアノ-6-(2,6-ジメチル-フェノキシ)-4-ヒドロキシ-イソキノリン-3-カルボニル]-アミノ } -酢酸

表題化合物を、実施例1bと同様にして、1-シアノ-6-(2,6-ジメチル-フェノキシ)-4-ヒドロキシ-イソキノリン-3-カルボン酸ブチルエステルおよびグリシンから合成した; MS-(-)-イオン: $M-1=390.0$ 。

【0233】

実施例18

[(1-シアノ-4-ヒドロキシ-5-フェノキシ-イソキノリン-3-カルボニル)-アミノ]-酢酸

a. 2-メチル-6-フェノキシ-安息香酸

40

2-クロロ-6-メチル-安息香酸(30 mmole、5.22 g)およびフェノール(40 mmole、3.8 g)をNaOMeのMeOH溶液(30 wt%)(約66 mmole、12 mL)に溶解した。この溶液に銅青銅(3 mmole、193 mg)を加え、その後、混合物を真空下で濃縮した。その後、1,2-ジクロロベンゼン(24 mL)を加え、混合物を窒素下において攪拌とともに2時間還流した。周囲温度に冷却した後、水(200 mL)およびEt₂O(150 mL)を加え、混合物を激しく30分間攪拌し、その後、有機相を分離し、捨てた。水相をEt₂O(150 mL)により洗浄し、その後、水相を5N塩酸の添加によって酸性化した。得られた混合物を酢酸エチルで抽出した(100 mLで1回)。有機相をMgSO₄で乾燥し、真空下で濃縮した。残渣をヘキサン/トルエンから再結晶して、表題化合物を黄褐色の固体として得た(4.55 g); MS-(-

50

) - イオン : $M - 1 = 226.8$ 。

【0234】

b. 2 - メチル - 6 - フェノキシ - 安息香酸メチルエステル

2 - メチル - 6 - フェノキシ - 安息香酸 (19.9 mmol、4.54 g)、メタノール (20 mL) および濃硫酸 (1.5 mL) の混合物を撹拌とともに 18 時間還流し、その後、混合物を真空下で濃縮した。残渣に水 (50 mL) を加え、混合物を、 NaHCO_3 を少量ずつ撹拌とともに加えることによって中和した。続いて、混合物を酢酸エチルで抽出した (50 mL で 1 回)。有機相を MgSO_4 で乾燥し、真空下で濃縮した。残渣を、ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3 を溶出液として使用するシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を黄色がかったオイルとして得た (2.16 g) ; MS - (+) - イオン : $M + 1 = 242.8$ 。

10

【0235】

c. 2 - { [メトキシカルボニルメチル - (トルエン - 4 - スルホニル) - アミノ] - メチル} - 6 - フェノキシ - 安息香酸メチルエステル

2 - メチル - 6 - フェノキシ - 安息香酸メチルエステル (8.9 mmol、2.15 g)、N - プロモスクシンイミド (9.1 mmol、1.64 g)、ベンゾイルペルオキシド (0.44 mmol、110 mg) および CCl_4 (35 mL) の混合物を撹拌とともに 6 時間還流した。周囲温度に室温に冷却した後、混合物をろ過し、ろ液を真空下で濃縮して、黄色がかったオイルを得た (3.01 g)。このオイル (3.00 g) を乾燥 DMF (8 mL) に溶解した。 NaI (2.42 g)、 K_2CO_3 (2.21 g) および (トルエン - 4 - スルホニルアミノ) 酢酸メチルエステル (2.04 g) を加え、混合物を周囲温度で 18 時間撹拌し、その後、水を撹拌とともに加えた。その後、水相を、形成された油状の沈殿物からデカンテーションにより除いた。このオイルを酢酸エチル (70 mL) に溶解し、溶液を濃 NaHCO_3 水溶液により洗浄し、その後、溶液を MgSO_4 で乾燥し、真空下で濃縮して、表題化合物を暗いオイルとして得た (3.87 g)。この粗生成物を、さらなる精製を行うことなく、次工程で使用した ; MS - (+) - イオン : $M + 23 = 506.0$ 。

20

【0236】

d. 4 - ヒドロキシ - 5 - フェノキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸メチルエステル

粗 2 - { [メトキシカルボニルメチル - (トルエン - 4 - スルホニル) - アミノ] - メチル} - 6 - フェノキシ - 安息香酸メチルエステル (3.87 g) をメタノール (24 mL) に溶解した溶液に、 NaOMe のメタノール溶液 (30 wt %) (4 mL) を撹拌とともに加えた。周囲温度で 3 日間撹拌した後、混合物を真空下で濃縮した。残渣に 1 N 塩酸 (20 mL) を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した (100 mL で 1 回)。その後、有機相を濃 NaHCO_3 水溶液により洗浄し (100 mL で 3 回)、 MgSO_4 で乾燥し、真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチルから再結晶して、表題化合物を黄色がかった固体として得た (630 mg) ; MS - (+) - イオン : $M + 1 = 295.8$ 。

30

【0237】

e. 1 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 5 - フェノキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸メチルエステル

4 - ヒドロキシ - 5 - フェノキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸メチルエステル (1.55 mmol、458 mg)、N - プロモスクシンイミド (1.7 mmol、306 mg)、ベンゾイルペルオキシド (0.08 mmol、19 mg) および CCl_4 (10 mL) の混合物を撹拌とともに 2 時間還流した。周囲温度に室温に冷却した後、混合物をろ過し、ろ液を真空下で濃縮した。残渣を、ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1 を溶出液として使用するシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を灰白色の固体として得た (225 mg)。MS - (+) - イオン : $M + 1$ 、 ^{79}Br / $^{81}\text{Br} = 373.9$ および 375.8。

40

【0238】

f. 1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 5 - フェノキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸メ

50

チルエステル

表題化合物を、実施例 3 a と同様に、1 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 5 - フェノキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸メチルエステルおよび CuCN から合成した； $\text{MS} - (+) - \text{イオン} : \text{M} + 1 = 320.8$ 。

【0239】

g . [(1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 5 - フェノキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸

表題化合物を、実施例 1 b と同様に、1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 5 - フェノキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸メチルエステルおよびグリシンから合成した； $\text{MS} - (+) - \text{イオン} : \text{M} + 1 = 363.9$ 。

【0240】

実施例 19

{ [1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 8 - (4 - メトキシ - フェノキシ) - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸

a . 3 - ヨード - 2 - メチル - 安息香酸メチルエステル

3 - ヨード - 2 - メチル - 安息香酸 (90 mmol、23.6 g)、メタノール (250 mL) および濃硫酸 (13 mL) の混合物を撹拌とともに 40 時間還流し、その後、混合物を真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、混合物を、飽和 NaHCO_3 水溶液を少量ずつ撹拌とともに加えることによって中和した。有機相を MgSO_4 で乾燥し、真空下で濃縮して、表題化合物を黄色がかったオイルとして得た (24.3 g) ；

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) : δ = 7.96 (d , 1 H) , 7.71 (d , 1 H) , 6.91 (t , 1 H) , 3.89 (s , 3 H) , 2.66 (s , 3 H) 。

【0241】

b . 3 - ヨード - 2 - { [メトキシカルボニルメチル - (トルエン - 4 - スルホニル) - アミノ] - メチル } - 安息香酸メチルエステル

3 - ヨード - 2 - メチル - 安息香酸メチルエステル (75 mmol、20.7 g)、N - ブロモスクシンイミド (76.6 mmol、13.8 g)、ベンゾイルペルオキシド (890 mg) および CCl_4 (300 mL) の混合物を撹拌とともに 15 時間還流した。周囲温度に冷却した後、混合物をろ過し、ろ液を真空下で濃縮して、表題化合物を黄褐色のオイルとして得た。このオイル (26.3 g) を乾燥 DMF (75 mL) に溶解した。 NaI (22.4 g)、 K_2CO_3 (20.5 g) および (トルエン - 4 - スルホニルアミノ) - 酢酸メチルエステル (19 g) を加え、混合物を周囲温度で 24 時間撹拌し、その後、混合物を水 (900 mL) に注いだ。混合物を酢酸エチルで抽出した (250 mL で 2 回)。一緒にした有機相を、メタ重亜硫酸ナトリウム (20 g) を水に溶解した溶液 (300 mL) により洗浄し、次いで、水により洗浄し (300 mL で 2 回)、その後、有機相を MgSO_4 で乾燥し、真空下で濃縮して、表題化合物を暗いガム状物として得た (38.1 g)。この粗生成物を、さらなる精製を行うことなく、次工程で使用した； $\text{MS} - (+) - \text{イオン} : \text{M} + 23 = 539.9$ 。

【0242】

c . 4 - ヒドロキシ - 8 - ヨード - イソキノリン - 3 - カルボン酸メチルエステル

粗 3 - ヨード - 2 - { [メトキシカルボニルメチル - (トルエン - 4 - スルホニル) - アミノ] - メチル } - 安息香酸メチルエステル (37.8 g) をメタノール (220 mL) に溶解した溶液に、 NaOMe のメタノール溶液 (30 wt %) (40 mL) を撹拌とともに加えた。周囲温度で 18 時間撹拌した後、混合物を真空下で濃縮した。残渣に 1 N 塩酸 (200 mL) を加え、混合物を熱酢酸エチルで抽出した (300 mL で 1 回)。その後、有機相を濃 NaHCO_3 水溶液により洗浄し (200 mL で 3 回)、 MgSO_4 で乾燥し、真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチルから再結晶して、表題化合物を黄褐色の固体として得た (10.1 g) ； $\text{MS} - (+) - \text{イオン} : \text{M} + 1 = 329.8$ 。

【0243】

d . 4 - ヒドロキシ - 8 - (4 - メトキシ - フェノキシ) - イソキノリン - 3 - カルボ

10

20

30

40

50

ン酸メチルエステル

4 - ヒドロキシ - 8 - ヨード - イソキノリン - 3 - カルボン酸メチルエステル (7 mmol、2.3 g)、4 - メトキシ - フェノール (35 mmol、4.39 g)、 Cs_2CO_3 (35 mmol、11.42 g)、2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ヘプタン - 3, 5 - ジオン (2.8 mmol、0.59 mL)、 CuCl (7 mmol、0.70 g) および無水DMF (42 mL) の混合物を窒素下において攪拌とともに15分間還流し、その後、混合物を酢酸エチル (700 mL) に注いだ。水 (700 mL) および5 N 塩酸 (5 mL) を加え、混合物を15分間攪拌した。その後、有機相を分離し、水により洗浄し (700 mL で2回)、その後、有機相を MgSO_4 で乾燥し、真空下で濃縮した。残渣を、ヘキサン : EtOAc = 75 : 25 を溶出液として使用するシリカゲルでのフラッシュ

10

【0244】

e. 1 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 8 - (4 - メトキシ - フェノキシ) - イソキノリン - 3 - カルボン酸メチルエステル

4 - ヒドロキシ - 8 - (4 - メトキシ - フェノキシ) - イソキノリン - 3 - カルボン酸メチルエステル (1.17 mmol、381 mg)、N - ブロモスクシンイミド (1.3 mmol、234 mg)、ベンゾイルペルオキシド (0.06 mmol、15 mg) および CCl_4 (8 mL) の混合物を攪拌とともに2.5時間還流した。周囲温度に冷却した後、シリカゲルを加え、混合物を真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲルで満たされたクロマトグラフィーカラムの上部に加えた。 CH_2Cl_2 による溶出により、表題化合物を黄褐色の固体として得た (403 mg) ; MS - (+) - イオン : $M + 1$ 、 $^{79}\text{Br} / ^{81}\text{Br} = 404.3$ および 406.3 。

20

【0245】

f. 1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 8 - (4 - メトキシ - フェノキシ) - イソキノリン - 3 - カルボン酸メチルエステル

表題化合物を、実施例3aと同様にして、1 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 8 - (4 - メトキシ - フェノキシ) - イソキノリン - 3 - カルボン酸メチルエステルおよび CuCN から合成した ; MS - (+) - イオン : $M + 1 = 351.4$ 。

【0246】

g. { [1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 8 - (4 - メトキシ - フェノキシ) - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸

30

表題化合物を、実施例1bと同様にして、1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 8 - (4 - メトキシ - フェノキシ) - イソキノリン - 3 - カルボン酸メチルエステルおよびグリシンから合成した ; MS - (-) - イオン : $M - 1 = 392.4$ 。

【0247】

実施例20

{ [1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 8 - (3 - メトキシ - フェノキシ) - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸

a. 4 - ヒドロキシ - 8 - (3 - メトキシ - フェノキシ) - イソキノリン - 3 - カルボン酸メチルエステル

40

表題化合物を、実施例19dと同様にして、4 - ヒドロキシ - 8 - ヨード - イソキノリン - 3 - カルボン酸メチルエステルおよび3 - メトキシ - フェノールから合成した ; MS - (+) - イオン : $M + 1 = 326.4$ 。

【0248】

b. 1 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 8 - (3 - メトキシ - フェノキシ) - イソキノリン - 3 - カルボン酸メチルエステル

4 - ヒドロキシ - 8 - (3 - メトキシ - フェノキシ) イソキノリン - 3 - カルボン酸メチルエステル (1.75 mmol、569 mg)、N - ブロモスクシンイミド (2 mmol、360 mg)、ベンゾイルペルオキシド (0.09 mmol、22 mg) および CCl_4

50

1₄ (12 mL) の混合物を攪拌とともに4時間還流した。周囲温度に冷却した後、混合物をろ過し、シリカゲルをろ液に加え、混合物を真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲルで満たされたクロマトグラフィーカラムの上部に加えた。CH₂Cl₂による溶出により、黄色がかった固体を得た (435 mg)。この固体 (283 mg)、CuCN (127 mg) および無水DMF (2.8 mL) の混合物を窒素下において攪拌とともに15分間還流した。周囲温度に室温に冷却した後、混合物を酢酸エチル (200 mL) により希釈した。得られた混合物を15分間攪拌し、その後、セライトの詰め物でろ過した。ろ液を0.1N塩酸により洗浄し (300 mL で1回)、次いで、水により洗浄し (300 mL で2回)、MgSO₄で乾燥した。続いて、混合物を真空下で濃縮して、黄褐色の固体を得た (178 mg)。この固体 (175 mg)、酢酸ナトリウム (49 mg)、Pd/C (10 wt % Pd、50 wt % 水 ; 100 mg)、メタノール (10 mL) および酢酸エチル (20 mL) の混合物を水素雰囲気 (周囲圧力) 下で18時間攪拌し、その後、混合物をセライトの詰め物でろ過した。ろ液を真空下で濃縮した。残渣に飽和NaHCO₃水溶液 (20 mL) を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した (40 mL で1回)。有機相をMgSO₄で乾燥し、真空下で濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂ : 酢酸エチル = 98 : 2を溶出液として使用するシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を灰白色の固体として得た (101 mg) ; MS - (-) - イオン : M - 1 = 349.4。

【 0249 】

c. { [1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 8 - (3 - メトキシ - フェノキシ) - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸

表題化合物を、実施例1bと同様にして、1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 8 - (3 - メトキシ - フェノキシ) - イソキノリン - 3 - カルボン酸メチルエステルおよびグリシンから合成した ; MS - (-) - イオン : M - 1 = 392.4。

【 0250 】

実施例21

{ [1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 8 - (2 - メトキシ - フェノキシ) - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸

a. 4 - ヒドロキシ - 8 - (2 - メトキシ - フェノキシ) - イソキノリン - 3 - カルボン酸メチルエステル

表題化合物を、実施例19dと同様にして、4 - ヒドロキシ - 8 - ヨード - イソキノリン - 3 - カルボン酸メチルエステルおよび2 - メトキシ - フェノールから合成した ; MS - (+) - イオン : M + 1 = 326.4。

【 0251 】

b. 1 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 8 - (2 - メトキシ - フェノキシ) - イソキノリン - 3 - カルボン酸メチルエステル

表題化合物を、実施例19eと同様にして、4 - ヒドロキシ - 8 - (2 - メトキシ - フェノキシ) - イソキノリン - 3 - カルボン酸メチルエステルおよびN - ブロモスクシンイミドから合成した ; MS - (+) - イオン : M + 1、⁷⁹Br / ⁸¹Br = 404.3 および 406.3。

【 0252 】

c. 1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 8 - (2 - メトキシ - フェノキシ) - イソキノリン - 3 - カルボン酸メチルエステル

表題化合物を、実施例3aと同様にして、1 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 8 - (2 - メトキシ - フェノキシ) - イソキノリン - 3 - カルボン酸メチルエステルおよびCuCNから合成した ; MS - (+) - イオン : M + 1 = 351.4。

【 0253 】

d. { [1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 8 - (2 - メトキシ - フェノキシ) イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸

表題化合物を、実施例1bと同様にして、1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 8 - (2 - メ

10

20

30

40

50

トキシ - フェノキシ) - イソキノリン - 3 - カルボン酸メチルエステルおよびグリシンから合成した; MS - (-) - イオン: $M - 1 = 392.5$ 。

【0254】

実施例 22

[(7 - ベンジル - 1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸

a. 5 - ベンジル - 3 H - イソベンゾフラン - 1 - オン

5 - ブロモ - 3 H - イソベンゾフラン - 1 - オン (14 mmol、3.04 g)、臭化ベンジル亜鉛溶液 (THF において 0.5 M、28 mmol、56 mL)、 CH_2Cl_2 との [1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - フェロセン] ジクロロパラジウム (II) の 1:1 錯体 (0.07 mmol、57 mg)、および、無水 1, 4 - ジオキサン (70 mL) の混合物を窒素下において攪拌とともに 40 時間還流した。周囲温度に冷却した後、シリカゲルを加え、混合物を真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲルで満たされたクロマトグラフィーカラムの上部に加えた。ヘキサン: 酢酸エチル = 9:1 による溶出により、黄色の固体を得た。酢酸エチル/ヘキサンからの再結晶によるさらなる精製により、表題化合物 (1.37 g) を白色の針状物として得た; 1H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): δ = 7.83 (d, 1H), 7.16 ~ 7.39 (m, 7H), 5.26 (s, 2H), 4.11 (s, 2H)。

【0255】

b. 4 - ベンジル - 2 - {[メトキシカルボニルメチル - (トルエン - 4 - スルホニル) - アミノ] - メチル} - 安息香酸メチルエステル

5 - ベンジル - 3 H - イソベンゾフラン - 1 - オン (6 mmol、1.35 g)、ホウ酸 (0.18 mmol、11 mg)、トリフェニルホスフィンオキシド (0.18 mmol、51 mg) およびチオニルクロリド (7.8 mmol、0.59 mL) の混合物を油浴 (浴温度、130 ~ 140) において攪拌とともに 18 時間還流した。続いて、メタノール (6 mL) を加え、混合物を 15 分間攪拌し、その後、混合物を真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチル (40 mL) に溶解した。溶液を飽和 $NaHCO_3$ 水溶液により洗浄し (20 mL で 2 回)、 $MgSO_4$ で乾燥し、真空下で濃縮して、黄色がかったオイルを得た (1.51 g)。このオイル (906 mg) を無水 DMF (5 mL) に溶解した。 NaI (1.0 g)、 K_2CO_3 (912 mg) および (トルエン - 4 - スルホニルアミノ) - 酢酸メチルエステル (803 mg) を加え、混合物を周囲温度で 15 時間攪拌し、その後、混合物を水 (50 mL) に注いだ。微量のヨウ素を、少量のメタ重亜硫酸ナトリウムを加えることによって除き、その後、混合物を酢酸エチルで抽出した (50 mL で 1 回)。その後、有機相を水により洗浄し (50 mL で 1 回)、 $MgSO_4$ で乾燥し、真空下で濃縮して、粗製の表題化合物を暗いガム状物として得た (1.58 g)。この粗生成物を、さらなる精製を行うことなく、次工程で使用した; MS - (+) - イオン: $M + 1 = 481.8$ 。

【0256】

c. 7 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸メチルエステル

粗 4 - ベンジル - 2 - {[メトキシカルボニルメチル - (トルエン - 4 - スルホニル) - アミノ] - メチル} - 安息香酸メチルエステル (1.54 g) をメタノール (1.75 mL) に溶解した溶液に、 $NaOMe$ のメタノール溶液 (30 wt %) (1.75 mL) を攪拌とともに加えた。周囲温度で 5 時間攪拌した後、混合物を真空下で濃縮し、水 (20 mL) を加えた。混合物の pH を 6 N 塩酸の添加によって 7 ~ 8 に調節し、その後、混合物を酢酸エチルで抽出した (25 mL で 2 回)。その後、一緒にした有機相を $MgSO_4$ で乾燥し、真空下で濃縮した。残渣を、ヘキサン: 酢酸エチル = 7:3 を溶出液として使用するシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を灰白色の固体として得た (451 mg); MS - (+) - イオン: $M + 1 = 294.0$ 。

【0257】

10

20

30

40

50

d. 7 - ベンジル - 1 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸メチルエステル

7 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸メチルエステル (1 mmol、293 mg)、N - ブロモスクシンイミド (1.2 mmol、214 mg) および無水MeCN (10 mL) の混合物を周囲温度で4日間攪拌し、その後、シリカゲルを加え、混合物を真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲルで満たされたクロマトグラフィーカラムの上部に加えた。ヘキサン：酢酸エチル = 75：25 による溶出により、表題化合物を灰白色の固体として得た (48 mg)；MS - (+) - イオン：M + 1、 ^{79}Br / ^{81}Br = 372.4 および 374.4。

【0258】

10

e. 7 - ベンジル - 1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸メチルエステル

表題化合物を、実施例3aと同様にして、7 - ベンジル - 1 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸メチルエステルおよびCuCNから合成した；MS - (-) - イオン：M - 1 = 317.4。

【0259】

f. [(7 - ベンジル - 1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸

表題化合物を、実施例1bと同様にして、7 - ベンジル - 1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸メチルエステルおよびグリシンから合成した；MS - (-) - イオン：M - 1 = 360.5。

20

【0260】

実施例23

{ [1 - シアノ - 5 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸

a. 2 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - 6 - メチル - 安息香酸

表題化合物を、実施例18aと同様にして、2 - クロロ - 6 - メチル - 安息香酸および4 - フルオロフェノールから合成した；MS - (-) - イオン：M - 1 = 245.5。

【0261】

b. 2 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - 6 - メチル - 安息香酸メチルエステル

30

2 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - 6 - メチル - 安息香酸 (21.6 mmol、5.32 g)、硫酸ジメチル (43.2 mmol、4.2 mL)、 K_2CO_3 (43.2 mmol、6 g) およびジエチルケトン (80 mL) の混合物を攪拌とともに18時間還流し、その後、混合物を真空下で濃縮した。残渣に水 (50 mL) を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した (100 mL で1回)。有機相を MgSO_4 で乾燥し、真空下で濃縮して、表題化合物を黄褐色のオイルとして得た (5.5 g)； ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz)： δ = 7.20 (t, 1H), 6.92 ~ 7.04 (m, 5H), 6.66 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)。

【0262】

c. 2 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - 6 - { [メトキシカルボニルメチル - (トルエン - 4 - スルホニル) - アミノ] - メチル } - 安息香酸メチルエステル

40

粗製の表題化合物を、実施例18cと同様にして、2 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - 6 - メチル - 安息香酸メチルエステル、N - ブロモスクシンイミドおよび(トルエン - 4 - スルホニルアミノ) - 酢酸メチルエステルから合成し、さらなる精製を行うことなく、次工程で使用した；MS - (+) - イオン：M + 23 = 524.4。

【0263】

d. 5 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸メチルエステル

表題化合物を、実施例18dと同様にして、粗製の2 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - 6 - { [メトキシカルボニルメチル - (トルエン - 4 - スルホニル) - アミノ] - メチ

50

ル} - 安息香酸メチルエステルから合成した ; MS - (+) - イオン : $M + 1 = 314.4$ 。

【0264】

e . 1 - ブロモ - 5 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸メチルエステル

表題化合物を、実施例 18 e と同様に、5 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸メチルエステルおよび N - ブロモスクシンイミドから合成した ; MS - (+) - イオン : $M + 1$ 、 $^{79}\text{Br} / ^{81}\text{Br} = 392.4$ および 394.3 。

【0265】

f . 1 - シアノ - 5 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸メチルエステル

表題化合物を、実施例 3 a と同様に、1 - ブロモ - 5 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸メチルエステルおよび CuCN から合成した ; MS - (-) - イオン : $M - 1 = 337.4$ 。

【0266】

g . { [1 - シアノ - 5 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸

表題化合物を、実施例 1 b と同様に、1 - シアノ - 5 - (4 - フルオロ - フェノキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸メチルエステルおよびグリシンから合成した ; MS - (-) - イオン : $M - 1 = 380.4$ 。

【0267】

実施例 24

{ [1 - シアノ - 7 - (2 , 6 - ジメチル - フェノキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸

a . 1 - シアノ - 7 - (2 , 6 - ジメチル - フェノキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル

実施例 3 a と同様に、1 - ブロモ - 7 - (2 , 6 - ジメチル - フェノキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル (合成については米国特許出願公開第 2004 / 0254215 号 A1 を参照のこと) および CuCN から合成した ; MS - (-) - イオン : $M - 1 = 389.5$ 。

【0268】

b . { [1 - シアノ - 7 - (2 , 6 - ジメチル - フェノキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸

表題化合物を、実施例 1 b と同様に、1 - シアノ - 7 - (2 , 6 - ジメチル - フェノキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステルおよびグリシンから合成した ; MS - (-) - イオン : $M - 1 = 390.5$ 。

【0269】

実施例 25

{ [1 - シアノ - 6 - (2 - エチル - 6 - メチル - フェノキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸

a . 4 - (2 - エチル - 6 - メチル - フェノキシ) - フタロニトリル

表題化合物を、実施例 17 a と同様に、4 - ニトロ - フタロニトリルおよび 2 - エチル - 6 - メチル - フェノールから得た ; MS - (+) - イオン : $M + 1 = 263.5$ 。

【0270】

b . 4 - (2 - エチル - 6 - メチル - フェノキシ) - フタル酸

表題化合物を、実施例 17 b と同様に、4 - (2 - エチル - 6 - メチル - フェノキシ) - フタロニトリルから得た ; MS - (-) - イオン : $M - 1 = 299.4$ 。

【0271】

c . [5 - (2 - エチル - 6 - メチル - フェノキシ) - 1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジ

10

20

30

40

50

ヒドロ - イソインドール - 2 - イル] - 酢酸

表題化合物を、実施例 17 c と同様にして、4 - (2 - エチル - 6 - メチル - フェノキシ) - フタル酸およびグリシンから得た ; MS - (-) - イオン : $M - 1 = 338.4$ 。

【 0272 】

d . [5 - (2 - エチル - 6 - メチル - フェノキシ) - 1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル] - 酢酸メチルエステル

表題化合物を、実施例 17 d と同様にして、[5 - (2 - エチル - 6 - メチル - フェノキシ) - 1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル] - 酢酸およびメタノールから得た ; MS - (+) - イオン : $M + 1 = 354.4$ 。

【 0273 】

e . 6 - (2 - エチル - 6 - メチル - フェノキシ) - 1 , 4 - ジヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル

[5 - (2 - エチル - 6 - メチル - フェノキシ) - 1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル] - 酢酸メチルエステル (22 mmol、7.77 g) を無水 n - ブタノール (150 mL) に溶解した溶液に、n - ブタノールにおけるナトリウムの 1 N 溶液 (45 mmol、45 mL) を攪拌とともに 95 ° で一度に加えた。攪拌を 95 ° で 3 時間続け、その後、混合物を真空下で濃縮した。残渣に 2 N 塩酸 (60 mmol、30 mL) および EtOAc (150 mL) を加え、混合物を激しく 45 分間攪拌した。続いて、固体成分を吸引ろ過により除き、水により洗浄し、真空下で乾燥して、表題化合物を黄褐色の固体として得た (623 mg) ; MS - (+) - イオン : $M + 1 = 396.5$ 。

【 0274 】

f . 1 - ブロモ - 6 - (2 - エチル - 6 - メチル - フェノキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル

6 - (2 - エチル - 6 - メチル - フェノキシ) - 1 , 4 - ジヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル (2.83 mmol、1.12 g)、 $POBr_3$ (11 mmol、3.19 g)、MeCN (20 mL) の混合物を攪拌とともに穏やかに 1 時間還流し、その後、混合物を真空下で濃縮した。残渣を $CHCl_3$ (50 mL) に溶解した。水 (10 mL)、続いて、少量ずつの $NaHCO_3$ (6 g) を攪拌とともに加えた。混合物を周囲温度で 30 分間攪拌し、その後、混合物をセライトの詰め物でろ過した。ろ液を $MgSO_4$ で乾燥した。濃縮し、残渣を、 CH_2Cl_2 を溶出液として使用するシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を黄褐色のオイルとして得た (450 mg) ; MS - (+) - イオン : $M + 1$ 、 $^{79}Br / ^{81}Br = 458.4$ および 460.6。

【 0275 】

g . 1 - シアノ - 6 - (2 - エチル - 6 - メチル - フェノキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル

表題化合物を、実施例 3 a と同様にして、1 - ブロモ - 6 - (2 - エチル - 6 - メチル - フェノキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステルおよび $CuCN$ から合成した ; MS - (-) - イオン : $M - 1 = 403.5$ 。

【 0276 】

h . { [1 - シアノ - 6 - (2 - エチル - 6 - メチル - フェノキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸

表題化合物を、実施例 1 b と同様にして、1 - シアノ - 6 - (2 - エチル - 6 - メチル - フェノキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステルおよびグリシンから合成した ; MS - (-) - イオン : $M - 1 = 404.4$ 。

【 0277 】

実施例 26

{ [1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (2 , 4 , 6 - トリメチル - フェノキシ) - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸

a. 4 - (2 , 4 , 6 - トリメチル - フェノキシ) フタロニトリル

表題化合物を、実施例 17 a と同様にして、4 - ニトロ - フタロニトリルおよび 2 , 4 , 6 - トリメチルフェノールから得た ; MS - (-) - イオン : $M - 1 = 261.5$ 。

【 0278 】

b. 4 - (2 , 4 , 6 - トリメチル - フェノキシ) - フタル酸

表題化合物を、実施例 17 b と同様にして、4 - (2 , 4 , 6 - トリメチル - フェノキシ) - フタロニトリルから得た ; MS - (-) - イオン : $M - 1 = 299.4$ 。

【 0279 】

c. [1 , 3 - ジオキソ - 5 - (2 , 4 , 6 - トリメチル - フェノキシ) - 1 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル] 酢酸

10

表題化合物を、実施例 17 c と同様にして、4 - (2 , 4 , 6 - トリメチル - フェノキシ) フタル酸およびグリシンから得た ; MS - (-) - イオン : $M - 1 = 338.4$ 。

【 0280 】

d. [1 , 3 - ジオキソ - 5 - (2 , 4 , 6 - トリメチル - フェノキシ) - 1 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル] - 酢酸メチルエステル

表題化合物を、実施例 17 d と同様にして、[1 , 3 - ジオキソ - 5 - (2 , 4 , 6 - トリメチル - フェノキシ) - 1 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル] - 酢酸およびメタノールから得た ; MS - (+) - イオン : $M + 1 = 354.4$ 。

【 0281 】

e. 1 , 4 - ジヒドロキシ - 6 - (2 , 4 , 6 - トリメチル - フェノキシ) - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル

20

表題化合物を、実施例 25 e と同様にして、[1 , 3 - ジオキソ - 5 - (2 , 4 , 6 - トリメチル - フェノキシ) - 1 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル] - 酢酸メチルエステルから得た ; MS - (+) - イオン : $M + 1 = 396.4$ 。

【 0282 】

f. 1 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (2 , 4 , 6 - トリメチル - フェノキシ) - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル

表題化合物を、実施例 25 f と同様にして、1 , 4 - ジヒドロキシ - 6 - (2 , 4 , 6 - トリメチル - フェノキシ) イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステルおよび POBr_3 から得た ; MS - (+) - イオン : $M + 1$ 、 $^{79}\text{Br} / ^{81}\text{Br} = 458.4$ および 460.4 。

30

【 0283 】

g. 1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (2 , 4 , 6 - トリメチル - フェノキシ) - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル

表題化合物を、実施例 3 a と同様にして、1 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (2 , 4 , 6 - トリメチル - フェノキシ) - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステルおよび CuCN から合成した ; MS - (-) - イオン : $M - 1 = 403.4$ 。

【 0284 】

h. { [1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (2 , 4 , 6 - トリメチル - フェノキシ) - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸

40

表題化合物を、実施例 1 b と同様にして、1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (2 , 4 , 6 - トリメチル - フェノキシ) - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステルおよびグリシンから合成した ; MS - (-) - イオン : $M - 1 = 404.4$ 。

【 0285 】

実施例 27

{ [6 - (4 - クロロ - 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ) - 1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸

a. 4 - (4 - クロロ - 2 , 6 - ジメチル - フェノキシ) - フタロニトリル

表題化合物を、実施例 17 a と同様にして、4 - ニトロ - フタロニトリルおよび 4 - クロロ - 2 , 6 - ジメチル - フェノールから得た ; MS - (+) - イオン : $M + 1 = 283$

50

. 4。

【0286】

b. 4 - (4 - クロロ - 2, 6 - ジメチル - フェノキシ) - フタル酸

表題化合物を、実施例 17 b と同様にして、4 - (4 - クロロ - 2, 6 - ジメチル - フェノキシ) - フタルニトリルから得た；MS - (-) - イオン：M - 1 = 319.4。

【0287】

c. [5 - (4 - クロロ - 2, 6 - ジメチル - フェノキシ) - 1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル] - 酢酸

表題化合物を、実施例 17 c と同様にして、4 - (4 - クロロ - 2, 6 - ジメチル - フェノキシ) - フタル酸およびグリシンから得た；MS - (-) - イオン：M - 1 = 358.4。 10

【0288】

d. [5 - (4 - クロロ - 2, 6 - ジメチル - フェノキシ) - 1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル] - 酢酸メチルエステル

表題化合物を、実施例 17 d と同様にして、[5 - (4 - クロロ - 2, 6 - ジメチル - フェノキシ) - 1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル] - 酢酸およびメタノールから得た；MS - (-) - イオン：M - 1 = 372.4。

【0289】

e. 6 - (4 - クロロ - 2, 6 - ジメチル - フェノキシ) - 1, 4 - ジヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル 20

表題化合物を、実施例 25 e と同様にして、[5 - (4 - クロロ - 2, 6 - ジメチル - フェノキシ) - 1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル] - 酢酸メチルエステルから得た；MS - (+) - イオン：M + 1 = 416.4。

【0290】

f. 1 - ブロモ - 6 - (4 - クロロ - 2, 6 - ジメチル - フェノキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル

表題化合物を、実施例 25 f と同様にして、6 - (4 - クロロ - 2, 6 - ジメチル - フェノキシ) - 1, 4 - ジヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステルおよび POBr_3 から得た；MS - (+) - イオン：M + 1、 $^{79}\text{Br} / ^{81}\text{Br} = 478.3$ および 480.3。 30

【0291】

g. 6 - (4 - クロロ - 2, 6 - ジメチル - フェノキシ) - 1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル

表題化合物を、実施例 3 a と同様にして、1 - ブロモ - 6 - (4 - クロロ - 2, 6 - ジメチル - フェノキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステルおよび CuCN から合成した；MS - (-) - イオン：M - 1 = 423.4。

【0292】

h. { [6 - (4 - クロロ - 2, 6 - ジメチル - フェノキシ) - 1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸

表題化合物を、実施例 1 b と同様にして、6 - (4 - クロロ - 2, 6 - ジメチル - フェノキシ) - 1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステルおよびグリシンから合成した；MS - (-) - イオン：M - 1 = 424.3。 40

【0293】

実施例 28

{ [1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 7 - (4 - メトキシ - フェノキシ) - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸

a) 6 - および 7 - (4 - メトキシ - フェノキシ) - 1 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル

POCl_3 (1.2 g、7.8 mmol) を、無水トルエン (40 mL) における 6 - および 7 - (4 - メトキシ - フェノキシ) - 1, 4 - ジヒドロキシ - イソキノリン - 3 - 50

カルボン酸ブチルエステル（米国特許出願公開第2004/0254215号を参照のこと）（3.0 g、7.8 mmol）の混合物に加えた。得られた混合物を130 で15分間マイクロ波照射した（ランプ時間、20分）。反応混合物を濃縮し、飽和NaHCO₃溶液（150 mL）により注意深く反応停止した。室温で10分間撹拌した後、反応混合物をEtOAcで抽出した（200 mLで2回）。一緒にした有機層を水およびブラインにより洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して、表題化合物の混合物を得た（2.4 g）。MS - (+) - イオン：M + 1 = 402.25。

【0294】

b) 7 - (4 - メトキシ - フェノキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル

6 - および 7 - (4 - メトキシ - フェノキシ) - 1 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステルの混合物（10 g、24.9 mmol）をEtOAc（160 mL）に溶解した溶液に、10% Pd/C（50% wet）（3.7 g）を加え、次いで、ギ酸アンモニウム（15.7 g、249 mmol）を加えた。得られた混合物を4時間還流した。冷却後、混合物をEtOAc（100 mL）により希釈し、その後、ろ過した。ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（20% ~ 80% 酢酸エチル/ヘキサンにより溶出する）によって精製して、表題化合物を得た（3.2 g）；MS - (+) - イオン：M + 1 = 368.16。加えて、6 - (4 - メトキシ - フェノキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステルもまた単離された（5.04 g）。MS - (+) - イオン：M + 1 = 368.17。

【0295】

c) 1 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 7 - (4 - メトキシ - フェノキシ) - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル

氷浴により冷却された7 - (4 - メトキシ - フェノキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル（305 mg、0.83 mmol）およびN - ブロモスクシンイミド（162 mg、0.91 mmol）の固体混合物にアセトニトリル（6 mL）を加えた。得られた混合物を0 で1.5時間撹拌し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（10% ~ 40% 酢酸エチル/ヘキサンにより溶出する）によって精製して、表題化合物を得た（217 mg）。¹H NMR（200 MHz, CDCl₃） 11.88 (s, 1H), 8.32 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 4.46 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.85 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

【0296】

d) 1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 7 - (4 - メトキシ - フェノキシ) - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル

1 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 7 - (4 - メトキシ - フェノキシ) - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル（190 mg、0.43 mmol）、シアン化銅（I）（76.3 mg、0.85 mmol）およびN - メチル - ピロリジン（3 mL）の混合物を130 で1時間加熱した。冷却後、反応混合物を酢酸エチルおよび水の間で分配した。有機層をブラインにより洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（2% ~ 25% 酢酸エチル/塩化メチレンにより溶出する）によって精製して、表題化合物を得た（129 mg）。MS - (+) - イオン：M + 1 = 392.80。

【0297】

e) { [1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 7 - (4 - メトキシ - フェノキシ) - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸

ナトリウムメトキシドの溶液（メタノールにおける0.5 M；5.7 mL）における1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 7 - (4 - メトキシ - フェノキシ) - イソキノリン - 3 - カ

10

20

30

40

50

ルボン酸ブチルエステル (110 mg、0.28 mmol) およびグリシン (275 mg、2.82 mmol) の混合物を一晩還流した。反応混合物を濃縮し、水 (50 mL) に溶解した。この溶液を酢酸エチル (10 mL) により洗浄した。水層を、1N HCl によって pH = 3 ~ 4 に酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインにより洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。粗生成物をメタノール (3 mL) とともに粉碎し、固体を集め、乾燥して、表題化合物を得た (72 mg)。MS - (+) - イオン: $M + 1 = 394.32$ 。

【0298】

実施例 29

[(1 - シアノ - 6 - シクロヘキシルオキシ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸

10

a) 1 - シアノ - 6 - シクロヘキシルオキシ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル

1 - ブロモ - 6 - シクロヘキシルオキシ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル (米国特許出願公開第 2004 / 0254215 号を参照のこと; 350 mg、0.83 mmol)、CuCN (149 mg、1.66 mmol) および N - メチル - ピロリジン (2.5 mL) の混合物を 130 °C で 2 時間加熱した。冷却後、反応混合物を撹拌とともに水 (50 mL) に注いだ。沈殿物を集め、水により洗浄した。得られた固体を酢酸エチルおよび 10% NH₄OH 水溶液 (50 mL) の間で分配し、激しく 15 分間撹拌した。混合物を、濃 HCl 水溶液、次いで、1N HCl 溶液によって pH = 4 に酸性化した。有機相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出した。一緒にした有機層をブラインにより洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、表題生成物を得た (234 mg)。MS - (+) - イオン: $M + 1 = 369.43$ 。

20

【0299】

b) [(1 - シアノ - 6 - シクロヘキシルオキシ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸

実施例 28 e と同様にして、1 - シアノ - 6 - シクロヘキシルオキシ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステルおよびグリシンから調製した (94% の収率)。MS - (+) - イオン: $M + 1 = 370.32$ 。

【0300】

30

実施例 30

[(6 - ベンゼンスルホニル - 1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸

a) 6 - ベンゼンスルホニル - 1 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル

6 - ベンゼンスルホニル - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル (100 mg、0.26 mmol; 米国特許出願公開第 2004 / 0254215 号を参照のこと) およびベンゼン (4.5 mL) の混合物にベンゾイルペルオキシド (6.3 mg、0.026 mmol) を加えた。得られた混合物を 15 分間還流し、その後、N - ブロモスクシンイミド (51 mg、0.29 mmol) を加えた。反応混合物を一晩還流した。反応混合物を濃縮し、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (20% ~ 80% 酢酸エチル / ヘキサンにより溶出する) によって精製して、表題化合物を得た (91 mg)。MS - (+) - イオン: $M + 1 = 466.18$ 、 464.14 。

40

【0301】

b) 6 - ベンゼンスルホニル - 1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル

実施例 29 a と同様にして、6 - ベンゼンスルホニル - 1 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステルおよび CuCN から調製した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (2% ~ 20% 酢酸エチル / 塩化メチレン) によって精製して、表題化合物を得た (49% の収率)。MS - (+) - イオン: $M + 1 = 411.3$

50

0。

【0302】

c) [(6 - ベンゼンスルホニル - 1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸

実施例 28 e と同様にして、6 - ベンゼンスルホニル - 1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステルおよびグリシンから調製した (56 % の収率)。MS - (+) - イオン : $M + 1 = 412.26$ 。

【0303】

実施例 31

{ [1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - プロポキシ - フェノキシ) - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸 10

a) 4 - (4 - ベンジルオキシ - フェノキシ) - フタロニトリル

4 - ベンジルオキシフェノール (14.53 g、72.6 mmol)、4 - ニトロフタロニトリル (10.47 g、60.5 mmol)、炭酸カリウム (16.69 g、120.9 mmol) およびアセトン (170 mL) の混合物を一晩還流した。反応混合物を冷却し、固体をろ過により除き、EtOAc により洗浄した。すべての液体を一緒にし、真空下で濃縮した。得られた残渣を 500 mL の分液漏斗において EtOAc および 2 M NaOH 溶液の間で分配した。続いて、有機相を、1 M HCl、飽和 NaCl 溶液により洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮して、粗製の表題化合物を得た (22.1 g)。これを、さらなる精製を行うことなく、次工程で使用した。¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) : (ppm) = 7.7 - 6.6 (m, 12 H) , 5.08 (s, 2 H)。 20

【0304】

b) 4 - (4 - ベンジルオキシ - フェノキシ) - フタル酸

4 - (4 - ベンジルオキシ - フェノキシ) - フタロニトリル (22.1 g)、KOH (50 mL、水における 45 wt %) および MeOH (50 mL) の混合物を 3 日間還流した。その後、水を加え、得られた溶液を、6 M HCl により pH 3 ~ 4 に酸性化した。形成された沈殿物をろ過によって集め、水により洗浄し、続いて、真空下で乾燥して、粗製の表題化合物を固体として得た (23.5 g)。これを、さらなる精製を行うことなく、次工程で使用した。¹H NMR (200 MHz, DMSO - d₆) : (ppm) = 7.7 - 6.6 (m, 12 H) , 5.10 (s, 2 H)。 30

【0305】

c) [5 - (4 - ベンジルオキシ - フェノキシ) - 1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル] - 酢酸エチルエステルおよび [5 - (4 - ヒドロキシ - フェノキシ) - 1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル] - 酢酸エチルエステル

4 - (4 - ベンジルオキシ - フェノキシ) - フタル酸 (23.5 g、60.47 mmol) およびエチルグリシン HCl 塩 (8.44 g、60.47 mmol) の混合物を加熱用マントルにより熔融し、30 分間攪拌した。その後、混合物が熱い間に、ジクロロメタンを加えて、溶液を得た。冷却後、溶液をシリカゲルの詰め物に通した。溶出を、EtOAc およびジクロロメタンの混合物 (1 : 1、v / v) により続けた。一緒にした画分を真空下で濃縮して、褐色のオイルを得た。このオイルをカラムクロマトグラフィーによって精製して、2 つの表題化合物、すなわち、[5 - (4 - ベンジルオキシ - フェノキシ) - 1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル] - 酢酸エチルエステル (9.41 g) および [5 - (4 - ヒドロキシ - フェノキシ) - 1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル] - 酢酸エチルエステル (8.6 g) を得た。[5 - (4 - ベンジルオキシ - フェノキシ) - 1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル] - 酢酸エチルエステル : ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) : (ppm) = 7.9 - 7.2 (m, 12 H) , 5.07 (s, 2 H) , 4.38 (s, 2 H) , 4.21 (q, 2 H, J = 7.2 Hz) , 1.27 (t, 3 H, 40

50

$J = 7.2 \text{ Hz}$);

[5-(4-ヒドロキシ-フェノキシ)-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル]酢酸エチルエステル: ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): (ppm) = 7.9-7.2 (m, 12H), 4.40 (s, 2H), 4.21 (q, 2H, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 1.28 (t, 3H, $J = 7.2 \text{ Hz}$).

【0306】

d) [1,3-ジオキソ-5-(4-プロポキシ-フェノキシ)-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル]-酢酸エチルエステル

[5-(4-ヒドロキシ-フェノキシ)-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル]-酢酸エチルエステル (2.479 g、7.26 mmol)、1-ブロモプロパン (1.32 mL、14.52 mmol)、炭酸カリウム (2.01 g、14.52 mmol) およびアセトン (25 mL) の混合物を一晩還流した。周囲温度に冷却した後、混合物を真空下で濃縮し、残渣を EtOAc および水の間で分配した。有機相を飽和 NaCl により洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮して、表題化合物を得た (2.485 g)。 ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): (ppm) = 7.77 (q, 1H, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 7.3-6.8 (m, 6H), 4.38 (s, 2H), 4.20 (q, 2H, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 3.93 (t, 2H, $J = 6.4 \text{ Hz}$), 1.82 (q, 2H, $J = 6.6 \text{ Hz}$), 1.28 (t, 3H, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 1.06 (t, 3H, $J = 7.5 \text{ Hz}$).

【0307】

e) 4-ヒドロキシ-1-オキソ-6-(4-プロポキシ-フェノキシ)-1,2-ジヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸ブチルエステル

[1,3-ジオキソ-5-(4-プロポキシ-フェノキシ)-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル]-酢酸エチルエステル (2.485 g、6.48 mmol)、ナトリウムブトキシドおよびブタノール (14.3 mmol、27 mL ブタノール) の混合物を 90 ~ 100 °C で 2 時間加熱した。その後、反応混合物を周囲温度に冷却し、2 M HCl により pH 3 ~ 4 に酸性化し、EtOAc で抽出した。その後、有機相を水および飽和 NaCl 溶液により洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を得た (722 mg)。ESI MS (m/z): 412 (M+H)⁺.

【0308】

f) 1-ブロモ-4-ヒドロキシ-6-(4-プロポキシ-フェノキシ)-イソキノリン-3-カルボン酸ブチルエステル

4-ヒドロキシ-1-オキソ-6-(4-プロポキシ-フェノキシ)-1,2-ジヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸ブチルエステル (495 mg、1.20 mmol)、 POBr_3 (379 mg、1.32 mmol) およびトルエンの混合物を 110 °C で 25 分間マイクロ波照射した。続いて、混合物を EtOAc により希釈し、 NaHCO_3 水溶液および飽和 NaCl 溶液により洗浄し、その後、混合物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮して、粗製の表題生成物を得た (509 mg)。これを、さらなる精製を行うことなく、次工程で使用了。 ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): (ppm) = 11.74 (s, 1H), 8.19 (d, 1H, $J = 9.2 \text{ Hz}$), 7.60-7.46 (m, 2H), 7.07-6.92 (m, 4H), 4.46 (t, 2H, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 3.94 (t, 2H, $J = 6.6 \text{ Hz}$), 1.83 (m, 4H), 1.45 (m, 2H), 1.10-0.94 (m, 6H).

【0309】

g) 1-シアノ-4-ヒドロキシ-6-(4-プロポキシ-フェノキシ)-イソキノリン-3-カルボン酸ブチルエステル

1-ブロモ-4-ヒドロキシ-6-(4-プロポキシ-フェノキシ)-イソキノリン-3-カルボン酸ブチルエステル (315 mg、0.664 mmol)、CuCN (66 mg、0.730 mmol) および N-メチルピロリジノン (2 mL) の混合物を 120

10

20

30

40

50

で4時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物をEtOAc(20mL)に注ぎ、飽和硫酸化アンモニウム溶液(約1mL)を加えた。混合物を素早く2分間撹拌した。その後、混合物を濃HClにより酸性化し、水および飽和NaCl溶液により洗浄し、その後、混合物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を得た(206mg)。ESI MS(m/z): 421(M+H⁺)。

【0310】

h) { [1-シアノ-4-ヒドロキシ-6-(4-プロポキシ-フェノキシ)-イソキノリン-3-カルボニル]-アミノ}-酢酸

1-シアノ-4-ヒドロキシ-6-(4-プロポキシ-フェノキシ)-イソキノリン-3-カルボン酸ブチルエステル(200mg、0.422mmol)、グリシン(633mg、8.43mmol)およびNaOMe/MeOH溶液(12.7mL、6.33mmol)の混合物を一晩還流した。その後、混合物を真空下で濃縮し、残渣を水に溶解した。溶液を、2M HClによりpH=3~4に酸性化した。得られた沈殿物をろ過によって集め、水により洗浄し、凍結乾燥して、表題化合物を粉末として得た(209mg); ESI MS(m/z): 422(M+H)⁺。

【0311】

実施例32

{ [7-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルオキシ)-1-シアノ-4-ヒドロキシ-イソキノリン-3-カルボニル]-アミノ}-酢酸

a) 4-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルオキシ)-フタロニトリル

実施例31aと同様にして、ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-オールから調製した。¹H NMR(200 MHz, CDCl₃): (ppm) = 7.8-6.5(m, 8H)。

【0312】

b) 4-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルオキシ)-フタル酸

実施例31bと同様にして、4-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルオキシ)-フタロニトリルから調製した。¹H NMR(200 MHz, DMSO-d₆): (ppm) = 7.95(d, 1H, 8.7Hz), 7.3-6.5(m, 7Hz)。

【0313】

c) [5-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルオキシ)-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル]-酢酸エチルエステル

実施例31cと同様にして、4-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルオキシ)-フタル酸から調製した。¹H NMR(200 MHz, CDCl₃): (ppm) = 7.78(d, 1H, J=7.4Hz), 7.29-7.21(m, 2H), 6.81(d, 1H, J=6.4Hz), 6.60-6.52(m, 2H), 4.39(s, 2H), 4.21(q, 2H, J=6.8Hz), 1.28(t, 3H, J=6.8Hz)。

【0314】

d) 7-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルオキシ)-4-ヒドロキシ-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸ブチルエステルおよび6-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルオキシ)-4-ヒドロキシ-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸ブチルエステル

実施例31eと同様にして、[5-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルオキシ)-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル]-酢酸エチルエステルから調製した。7-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルオキシ)-4-ヒドロキシ-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸ブチルエステル:¹H NMR(200 MHz, CDCl₃): (ppm) = 10.56(br, s, 1H), 8.30(br, s, 1H), 8.2-6.5(m, 6H), 6.01(s, 2H), 4.39(t, 2H), 1.78(m, 2H), 1.50(m, 2H), 0.99(t, 3H, J=7.3Hz); 6-(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルオ

10

20

30

40

50

キシ) - 4 - ヒドロキシ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル: ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): (ppm) = 10.4 (br, s, 1H), 8.4 - 6.5 (m, 7H), 6.02 (s, 2H), 4.40 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 1.85 - 1.40 (m, 4H), 0.99 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz)。

【0315】

e) 7 - (ベンゾ[1, 3]ジオキソール - 5 - イルオキシ) - 1 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル

実施例 31 f と同様にして、7 - (ベンゾ[1, 3]ジオキソール - 5 - イルオキシ) - 4 - ヒドロキシ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステルおよび POCl_3 から調製した。 ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): (ppm) = 11.89 (s, 1H), 8.35 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz), 7.57 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz), 7.50 (m, 1H), 6.83 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 6.65 - 6.56 (m, 2H), 6.03 (s, 2H), 4.47 (t, 2H, $J = 7.1$ Hz), 1.9 - 1.4 (m, 4H), 0.99 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz)。

【0316】

f) 7 - (ベンゾ[1, 3]ジオキソール - 5 - イルオキシ) - 1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル

7 - (ベンゾ[1, 3]ジオキソール - 5 - イルオキシ) - 1 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル (118 mg、0.284 mmol)、シアン化亜鉛 (20 mg、0.17 mmol)、亜鉛 (2.2 mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (13 mg、0.0142 mmol)、 dppf (15.7 mg、0.0284 mmol) およびジメチルアセトアミド (1 mL) の混合物を 120 で 90 分間攪拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を EtOAc により希釈し、水および飽和 NaCl 溶液により洗浄し、その後、反応混合物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を得た (50 mg)。ESI MS (m/z): 407 ($M+H$)⁺。

【0317】

g) { [7 - (ベンゾ[1, 3]ジオキソール - 5 - イルオキシ) - 1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸

実施例 31 h と同様にして、7 - (ベンゾ[1, 3]ジオキソール - 5 - イルオキシ) - 1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステルおよびグリシンから調製した。ESI MS (m/z): 406 ($M-H$)⁻。

【0318】

実施例 33

{ [6 - (ベンゾ[1, 3]ジオキソール - 5 - イルオキシ) - 1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸

a) 6 - (ベンゾ[1, 3]ジオキソール - 5 - イルオキシ) - 1 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル

実施例 31 f と同様にして、6 - (ベンゾ[1, 3]ジオキソール - 5 - イルオキシ) - 4 - ヒドロキシ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステルおよび POBr_3 から調製した。ESI MS (m/z): 460 ($M+H$)⁺。

【0319】

b) 6 - (ベンゾ[1, 3]ジオキソール - 5 - イルオキシ) - 1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル

実施例 31 g と同様にして、6 - (ベンゾ[1, 3]ジオキソール - 5 - イルオキシ) - 1 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステルおよび CuCN から調製した。ESI MS (m/z): 407 ($M+H$)⁺。

【0320】

c) { [6 - (ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルオキシ) - 1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸

実施例 3 1 h と同様にして、6 - (ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルオキシ) - 1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステルおよびグリシンから調製した。ESI MS (m / z) : 408 (M + H) ⁺。

【0321】

実施例 3 4

{ [1 - シアノ - 6 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 5 - イルオキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸

10

a) 4 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 5 - イルオキシ) - フタロニトリル

実施例 3 1 a と同様にして、2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 5 - オールから調製した。¹H NMR (200 MHz , CDCl₃) : (ppm) = 7 . 7 - 6 . 7 (m , 6 H) , 4 . 6 5 (t , 2 H , J = 7 . 8 Hz) , 3 . 2 5 (t , 2 H , J = 7 . 8 Hz) 。

【0322】

b) 4 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 5 - イルオキシ) - フタル酸

実施例 3 1 b と同様にして、4 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 5 - イルオキシ) - フタロニトリルから調製した。¹H NMR (200 MHz , DMSO - d₆) : (ppm) = 14 - 13 (br , 2 H) , 7 . 7 8 - 6 . 7 7 (m , 6 H) , 4 . 5 5 (m , 2 H) , 3 . 1 9 (m , 2 H) 。

20

【0323】

c) [5 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 5 - イルオキシ) - 1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル] - 酢酸エチルエステル

実施例 3 1 c と同様にして、4 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 5 - イルオキシ) - フタル酸から調製した。¹H NMR (200 MHz , CDCl₃) : (ppm) = 7 . 8 - 6 . 8 (m , 6 H) , 4 . 6 3 (m , 2 H) , 4 . 3 8 (s , 2 H) , 4 . 2 0 (m , 2 H) , 3 . 2 4 (t , 2 H , J = 4 . 4 Hz) , 1 . 2 8 (t , 3 H , J = 7 . 1 Hz) 。

【0324】

30

d) 7 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 5 - イルオキシ) - 4 - ヒドロキシ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステルおよび 6 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 5 - イルオキシ) - 4 - ヒドロキシ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル

実施例 3 1 e と同様にして、[5 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 5 - イルオキシ) - 1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル] - 酢酸エチルエステルから調製した。7 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 5 - イルオキシ) - 4 - ヒドロキシ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル : ESI MS (m / z) : 396 (M + H) ⁺ ; 6 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 5 - イルオキシ) - 4 - ヒドロキシ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル : ESI MS (m / z) : 396 (M + H) ⁺ 。

40

【0325】

e) 1 - ブロモ - 6 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 5 - イルオキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル

実施例 3 1 f と同様にして、6 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 5 - イルオキシ) - 4 - ヒドロキシ - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステルおよび POBr₃ から調製した。ESI MS (m / z) : 458 (M + H) ⁺ 。

【0326】

50

f) 1 - シアノ - 6 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 5 - イルオキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル

実施例 3 1 g と同様に、1 - ブロモ - 6 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 5 - イルオキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステルおよび CuCN から調製した。ESI MS (m / z) : 405 (M + H) ⁺。

【 0 3 2 7 】

g) { [1 - シアノ - 6 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 5 - イルオキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸

実施例 3 1 h と同様に、1 - シアノ - 6 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 5 - イルオキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステルおよびグリシンから調製した。ESI MS (m / z) : 404 (M - H) ⁻。

【 0 3 2 8 】

実施例 3 5

[(1 - シアノ - 4 - メトキシ - 8 - フェノキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸メチルエステル

a) 1 - ブロモ - 4 - メトキシ - 8 - フェノキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸メチルエステル

1 - ブロモ - 4 - ヒドロキシ - 8 - フェノキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸メチルエステル (1 . 89 g、5 . 07 mmol)、ヨードメタン (632 μL、10 . 13 mmol)、炭酸セシウム (3 . 3 g、10 . 13 mmol) およびジメチルホルムアミド (15 mL) の混合物を 45 °C で 16 時間攪拌し、その後、混合物を水により反応停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ブラインにより洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮し、残渣を酢酸エチルおよびヘキサンのグラジエントによるシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を黄色の固体として得た (1 . 03 g) : MS : (+) m / z 387 . 64、389 . 75 (M + 1、⁷⁹Br / ⁸¹Br)。

【 0 3 2 9 】

b) 1 - シアノ - 4 - メトキシ - 8 - フェノキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸メチルエステル

1 - ブロモ - 4 - メトキシ - 8 - フェノキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸メチルエステル (1 . 02 g、2 . 63 mmol)、シアン化銅 (I) (470 mg、5 . 25 mmol) および無水ジメチルホルムアミド (8 . 8 mL) の混合物を 10 分間還流し、その後、混合物を室温に冷却し、水および酢酸エチルにより反応停止した。スラリーをろ過した。有機層を水、ブラインにより洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮し、残渣を酢酸エチルおよびヘキサンのグラジエントによるシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を黄色の固体として得た (727 mg) : MS : (+) m / z 334 . 83 (M + 1)。

【 0 3 3 0 】

c) 1 - シアノ - 4 - メトキシ - 8 - フェノキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸

1 - シアノ - 4 - メトキシ - 8 - フェノキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸メチルエステル (727 mg、2 . 18 mmol) およびメタノール / テトラヒドロフラン (12 . 5 mL、1 : 1 . 5) の混合物に 2 N 水酸化ナトリウム (5 . 4 mL、10 . 89 mmol) を室温で加えた。黄色の溶液をその温度で 70 分間攪拌し、その後、溶液を濃縮した。水 (20 mL) を加え、混合物を、1 N HCl (13 mL) により pH = 2 に調節した。その後、混合物をジクロロメタンおよび酢酸エチルで抽出した。一緒にした有機層をブラインにより洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮して、表題化合物を黄色の固体として得た (647 mg) : MS : (+) m / z 320 . 80 (M + 1)。

【 0 3 3 1 】

d) [(1 - シアノ - 4 - メトキシ - 8 - フェノキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル

)-アミノ]-酢酸メチルエステル

1-シアノ-4-メトキシ-8-フェノキシ-イソキノリン-3-カルボン酸(483 mg、1.51 mmol)、トリエチルアミン(466 μ L、3.32 mmol)およびジクロロメタン(12 mL)の混合物にクロロギ酸イソブチル(211 μ L、1.62 mmol)を0 で加えた。混合物を0 で25分間攪拌し、その後、グリシンメチルエステル塩酸塩(208 mg、1.66 mmol)を加えた。混合物を0 で25分間攪拌し、次いで、室温で5.5時間攪拌し、その後、混合物を濃縮した。残渣を酢酸エチルおよび1N HClの間で分配した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム、ブラインにより洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮し、残渣を酢酸エチルおよびヘキサンのグラジエントによるシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を黄色の固体として得た(343 mg)：MS：(+) m/z 391.95 (M+1)。

10

【0332】

実施例36

[(1-シアノ-4-メトキシ-8-フェノキシ-イソキノリン-3-カルボニル)-アミノ]-酢酸

[(1-シアノ-4-メトキシ-8-フェノキシ-イソキノリン-3-カルボニル)-アミノ]-酢酸メチルエステル(21 mg、0.05 mmol)およびメタノール/テトラヒドロフラン(0.9 mL、1:3.5)の混合物に2N水酸化ナトリウム(29.2 μ L、0.06 mmol)を室温で加えた。黄色の溶液をその温度で55分間攪拌し、その後、溶液を、1N HCl(69.1 μ L)によりpH=3に酸性化し、真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチルおよび水の間で分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮して、残渣を、メタノール、ジクロロメタンおよび酢酸(0.1%)のグラジエントによるシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を淡褐色の固体として得た(15 mg)：MS：(+) m/z 378.00 (M+1)。

20

【0333】

実施例37

(S)-2-[(1-シアノ-4-ヒドロキシ-8-フェノキシ-イソキノリン-3-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸

30

0.5Mナトリウムメトキシド/メタノール(12 mL)における1-シアノ-4-ヒドロキシ-8-フェノキシ-イソキノリン-3-カルボン酸メチルエステル(101 mg、0.31 mmol)およびL-アラニン(561 mg、6.29 mmol)の混合物を4日間還流し、その後、混合物を室温に冷却し、真空下で濃縮した。残渣を水(20 mL)に溶解し、メチルt-ブチルエーテルで抽出した(30 mLで2回)。残った水相を、1N HCl(8 mL)によりpH=3に酸性化した。得られた白色の懸濁物を酢酸エチル(30 mL)で抽出し、乾燥し、真空下で濃縮して、表題化合物を白色の固体として得た(117 mg)：

^1H NMR(DMSO- d_6 , 200 MHz)： δ = 13.52(bs, 1H), 10.11(br s, 1H), 8.30(d, 1H), 8.07(m, 1H), 7.67(t, J=8 Hz, 1H), 7.42(m, 2H), 7.17(m, 3H), 4.83(q, 1H), 1.68(d, J=7.4 Hz)；MS：(+) m/z 378.29 (M+1)。

40

【0334】

実施例38

(R)-2-[(1-シアノ-4-ヒドロキシ-8-フェノキシ-イソキノリン-3-カルボニル)-アミノ]-プロピオン酸

0.5Mナトリウムメトキシド/メタノール(11.3 mL)における1-シアノ-4-ヒドロキシ-8-フェノキシ-イソキノリン-3-カルボン酸メチルエステル(95 mg、0.30 mmol)およびD-アラニン(529 mg、5.94 mmol)の混

50

合物を3日間還流し、その後、混合物を室温に冷却し、真空下で濃縮した。残渣を水(25 mL)に溶解し、ジクロロメタンで抽出した(30 mLで3回)。残った水相を、1 N HCl(8 mL)によりpH = 3に酸性化した。白色の懸濁物を酢酸エチル(30 mL)およびジクロロメタン(30 mL)で抽出した。一緒にした有機層をブラインにより洗浄し、MgSO₄で乾燥し、真空下で濃縮して、表題化合物を白色の固体として得た(90 mg): ¹H NMR(DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 13.52(b s, 1H), 9.15(br s, 1H), 8.30(d, 1H), 8.10(m, 1H), 7.67(t, J = 8 Hz, 1H), 7.42(m, 2H), 7.17(m, 3H), 4.83(q, 1H), 1.68(d, J = 7.0 Hz, 3H); MS: (+) m/z 378.29(M + 1)。

10

【0335】

実施例39

{[1-シアノ-4-ヒドロキシ-6-(2-メチル-ベンゾチアゾール-6-イルオキシ)-イソキノリン-3-カルボニル]-アミノ}-酢酸

a) 2-メチル-ベンゾチアゾール-6-オール

6-メトキシ-2-メチル-ベンゾチアゾール(19.71 g, 0.11 mol)、テトラブチルホスホニウムブロミド(3.73 g, 0.01 mol)および48% HBr(120 mL)の混合物を105℃で28時間撹拌し、その後、混合物を室温に冷却し、10 N NaOH(90 mL)および1 N NaOH(45 mL)によりpH = 4に中和した。得られた沈殿物をろ過し、水により洗浄し(100 mLで3回)、真空下で乾燥して、表題化合物を淡褐色の固体として得た(14.81 g): ¹H NMR(CDCl₃, 200 MHz): δ = 7.77(m, 1H), 7.24(m, 1H), 6.94(m, 1H), 5.28(s, 1H), 2.79(s, 3H)。

20

【0336】

b) 5-ニトロ-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-酢酸エチルエステル

4-ニトロフタルイミド(82.54 g, 0.43 mol)、プロモ酢酸エチル(78.92 g, 0.47 mol)および炭酸カリウム(130.6 g, 0.94 mol)ならびにアセトン(1.5 l)の混合物を18時間還流し、その後、混合物を室温に冷却し、ろ過し、真空下で濃縮した。残渣をジクロロメタンおよび水の間で分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮して、表題化合物を黄色の固体として得た(107.39 g): MS: (+) m/z 279.25(M + 1)。

30

【0337】

c) [5-(2-メチル-ベンゾチアゾール-6-イルオキシ)-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル]-酢酸エチルエステル

2-メチル-ベンゾチアゾール-6-オール(2.30 g, 13.92 mmol)、5-ニトロ-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-酢酸エチルエステル(4.26 g, 15.31 mmol)、炭酸カリウム(2.3 g, 16.64 mmol)およびジメチルアセトアミド(30 mL)の混合物を105℃で20時間撹拌し、その後、混合物を室温に冷却し、酢酸エチルおよび水の間で分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮し、残渣を酢酸エチルおよびジクロロメタンのグラジエントによるシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を黄色の固体として得た(2.35 g): MS: (+) m/z 397.19(M + 1)。

40

【0338】

d) 1,4-ジヒドロキシ-6-(2-メチル-ベンゾチアゾール-6-イルオキシ)-イソキノリン-3-カルボン酸ブチルエステルおよび1,4-ジヒドロキシ-7-(2-メチル-ベンゾチアゾール-6-イルオキシ)-イソキノリン-3-カルボン酸ブチルエステル

ナトリウム(1.56 g, 0.07 mol)を無水1-ブタノール(70 mL)に溶解

50

し、80 で1時間撹拌した。得られた溶液を、[5-(2-メチル-ベンゾチアゾール-6-イルオキシ)-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル]酢酸エチルエステル(12.79 g、0.03 mol)を無水1-ブタノール(90 mL)に溶解した溶液に加えた。混合物を105 で2時間撹拌し、その後、混合物を室温に冷却し、5N HCl(13.5 mL)によりpH=5に酸性化した。沈殿物をろ過し、水により洗浄し、真空下で乾燥して、表題化合物の6,7-異性体混合物を黄色の固体として得た(9.9 g): MS: (+) m/z 425.33 (M+1)。

【0339】

e) 1-クロロ-4-ヒドロキシ-6-(2-メチル-ベンゾチアゾール-6-イルオキシ)-イソキノリン-3-カルボン酸ブチルエステル

10

上記で得られた1,4-ジヒドロキシ-6-(2-メチル-ベンゾチアゾール-6-イルオキシ)イソキノリン-3-カルボン酸ブチルエステル/1,4-ジヒドロキシ-7-(2-メチル-ベンゾチアゾール-6-イルオキシ)イソキノリン-3-カルボン酸ブチルエステルの位置異性体混合物(3 g、7.08 mmol)ならびにオキシ塩化リン(791 μ L、8.49 mmol)をジクロロエタン(35 mL)に溶解した溶液をCEMマイクロ波装置において120 で30分間撹拌した。この手順を3回繰り返した。一緒にした反応混合物をろ過し、飽和重炭酸ナトリウム溶液を加え、混合物を1時間撹拌した。有機層をブラインにより洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮し、残渣を酢酸エチルおよびジクロロメタンのグラジエントによるシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、黄色の固体を得た(7.05 g)。これを酢酸エチル(230 mL)から再結晶して、表題化合物を黄色の固体として得た(3.42 g): MS: (+) m/z 443.24 (M+1)。

20

【0340】

f) 1-シアノ-4-ヒドロキシ-6-(2-メチル-ベンゾチアゾール-6-イルオキシ)-イソキノリン-3-カルボン酸ブチルエステル

1-クロロ-4-ヒドロキシ-6-(2-メチル-ベンゾチアゾール-6-イルオキシ)-イソキノリン-3-カルボン酸ブチルエステル(369 mg、0.84 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(38 mg、0.04 mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(46 mg、0.08 mmol)、シアン化亜鉛(59 mg、0.50 mmol)、亜鉛(6 mg、0.10 mmol)およびジメチルアセトアミド(2 mL)の混合物を120 で2時間20分撹拌し、その後、混合物を室温に冷却し、酢酸エチルおよび水の間で分配し、ろ過した。ろ液を水およびブラインにより洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチルおよびジクロロメタンのグラジエントによるシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を白色の固体として得た(245 mg): MS: (+) m/z 434.30 (M+1)。

30

【0341】

g) {[1-シアノ-4-ヒドロキシ-6-(2-メチル-ベンゾチアゾール-6-イルオキシ)-イソキノリン-3-カルボニル]-アミノ}-酢酸

0.5Mナトリウムメトキシド/メタノール(9.9 mL)における1-シアノ-4-ヒドロキシ-6-(2-メチル-ベンゾチアゾール-6-イルオキシ)-イソキノリン-3-カルボン酸ブチルエステル(113 mg、0.26 mmol)およびグリシン(390 mg、5.20 mmol)の混合物を45時間還流し、その後、混合物を室温に冷却し、真空下で濃縮した。残渣を水(35 mL)に溶解し、メチルtert-ブチルエーテルで抽出した(25 mLで2回)。残った水層を、1N HCl(7.4 mL)によりpH=3に酸性化した。白色の沈殿物をろ過し、水により洗浄し、真空下で乾燥して、表題化合物を白色の固体として得た(92 mg): MS: (+) m/z 434.93 (M+1)、(-) m/z 432.87 (M-1)。

40

【0342】

実施例40

50

{ [1 - シアノ - 6 - (2 - ジメチルアミノ - ベンゾオキサゾール - 5 - イルオキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸

a) 2 - アミノ - 4 - メトキシ - フェノール

4 - メトキシ - 2 - ニトロフェノール (30.2 g、0.18 mol)、10% Pd / C、エタノール (200 mL) および酢酸エチル (200 mL) の混合物を周囲圧力および周囲温度で3日間水素化し、その後、混合物をろ過し、真空下で濃縮して、表題化合物を暗褐色の固体として得た (20.78 g) : ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) : δ = 6.64 (m, 1H), 6.32 (m, 1H), 6.21 (m, 1H), 3.71 (s, 3H)。

【 0343 】

b) 5 - メトキシ - ベンゾオキサゾール - 2 - チオール

2 - アミノ - 4 - メトキシ - フェノール (20.7 g、0.15 mol)、O - エチルキサントゲン酸カリウム (26.2 g、0.16 mol) および無水ピリジンの混合物を2時間還流し、その後、混合物を室温に冷却し、氷冷した 1N HCl (600 mL) を加えた。沈殿物をろ過し、水により洗浄し、真空下で乾燥して、表題化合物を淡赤色の固体として得た (22.36 g) : ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) : δ = 7.20 (m, 1H), 6.78 (m, 2H), 3.82 (s, 3H)。

【 0344 】

c) 2 - クロロ - 5 - メトキシ - ベンゾオキサゾール

5 - メトキシ - ベンゾオキサゾール - 2 - チオール (12.14 g、0.07 mol) およびチオニルクロリドの混合物に2滴のDMFを加えた。混合物を68 °Cで40分間撹拌した。ガスの形成が止まっていた。混合物をジクロロメタンにより希釈し、濃縮し、真空下で乾燥して、表題化合物を緑色の固体として得た (14.31 g) : ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) : δ = 7.36 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 3.84 (s, 3H)。

【 0345 】

d) (5 - メトキシ - ベンゾオキサゾール - 2 - イル) - ジメチル - アミン

2 - クロロ - 5 - メトキシ - ベンゾオキサゾール (1.52 g、8.31 mmol) およびジメチルアミンの40%水溶液 (15 mL) の混合物を2時間還流し、その後、混合物を室温に冷却し、酢酸エチルおよび水の間で分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮して、表題化合物を黒色のオイルとして得た (1.14 g) : MS : (+) m/z 397.19 (M + 1)。

【 0346 】

e) 2 - ジメチルアミノ - ベンゾオキサゾール - 5 - オール

(5 - メトキシ - ベンゾオキサゾール - 2 - イル) - ジメチル - アミン (6.41 g、0.03 mol)、テトラブチルホスホニウムブロミド (1.13 g、3.34 mmol) および48% HBr (40 mL) の混合物を105 °Cで25時間撹拌し、その後、混合物を室温に冷却し、10N NaOH (30 mL) によりpH = 8に中和した。得られた沈殿物をろ過し、水により洗浄し、真空下で乾燥して、表題化合物を淡褐色の固体として得た (4.94 g) : ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) : δ = 7.05 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.48 (m, 1H), 3.19 (s, 6H)。

【 0347 】

f) [5 - (2 - ジメチルアミノ - ベンゾオキサゾール - 5 - イルオキシ) - 1,3 - ジオキソ - 1,3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル] - 酢酸エチルエステル

2 - ジメチルアミノ - ベンゾオキサゾール - 5 - オール (4.82 g、0.03 mmol)、5 - ニトロ - 1,3 - ジオキソ - 1,3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - 酢酸エチルエステル (8.66 g、0.03 mmol)、炭酸カリウム (4.49 g、0.03 mmol) およびジメチルアセトアミド (30 mL) の混合物を105 °Cで22時間撹拌し、その後、混合物を室温に冷却し、クロロホルムおよび水の間で分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮し、酢酸エチルおよびジクロロメタン

10

20

30

40

50

のグラジエントによるシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物をオレンジ色の固体として得た (4.24 g) : MS : (+) m/z 410.2 (M+1)。

【0348】

g) 6 - (2 - ジメチルアミノ - ベンゾオキサゾール - 5 - イルオキシ) - 1, 4 - ジヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステルおよび 7 - (2 - ジメチルアミノ - ベンゾオキサゾール - 5 - イルオキシ) - 1, 4 - ジヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル

ナトリウム (475 mg、20.65 mmol) を無水 1 - ブタノール (24 mL) に 85 で溶解した。この得られた新たに調製された溶液を、[5 - (2 - ジメチルアミノ - ベンゾオキサゾール - 5 - イルオキシ) - 1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル] - 酢酸エチルエステル (4.23 g、0.01 mol) を無水 1 - ブタノール (30 mL) に溶解した溶液に加えた。混合物を 105 で 1 時間 45 分攪拌し、その後、混合物を室温に冷却し、2 N HCl (10 mL) により pH = 5 に酸性化した。沈殿物をろ過し、水により洗浄し、真空下で乾燥して、表題化合物の位置異性体混合物を黄色の固体として得た (1.2 g) : MS : (+) m/z 438.2 (M+1)。ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮し、残渣を酢酸エチルおよびジクロロメタンのグラジエントによるシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。純粋な 7 - 位置異性体に対応する分画物を集め、濃縮して、黄色の固体を得た (452 mg) : MS : (+) m/z 438.2 (M+1)。

【0349】

h) 1 - クロロ - 6 - (2 - ジメチルアミノ - ベンゾオキサゾール - 5 - イルオキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル

上記で記載されるように得られた 6 - (2 - ジメチルアミノ - ベンゾオキサゾール - 5 - イルオキシ) - 1, 4 - ジヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステルおよび 7 - (2 - ジメチルアミノ - ベンゾオキサゾール - 5 - イルオキシ) - 1, 4 - ジヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステルの位置異性体混合物 (1.05 g、2.41 mmol) ならびにオキシ塩化リン (286 μ L、3.13 mmol) をジクロロエタン (18 mL) に溶解した溶液を CEM マイクロ波装置において 120 で 30 分間攪拌した。混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液とともに 20 分間攪拌した。有機層をブラインにより洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。酢酸エチルおよびジクロロメタンのグラジエントを用いたシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により、固体を得た (463 mg)。酢酸エチル (190 mL) からの再結晶により、表題化合物を黄色の固体として得た (219 mg)。MS : (+) m/z 456.31 (M+1)。

【0350】

i) 1 - シアノ - 6 - (2 - ジメチルアミノ - ベンゾオキサゾール - 5 - イルオキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル

1 - クロロ - 6 - (2 - ジメチルアミノ - ベンゾオキサゾール - 5 - イルオキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル (115 mg、0.25 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (12 mg、0.01 mmol)、1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (14 mg、0.02 mmol)、シアン化亜鉛 (18 mg、0.15 mmol)、亜鉛 (2 mg、0.03 mmol) およびジメチルアセトアミド (0.6 mL) の混合物を 120 で 2 時間攪拌し、その後、混合物を室温に冷却し、酢酸エチルおよび水の間で分配し、ろ過した。ろ液を水およびブラインにより洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチルおよびジクロロメタンのグラジエントによるシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を白色の固体として得た (53 mg) : MS : (+) m/z 447.00 (M+1); (-) m/z 445.20 (M-

1)。

【0351】

j) { [1 - シアノ - 6 - (2 - ジメチルアミノ - ベンゾオキサゾール - 5 - イルオキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸

1 - シアノ - 6 - (2 - ジメチルアミノ - ベンゾオキサゾール - 5 - イルオキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル (55 mg、0.12 mmol)、グリシン (186 mg、2.47 mmol) および 0.5 M ナトリウムメトキシド/メタノール (4.7 mL) の混合物を 25 時間還流し、その後、混合物を室温に冷却し、真空下で濃縮した。残渣を水 (35 mL) に溶解し、ジクロロメタンで抽出した (25 mL で 2 回)。残った水層を、1 N HCl (3.5 mL) により pH = 3 に酸性化した。白色の沈殿物をろ過し、水により洗浄し、真空下で乾燥して、表題化合物を白色の固体として得た (44 mg) : MS : (+) m/z 448.27 (M + 1)。

10

【0352】

実施例 41

{ [1 - シアノ - 7 - (2 - ジメチルアミノ - ベンゾオキサゾール - 5 - イルオキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸

a) 1 - クロロ - 7 - (2 - ジメチルアミノ - ベンゾオキサゾール - 5 - イルオキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル

7 - (2 - ジメチルアミノ - ベンゾオキサゾール - 5 - イルオキシ) - 1, 4 - ジヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル (364 mg、0.83 mmol)、オキシ塩化リン (92 μL、1.00 mmol) およびジクロロエタン (4.5 mL) の混合物を CEM マイクロ波装置において 120 ° で 30 分間撹拌した。その後、混合物を飽和重炭酸ナトリウムとともに周囲温度で 15 分間撹拌した。有機層をブラインにより洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮し、残渣を酢酸エチルおよびジクロロメタンのグラジエントによるシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を白色の固体を得た (220 mg) : MS : (+) m/z 456.32 (M + 1)。

20

【0353】

b) 1 - シアノ - 7 - (2 - ジメチルアミノ - ベンゾオキサゾール - 5 - イルオキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル

1 - クロロ - 7 - (2 - ジメチルアミノ - ベンゾオキサゾール - 5 - イルオキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル (92 mg、0.20 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジバラジウム (0) (9 mg、0.01 mmol)、1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (11 mg、0.02 mmol)、シアン化亜鉛 (14 mg、0.12 mmol)、亜鉛 (2 mg、0.02 mmol) およびジメチルアセトアミド (0.5 mL) の混合物を 120 ° で 2 時間撹拌し、その後、混合物を室温に冷却し、酢酸エチルおよび水の間で分配し、ろ過した。ろ液を水およびブラインにより洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチルおよびジクロロメタンのグラジエントによるシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を白色の固体として得た (32 mg) : MS : (+) m/z 447.00 (M + 1) ; (-) m/z 445.20 (M - 1)。

30

40

【0354】

c) { [1 - シアノ - 7 - (2 - ジメチルアミノ - ベンゾオキサゾール - 5 - イルオキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸

1 - シアノ - 7 - (2 - ジメチルアミノ - ベンゾオキサゾール - 5 - イルオキシ) - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル (37 mg、0.08 mmol)、グリシン (126 mg、1.68 mmol) および 0.5 M ナトリウムメトキシド/メタノール (3.2 mL) の混合物を 25 時間還流し、その後、混合物を室温に冷却し、真空下で濃縮した。残渣を水 (20 mL) に溶解し、ジクロロメタンで抽出した (2

50

5 mLで2回)。残った水層を、1 N HCl (2.4 mL)によりpH = 3に酸性化した。白色の沈殿物をろ過し、水により洗浄し、真空下で乾燥して、表題化合物を白色の固体として得た(24 mg) : MS : (+) m/z 448.27 (M + 1)。

【0355】

実施例42

{ [1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - ベンゾチアゾール - 6 - イルオキシ) - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸

a) 2 - クロロ - 6 - メトキシ - ベンゾチアゾール

亜硝酸イソアミル (17.55 g、0.15 mol)、塩化銅 (II) (16.1 g、0.12 mol) および無水アセトニトリル (400 mL) の混合物に、2 - アミノ - 6 - メトキシベンゾチアゾール (18 g、0.10 mol) を室温で40分かけて加えた。混合物を65 で3時間攪拌し、4 N HCl (400 mL) により反応停止し、ジエチルエーテルで抽出した (300 mLで2回)。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮し、残渣を酢酸エチルおよびヘキサンのグラジエントによるシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を黄色の固体として得た (9.97 g) : ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) : = 7.80 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 3.86 (s, 3H)。

【0356】

b) 6 - メトキシ - 2 - モルホリン - 4 - イル - ベンゾチアゾール

エタノール (75 mL) における2 - クロロ - 6 - メトキシ - ベンゾチアゾール (9.96 g、0.05 mol)、モルホリン (10.86 mL、0.12 mol) およびトリエチルアミン (13.9 mL、0.10 mol) の混合物を21時間還流し、その後、混合物を室温に冷却し、真空下で濃縮した。残渣をジクロロメタンおよび水の間で分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮して、表題化合物を明黄色の固体として得た (12.23 g) : MS : (+) m/z 251 (M + 1)。

【0357】

c) 2 - モルホリン - 4 - イル - ベンゾチアゾール - 6 - オール

6 - メトキシ - 2 - モルホリン - 4 - イル - ベンゾチアゾール (12.20 g、48.7 mmol)、テトラブチルホスホニウムブロミド (1.65 g、4.87 mmol) および48% HBr (80 mL) の混合物を100 で20時間攪拌し、その後、混合物を室温に冷却し、10 N NaOH (60 mL) によりpH = 5 ~ 6に中和した。混合物をジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮して、表題化合物を白色の固体として得た (10.69 g) : ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) : = 7.28 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 3.70 (m, 4H), 3.43 (m, 4H)。

【0358】

d) [5 - (2 - モルホリン - 4 - イル - ベンゾチアゾール - 6 - イルオキシ) - 1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル] - 酢酸エチルエステル

2 - モルホリン - 4 - イル - ベンゾチアゾール - 6 - オール (238 mg、1.01 mmol)、5 - ニトロ - 1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) 酢酸エチルエステル (294 mg、1.06 mmol)、炭酸カリウム (167 mg、1.21 mmol) およびジメチルアセトアミド (6 mL) の混合物を105 で22時間攪拌し、その後、混合物を室温に冷却し、クロロホルムおよび水の間で分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮し、残渣を酢酸エチルおよびジクロロメタンのグラジエントによるシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を黄色の固体として得た (259 mg) : MS : (+) m/z 468.21 (M + 1)。

【0359】

e) 1, 4 - ジヒドロキシ - 6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - ベンゾチアゾール - 6 - イルオキシ) - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステルおよび1, 4 - ジヒドロ

キシ - 7 - (2 - モルホリン - 4 - イル - ベンゾチアゾール - 6 - イルオキシ) - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル

ナトリウム (703 mg、30.6 mmol) を無水 1 - ブタノール (35 mL) に 85 で溶解した。この得られた新たに調製された溶液を、[5 - (2 - モルホリン - 4 - イル - ベンゾチアゾール - 6 - イルオキシ) - 1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル] - 酢酸エチルエステル (7.14 g、15.3 mmol) を無水 1 - ブタノール (55 mL) に溶解した溶液に加えた。混合物を 110 で 90 分間攪拌し、その後、混合物を室温に冷却し、4 N HCl (8 mL) により pH = 5 に酸性化した。得られた沈殿物をろ過し、水により洗浄し、真空下で乾燥して、表題化合物の位置異性体混合物を黄色の固体として得た (6.13 g) : MS : (+) m / z 496.19 (M + 1)。

10

【 0360 】

f) 1 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - ベンゾチアゾール - 6 - イルオキシ) - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル

上記で記載されるように合成された 1, 4 - ジヒドロキシ - 6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - ベンゾチアゾール - 6 - イルオキシ) イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステルおよび 1, 4 - ジヒドロキシ - 7 - (2 - モルホリン - 4 - イル - ベンゾチアゾール - 6 - イルオキシ) イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステルの位置異性体混合物 (1.51 g、3.04 mmol) ならびにオキシ塩化リン (417 μ L、4.56 mmol) をジクロロエタン (23 mL) に溶解した溶液を CEM マイクロ波装置において 120 で 30 分間攪拌した。その後、混合物を周囲温度で飽和重炭酸ナトリウム溶液とともに 1 時間攪拌した。有機層をブラインにより洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮し、残渣を酢酸エチルおよびジクロロメタンのグラジエントによるシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、固体を得た (1.05 g)。この固体を酢酸エチルから再結晶して、表題化合物を白色の固体として得た (484 mg)。MS : (+) m / z 514.17 (M + 1)。

20

【 0361 】

g) 1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - ベンゾチアゾール - 6 - イルオキシ) - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル

1 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - ベンゾチアゾール - 6 - イルオキシ) - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル (200 mg、0.39 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) - ジパラジウム (0) (18 mg、0.02 mmol)、1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (22 mg、0.04 mmol)、シアン化亜鉛 (27 mg、0.23 mmol)、亜鉛 (3 mg、0.05 mmol) およびジメチルアセトアミド (0.93 mL) の混合物を 120 で 2 時間攪拌し、その後、混合物を室温に冷却し、酢酸エチルおよび水の間で分配し、ろ過した。ろ液を水およびブラインにより洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチルおよびジクロロメタンのグラジエントによるシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を白色の固体として得た (137 mg) : MS : (+) m / z 505.31 (M + 1) ; (-) m / z 503.31 (M - 1)。

30

40

【 0362 】

h) { [1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - ベンゾチアゾール - 6 - イルオキシ) - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸

1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - ベンゾチアゾール - 6 - イルオキシ) - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル (137 mg、0.27 mmol)、グリシン (408 mg、5.43 mmol) および 0.5 M ナトリウムメトキシド/メタノール (10.3 mL) の混合物を 26 時間還流し、その後、混合物を室温に冷却し、真空下で濃縮した。残渣を水 (40 mL) に溶解し、ジクロロメタンで抽出した (35 mL で 2 回)。残った水層を、1 N HCl (7.5 mL) により pH = 3 に

50

酸性化した。白色の沈殿物をろ過し、水により洗浄し、真空下で乾燥して、表題化合物を白色の固体として得た (119 mg) : MS : (+) m / z 506 . 26 (M + 1) ; (-) m / z 504 . 24 (M - 1) 。

【 0 3 6 3 】

実施例 4 3

{ [1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (2 - メチル - ベンゾオキサゾール - 6 - イルオキシ) - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸

a) 1 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - フェニル) - エタノンオキシム

2 , 4 - ジヒドロキシアセトフェノン (25 g、0 . 16 mol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (14 . 8 g、0 . 21 mol)、酢酸ナトリウム (20 g、0 . 24 mol) および水 / ジオキサン (300 mL、1 : 1) の混合物を室温で3日間攪拌し、その後、混合物をクロロホルムおよび水の間で分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮し、残渣を酢酸エチルおよびジクロロメタンのグラジエントによるシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を白色の固体として得た (11 . 67 g) :

¹ H NMR (C D ₃ O D , 200 MHz) : = 7 . 26 (m , 1 H) , 6 . 28 (m , 2 H) , 4 . 88 (s , 2 H) , 3 . 29 (m , 1 H) , 2 . 24 (s , 3 H) 。

【 0 3 6 4 】

b) 2 - メチル - ベンゾオキサゾール - 6 - オール

水浴 (20 ~ 25) によって冷却された 1 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - フェニル) - エタノンオキシム (4 . 2 g、25 mmol) およびアセトニトリル / ジメチルアセトアミド (20 mL、3 : 1) の混合物に、塩化リン (2 . 4 mL、26 . 2 mmol) を15分間かけて滴下して加えた。混合物をさらに30分間攪拌し、その後、混合物を、酢酸ナトリウム (6 g) を含有する氷水に注いだ。混合物を10分間攪拌し、ろ過し、フィルター上のケーキを水により洗浄し、真空下で乾燥して、表題化合物を黄色の固体として得た (3 . 15 g) : ¹ H NMR (C D C l ₃ , 200 MHz) : = 7 . 45 (m , 1 H) , 6 . 96 (m , 1 H) , 6 . 80 (m , 1 H) , 2 . 60 (s , 3 H) 。

【 0 3 6 5 】

c) [5 - (2 - メチル - ベンゾオキサゾール - 6 - イルオキシ) - 1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル] - 酢酸エチルエステル

2 - メチル - ベンゾオキサゾール - 6 - オール (8 . 41 g、56 mmol)、5 - ニトロ - 1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - 酢酸エチルエステル (17 . 23 g、62 mmol)、炭酸カリウム (9 . 36 g、67 . 7 mmol) およびジメチルアセトアミド (120 mL) の混合物を105 で20時間攪拌し、その後、混合物を室温に冷却し、クロロホルムおよび水の間で分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮し、残渣を酢酸エチルおよびジクロロメタンのグラジエントによるシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を黄色の固体として得た (9 . 18 g) : MS : (+) m / z 381 . 27 (M + 1) 。

【 0 3 6 6 】

d) 1 , 4 - ジヒドロキシ - 6 - (2 - メチル - ベンゾオキサゾール - 6 - イルオキシ) - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステルおよび 1 , 4 - ジヒドロキシ - 7 - (2 - メチル - ベンゾオキサゾール - 6 - イルオキシ) - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル

ナトリウム (1 . 11 g、48 . 2 mmol) を無水 1 - ブタノール (60 mL) に90 で溶解した。この得られた新たに調製された溶液を、[5 - (2 - メチル - ベンゾオキサゾール - 6 - イルオキシ) - 1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル] - 酢酸エチルエステル (9 . 16 g、24 . 1 mmol) を無水 1 - ブタノール (70 mL) に溶解した溶液に加えた。混合物を110 で2時間攪拌し、その後、混合物を室温に冷却し、2 N H C l (24 mL) により pH = 4 に酸性化した。沈殿物

をろ過し、水により洗浄し、真空下で乾燥して、表題化合物の 6, 7 - 異性体混合物を黄色の固体として得た (6.63 g) : MS : (+) m/z 409.34 (M + 1)。

【0367】

e) 1 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (2 - メチル - ベンゾオキサゾール - 6 - イルオキシ) - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル

上記で記載されるように合成された 1, 4 - ジヒドロキシ - 6 - (2 - メチル - ベンゾオキサゾール - 6 - イルオキシ) - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステルおよび 1, 4 - ジヒドロキシ - 7 - (2 - メチル - ベンゾオキサゾール - 6 - イルオキシ) - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステルの位置異性体混合物 (2.5 g、6.12 mmol) ならびにオキシ塩化リン (685 μ L、7.35 mmol) をジクロロエタン (30 mL) に溶解した溶液を CEM マイクロ波装置において 120 で 30 分間撹拌した。混合物を周囲温度で飽和重炭酸ナトリウム溶液とともに 30 分間撹拌した。有機層をブラインにより洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮し、残渣を酢酸エチルおよびジクロロメタンのグラジエントによるシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、固体を得た (1.72 g)。この固体を酢酸エチル (130 mL) から再結晶して、表題化合物を白色の固体として得た (844 mg)。MS : (+) m/z 427.16 (M + 1)。

【0368】

f) 1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (2 - メチル - ベンゾオキサゾール - 6 - イルオキシ) - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル

1 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (2 - メチル - ベンゾオキサゾール - 6 - イルオキシ) - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル (199 mg、0.47 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (21 mg、0.02 mmol)、1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (26 mg、0.04 mmol)、シアン化亜鉛 (33 mg、0.28 mmol)、亜鉛 (4 mg、0.06 mmol) およびジメチルアセトアミド (1.1 mL) の混合物を 120 で 2 時間撹拌し、その後、混合物を室温に冷却し、酢酸エチルおよび水の間で分配し、ろ過した。ろ液を水およびブラインにより洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチルおよびジクロロメタンのグラジエントによるシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を白色の固体として得た (80 mg) : MS : (+) m/z 418.38 (M + 1)。

【0369】

g) { [1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (2 - メチル - ベンゾオキサゾール - 6 - イルオキシ) - イソキノリン - 3 - カルボニル] - アミノ } - 酢酸

1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 6 - (2 - メチル - ベンゾオキサゾール - 6 - イルオキシ) - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル (81 mg、0.19 mmol)、グリシン (292 mg、3.89 mmol) および 0.5 M ナトリウムメトキシド / メタノール (7.4 mL) の混合物を 26 時間還流し、その後、混合物を室温に冷却し、真空下で濃縮した。残渣を水 (25 mL) に溶解し、ジクロロメタンで抽出した (35 mL で 2 回)。残った水層を、1 N HCl (5.5 mL) により pH = 3 に酸性化した。沈殿物をろ過し、水により洗浄し、真空下で乾燥して、表題化合物を褐色の固体として得た (72 mg) : MS : (+) m/z 419.30 (M + 1) ; (-) m/z 417.28 (M - 1)。

【0370】

実施例 44

[(6 - クロロ - 1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸

a) 6 - クロロ - 1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル

1 - ブロモ - 6 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエス

テル (509 mg、1.43 mmol ; これは米国特許出願公開第 2004 / 025421 5 号 A 1 に従って調製される)、シアン化銅 (I) (255 mg、2.85 mmol) および無水ジメチルホルムアミド (6 mL) の混合物を 25 分間還流し、その後、混合物を室温に冷却し、水により反応停止した。クロロホルム / 2 - プロパノール (75 mL、3 : 1) を加え、混合物を 10 分間攪拌し、その後、混合物をろ過した。有機層を水、ブラインにより洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮し、残渣を酢酸エチルおよびジクロロメタンのグラジエントによるシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を黄色の固体として得た (280 mg) : MS : (-) m / z 303.20 (M - 1)。

【 0371 】

10

b) [(6 - クロロ - 1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸

0.5 M ナトリウムメトキシド / メタノール (32.6 mL) における 6 - クロロ - 1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸ブチルエステル (99 mg、0.33 mmol) およびグリシン (1.84 g、24.49 mmol) を 21 時間還流し、その後、混合物を室温に冷却し、真空下で濃縮した。残渣を水 (40 mL) に溶解し、溶液をジクロロメタンにより洗浄した (50 mL で 3 回)。残った水層を、1 N HCl により pH = 3 に酸性化した。懸濁物を酢酸エチル (50 mL) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮して、表題化合物を白色の固体として得た (84 mg) : MS : (+) m / z 306.27 (M + 1) ; (-) m / z 304.26 (M - 1)。

20

【 0372 】

実施例 45

[(7 - ブトキシ - 1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸

[(7 - ブトキシ - 1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸を、135 mg (0.383 mmol) の [(7 - ブトキシ - 1 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸 (これは米国特許第 6093730 号に従って調製される)、18 mg (0.02 mmol) のトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)、22.2 mg (0.04 mmol) の 1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン、3 mg (0.04 mmol) の亜鉛末および 27 mg (0.23 mmol) のシアン化亜鉛を 0.80 mL の N, N - ジメチルアセトアミドに加えることによって調製した。得られた混合物を窒素雰囲気下において 115 で 3 時間加熱し、その後、室温に冷却した。混合物を酢酸エチルにより希釈し、重炭酸ナトリウム水溶液で 3 回抽出した。水性抽出液を濃 HCl により酸性化し、得られた白色の沈殿物を集めた : 28 mg の表題化合物 ; MS (ESI -) : m / z 342.0 (M - 1)。

30

【 0373 】

実施例 46

[(1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 6, 7 - ジフェノキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸

40

[(1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - 6, 7 - ジフェノキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸を、76 mg (0.164 mmol) の [(1 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6, 7 - ジフェノキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸 (これは米国特許出願公開第 2006 / 0217416 号に従って調製される)、7.3 mg (0.008 mmol) のトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)、9.0 mg (0.016 mmol) の 1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン、1.3 mg (0.020 mmol) の亜鉛末および 12 mg (0.10 mmol) のシアン化亜鉛を 0.35 mL の N, N - ジメチルアセトアミドに加えることによって調製した。得られた混合物を窒素雰囲気下において 115 で 3 時間加熱し、その後、室温に冷

50

却した。混合物を酢酸エチルにより希釈し、重炭酸ナトリウム水溶液で3回、1 N NaOH溶液で2回抽出した。塩基性の水性抽出液を濃HClにより酸性化し、酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、29 mgの表題化合物を白色の固体として得た；MS (ESI-) : m/z 454.0 (M-1)。

【0374】

実施例47

[(1-シアノ-4-ヒドロキシ-7-メトキシ-イソキノリン-3-カルボニル)-アミノ]-酢酸

[(1-シアノ-4-ヒドロキシ-7-メトキシ-イソキノリン-3-カルボニル)-アミノ]-酢酸を、159 mg (0.511 mmol)の[(1-クロロ-4-ヒドロキシ-7-メトキシ-イソキノリン-3-カルボニル)-アミノ]-酢酸(これは米国特許第6093730号に従って調製される)、24 mg (0.025 mmol)のトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、28 mg (0.051 mmol)の1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、4 mg (0.06 mmol)の亜鉛末および36 mg (0.306 mmol)のシアン化亜鉛を1.0 mLのN,N-ジメチルアセトアミドに加えることによって調製した。得られた混合物を窒素雰囲気下において115℃で3時間加熱し、その後、室温に冷却した。混合物を酢酸エチルおよび半飽和の重炭酸ナトリウム水溶液により希釈し、セライトの詰め物でろ過した。2相混合物を分離し、塩基性の水性抽出液を濃HClにより酸性化し、酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、107 mgの表題化合物を白色の固体として得た；MS (ESI+) : m/z 302.3 (M+1)。

【0375】

実施例48

[(1-シアノ-4-ヒドロキシ-7-イソプロポキシ-イソキノリン-3-カルボニル)-アミノ]-酢酸

[(1-シアノ-4-ヒドロキシ-7-イソプロポキシ-イソキノリン-3-カルボニル)-アミノ]-酢酸を、実施例47aと同様な条件のもと、[(1-クロロ-4-ヒドロキシ-7-イソプロポキシ-イソキノリン-3-カルボニル)-アミノ]-酢酸(これは米国特許第6093730号に従って調製される)から調製した；MS (ESI+) : m/z 330.3 (M+1)。

【0376】

実施例49

[(1-シアノ-4-ヒドロキシ-6-イソプロポキシ-イソキノリン-3-カルボニル)-アミノ]-酢酸

[(1-シアノ-4-ヒドロキシ-6-イソプロポキシ-イソキノリン-3-カルボニル)-アミノ]-酢酸を、実施例47aと同様な条件のもと、[(1-クロロ-4-ヒドロキシ-6-イソプロポキシ-イソキノリン-3-カルボニル)-アミノ]-酢酸(これは米国特許出願公開第2006/217416号に従って調製される)から調製した；MS (ESI+) : m/z 330.3 (M+1)。

【0377】

実施例50

[(1-シアノ-4-ヒドロキシ-5-フェニル-イソキノリン-3-カルボニル)-アミノ]-酢酸

[(1-シアノ-4-ヒドロキシ-5-フェニル-イソキノリン-3-カルボニル)-アミノ]-酢酸を、実施例47aと同様な条件のもと、[(1-クロロ-4-ヒドロキシ-5-フェニル-イソキノリン-3-カルボニル)-アミノ]-酢酸(これは米国特許出願公開第2006/217416号に従って調製される)から調製した；MS (ESI+) : m/z 348.3 (M+1)。

【0378】

実施例51

〔(1-シアノ-4-ヒドロキシ-8-フェニル-イソキノリン-3-カルボニル)-アミノ〕-酢酸

〔(1-シアノ-4-ヒドロキシ-8-フェニル-イソキノリン-3-カルボニル)-アミノ〕-酢酸を、実施例47aと同様な条件のもと、〔(1-クロロ-4-ヒドロキシ-8-フェニル-イソキノリン-3-カルボニル)-アミノ〕-酢酸(これは米国特許出願公開第2006/217416号に従って調製される)から調製した; MS (ESI+): m/z 348.3 (M+1)。

【0379】

実施例52

〔(7-ベンジルオキシ-1-シアノ-4-ヒドロキシ-イソキノリン-3-カルボニル)-アミノ〕-酢酸

a) (2,4-ジメトキシ-ベンジルアミノ)-酢酸エチルエステル

ジクロロエタンにおける2,4-ジメトキシ-ベンズアルデヒド(50g、0.30モル)、グリシンエチルエステル塩酸塩(44g、0.32モル)およびトリエチルアミン(43.9mL、0.32モル)の混合物を1時間攪拌し、その後、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム(100g、0.47モル)を4回に分けて加えた。混合物を3日間攪拌し、その後、混合物を飽和重炭酸ナトリウムにより反応停止した。有機層を3N HClで抽出した(400mLで2回、2.4モル)。水層を一緒にし、固体の水酸化ナトリウム(97.68g、2.4モル)によりpH=8に調節し、酢酸エチル(500mL)で抽出した。酢酸エチル抽出液をブラインにより洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲル(120g)におけるメタノールおよびジクロロメタンのグラジエントによるフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を黄色のオイルとして得た(42.77g)。¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz):

= 7.11 (m, 1H), 6.41 (m, 2H), 4.15 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.37 (s, 2H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0380】

b) 4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-2-メチル-安息香酸エチルエステル

110mLの無水DMFにおける18g(100mmol)の4-ヒドロキシ-2-メチル-安息香酸エチルエステル(これは、Senra(1987)、Indian J. Chem. Sec B、26:679-682に従って調製される)、10.2g(150mmol)のイミダゾールおよび17.2g(115mmol)のtert-ブチルジメチルシリルクロリドの混合物を室温で24時間攪拌した。反応液を水により希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機画分を、水、0.1N HClおよびブラインにより洗浄し、その後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、28.8gの表題化合物を得た; MS (ESI+): m/z 295.5 (M+1)。

【0381】

c) N-(2,4-ジメトキシ-ベンジル), N-(2-エトキシカルボニル-5-ヒドロキシ-ベンジル)グリシンエチルエステル

230mLの四塩化炭素における20g(68mmol)の4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-2-メチル-安息香酸エチルエステル、12.1g(68mmol)のN-ブロモスクシンイミド、1.5g(6.8mmol)のベンゾイルペルオキシドの混合物を還流温度で5時間加熱した。得られた混合物を冷却し、シリカゲルの詰め物でろ過し、減圧下で濃縮した。残渣(12.2g)に、8.0g(28.7mmol)のN-(2,4-ジメトキシベンジル)グリシンエチルエステル、3.96g(28.7mmol)の炭酸カリウムおよび65mLの無水DMFを加え、混合物を6.5時間攪拌した。その後、混合物を2相の水-酢酸エチル混合物に分配し、単離した有機層をブラインにより洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製した(所望の生成物を10%~90%酢酸エチル/ヘキサン

10

20

30

40

50

のグラジエントによりシリカゲルから溶出する)。5.33 gの表題化合物(黄色のオイル)を単離した; MS (ESI+): 432.2 (M+1)。

【0382】

d) N-(2,4-ジメトキシ-ベンジル), N-(5-ベンジルオキシ-2-エトキシカルボニル-ベンジル)グリシンエチルエステル

5.3 g (12.3 mmol)のN-(2,4-ジメトキシ-ベンジル), N-(2-エトキシカルボニル-5-ヒドロキシ-ベンジル)グリシンエチルエステル、1.8 mL (15.4 mmol)の臭化ベンジルおよび4.4 g (13.5 mmol)の炭酸セシウムを35 mLの無水DMFに溶解した溶液を18時間撹拌した。反応混合物をジエチルエーテルおよび水の間で分配し、有機画分を飽和重炭酸ナトリウム水溶液、ブラインにより洗淨し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲルの詰め物でろ過し、減圧下で濃縮して、6.4 gの表題化合物を得た。MS (ESI+): 522.5 e/z (M+1)。

【0383】

e) 7-ベンジルオキシ-2-(2,4-ジメトキシ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1,2-ジヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸エチルエステル

6.4 g (12.3 mmol)のN-(2,4-ジメトキシ-ベンジル), N-(5-ベンジルオキシ-2-エトキシカルボニル-ベンジル)グリシンエチルエステルを140 mLの無水THFに溶解した溶液を氷浴で冷却した。THFにおける1 Nカリウムtert-ブトキシドの24.6 mLを、撹拌されている冷溶液にゆっくり加えた。反応混合物を0で1時間撹拌し、その後、室温に加温し、4時間撹拌した。混合物を酢酸エチルおよび飽和塩化アンモニウム水溶液の2相混合物に注いだ。有機画分をブラインにより2回洗淨し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、5.7 gの表題化合物を得た; MS (ESI+): 476.3 e/z (M+1)。

【0384】

f) 7-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシ-イソキノリン-3-カルボン酸エチルエステル

ジクロロメタン(100 mL)を0に冷却し、5.7 g (12 mmol)の7-ベンジルオキシ-2-(2,4-ジメトキシ-ベンジル)-4-ヒドロキシ-1,2-ジヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸エチルエステルおよび1.31 mL (18 mmol)のチオニルクロリドを加えた。反応液を1時間撹拌し、その後、室温に加温し、さらに3時間撹拌した。60 mLのヘキサンを得られたスラリーに加え、白色の固体を中程度の目のガラス融着フィルターでろ過によって集めた。固体を酢酸エチルおよび飽和重炭酸ナトリウム溶液の間で分配し、有機相をブラインにより洗淨し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、表題化合物を得た(2.7 g、白色の固体); MS (ESI+): 324.3 e/z (M+1)。

【0385】

g) 7-ベンジルオキシ-1-ブロモ-4-ヒドロキシ-イソキノリン-3-カルボン酸エチルエステル

2.48 g (7.67 mmol)の7-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシ-イソキノリン-3-カルボン酸エチルエステルおよび1.43 g (8.0 mmol)のN-ブロモスクシンイミドを25 mLのアセトニトリルに懸濁した懸濁物を70に10分間加熱した。反応液を冷却し、白色の固体が溶液から析出した。固体を中程度の目のガラス融着フィルターでろ過によって集め、冷アセトニトリルにより洗淨して、2.3 gの表題化合物を得た; MS (ESI+): 402.2、404.2 e/z (M+1、⁷⁹Br/⁸¹Br)。

【0386】

h) 7-ベンジルオキシ-1-シアノ-4-ヒドロキシ-イソキノリン-3-カルボン酸エチルエステル

7-ベンジルオキシ-1-シアノ-4-ヒドロキシ-イソキノリン-3-カルボン酸エチルエステルを、1.76 g (4.4 mmol)の7-ベンジルオキシ-1-ブロモ-4

10

20

30

40

50

- ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル、201 mg (0.20 mmol) のトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)、243 mg (0.44 mmol) の 1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン、34 mg (0.53 mmol) の亜鉛末、309 mg (2.64 mmol) のシアン化亜鉛および 9.0 mL の N, N - ジメチルアセトアミドの混合物を 115 °C で 3 時間加熱することによって調製した。得られた混合物を酢酸エチルおよび飽和塩化アンモニウム水溶液により希釈し、セライトの詰め物でろ過した。有機画分を、飽和塩化アンモニウム、水、ブラインにより洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、ヘキサンにおける酢酸エチルの 10% ~ 90% のグラジエントによりシリカゲルから溶出して、1.18 g の表題化合物を得た；MS (ESI+) : 349.3 e/z (M+1)。

10

【0387】

i) [(7 - ベンジルオキシ - 1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸

[(7 - ベンジルオキシ - 1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸を、110 mg (0.316 mmol) の 7 - ベンジルオキシ - 1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸エチルエステルおよび 210 mg (2.8 mmol) のグリシンを 5 mL の 0.5 N NaOMe / メタノールに溶解した溶液を還流温度で 28 時間加熱することによって調製した。反応混合物を冷却し、3 mL の 1 N HCl により酸性化した。白色の固体を中程度の目のガラス融着フィルターで集めて、115 mg の表題化合物を得た；MS (ESI+) : 378.2 e/z (M+1)。

20

【0388】

実施例 53

[(1 - シアノ - 4, 7 - ジヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸

a) 1 - シアノ - 4, 7 - ジヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル

1 - シアノ - 4, 7 - ジヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸エチルエステルを、175 mg (0.50 mmol) の 7 - ベンジルオキシ - 1 - シアノ - 4 - ヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸エチルエステル (実施例 52h)、630 mg (10 mmol) のギ酸アンモニウムおよび 40 mg の 10% Pd/C の混合物を 3 mL の 1:1 の EtOAc および EtOH において還流温度で 40 分間加熱することによって調製した。得られた混合物を冷却し、セライトの詰め物でろ過して固体を除き、濃縮して、粗固体を得た。この固体を熱エタノールとともに粉碎して、56 mg の灰白色の固体を、乾燥したときに得た；MS (ESI+) : 259.3 e/z (M+1)。

30

【0389】

b) [(1 - シアノ - 4, 7 - ジヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸

[(1 - シアノ - 4, 7 - ジヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボニル) - アミノ] - 酢酸を、42 mg (0.162 mmol) の 1 - シアノ - 4, 7 - ジヒドロキシ - イソキノリン - 3 - カルボン酸エチルエステルおよび 97 mg (1.29 mmol) のグリシンの混合物を 2.25 mL の 0.5 N NaOMe / メタノールにおいて還流温度で 26 時間加熱することによって調製した。反応混合物を冷却し、3 mL の 1 N HCl および水により酸性化した。白色の固体を中程度の目のガラス融着フィルターで集めて、40 mg の表題化合物を得た；MS (ESI+) : 288.2 e/z (M+1)。

40

【0390】

実施例 54

クロロ、ブロモ、水素またはメチルを C - 1 位においてシアノの代わりに有する化合物の比較アッセイ

50

化合物を、下記のアッセイを使用して活性について試験した。化合物を、モル量で化合物の2倍の水酸化ナトリウムと、等張化剤としてのデキストロースとを含有する水溶液に溶解した。オスのSwiss Websterマウスに尾静脈注射によって化合物を与え、血液サンプルをIV投薬後4時間でEDTAおよびヘパリンに集めた。サンプルを、マウスエリスロポエチンQUANTIKINE ELISAキット(R&D Systems Inc., Minneapolis, MN)を製造者の説明書に従って使用して分析した。本発明の化合物は血漿エリスロポエチンレベルにおける測定可能な増大を示した。さらに、本発明により請求されるような、C-1におけるシアノ置換を含有する化合物は、驚くべきことに、与えられた用量において、水素、クロロ、プロモまたはメチルをC-1位に含有する比較可能な化合物よりも高い血漿エリスロポエチンレベル、例えば、少なくとも2倍高い血漿エリスロポエチンレベルをもたらす。下記の表1には、同じ条件および同じ濃度で試験されたとき、C-1位におけるシアノ基が、下記に示されるように置換されることを除いて同じ構造を有する化合物によって達成されるエリスロポエチンレベルと比較される、本発明の化合物によって達成されるエリスロポエチンレベルとの間における倍数の違い(すなわち、改善のレベル)が例示される。

【0391】

【表1】

表 1

実施例	比較置換基	倍数差
1	-Cl	4.7x
3	-CH ₃	2.5x
6	-Cl	31x
9	-CH ₃	2.4x
12	-Cl	449x
12	-Br	362x
39	-CH ₃	178x
40	-H	81x
20	-H	23x
22	-H	26x
23	-H	277x

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/4725 (2006.01)	A 6 1 K 31/4725
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/714 (2006.01)	A 6 1 K 31/714
A 6 1 K 33/26 (2006.01)	A 6 1 K 33/26
A 6 1 K 38/22 (2006.01)	A 6 1 K 37/24
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/00
A 6 1 P 7/06 (2006.01)	A 6 1 P 7/06
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 3
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 27/02
	A 6 1 P 43/00 1 1 1
	A 6 1 P 43/00 1 2 1

(72)発明者 アレンド, マイケル ピー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティー, バウンティ ドライブ 7 3 6, アパートメント 3 6 0 4

(72)発明者 フリッピン, リー エー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 6 2, ウッドサイド, スカイライン ブールバード 1 7 6 5 9

(72)発明者 ウー, ミン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 7, サニーベール, ヨークタウン ドライブ 1 0 3 9

(72)発明者 タートル, エリック ディー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 0 2, ベルモント, モンセラート アベニュー 2 7 0 3

(72)発明者 ホー, ウェン - ピン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 2 4, ロス アルトス, サウス スプリングー ロード 1 1 4 8

(72)発明者 デン, シャオチアン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 3, サン マテオ, カーサ デ カンボ 3 1 3 3 ナンバー 3 0 5

審査官 安藤 倫世

(56)参考文献 国際公開第2 0 0 4 / 1 0 8 6 8 1 (WO, A 1)

国際公開第2 0 0 6 / 0 9 4 2 9 2 (WO, A 1)

国際公開第2 0 0 4 / 1 0 8 1 2 1 (WO, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

C07D 217/26

C07D 405/12

C07D 413/12

C07D 417/12

A61K 31/00

CA/REGISTRY(STN)