

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5713999号
(P5713999)

(45) 発行日 平成27年5月7日(2015.5.7)

(24) 登録日 平成27年3月20日(2015.3.20)

(51) Int. Cl.		F I		
C O 7 D 209/46	(2006.01)	C O 7 D	209/46	C S P
C O 7 D 401/04	(2006.01)	C O 7 D	401/04	
C O 7 D 403/04	(2006.01)	C O 7 D	403/04	
C O 7 D 405/04	(2006.01)	C O 7 D	405/04	
A 6 1 K 31/4035	(2006.01)	A 6 1 K	31/4035	

請求項の数 4 (全 92 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2012-510756 (P2012-510756)
(86) (22) 出願日	平成22年5月14日 (2010.5.14)
(65) 公表番号	特表2012-526803 (P2012-526803A)
(43) 公表日	平成24年11月1日 (2012.11.1)
(86) 国際出願番号	PCT/KR2010/003060
(87) 国際公開番号	W02010/131922
(87) 国際公開日	平成22年11月18日 (2010.11.18)
審査請求日	平成25年3月19日 (2013.3.19)
(31) 優先権主張番号	10-2009-0042585
(32) 優先日	平成21年5月15日 (2009.5.15)
(33) 優先権主張国	韓国 (KR)
(31) 優先権主張番号	10-2009-0042691
(32) 優先日	平成21年5月15日 (2009.5.15)
(33) 優先権主張国	韓国 (KR)

(73) 特許権者	305026873
	コリア リサーチ インスティテュート オブ ケミカル テクノロジー 大韓民国 305-343 デジョン ユ ソング ガジョンロ 141
(74) 代理人	100121728
	弁理士 井関 勝守
(74) 代理人	100129997
	弁理士 田中 米藏
(72) 発明者	ホ ジョンニョン
	大韓民国 302-120 デジョン ソ グ ドウンサンドン ハンマルアパート 7-1106

最終頁に続く

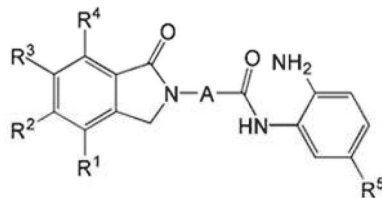
(54) 【発明の名称】 アミド化合物、その製造方法及びそれを含む薬学組成物

(57) 【特許請求の範囲】

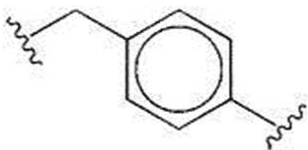
【請求項 1】

下記化学式 (i v) のアミド化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

(化 i v)



前記式において、A は、



であり、

R¹ ないし R⁴ のうちの 1 つは、ハロゲン、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、アリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、および置換されたヘテロアリールからなる群より選択され、そしてその残りは H であり、

R⁵ は H である。

【請求項2】

前記化合物は、下記の化合物からなる群より選択されることを特徴とする、請求項1に記載の化合物。

- 9) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - プロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミド、
- 10) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [1 - オキソ - 4 - (ピリミジン - 5 - イル) イソインドリン - 2 - イル] メチル } ベンズアミド、
- 11) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(1 - オキソ - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミド、
- 12) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [4 - (3、5 - ジメチルフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] メチル } ベンズアミド、 10
- 13) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - ({ 4 - [(4 - トリフルオロメチル) フェニル] - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル } メチル) ベンズアミド、
- 14) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [1 - オキソ - 4 - (ピリジン - 3 - イル) イソインドリン - 2 - イル] メチル } ベンズアミド、
- 15) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [4 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] メチル } ベンズアミド、
- 16) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [4 - (3、4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] メチル } ベンズアミド、
- 17) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [4 - (3、5 - ジフルオロフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] メチル } ベンズアミド、 20
- 18) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [4 - (3 - アミノフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] メチル } ベンズアミド、
- 19) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [4 - (ベンゾ [d] [1、3] ジオキソール - 6 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] メチル } ベンズアミド、
- 20) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [4 - (4 - シアノフェニル) - 1 - オキソ - 2、3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 2 - イル] メチルベンズアミド、
- 21) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [4 - (ナフトレン - 2 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] メチル } ベンズアミド、
- 22) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [4 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] メチル } ベンズアミド、 30
- 23) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [4 - (3 - アセトアミドフェニル) - 1 - オキソ - 2、3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 2 - イル] メチルベンズアミド、
- 24) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [4 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] メチル } ベンズアミド、
- 25) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [1 - オキソ - 4 - (4 - フェニルフェニル) - 2、3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 2 - イル] メチルベンズアミド、
- 27) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [4 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] メチル } ベンズアミド、
- 28) 4 - { [4 - (4 - t e r t ブチルフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] メチル } - N - (2 - アミノフェニル) ベンズアミド、 40
- 29) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [1 - オキソ - 4 - (4 - フェノキシフェニル) イソインドリン - 2 - イル] メチル } ベンズアミド、
- 30) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] メチル } ベンズアミド、
- 56) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(5 - プロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミド、
- 57) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(1 - オキソ - 5 - フェニルイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミド、
- 58) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [1 - オキソ - 5 - (ピリミジン - 5 - イ 50

- ル) イソインドリン - 2 - イル]メチル}ベンズアミド、
 59) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - ({ 5 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル}メチル)ベンズアミド、
 60) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル]メチル}ベンズアミド、
 61) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [1 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イル)イソインドリン - 2 - イル]メチル}ベンズアミド、
 62) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [5 - (3, 5 - ジメチルフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル]メチル}ベンズアミド、
 63) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル]メチル}ベンズアミド、
 64) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル]メチル}ベンズアミド、
 65) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [5 - (4 - シアノフェニル) - 1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 2 - イル]メチルベンズアミド、
 66) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [5 - (ベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 6 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル]メチル}ベンズアミド、
 67) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [5 - (ナフタレン - 2 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル]メチル}ベンズアミド。

【請求項3】

請求項1に記載の化合物を活性成分として含む骨疾患の予防または治療用薬学組成物。

【請求項4】

前記骨疾患は、骨粗しょう症、骨の成長障害、骨折、歯周疾患、パジェット病、骨転移ガン、および関節リウマチからなる群より選択されることを特徴とする、請求項3に記載の薬学組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、骨生成能を促すとともに骨消失を抑制する効果を表すアミド化合物、その製造方法及びそれを含む薬学組成物に関するものである。

【背景技術】

【0002】

健康な個体において、造骨細胞(osteoblastic cell)によって作られる骨の量は、破骨細胞(osteoclastic cell)により除去されるか、再吸収される骨の量とバランスよく維持される。しかし、このような2つの細胞においてバランスが崩れる場合に骨疾患が生じるが、女性の場合、閉経後の脊髄から毎年約5%の骨損失がみられ、これにより骨折が生じやすいことがその代表的な例である。このような症状は、エストロゲン欠乏に起因すると知られているが、エストロゲン損失がどのようにして骨の再吸収を増加させるかに関するメカニズムは、いまだ明らかにされていない。

【0003】

骨粗しょう症の治療法としては、骨折の危険を減少させるために骨の質量を維持させたり増加したりする方法を用いるが、これは、(1)骨の再吸収速度を遅らせることや、(2)骨の形成速度を上げること、(3)これら2つの方法をとともに用いる事により達成できる。具体的に、骨の再吸収を防ぐために、エストロゲン、インテグリン_{v₃}アンタゴニスト、カテプシンK阻害剤、及びOPG/RANKL/RANKシステムの阻害剤が研究されている。骨の形成速度を上げるためには、新たな副甲状腺ホルモン生成物、副甲状腺ホルモンの分泌を調節するカルシウム感知受容体(calcium sensing receptor)アンタゴニスト、選択的男性ホルモン受容体調節剤(SARMs)、成長ホルモン分泌促進剤(secretagogues)、インスリン様(insulin-like)成長要素、プロテアソーム(proteasome)阻害剤、およびT

10

20

30

40

50

GF - 等が研究されている。

【0004】

骨の損失を遅らせる既存の治療法として、エストロゲン、ビスホスホネート、カルシトニン、およびラロキシフェンのような化合物の投与が知られている。しかし、これらの化合物は長時間投与時副作用が生じるだけでなく、これらは成熟な破骨細胞の活性に直接関連する。例えば、エストロゲンは破骨細胞の死滅をもたらし、カルシトニンは破骨細胞が骨の表面から収縮し剥がれるように働く（非特許文献1）。同様に、ビスホスホネートは破骨細胞の活性を減少させ、その形態を変形させて、破骨細胞の死滅を増加させる（非特許文献2）。

【0005】

現在使われている骨粗しょう症の治療剤の化合物には、ビスホスホネート製剤、ホルモン製剤、ビタミンD製剤、カルシトニン製剤、カルシウム製剤等がある。

【0006】

この中で、最も大きい割合を占めているビスホスホネート製剤は、アレドロネート（マーク社）、リセドロネート（ホフマン ラロック社）、ゾレドロネート（ノバルティスファーマ、EU特許第275821号）、イバンドロネート（ホフマン ラロック社、米国特許第4942157号）、ミノドロネート（山之内製薬、EU特許第354806号）等が市販されているか臨床実験中である。しかし、これらの薬剤は、胃腸膜の吸収率が10%以下と低だけでなく、服用前に必ず多量の水とともに飲まないといけないし、服用後食道炎を誘発する恐れもあり、最近では、これら薬物の長期服用時に骨怪死の発生が増加するという報告が発表された。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】韓国特許公開第2007-0118986号

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】Hughes et al., Nat. Med. 2:1132-1136, 1996; Jilka et al., Exp. Hematol. 23:500-506, 1995

【非特許文献2】Parfitt et al., J. Bone Miner Res. 11:150-159, 1996; Suzuki et al., Endocrinology 137:4685-4690, 1996

【非特許文献3】Ducy, P. et al., Cell 89:747-754, 1997; Mundlos, S. et al., Cell 89:773-779, 1997; Komori, T. et al., Cell 89:755-764, 1997 および Otto, F. et al., Cell 89:765-771, 1997

【非特許文献4】Lee, K. S., et al., Mol. Cell Biol. 20:8783-8792, 2000

【非特許文献5】Zhao, M. et al., J. Biol. Chem. 279:12854-12859, 2004 および Zhao, M. et al., J. Biol. Chem. 278:27939-27944, 2003

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

ホルモン製剤としてはラロキシペン（リリー社）、ドロルロキシペン（ファイザー社、欧州特許第54168号）、ラソポキシペン（ファイザー社、国際特許公開第WO97/16434号）、FC-1271（ホモスメディカル社とオリオン社、国際特許公開第WO96/7402号）、TES-424（リガンド社とウエイアス社、米国特許第5948755号）などがあるが、乳がんや子宮がんの拮抗作用を持っており、使用上の制限がある。

【0010】

また、ビタミンD製剤は高価で効果が確実ではなくて、カルシトニン製剤は高価でありながら投与の方法が難しく、カルシウム製剤は、副作用は少ないが、骨粗しょう症の治療よりも予防に限定されるという欠点がある。

10

20

30

40

50

【0011】

一方、エントランスエリア転写因子 (Runx domain transcription factor; Runx2) の遺伝子がゴルブン化に深い関連があることが明らかになった。Runx2は、骨芽細胞分化の初期表現形質であるアルカリホスファターゼ (alkaline phosphatase; ALP) と後期表現形質であるオステオカルシン (OC) の発現を調節する重要な転写因子である (非特許文献3)。上記Runx2の発現は、BMPによって活性化された信号伝達媒体であるSmadsによって調節される (非特許文献4)。また、Smurf1 (smad ubiquitin regulatory factor 1) は、ユビキチン媒介されたRunx2のタンパク質分解の原因分子であり、骨芽細胞の前駆細胞からSmurf1が過剰発現されると、BMPによるシグナル伝達と骨芽細胞の分化を阻害することが報告されている (非特許文献5)。骨芽細胞を活性化させるRunx2が脱アセチル化してユビキチン化されると、プロテアソームにより分解されるが、脱アセチル化を抑えるヒストン脱アセチル化酵素 (histone deacetylase, HDAC) 阻害剤を処理すると、Runx2の転写活性が増加し、骨形成を促進させると報告されている (特許文献1)。

10

【0012】

しかし、いまだにアミド化合物の骨生成促進および骨消失抑制と関連する生物学的有用性については報告されていない。ここに、本発明者らは、アミド化合物が骨生成を促進させ、同時に骨消失を抑制する効果を確認して本発明を完成することになった。

【0013】

したがって、本発明の目的は、Runx2の転写活性およびアルカリホスファターゼの発現を増加させ、骨生成を促進させると同時に骨消失を抑制することができる新規のアミド化合物を提供することである。

20

【0014】

本発明の他の目的は、上記アミド化合物の製造方法を提供することである。

【0015】

本発明のもう一つの目的は、上記アミド化合物を有効成分として含んでいる、骨疾患の予防または治療用薬学組成物を提供することである。

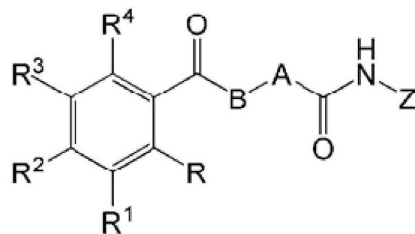
【課題を解決するための手段】

【0016】

上記目的を達成するために本発明は、下記化学式 (I) のアミド化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

30

(化I)

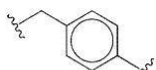


40

【0017】

ここで、

Aは、C₃-C₈アルキレンまたは、



【0018】

であり、

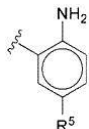
BはNHであり、RはH、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、アリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、および置換されたヘテロアリールからな

50

る群より選択され、またはBとRは互いに融合して、イソインドリン-1-オン環を形成し、

R¹ないしR⁴は、それぞれ独立してH、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、アリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、および置換されたヘテロアリールからなる群より選択され、

Zは、OHまたは



【0019】

であり、

R⁵は、Hまたは2-チオフェニルである。

【0020】

本発明は、前記化学式(I)のアミド化合物またはその薬学的に許容可能なその塩を有効成分として含む、骨疾患の予防または治療用薬学組成物を提供する。

【0021】

本発明の上記及び他の目的並びに特徴は、それぞれ示す添付の図面と併せて本発明の以下の説明から明らかになる。

【図面の簡単な説明】

【0022】

【図1】図1は、骨芽細胞分化マーカーであるアルカリホスファターゼのプロモーター活性に対する本発明の化合物(実施例8)の効果を観察した結果を示したグラフである。

【図2】図2は、骨芽細胞分化マーカーであるアルカリホスファターゼのプロモーター活性に対する本発明の化合物(実施例94)の効果を観察した結果を示したグラフである。

【図3a】図3aは、生体内でのインターロイキン-1により誘導される骨消失に、本発明の化合物(実施例8)の効果を調べるために、マイクロコンピュータ断層撮影した結果を示す三次元イメージ写真である。

【図3b】図3bは、上記でも3aのイメージをもとに、骨-ミネラルの量を測定した結果を示したグラフである。

【図3c】図3cは、生体内でのインターロイキン-1による骨消失に、本発明の化合物(実施例8)の効果を調べるために頭蓋冠全体をTRAP染色した結果を示す写真である。

【図3d】図3dは、上記3aのイメージをもとに、破骨細胞の面積を測定した結果を示すグラフである。

【図4a】図4aは、生体内でのインターロイキン-1により誘導される骨消失に、本発明の化合物(実施例94)の効果を調べるために、マイクロコンピュータ断層撮影した結果を示す三次元イメージ写真である。

【図4b】図4bは、生体内でのインターロイキン-1による骨消失に、本発明の化合物(実施例94)の効果を調べるために頭蓋冠全体をTRAP染色結果を示す写真である。

【図4c】図4cは、生体内でのインターロイキン-1による骨消失に、本発明の化合物(実施例94)の効果を調べるために、組織学的切片をHE染色した写真である。

【図4d】図4dは、上記4bのイメージをもとに、破骨細胞の面積を測定した結果を示したグラフである。

【図5a】図5aは、生体内でラットの頭蓋骨の欠損部位における本発明の化合物(実施例8)の骨生成能を調べるために、マイクロコンピュータ断層撮影した結果を示す三次元イメージ写真である。

【図5b】図5bは、上記5aのイメージをもとに、骨-ミネラルの量を測定した結果を示したグラフである。

10

20

30

40

50

【図6a】図6aは、生体内でラットの頭蓋骨の欠損部位における本発明の化合物（実施例94）の骨生成能を調べるために、マイクロコンピュータ断層撮影した結果を示す三次元イメージ写真である。

【図6b】図6bは、上記6aの画像をもとに、骨-ミネラルの量を測定した結果を示したグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0023】

（実施形態）

以下、本発明を詳細に説明する。

【0024】

用語“ハロゲン”とは、フルオロ、ブロモ、クロロまたはヨードを意味する。

【0025】

用語“アルキル”とは、線形または枝型の飽和 C_1 乃至 C_6 の炭化水素ラジカル鎖を意味する。具体的な例としては、メチル、エチル、 n -プロピル、アイソプロピル、 n -ブチル、アイソブチル、 t -ブチル、 n -ペンチル、イソペンチルおよびヘキシルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0026】

用語“アルコキシ”とは、 $-OR_a$ 基を意味するもので、ここで、 R_a は、前記の定義と同様のアルキルである。具体的な例としては、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、 t -ブトキシなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0027】

用語“アリール”は、ナフチル、フェナントレニルなどの縮合環芳香族だけでなく、フェニル、置換されたフェニル等のような一環、または二環芳香族環を意味する。アリール基を含む例として、フェニル、トルイル、キシリル、ピフェニル、およびナフチルが挙げられるがこれらに限定されない。上記アリール基は、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、アルキルオキシカルボニル、アミノトリフルオロメチルニトロ、アルキルカルボニルアミノ、シクロアルキル、シアノ、アルキル $S(O)_n$ ($n=1$ または 2)、及びチオールからなる群から選ばれる一つ以上の置換基で置換される芳香族を含む。

【0028】

用語“ヘテロアリール”は、5員～10員の一環として、フリール、チエニル、チアゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピロリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、1,3,5-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,3,5-チアジアゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、1,2,4-トリアジニル、1,2,3-トリアジンイル、1,3,5-トリアジンイル、シンノリニル、プテリジニル、プリニル、6,7-ジヒドロ-5H-[1]ピリジニル、または二環として、5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-3-イル、ベンゾ[d][1,3]ジオキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾ[b]チオフェニル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、チアナプテニル、イソチアナプテニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、インドリル、インドリジニル、インダゾリル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、ピラゾロ[3,4-b]ピリジニル、またはベンズオキサジニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0029】

用語“上記の化学式(I)のアミド化合物の薬学的に許容可能な塩”とは、上記化合物を薬学的に許容可能な塩と処理して形成した薬学的に許容可能な酸付加塩を意味する。具体的には、塩酸、臭素酸、硫酸、硫酸水素ナトリウム、リン酸、硝酸、および炭酸などの無機酸の塩；ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸などの有機酸の塩、コハク酸、安息香

10

20

30

40

50

酸、クエン酸、マレイン酸、マロン酸、酒石酸、グルコン酸、乳酸、ゲンチジン酸、フマル酸、ラクチオン酸、サリチル酸、およびアセチルサリチル酸（アスピリン）のような有機酸の塩；グリシン、アラニン、バリン、イソロイシン、セリン、システイン、シスチン、アスパラギン酸、グルタミン、リジン、アルギニン、チロシン、プロリンなどのアミノ酸の塩；メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸などのスルホン酸の塩；ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属イオンの塩；及びアンモニウムイオンの塩などが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 3 0 】

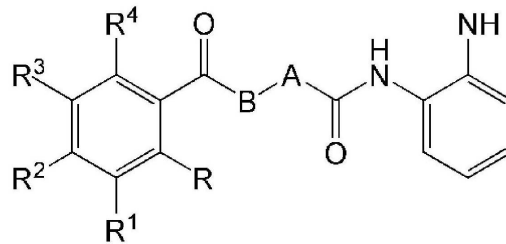
本発明は、下記化学式（ I ）のアミド化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

10

【 0 0 3 1 】

本発明によるアミド化合物の好ましい例は、下記化学式（ i ）乃至（ i v ）の化合物からなる群より選択される。

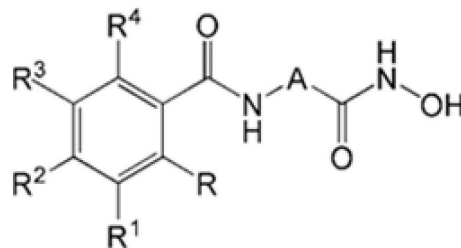
（化 i ）



20

【 0 0 3 2 】

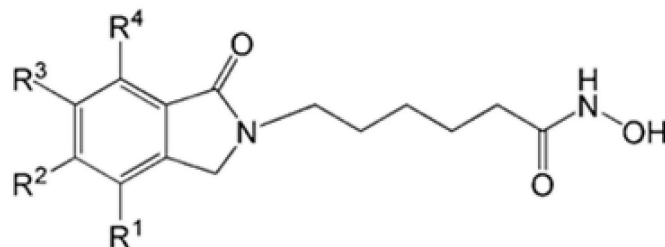
（化 i i ）



30

【 0 0 3 3 】

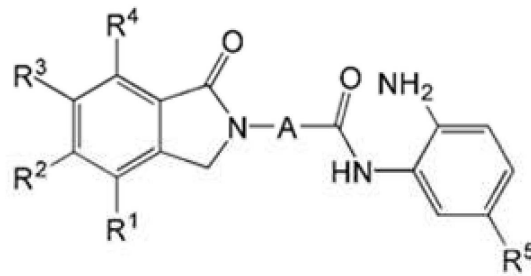
（化 i i i ）



40

【 0 0 3 4 】

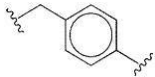
（化 i v ）



10

【0035】

ここで、Aは、 $-(CH_2)_5-$ または



【0036】

で、そしてB、Rおよび $R^1 \sim R^5$ は上記で定義されている。

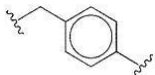
【0037】

化学式(i)~(iv)において、好ましくは、 $R^1 \sim R^4$ のいずれかが、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、アリール、置換されたアリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群より選択され、そしてその残りは水素、または
 R^1 がハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、アリール、置換されたアリール、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、 R^2 および R^3 は $C_1 - C_6$ アルコキシ基で、 R^4 は水素である。

20

【0038】

化学式(iv)で、より好ましくは、Aは



【0039】

で、 R^5 はHである。

【0040】

具体的に、本発明によるアミド化合物として好ましい化合物は下記の通りである。

30

【0041】

1) N-(2-アミノフェニル)-4-[(4-プロモ-5,6-ジメトキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル)メチル]ベンズアミド、

2) N-(2-アミノフェニル)-4-[(5,6-ジメトキシ-4-フェニルイソインドリン-2-イル)メチル]ベンズアミド、

3) N-(2-アミノフェニル)-4-{[5,6-ジメトキシ-4-(3,5-ジメチルフェニル)-1-オキソイソインドリン-2-イル]メチル}ベンズアミド、

4) N-(2-アミノフェニル)-4-{[5,6-ジメトキシ-4-オキソ-4-(ピリジン-3-イル)イソインドリン-2-イル]メチル}ベンズアミド、

40

5) N-(2-アミノフェニル)-4-{[5,6-ジメトキシ-4-(4-メトキシフェニル)-オキソイソインドリン-2-イル]メチル}ベンズアミド、

6) N-(2-アミノフェニル)-4-({4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-5,6-ジメトキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル}メチル)ベンズアミド、

7) N-(2-アミノフェニル)-4-{[5,6-ジメトキシ-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソイソインドリン-2-イル]メチル}ベンズアミド、

8) N-(2-アミノフェニル)-4-{[5,6-ジメトキシ-1-オキソ-4-(ピリミジン-5-イル)イソインドリン-2-イル]メチル}ベンズアミド、

9) N-(2-アミノフェニル)-4-[(4-プロモ-1-オキソイソインドリン-

50

- 2 - イル)メチル]ベンズアミド、
- 10) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [1 - オキソ - 4 - (ピリミジン - 5 - イル)イソインドリン - 2 - イル]メチル}ベンズアミド、
- 11) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(1 - オキソ - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - イル)メチル]ベンズアミド、
- 12) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [4 - (3, 5 - ジメチルフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル]メチル}ベンズアミド、
- 13) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - ({4 - [(4 - トリフルオロメチル)フェニル] - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル}メチル)ベンズアミド、
- 14) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [1 - オキソ - 4 - (ピリジン - 3 - イル)イソインドリン - 2 - イル]メチル}ベンズアミド、
- 15) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [4 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル]メチル}ベンズアミド、
- 16) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル]メチル}ベンズアミド、
- 17) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [4 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル]メチル}ベンズアミド、
- 18) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [4 - (3 - アミノフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル]メチル}ベンズアミド、
- 19) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [4 - (ベンゾ[d][1, 3]ジオキソール - 6 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル]メチル}ベンズアミド、
- 20) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [4 - (4 - シアノフェニル) - 1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 2 - イル]メチルベンズアミド、
- 21) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [4 - (ナフトレン - 2 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル]メチル}ベンズアミド、
- 22) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [4 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル]メチル}ベンズアミド、
- 23) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [4 - (3 - アセトアミドフェニル) - 1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 2 - イル]メチルベンズアミド、
- 24) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [4 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル]メチル}ベンズアミド、
- 25) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [1 - オキソ - 4 - (4 - フェニルフェニル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 2 - イル]メチルベンズアミド、
- 26) 3 - (2 - {4 - [(2 - アミノフェニル)カルバモイル]フェニル} - 1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 4 - イル)ベンズアミド、
- 27) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [4 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル]メチル}ベンズアミド、
- 28) 4 - { [4 - (4 - tertブチルフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル]メチル} - N - (2 - アミノフェニル)ベンズアミド、
- 29) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [1 - オキソ - 4 - (4 - フェノキシフェニル)イソインドリン - 2 - イル]メチル}ベンズアミド、
- 30) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル]メチル}ベンズアミド、
- 31) N - (2 - アミノフェニル) - 6 - (5, 6 - ジメトキシ - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - イル)ヘキサナムド、
- 32) N - (2 - アミノフェニル) - 6 - [5, 6 - ジメトキシ - 4 - (3, 5 - ジメチルフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル]ヘキサナムド、
- 33) N - (2 - アミノフェニル) - 6 - [5, 6 - ジメトキシ - 1 - オキソ - 4 - (ピリジン - 3 - イル)イソインドリン - 2 - イル]ヘキサナムド、
- 34) N - (2 - アミノフェニル) - 6 - [4 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 5

- 、 6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] ヘキサナムド、
 35) N - (2 - アミノフェニル) - 6 - { 4 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 5、 6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル } ヘキサナムド、
 36) N - (2 - アミノフェニル) - 6 - (4 - プロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ヘキサナムド、
 37) N - (2 - アミノフェニル) - 6 - (1 - オキソ - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - イル) ヘキサナムド、
 38) N - (2 - アミノフェニル) - 6 - [1 - オキソ - 4 - (ピリジン - 3 - イル) イソインドリン - 2 - イル] ヘキサナムド、
 39) N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (2、 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] ヘキサナムド、 10
 40) N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (3、 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] ヘキサナムド、
 41) N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (3、 5 - ジメチルフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] ヘキサナムド、
 42) 6 - [4 - (3、 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] - N - ヒドロキシヘキサナムド、
 43) N - ヒドロキシ - 6 - [1 - オキソ - 4 - (ピリジン - 3 - イル) イソインドリン - 2 - イル] ヘキサナムド、
 44) 6 - { 4 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル } - N - ヒドロキシヘキサナムド、 20
 45) N - [2 - アミノ - 5 - (チオフェン - 2 - イル) フェニル] - 4 - [(4 - プロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミド、
 46) N - [2 - アミノ - 5 - (チオフェン - 2 - イル) フェニル] - 4 - { [1 - オキソ - 4 - (ピリミジン - 5 - イル) イソインドリン - 2 - イル] メチル } ベンズアミド、
 47) N - [2 - アミノ - 5 - (チオフェン - 2 - イル) フェニル] - 6 - [1 - オキソ - 4 - (ピリミジン - 5 - イル) イソインドリン - 2 - イル] ヘキサナムド、
 48) N - [2 - アミノ - 5 - (チオフェン - 2 - イル) フェニル] - 4 - { [5、 6 - ジメトキシ - 1 - オキソ - 4 - (ピリミジン - 3 - イル) イソインドリン - 2 - イル] メチル } ベンズアミド、 30
 49) N - ヒドロキシ - 6 - (1 - オキソ - 5 - フェニルイソインドリン - 2 - イル) ヘキサナムド、
 50) N - ヒドロキシ - 6 - [5 - (2、 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] ヘキサナムド、
 51) N - ヒドロキシ - 6 - [5 - (3、 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] ヘキサナムド、
 52) N - ヒドロキシ - 6 - [5 - (3、 5 - ジメチルフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] ヘキサナムド、
 53) 6 - [5 - (3、 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] - N - ヒドロキシヘキサナムド、 40
 54) N - ヒドロキシ - 6 - [1 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イル) イソインドリン - 2 - イル] ヘキサナムド、
 55) 6 - { 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル } - N - ヒドロキシヘキサナムド、
 56) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(5 - プロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミド、
 57) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(1 - オキソ - 5 - フェニルイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミド、
 58) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [1 - オキソ - 5 - (ピリミジン - 5 - イル) イソインドリン - 2 - イル] メチル } ベンズアミド、 50

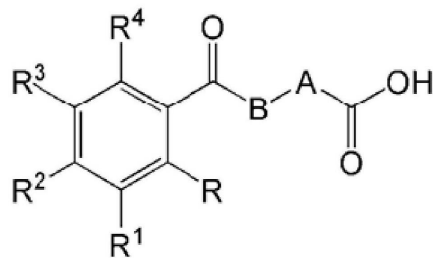
- ル) イソインドリン - 2 - イル]メチル}ベンズアミド、
 59) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - ({ 5 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル}メチル)ベンズアミド、
 60) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [5 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル]メチル}ベンズアミド、
 61) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [1 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イル)イソインドリン - 2 - イル]メチル}ベンズアミド、
 62) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [5 - (3, 5 - ジメチルフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル]メチル}ベンズアミド、
 63) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル]メチル}ベンズアミド、
 64) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル]メチル}ベンズアミド、
 65) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [5 - (4 - シアノフェニル) - 1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 2 - イル]メチルベンズアミド、
 66) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [5 - (ベンゾ[d][1,3]ジオキソール - 6 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル]メチル}ベンズアミド、
 67) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [5 - (ナフタレン - 2 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル]メチル}ベンズアミド、
 68) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(3 - ブロモ - 2 - メチルベンズアミド)メチル]ベンズアミド、
 69) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(2 - メチル - 3 - フェニル - ベンズアミド)メチル]ベンズアミド、
 70) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [2 - メチル - 3 - (5 - ピリミジニル)ベンズアミド]メチル}ベンズアミド、
 71) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [2 - メチル - 3 - (3 - ピリジニル)ベンズアミド]メチル}ベンズアミド、
 72) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [2 - メチル - 3 - (3 - アミノフェニル)ベンズアミド]メチル}ベンズアミド、
 73) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(3 - ブロモ - 4, 5 - ジメトキシ - 2 - メチルベンズアミド)メチル]ベンズアミド、
 74) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(2 - メチル - 3 - フェニル - 4, 5 - ジメトキシベンズアミド)メチル]ベンズアミド、
 75) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [2 - メチル - 4, 5 - ジメトキシ - 3 - (5 - ピリミジニル) - ベンズアミド]メチル}ベンズアミド、
 76) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [2 - メチル - 3 - (3 - ピリジニル) - 4, 5 - ジメトキシ - ベンズアミド]メチル}ベンズアミド、
 77) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [3 - (3 - アミノフェニル) - 4, 5 - ジメトキシ - 2 - メチル - ベンズアミド]メチル}ベンズアミド、
 78) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [2 - メチル - 3 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 4, 5 - ジメトキシ - ベンズアミド]メチル}ベンズアミド、
 79) N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [2 - メチル - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジメトキシ - ベンズアミド]メチル}ベンズアミド、
 80) N - [5 - (2 - アミノフェニルカルバモイル)ペンチル] - 3 - ブロモ - 2 - メチルベンズアミド、
 81) N - [5 - (2 - アミノフェニルカルバモイル)ペンチル] - 2 - メチル - 3 - フェニル - ベンズアミド、
 82) N - [5 - (2 - アミノフェニルカルバモイル)ペンチル] - 2 - メチル - 3 - (2, 4 - ジメトキシフェニル)ベンズアミド、
 83) N - [5 - (2 - アミノフェニルカルバモイル)ペンチル] - 2 - メチル - 3 -

- (3 - ピリジニル) - ベンズアミド、
 84) N - [5 - (2 - アミノフェニルカルバモイル) ペンチル] - 2 - メチル - 3 -
 (4 - ピリジニル) - ベンズアミド、
 85) N - [5 - (2 - アミノフェニルカルバモイル) ペンチル] - 4 - ブロモ - 3 -
 メチルベンズアミド、
 86) N - [5 - (2 - アミノフェニルカルバモイル) ペンチル] - 3 - メチル - 4 -
 フェニル - ベンズアミド、
 87) N - [5 - (2 - アミノフェニルカルバモイル) ペンチル] - 3 - メチル - 4 -
 (2 , 4 - ジメトキシフェニル) ベンズアミド、
 88) N - [5 - (2 - アミノフェニルカルバモイル) ペンチル] - 3 - メチル - 4 - 10
 (3 - ピリジニル) - ベンズアミド、
 89) N - [5 - (2 - アミノフェニルカルバモイル) ペンチル] - 3 - メチル - 4 -
 (4 - ピリジニル) - ベンズアミド、
 90) N - [5 - (2 - アミノフェニルカルバモイル) ペンチル] - 3 - メチル - 4 -
 (5 - ピリジニル) - ベンズアミド、
 91) N - [5 - (2 - アミノフェニルカルバモイル) ペンチル] - 3 - メチル - 4 -
 (3 , 5 - ジメチルフェニル) - ベンズアミド、
 92) N - [5 - (ヒドロキシカルバモイル) ペンチル] - 2 - メチル - 3 - フェニル
 ベンズアミド、
 93) N - [5 - (ヒドロキシカルバモイル) ペンチル] - 2 - メチル - 3 - (2 , 4 20
 - ジメトキシフェニル) - ベンズアミド、および
 94) N - [5 - (ヒドロキシカルバモイル) ペンチル] - 3 - メチル - 4 - フェニル
 ベンズアミド。

【 0 0 4 2 】

本発明は、フェニレンジアミンまたはヒドロキシルアミン塩酸塩をもつ化学式 (I I) の化合物のアミドカップリング反応からなる化学式 (I) の化合物を調製する方法を提供する。

(化 I I)



30

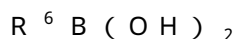
【 0 0 4 3 】

ここで、A、B、RおよびR¹ ~ R⁴は、上記で定義されている。

【 0 0 4 4 】

本発明の方法は、アミドカップリング反応後のパラジウム存在下で化学式 (I I I) のボロン酸を使用する、スズキ - ミヤウラカップリング (以下「スズキカップリング反応」を参照) 誘導ステップをさらに含む。この際、化学式 (I I) のR¹ ~ R⁴の少なくとも1つはハロゲンである。

(化 I I I)



ここで、R⁶は、C₁ ~ C₆アルキル、アリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、および置換されたヘテロアリールからなる群より選択される。

【 0 0 4 5 】

本発明の方法で使用される前記化学式 I I の化合物は、次の i)、ii) のステップを

50

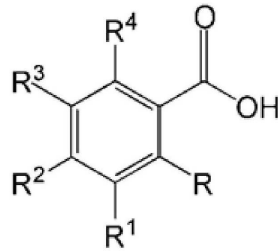
含む方法により調製することができる。

【0046】

i) 化学式(VI)の化合物を得るために、塩基の存在下で化学式(IV)の化合物と化学式(V)の化合物を反応させ、

ii) 化学式(VI)の化合物を加水分解する。

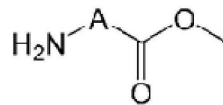
(化IV)



10

【0047】

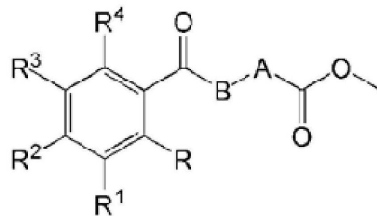
(化V)



20

【0048】

(化VI)



30

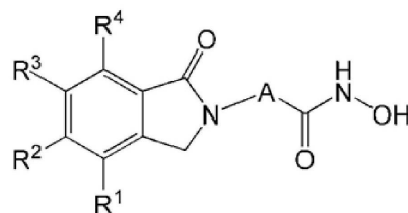
【0049】

ここで、A、B、RおよびR¹~R⁴は、上記で定義されている。

【0050】

また、本発明は、化学式(IV)の化合物を調製する化学式(V)の化合物の脱ベンジル化を構成する方法を提供する。

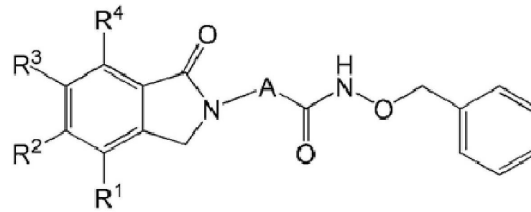
(化IV)



40

【0051】

(化V)



【0052】

ここで、AおよびR¹～R⁴は、上記で定義されている。

10

【0053】

また、本発明は、以下のステップを含む、化学式(VI)の化合物の製造方法を提供する。

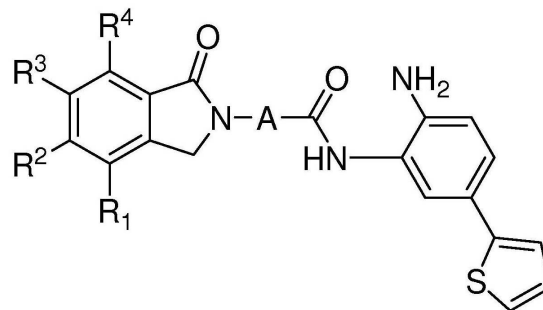
【0054】

化学式(IX)の化合物を得るために、化学式(VII)の化合物とブトキシカルボニル基を有する化学式(VIII)のアミン化合物のアミドカップリング反応を行い、そして、

化学式(IX)の化合物からブトキシカルボニル基を除去、または化学式(VIII)のボロン酸と化学式(IX)の化合物のスズカップリング反応生成物のブトキシカルボニル基を脱保護する。

20

(化VI)

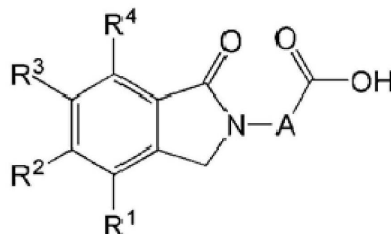


30

【0055】

ここで、AおよびR¹～R⁴は、上記で定義されている。

(化VII)

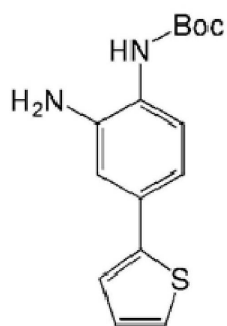


40

【0056】

ここで、AおよびR¹～R⁴は、上記で定義されていて、R¹～R⁴の少なくとも1つはハロゲンである。

(化VIII)

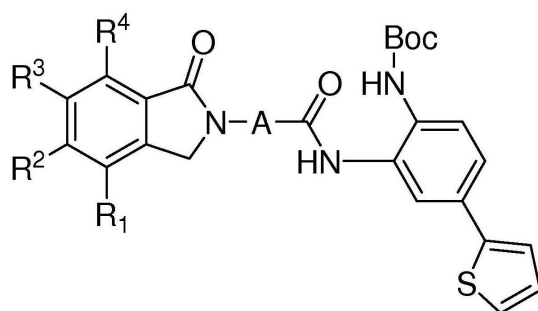


10

【0057】

ここで、Bocは、 tert-butoxycarbonyl基である。

(化IX)



20

【0058】

ここで、AおよびR¹ ~ R⁴は、上記で定義されていて、R¹ ~ R⁴の少なくとも1つはハロゲン、およびBocは、 tert-butoxycarbonyl基である。

(化III)

R⁶B(OH)₂

ここで、R⁶は、C₁ ~ C₆アルキル、アリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、および置換されたヘテロアリールからなる群より選択される。

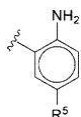
30

【0059】

特に、BとRがともに5員環状基に結合した場合は、本発明による化学式(I)のアミド化合物は、反応式1 ~ 4に示す方法のいずれかによって調製することができるがそれらに限定されない。

【0060】

実施形態において、仮に、BはRと5員環状基を形成する場合、化学式(I)においてZは

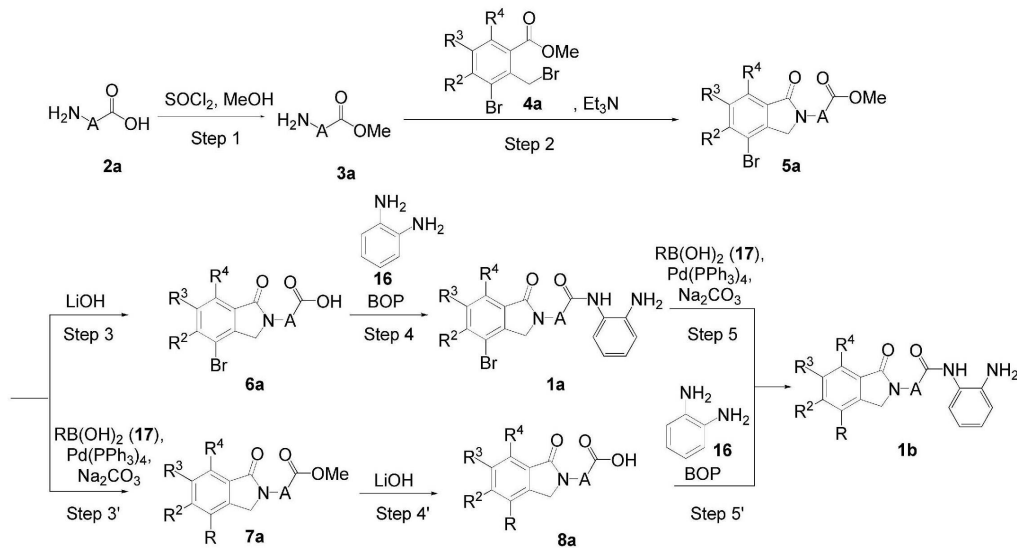


40

【0061】

で、R⁵はHで、本発明によるアミド化合物(1a)及び(1b)は反応式1に示すように調製されてもよい。

<反応式1>



10

【 0 0 6 2 】

ここで、Aは、上記で定義されていて、Rは、C₁ ~ C₆アルキル、アリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、および置換されたヘテロアリールで、R² ~ R⁴は、それぞれ独立にH、C₁ ~ C₆アルキル、C₁ ~ C₆アルコキシ、アリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、および置換されたヘテロアリールである。

20

【 0 0 6 3 】

ステップ 1 . エステル化反応

上記のカルボン酸化合物 2 a を Me OH 等の溶媒に溶かした後、チオニルクロライド (2 ~ 3 当量) を 0 でゆっくり加えた後、12 時間 ~ 24 時間還流攪拌してエステル化反応させることによりエステル化合物 3 a を合成することができる。

【 0 0 6 4 】

ステップ 2 . イソインドリノン化合物の合成

上記ステップ 1 で合成したエステル化合物 3 a (1 . 5 ~ 2 当量) と、前記化合物 (例えば、メチル 3 - ブロモ - 2 - (ブロモメチル) - 4 , 5 - ジメトキシベンゾエイト、またはメチル 3 - ブロモ - 2 - (ブロモメチル) ベンゾエイト) 4 a を溶媒、好ましくは、テトラヒドロフラン (THF) と蒸留水の混合溶媒、より好ましくは、テトラヒドロフラン (THF) と蒸留水の 4 : 1 の混合溶媒に溶解し、アミン系化合物、例えばトリエチルアミン (Et₃N、2 ~ 3 当量) を加えた後、室温で 12 時間 ~ 24 時間攪拌し、上記イソインドリノン化合物 5 a を得ることができる。

30

【 0 0 6 5 】

上記メチル 3 - ブロモ - 2 - (ブロモメチル) - 4 , 5 - ジメトキシベンゾエイトは、文献 (Kim、J. K. et al. Org. Lett. 10 : 3543 - 3546、2008) に記載された方法で合成することができ、メチル 3 - ブロモ - 2 - (ブロモメチル) ベンゾエイトは、文献 (Curtin、M. L. et al.、Bioorg. Med. Chem. 14 : 4505 - 4509、2004) に記載された方法で合成することができる。

40

【 0 0 6 6 】

ステップ 3 . 加水分解反応

上記のステップ 2 で合成したイソインドリノン化合物 5 a と水酸化リチウム第 1 水和物 (2 ~ 10 当量) を溶媒、好ましくは THF と蒸留水の混合溶媒、より好ましくは、THF と蒸留水の 2 : 1 混合溶媒に溶解し、室温で 12 時間 ~ 24 時間攪拌して上記のイソ

50

インドルリノン化合物 5 a を加水分解させることでカルボン酸化合物 6 a を得ることができる。

【 0 0 6 7 】

ステップ 4 . アミドカップリング反応

上記のステップ 3 で合成したカルボン酸化合物 6 a と 1, 2 - フェニレンジアミン 1 6 (1 . 5 ~ 2 当量) および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フェート (benzotriazol - 1 - yl oxytris (dimethylamino) phosphonium hexafluorophosphate ; BOP)

(1 . 1 ~ 1 . 5 当量) を溶媒、例えばジメチルホルムアミド (DMF) に溶解して、トリエチルアミン (2 ~ 3 当量) を加えた後、室温で 1 2 時間 ~ 2 4 時間攪拌してアミドカップリング反応させることで、本発明によるイソインドルリノン化合物 1 a を得ることができる。

【 0 0 6 8 】

ステップ 5 . スズキカップリング反応

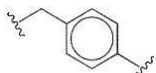
上記のステップ 4 で合成したイソインドルリノン化合物 1 a とボロン酸化合物 1 7 (1 . 1 ~ 1 . 5 当量)、テトラキス (トリフェニル - ホスフィノ) パラジウム (5 ~ 6 mol %)、炭酸ナトリウム (2 ~ 3 当量) を溶媒、例えばジオキサンと蒸留水の 4 : 1 混合溶媒に溶解し、150 でマイクロ波を当てながら、さらに 10 分 ~ 20 分間スズキカップリング反応させ、本発明によるイソインドルリノン化合物 1 b を得ることができる。

【 0 0 6 9 】

本発明によるイソインドルリノン化合物 1 b はまた、前記ステップ 3、4 および 5 の手順を変えて、例えば、スズキカップリング反応 (ステップ 3')、加水分解反応 (ステップ 4')、およびアミドカップリング反応 (ステップ 5') の順で、前記と同様の反応条件を導入して実施することで合成することができる。

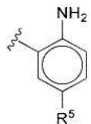
【 0 0 7 0 】

別の実施形態において、仮に、A が



【 0 0 7 1 】

、B は R と 5 員環状基を形成し、Z は



【 0 0 7 2 】

、R⁵ は化学式 (I) の H である場合、本発明のアミド化合物 (1 c) 及び (1 d) を反応式 2 に示すように調製することができる。

【 0 0 7 3 】

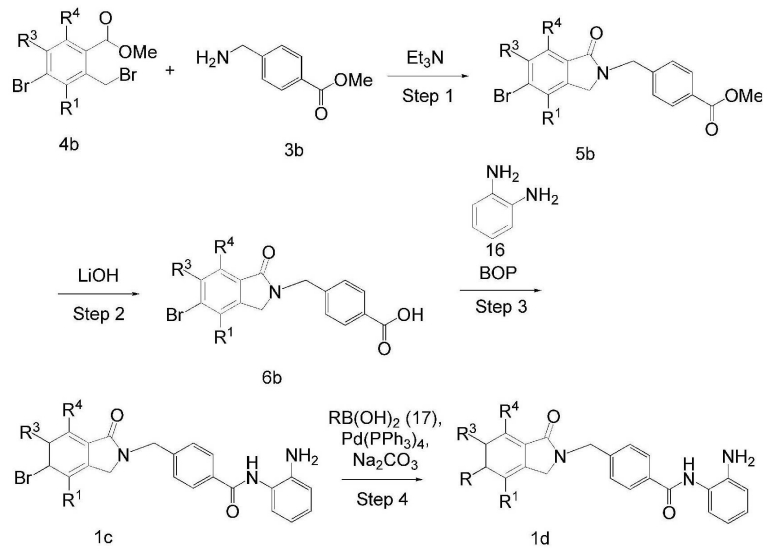
< 反応式 2 >

10

20

30

40



10

【 0 0 7 4 】

ここで、Rは、C₁ ~ C₆アルキル、アリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、および置換されたヘテロアリールで、R¹、R³およびR⁴は、それぞれ独立的に、H、C₁ ~ C₆アルキル、C₁ ~ C₆アルコキシ、アリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、および置換されたヘテロアリールである。

20

【 0 0 7 5 】

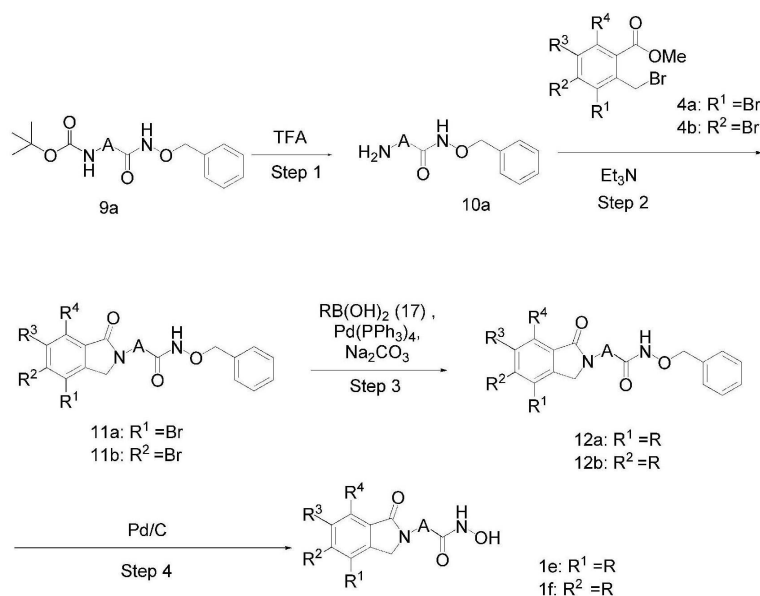
本発明の化学式(1c)および(1d)のアミドの化合物は、そのBrが出発原料として4番目に置換され、化学式(3b)のエステルと化学式(17)の臭素酸とを使用している化学式4bの化合物を用いた以外は、反応式1のステップ2、3、4および5と同様の反応条件および手順を用いて調製することができる。

【 0 0 7 6 】

別の実施形態において、仮に、BがRと5員環状基を形成し及びZがOHである場合、本発明によるヒドロキサム酸を含む化学式(1e)および(1f)のアミド化合物は、反応式3に示すように調製することができる。

30

< 反応式 3 >



40

【 0 0 7 7 】

ここで、Aは、上記で定義されていて、Rは、C₁ ~ C₆アルキル、アリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、および置換されたヘテロアリールで、R¹ ~ R⁴は、そ

50

れぞれ独立的にH、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、アリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、および置換されたヘテロアリールである。

【0078】

ステップ1．ブトキシカルボニル(Boc)の保護基除去

Bocで保護されたアミン化合物9aをメチレンクロライド等の溶媒に溶解した後、0でトリフルオロ酢酸(TFA、2～5当量)をゆっくり滴下して製造した反応物を室温で3時間～24時間反応させて脱保護されたアミン化合物10aを得ることができる。この時、メチレンクロライドとトリフルオロ酢酸の混合割合が1：1の混合溶媒を使用して脱保護することができる。

10

【0079】

ステップ2．イソインドルリノン化合物の合成

上記ステップ1で得られたアミン化合物10aを用いて、上記反応式1のステップ2と同じ条件で上記化学式4aまたは4bの化合物と反応させて、イソインドルリノン化合物11aまたは11bを合成することができる。

【0080】

ステップ3．スズキカップリング反応

上記ステップ2で得られたイソインドルリノン化合物11aまたは11bを出発物質として、上記反応式1のステップ5と同じ条件でスズキカップリング反応を行い、R¹またはR²がRに置換されたイソインドルリノン化合物12aまたは12bを合成することができる。

20

【0081】

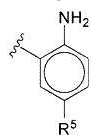
ステップ4．脱ベンジル化反応

上記ステップ3で合成したイソインドルリノン化合物12aまたは12bを溶媒、例えば、MeOH/EtOAc 2：1の混合溶媒に溶解させ、10%のPd/C(重量比で5～10%)を加えてから水素風船を刺した状態で2時間～10時間室温で脱ベンジル化反応させ、本発明によるイソインドルリノン化合物1eまたは1fを得ることができる。

30

【0082】

別の実施形態において、仮に、BがRと5員環状基を形成し、Zが



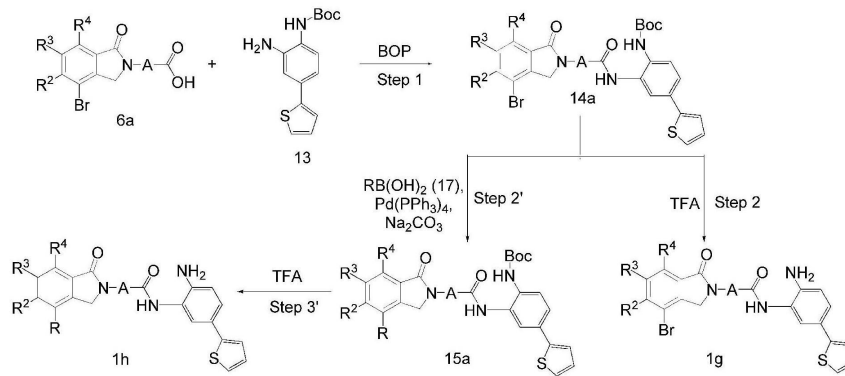
【0083】

、そしてR⁵が2-チオフェニルである場合、本発明のアミド化合物(1g)または(1h)は、反応式4に示すように調製することができる。

【0084】

40

<反応式4>



10

【 0 0 8 5 】

ここで、

A は、上記で定義されていて、

R は、C₁ ~ C₆ アルキル、アリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、および置換されたヘテロアリールで、

R² ~ R⁴ は、それぞれ独立的に H、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、アリール、置換されたアリール、ヘテロアリール、および置換されたヘテロアリールで、Boc は、ボトキシカルボニル基である。

【 0 0 8 6 】

20

ステップ 1 . アミドカップリング反応

上記反応式 1 のステップ 3 で合成したカルボン酸化合物 6 a とアミン化合物 1 3 を反応式 1 のステップ 4 と同じ条件でアミドカップリング反応させアミド化合物 1 4 a を得ることができる。

【 0 0 8 7 】

ステップ 2 . Boc 保護基の除去

上記製造されたアミド化合物 1 4 a を出発物質として、反応式 3 のステップ 1 と同じ条件で Boc 保護基の除去反応を行い、Boc が除去された本発明によるイソインドルリノン化合物 1 g を合成することができる。

30

【 0 0 8 8 】

さらに、化学式 (1 4 a) のアミドは、反応式 1 (ステップ 2 ') のステップ 5 と同様の反応条件を使用して、スズキカップリング反応を受けて、および Boc は、本発明の化学式 (1 h) のアミド化合物を得るための反応式 3 (ステップ 3 ') のステップ 1 と同じ反応条件を用いる脱保護によって除去される。

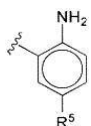
【 0 0 8 9 】

また、仮に、B が NH である場合は、本発明による化学式 (I) のアミド化合物は、反応式 5 ~ 8 に示す方法のいずれかにより調製されることができ、これらに限定されない。

40

【 0 0 9 0 】

実施形態において、仮に、B が NH であり、Z は



【 0 0 9 1 】

で、R⁵ は化学式 (I) における H である場合、本発明の化学式 (I) のアミド化合物は

50

、反応式 5 または 6 に示す方法のいずれかで調製することができる。

【 0 0 9 2 】

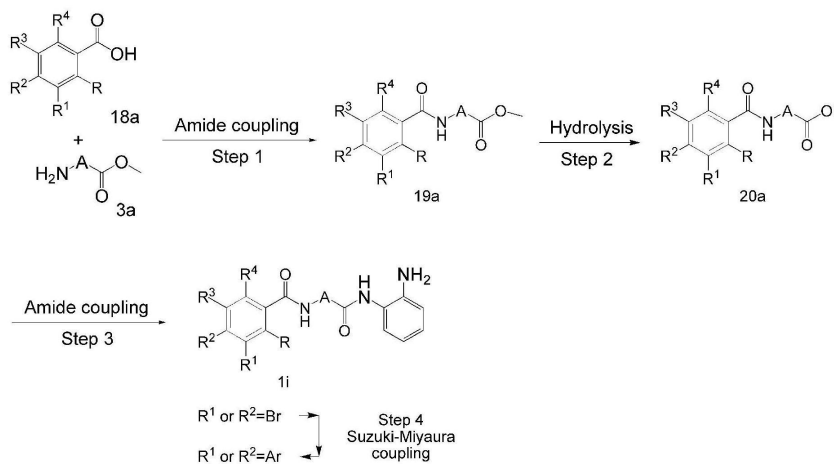
具体的には、反応式 5 に示すように、化学式 (1 i) のアミド化合物は、化学式 (1 9 a) の化合物を得るためのベース存在下で適当な溶媒中に、化学式 (3 a) の化合物と化学式 (1 8 a) の化合物でアミドカップリング反応を行うことにより調製することができる (ステップ 1)。そして化学式 (2 0 a) の化合物を得るために化学式 (1 9 a) の化合物を加水分解する (ステップ 2)。および、スズキ - ミヤウラカップリング反応による化学式 (2 0 a) の化合物のアミドカップリング反応を行うことで (ステップ 3) アリール基を誘導する。

【 0 0 9 3 】

上記化学式 (I) の化合物 8 a は、文献「Kim, J. K. et al. Org. Lett. 10:3543-3546, 2008」および韓国特許出願第 2007-0104435 号に開示された方法で製造され得る。

【 0 0 9 4 】

< 反応式 5 >



【 0 0 9 5 】

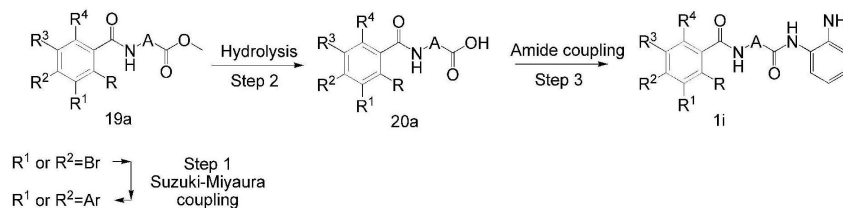
ここで、A、R、R¹ ~ R⁴ は上記で定義されている。

【 0 0 9 6 】

また、のような反応式 6 に示すように、化学式 (1 i) のアミド化合物は、スズキ - ミヤウラカップリング反応によりステップ (1) で得られた化学式 (1 9 a) の化合物にアリール基を導入することによって調製することができる。化学式 (2 0 a) の化合物を得るためにその結果物を加水分解して、また化学式 (2 0 a) の化合物のアミドカップリング反応を行う。

【 0 0 9 7 】

< 反応式 6 >



【 0 0 9 8 】

ここで、A、R、R¹ ~ R⁴ は上記で定義されている。

【 0 0 9 9 】

10

20

30

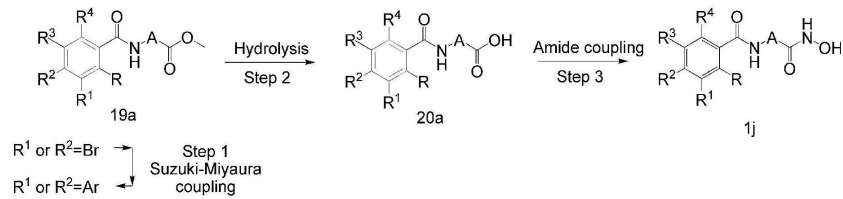
40

50

別の実施形態で、仮に、BがNHであり、Zは化学式(I)における-OHである場合、化学式(1j)のアミド化合物は、反応式7に示す方法で調製することができる。

【0100】

<反応式7>



10

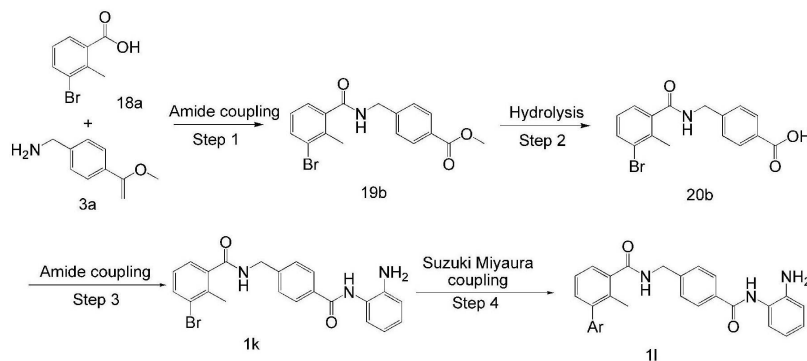
【0101】

ここで、A、R、R¹ ~ R⁴は上記で定義されている。

【0102】

化学式(1k)と(1l)のアミド化合物は、反応式8に示す方法で調製することができる。

<反応式8>



20

【0103】

また、本発明に係る化学式(I)のアミド化合物の薬学的に許容可能な塩は、通常の方法を用いて化学式(I)のアミド化合物から製造して使用することができる。

30

【0104】

具体的には本発明に係る薬学的に許容可能な塩は、化学式(I)のアミド化合物を水混和性有機溶媒、例えばアセトン、メタノール、エタノール、またはアセトニトリルなどに溶解させ、過量の有機酸を加えたり、無機酸の酸水溶液を加えた後沈殿させたり、結晶化させて製造することができる。続いて、この混合物から溶媒や過量の酸を蒸発させた後乾燥させて、付加塩を得るか、または析出された塩を吸引る過させて製造することができる。

【0105】

本発明に係る化学式(I)のアミド化合物はまた、このことから製造され得る可能な水和物および溶媒和物を含んでいる。

40

【0106】

このように製造された本発明の化学式(I)のアミド化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、R_uN_x2に対して優れた転写活性促進効果を示して、また、アルカリホスファターゼに対して優れた発現促進効果を示し、その結果として、骨生成を促進させると同時に骨消失を抑えることができる。

【0107】

これにより、本発明は、前記化学式(I)のアミド化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含む、R_uN_x2転写活性促進剤またはアルカリホスファターゼの発現促進剤を提供する。

50

【 0 1 0 8 】

また、本発明は、前記化学式（I）のアミド化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含む、骨疾患の予防または治療用薬学組成物を提供する。

【 0 1 0 9 】

上記骨疾患は、骨生成の低下および骨消失の増加に起因して起こる可能性のあるすべての疾患を含んでおり、具体的には、骨粗しょう症、骨折、歯周疾患、骨の成長障害、パジェット病、骨転移ガン、関節リウマチなどが挙げられるが、これに限定されるものではない。

【 0 1 1 0 】

本発明に係る化学式（I）のアミド化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含む薬学組成物は、臨床投与時に経口または非経口投与が可能で、一般的な医薬品製剤の形態で使用することができ、製剤化する場合には、一般的に使用される充填剤、増量剤、結合剤、湿潤剤、崩壊剤、界面活性剤等の希釈剤または賦形剤を使用して製造することができる。

10

【 0 1 1 1 】

経口投与用の固形製剤は、本発明による一つ以上のアミド化合物に少なくとも一つの賦形剤、例えば、デンプン、炭酸カルシウム、スクロス（sucrose）、ラクトース（lactose）、またはゼラチンなどを混合して製造することができる。また、単純な賦形剤のほかにステアリン酸マグネシウムまたはタルクのような潤滑剤も使用することができる。

【 0 1 1 2 】

経口投与用の液状製剤は、懸濁剤、内容液剤、乳剤またはシロップ剤などが含まれるが、一般に使用される単純希釈剤である水、リキッドパラフィン以外に様々な賦形剤、例えば湿潤剤、甘味剤、芳香剤または保存剤などを使用することができる。

20

【 0 1 1 3 】

非経口投与用の製剤には、滅菌された水溶液、非水系溶剤、懸濁剤、乳剤、凍結乾燥剤や坐剤が含まれる。上記非水系溶剤または懸濁剤としては、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、またはオリブオイルのような植物油、エチルオールレートのような注射可能なエステルなどを使用することができ、上記坐剤の基剤としては、ウイテプゾール（Witepsol）、マクロゴール、ツイン61、カカオ脂、ラウリン脂肪（laurin fat）、グリセリンまたはゼラチンなどを使用することができます。

30

【 0 1 1 4 】

また、本発明による骨疾患の予防または治療用薬学組成物の人体投与量は患者の年齢、体重、性別、投与形態、健康状態及び疾患の程度により変わることがあり、体重が70kgの成人患者を基準にすると、一般的には0.1mg/日～1000mg/日、好ましくは1mg/日～500mg/日で、一定時間間隔で1日1回ないし数回に分けて投与することもできる。

【 0 1 1 5 】

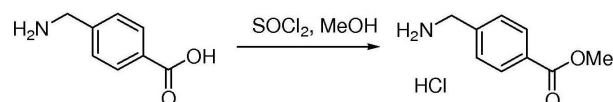
以下、本発明を下記の実施例によってより詳細に説明する。ただし、下記の実施例は本発明を例示するためのものであり、本発明の範囲が、これらだけに限定されるものではない。

40

【 0 1 1 6 】

実施例1．N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - ブロモ - 5 , 6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミド

ステップ1：4 - (アミノメチル) 安息香酸塩酸塩



【 0 1 1 7 】

50

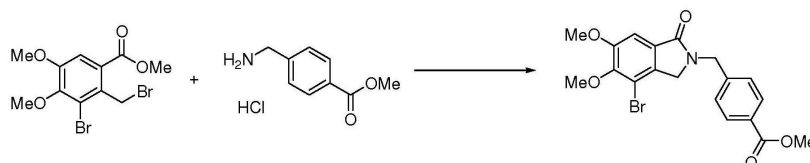
安息香酸メチル (2 . 0 g、13 mmol) を MeOH (5 . 0 mL) に溶かし、チオニルクロライド (2 . 9 mL、3 当量) を 0 でゆっくり加えた後、24 時間還流撹拌した。溶媒とチオニルクロライドを減圧蒸留と真空乾燥で除去して、見出し化合物を得た (2 . 7 g、99 %)。

【 0 1 1 8 】

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, D_2O): 7.93 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.41 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 4.12(s, 2H), 3.79 (s, 3H)。

【 0 1 1 9 】

ステップ 2 . メチル 4 - [(4 - プロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] - 安息香酸エステル



【 0 1 2 0 】

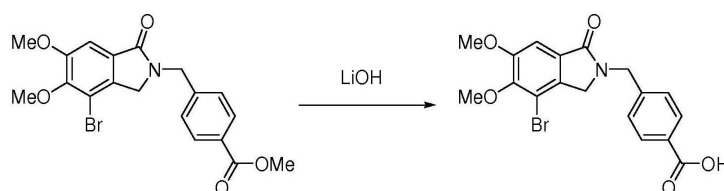
メチル 3 - プロモ - 2 - (プロモメチル) - 4、5 - ジメトキシ安息香酸エステル (1 . 5 g、4 . 1 mmol) と、上記ステップ 1 で合成したメチル 4 - (アミノメチル) 安息香酸塩酸塩 (1 . 6 g、2 当量) を THF と蒸留水の 4:1 混合溶媒 (10 mL) に溶解し、トリエチルアミン (1 . 7 mL、3 当量) を加えた後、室温で一晩撹拌した。薄層クロマトグラフィー (thin-layer chromatography、TLC) でメチル 3 - プロモ - 2 - (プロモメチル) - 4、5 - ジメトキシ安息香酸エステルが消えたことを確認し、THF をガムアブジュンリュハン後に酢酸エチルを加えて、飽和重炭酸ナトリウム水溶液と蒸留水で洗浄した後、有機層を無水 MgSO_4 で乾燥した。溶媒を減圧蒸留して得られた残渣をシリカゲルカラム (EtOAc / ヘキサン = 1 : 1) で分離して見出しの化合物を得た (1 . 6 g、93 %)。

【 0 1 2 1 】

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): 8.02 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.39 (s, 1H), 7.36 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 4.85 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.91 (s, 6H)。

【 0 1 2 2 】

ステップ 3 . 4 - [(4 - プロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] 安息香酸



【 0 1 2 3 】

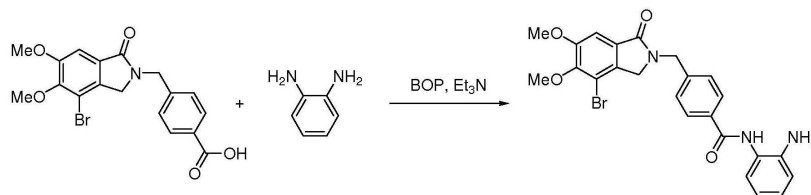
上記ステップ 2 で合成したメチル 4 - [(4 - プロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] - 安息香酸エステル (500 mg、1 . 19 mmol) と水酸化リチウム第 1 水和物 (199 mg、4 . 76 mmol、4 当量) を THF と蒸留水の 2 : 1 混合溶媒 (10 mL) に溶かし、室温で一晩撹拌した。TLC で出発物質が消えたことを確認し、THF を減圧蒸留して得られた残留物に蒸留水を加えた後、1 N HCl 水溶液で pH 2 に酸性化した。この過程で生成された白い沈殿物をろ過し、真空乾燥して、見出し化合物を得た (380 mg、78 %)。

【 0 1 2 4 】

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 7.90 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.37 (s, 1H), 7.36 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 4.78 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.79 (s, 3H)。

【 0 1 2 5 】

ステップ 4 . N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - ブロモ - 5 , 6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミド



【 0 1 2 6 】

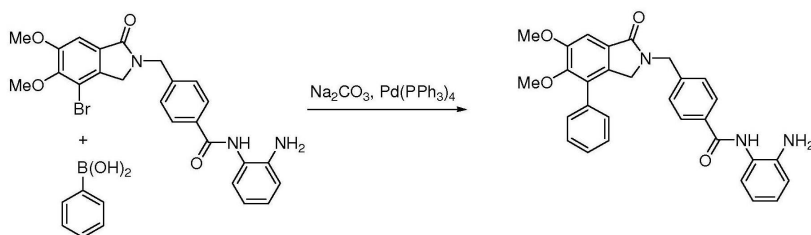
上記ステップ 3 で合成した 4 - [(4 - ブロモ - 5 , 6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] 安息香酸 (3 8 0 m g , 0 . 9 2 m m o l) 、 1 , 2 - フェニレンジアミン (1 9 9 m g , 1 . 8 4 m m o l , 2 当量) および B O P (6 1 0 m g , 1 . 3 8 m m o l , 1 . 5 当量) を D M F (4 m L) に溶かし、トリエチルアミン (0 . 2 5 m L , 1 . 8 m m o l , 2 当量) を加えた後、室温で一晩撹拌した。T L C で出発物質が消えたことを確認し、D M F を減圧蒸留してから塩化メチレンを加えて、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を無水 M g S O ₄ で乾燥した。溶媒を減圧蒸留して得られた残渣をシリカゲルカラム (E t O A c / ヘキサン = 9 : 1) で分離して、見出し化合物を得た (1 3 5 m g , 2 9 %) 。

【 0 1 2 7 】

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

【 0 1 2 8 】

実施例 2 . N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(5 , 6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミド



【 0 1 2 9 】

上記実施例 1 で合成した N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - ブロモ - 5 , 6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミド (6 0 m g , 0 . 1 2 m m o l) とフェニルボロン酸 (2 2 m g , 0 . 1 8 m m o l , 1 . 5 当量) 、テトラキス (トリフェニル - ホスフィノ) パラジウム (8 . 4 m g , 0 . 0 0 7 3 m m o l , 6 m o l %) および炭酸ナトリウム (3 8 m g , 0 . 3 6 m m o l , 3 当量) をジオキサンと蒸留水 (4 : 1 , 5 . 0 m L) に溶解し 1 5 0 でマイクロ波を当てながら 1 5 分間反応させた。反応物を酢酸エチル (e t h y l a c e t a t e ; E t O A c) で薄めて無水 M g S O ₄ を加え乾燥し、セライトでろ過した。ろ液の溶媒を減圧蒸留し、得られた残渣をシリカゲルカラム (E t O A c) で分離して見出しの化合物を得た (5 5 m g , 9 2 %) 。

【 0 1 3 0 】

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

10

20

30

40

50

s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.56 (s, 3H)。

【 0 1 3 1 】

実施例 3 . N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [5、6 - ジメトキシ - 4 - (3、5 - ジメチルフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] メチル } ベンズアミド
フェニルボロン酸の代わりに 3、5 - ジメチルフェニルボロン酸を用いたことを除いては上記実施例 2 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (9 0 %) 。

【 0 1 3 2 】

¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆): 9.59 (s, 1H), 7.90 (d, 2H, J =8.1 Hz), 7.35 (s, 1H), 7.33 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.11 (d, 1H, J =7.2 Hz), 6.99-6.91 (m, 4H), 6.74 (dd, 1H, J = 8.1 Hz, 1.5 Hz), 6.55 (td, 1H, J = 8.1 Hz, 1.2 Hz), 4.86 (brs, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.26 (s, 6H)。

10

【 0 1 3 3 】

実施例 4 . N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソ - 4 - (ピリジン - 3 - イル) イソインドリン - 2 - イル] メチル } ベンズアミド
フェニルボロン酸の代わりにピリジン - 3 - イル - 3 - ボロン酸を用いたことを除いては上記実施例 2 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (9 3 %) 。

【 0 1 3 4 】

¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆): 9.60 (s, 1H), 8.60 (d, 1H, J =1.5 Hz) 8.57 (dd, 1H, J = 4.8 Hz, 1.5 Hz), 7.91 (d, 2H, J = 8.1Hz), 7.85 (dt, 1H, J= 8.1 Hz, 1.8 Hz), 7.47 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35(d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.11 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 6.94 (t, 1H, J= 7.8 Hz), 6.75 (dd, 1H, J = 8.1 Hz, 1.5 Hz), 6.59 (t, 1H, J =6.3 Hz), 4.85 (brs, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.17 (s, 2H) 3.94 (s, 3H), 3.60 (s, 3H)。

20

【 0 1 3 5 】

実施例 5 . N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [5、6 - ジメトキシ - 4 - (4 - メトキシフェニル) - オキソイソインドリン - 2 - イル] メチル } ベンズアミド、
フェニルボロン酸の代わりに 4 - メトキシフェニルボロン酸を用いたことを除いては上記実施例 2 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (9 1 %) 。

30

【 0 1 3 6 】

¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆): 9.60 (s, 1H), 7.91 (d, 2H, J =8.1 Hz), 7.35-7.30 (m, 5H), 7.11 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.99-6.92 (m, 3H), 6.74 (dd, 1H, J = 8.1 Hz, 1.2 Hz), 6.56 (td, 1H, J = 7.8 Hz, 1.2Hz), 4.86 (brs, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.54 (s, 3H)。

【 0 1 3 7 】

実施例 6 . N - (2 - アミノフェニル) - 4 - ({ 4 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル } メチル) ベンズアミド

40

フェニルボロン酸の代わりに 4 - (トリフルオロメチル) フェニルボロン酸を用いたことを除いては上記実施例 2 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (9 2 %) 。

【 0 1 3 8 】

¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆): 9.61 (s, 1H), 7.91 (d, 2H, J =8.1 Hz) 7.79 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.63 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.43(s, 1H), 7.34 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.11 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 6.94(td, 1H, J = 8.7 Hz, 1.5 Hz), 6.75 (dd, 1H, J = 8.1 Hz, 1.2 Hz), 6.56 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 4.85 (brs, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.59 (s, 3H)。

【 0 1 3 9 】

50

実施例 7 . N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [5、6 - ジメトキシ - 4 - (3、4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] メチル } ベンズアミド
フェニルボロン酸の代わりに 3、4 - ジメトキシフェニルボロン酸を用いたことを除いては上記実施例 2 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (94%)。

【 0 1 4 0 】

¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆): 9.59 (s, 1H), 7.90 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.37-7.33 (m, 3H), 7.11 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.99-6.88 (m, 4H), 6.74 (dd, 1H, J = 8.1 Hz, 1.5 Hz), 6.56 (t, 1H, J = 6.6 Hz), 4.85(brs, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.58 (s, 3H)。

【 0 1 4 1 】

10

実施例 8 . N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソ - 4 - (ピリミジン - 5 - イル) イソインドリン - 2 - イル] メチル } ベンズアミド
フェニルボロン酸の代わりにピリミジン - 5 - イル - 5 - ボロン酸を用いたことを除いては上記実施例 2 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (92%)。

【 0 1 4 2 】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 9.61 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.90(s, 2H), 7.91 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.47 (s, 1H), 7.36 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.11 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.94 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 6.75(d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.56 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 4.85 (brs, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.65 (s, 3H)。

20

【 0 1 4 3 】

実施例 9 . N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - プロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミド

ステップ 1 . メチル 4 - [(4 - プロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] - 安息香酸エステル

メチル 3 - プロモ - 2 - (プロモメチル) - 4、5 - ジメトキシ安息香酸エステルの代わりにメチル 3 - プロモ - 2 - (プロモメチル) 安息香酸エステルを用いたことを除いては上記実施例 1 のステップ 2 と同じ方法で見出しの化合物を得た (95%)。

【 0 1 4 4 】

30

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): 8.03 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.86 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.67 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.42 (s, 1H), 7.38 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.26 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.91 (s, 3H)。

【 0 1 4 5 】

ステップ 2 . 4 - { (4 - プロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル } - 安息香酸

メチル 4 - [(4 - プロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] - 安息香酸の代わりに上記実施例 9 のステップ 1 で合成したメチル 4 - [(4 - プロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] - 安息香酸エステルを用いて、水酸化リチウム第 1 水和物を 5 当量使用し、7 時間反応させたことを除いては上記実施例 1 のステップ 3 と同じ方法で見出しの化合物を得た (93%)。

40

【 0 1 4 6 】

¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆): 7.92 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.83 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.77 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 7.50 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.41 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 4.82 (s, 2H), 4.35 (s, 2H)。

【 0 1 4 7 】

ステップ 3 . N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - プロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミド

4 - [(4 - プロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] - 安息香酸の代わりに上記実施例 9 のステップ 2 で合成した 4 - [(4 - プロモ -

50

1 - オキソイソインドリン - 2 - イル)メチル] - 安息香酸エステルを用いて、1、2 - フェニレンジアミンを1.5当量を用いたことを除いては上記実施例1のステップ4と同じ方法で見出しの化合物を得た(69%)。

【0148】

¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆): 9.65 (s, 1H), 7.97 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.84(d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.78 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.51 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.44(d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.15 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.97 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 6.77(d, 1H, J = 7.5 Hz), 6.59 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 4.89 (brs, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.34 (s, 2H)。

【0149】

実施例10. N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [1 - オキソ - 4 - (ピリミジン - 5 - イル)イソインドリン - 2 - イル]メチル}ベンズアミド

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - プロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル)メチル]ベンズアミドの代わりに上記実施例9で合成したN - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - プロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル)メチル]ベンズアミドを用いて、フェニルボロン酸の代わりにピリミジン - 5 - イル - 5 - ボロン酸を用いたことを除いては上記実施例2と同じ方法で見出しの化合物を合成した(68%)。

【0150】

¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆): 9.64 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.08 (s, 2H), 7.95(d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.89-7.82 (m, 2H), 7.71 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.43 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.14 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.96 (td, 1H, J = 8.7 Hz, 1.2 Hz), 6.77(d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.59 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 4.87 (brs, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.67 (s, 2H)。

【0151】

実施例11. N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(1 - オキソ - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - イル)メチル]ベンズアミド

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - プロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル)メチル]ベンズアミドの代わりに上記実施例9で合成したN - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - プロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル)メチル]ベンズアミドを用いたことを除いては上記実施例2と同じ方法で見出しの化合物を合成した(58%)。

【0152】

¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆): 9.62 (s, 1H), 7.94 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.78(dd, 1H, J = 6.9 Hz, 1.8 Hz), 7.69-7.62 (m, 2H), 7.57 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 7.47(t, 2H, J = 6.9 Hz), 7.43-7.40 (m, 3H), 7.13 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.96 (t, 1H, J = 6.9 Hz), 6.76 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.58 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 4.87 (brs, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.54 (s, 2H)。

【0153】

実施例12. N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [4 - (3、5 - ジメチルフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル]メチル}ベンズアミド

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - プロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル)メチル]ベンズアミドの代わりに上記実施例9で合成したN - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - プロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル)メチル]ベンズアミドを用いて、フェニルボロン酸の代わりに3、5 - ジメチルフェニルボロン酸を用いたことを除いては上記実施例2と同じ方法で見出しの化合物を合成した(84%)。

【0154】

10

20

30

40

50

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): 9.61 (s, 1H), 7.93 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.77-7.74 (m, 1H), 7.63-7.61 (m, 2H), 7.39 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.15-7.12 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 6.96 (td, 1H, $J = 8.1$ Hz, 1.5 Hz), 6.76 (dd, 1H, $J = 7.8$ Hz, 1.2 Hz), 6.58 (t, 1H, $J = 6.9$ Hz), 4.86 (brs, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 2.31 (s, 6H).

【 0 1 5 5 】

実施例 13 . N - (2 - アミノフェニル) - 4 - ({ 4 - [(4 - トリフルオロメチル) フェニル] - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル } メチル) ベンズアミド

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - ブロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミドの代わりに上記実施例 9 で合成した N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - ブロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミドを用いて、フェニルボロン酸の代わりに 4 - (トリフルオロメチル) フェニルボロン酸を用いたことを除いては上記実施例 2 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (85%) 。

【 0 1 5 6 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): 9.63 (s, 1H), 7.95 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.88-7.79 (m, 5H), 7.76-7.66 (m, 2H), 7.41 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.13 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 6.96 (td, 1H, $J = 8.7$ Hz, 1.5 Hz), 6.76 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 6.58 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 4.87 (brs, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.57 (s, 2H)。

【 0 1 5 7 】

実施例 14 . N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [1 - オキソ - 4 - (ピリジン - 3 - イル) イソインドリン - 2 - イル] メチル } ベンズアミド

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - ブロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミドの代わりに上記実施例 9 で合成した N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - ブロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミドを用いて、フェニルボロン酸の代わりにピリジン - 3 - イル - 3 - ボロン酸を用いたことを除いては上記実施例 2 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (93%) 。

【 0 1 5 8 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): 9.63 (s, 1H), 8.80 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 8.62 (dd, 1H, $J = 4.5$ Hz, 1.2 Hz), 8.03 (dt, 1H, $J = 6.0$ Hz, 1.8 Hz), 7.94 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.83 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.75 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz), 7.68 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.51 (m, 1H), 7.42 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.13 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 6.96 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 6.76 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 6.58 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 4.87 (brs, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.59 (s, 2H)。

【 0 1 5 9 】

実施例 15 . N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [4 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] メチル } ベンズアミド

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - ブロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミドの代わりに上記実施例 9 で合成した N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - ブロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミドを用いて、フェニルボロン酸の代わりに 4 - メトキシフェニルボロン酸を用いたことを除いては上記実施例 2 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (90%) 。

【 0 1 6 0 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): 9.61 (s, 1H), 7.92 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.71 (dd, 1H, $J = 6.6$ Hz, 2.1 Hz), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.49 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.39 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.11 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.01 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 6.94 (td, 1H, $J = 7.8$ Hz, 1.2 Hz), 6.76 (dd, 1H, $J = 7.8$ Hz, 1.2 Hz), 6.58 (t, 1H, $J = 6.9$ Hz), 4.86 (brs, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 2.31 (s, 6H)。

【 0 1 6 0 】

10

20

30

40

50

= 8.4 Hz, 1.2 Hz), 6.74 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 6.56 (t, 1H, J = 7.8Hz), 4.85 (brs, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.77 (s, 3H)。

【 0 1 6 1 】

実施例 16 . N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [4 - (3、4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] メチル } ベンズアミド

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - プロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミドの代わりに上記実施例 9 で合成した N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - プロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミドを用いて、フェニルボロン酸の代わりに 3、4 - ジメトキシフェニルボロン酸を用いたことを除いては上記実施例 2 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (91%)。

10

【 0 1 6 2 】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 9.60 (s, 1H), 7.92 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.71 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.66 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.61-7.52 (m, 1H), 7.39 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.12-7.05 (m, 3H), 7.02-7.00 (m, 1H), 6.94 (td, 1H, J = 8.7 Hz, 1.5Hz), 6.74 (dd, 1H, J = 7.8 Hz, 1.2 Hz), 6.56 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 4.86 (brs, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 3H)。

【 0 1 6 3 】

実施例 17 . N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [4 - (3、5 - ジフルオロフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] メチル } ベンズアミド

20

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - プロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミドの代わりに上記実施例 9 で合成した N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - プロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミドを用いて、フェニルボロン酸の代わりに 3、5 - ジフルオロフェニルボロン酸を用いたことを除いては上記実施例 2 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (82%)。

【 0 1 6 4 】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 9.62 (s, 1H), 7.93 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.81 (dd, 1H, J = 7.2 Hz, 1.2 Hz), 7.72 (dd, 1H, J = 7.8 Hz, 1.2 Hz), 7.64 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.42-7.26 (m, 5H), 7.11 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 6.94 (td, 1H, J = 8.1 Hz, 1.5 Hz), 6.75 (dd, 1H, J = 7.8 Hz, 1.2 Hz), 6.56 (td, 1H, J = 7.8 Hz, 1.5 Hz), 4.85 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.59 (s, 2H)。

30

【 0 1 6 5 】

実施例 18 . N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [4 - (3 - アミノフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] メチル } ベンズアミド

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - プロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミドの代わりに上記実施例 9 で合成した N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - プロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミドを用いて、フェニルボロン酸の代わりに 3 - アミノフェニルボロン酸を用いたことを除いては上記実施例 2 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (81%)。

40

【 0 1 6 6 】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 9.61 (s, 1H), 7.94 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.73-7.71 (m, 1H), 7.59 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 7.58 (s, 1H), 7.39 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.10 (q, 2H, J = 8.1 Hz), 6.95 (td, 1H, J = 8.7 Hz, 1.5 Hz), 6.75 (dd, 1H, J = 8.1 Hz, 1.2 Hz), 6.68-6.67 (m, 1H), 6.64 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.59-6.56 (m, 2H), 5.19 (brs, 2H), 4.86 (brs, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.47 (s, 2H)。

【 0 1 6 7 】

50

実施例 19 . N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [4 - (ベンゾ [d] [1、3] ジオキソール - 6 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] メチル } ベンズアミド
 N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - ブロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミドの代わりに上記実施例 9 で合成した N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - ブロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミドを用いて、フェニルボロン酸の代わりにベンゾ [d] [1、3] ジオキソール - 5 - イル - 5 - ボロン酸を用いたことを除いては上記実施例 2 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (37%) 。

【 0 1 6 8 】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 9.62 (s, 1H), 7.93 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.72 (dd, 1H, J = 6.6 Hz, 2.1 Hz), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.40 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.17 (s, 1H), 7.12 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 7.00 (s, 2H), 6.95 (td, 1H, J = 8.7 Hz, 1.5 Hz), 6.75 (dd, 1H, J = 7.8 Hz, 1.2 Hz), 6.57 (td, 1H, J = 7.5 Hz, 1.2 Hz), 6.05 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.51 (s, 2H)。

【 0 1 6 9 】

実施例 20 . N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [4 - (4 - シアノフェニル) - 1 - オキソ - 2、3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 2 - イル] メチルベンズアミド

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - ブロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミドの代わりに上記実施例 9 で合成した N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - ブロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミドを用いて、フェニルボロン酸の代わりに 4 - シアノフェニルボロン酸を用いたことを除いては上記実施例 2 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (66%) 。

【 0 1 7 0 】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 9.63 (s, 1H), 7.94 (dd, 3H, J = 8.4 Hz, 3.0 Hz), 7.85-7.65 (m, 6H), 7.40 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.12 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 6.95 (td, 1H, J = 8.1 Hz, 1.5 Hz), 6.76 (dd, 1H, J = 7.8 Hz, 0.9 Hz), 6.58 (td, 1H, J = 7.8 Hz, 1.2 Hz), 4.86 (brs, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.57 (s, 2H)。

【 0 1 7 1 】

実施例 21 . N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [4 - (ナフタレン - 2 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] メチル } ベンズアミド

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - ブロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミドの代わりに上記実施例 9 で合成した N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - ブロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミドを用いて、フェニルボロン酸の代わりにナフタレン - 2 - イル - 2 - ボロン酸を用いたことを除いては上記実施例 2 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (68%) 。

【 0 1 7 2 】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 9.60 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.03-7.91 (m, 5H), 7.82-7.77 (m, 2H), 7.74-7.66 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.41 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.11 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 6.94 (td, 1H, J = 8.1 Hz, 1.2 Hz), 6.75 (dd, 1H, J = 7.8 Hz, 1.2 Hz), 6.56 (td, 1H, J = 7.8 Hz, 1.2 Hz), 4.84 (brs, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.62 (s, 2H)。

【 0 1 7 3 】

実施例 22 . N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [4 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] メチル } ベンズアミド

10

20

30

40

50

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { (4 - ブロモ - 5、 6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル } ベンズアミドの代わりに上記実施例 9 で合成した N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - ブロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミドを用いて、フェニルボロン酸の代わりに 6 - メトキシピリジン - 3 - イル - 3 - ボロン酸を用いたことを除いては上記実施例 2 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (68%)。

【 0 1 7 4 】

¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆): 9.62 (s, 1H), 8.38 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.94(dd, 3H, J = 8.7 Hz, 2.4 Hz), 7.77 (dd, 1H, J = 7.2 Hz, 1.5 Hz), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.41 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.12 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.98-6.91 (m, 2H), 6.76 (dd, 1H, J = 8.1 Hz, 1.5 Hz), 6.58 (td, 1H, J = 7.5 Hz, 1.2 Hz), 4.86(brs, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.88 (s, 3H)。

10

【 0 1 7 5 】

実施例 23 . N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [4 - (3 - アセトアミドフェニル) - 1 - オキソ - 2、 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 2 - イル] メチルベンズアミド

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - ブロモ - 5、 6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミドの代わりに上記実施例 9 で合成した N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - ブロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミドを用いて、フェニルボロン酸の代わりに 3 - アセトアミドフェニルボロン酸を用いたことを除いては上記実施例 2 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (54%)。

20

【 0 1 7 6 】

¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆): 10.0 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 7.93 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.77-7.76 (m, 2H), 7.64 (d, 2H, J = 4.2 Hz), 7.57 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 7.38 (t, 3H, J = 8.1 Hz), 7.22 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.12 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 6.95 (t, 1H, J = 6.6 Hz), 6.75 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 6.57 (t, 1H, J = 6.9 Hz), 4.85 (brs, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 2.94 (s, 3H)。

【 0 1 7 7 】

30

実施例 24 . N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [4 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] メチル } ベンズアミド

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - ブロモ - 5、 6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミドの代わりに上記実施例 9 で合成した N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - ブロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミドを用いて、フェニルボロン酸の代わりに 3 - フルオロメトキシフェニルボロン酸を用いたことを除いては上記実施例 2 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (51%)。

【 0 1 7 8 】

40

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 9.62 (s, 1H), 7.94 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.74 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 7.67-7.58 (m, 2H), 7.49 (dd, 1H, J = 12.6 Hz, 2.1Hz), 7.41 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.35 (dd, 1H, J = 9.3 Hz, 1.2 Hz), 7.24 (t, 1H, J = 8.7 Hz), 7.12 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.95 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 6.77 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.57 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 4.86 (brs, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.86 (s, 3H)。

【 0 1 7 9 】

実施例 25 . N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [1 - オキソ - 4 - (4 - フェニルフェニル) - 2、 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 2 - イル] メチルベンズアミド

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - ブロモ - 5、 6 - ジメトキシ - 1 - オキソ

50

イソインドリン - 2 - イル)メチル]ベンズアミドの代わりに上記実施例 9 で合成した N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - プロモ - 1 - オキシイソインドリン - 2 - イル)メチル]ベンズアミドを用いて、フェニルボロン酸の代わりに (4 - フェニルフェニル)ボロン酸を用いたことを除いては上記実施例 2 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (8 1 %)。

【 0 1 8 0 】

¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆): 9.61 (s, 1H), 7.93 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.79-7.65 (m, 9H), 7.48 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 7.42-7.37 (m, 3H), 7.12 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.94 (td, 1H, J = 7.7 Hz, 1.4 Hz), 6.74 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.56 (td, 1H, J = 7.4 Hz, 1.3 Hz), 4.85 (brs, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.59 (s, 2H)。

10

【 0 1 8 1 】

実施例 26 . 3 - (2 - { 4 - [(2 - アミノフェニル)カルバモイル]フェニル} - 1 - オキシ - 2、3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 4 - イル)ベンズアミド

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - プロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキシイソインドリン - 2 - イル)メチル]ベンズアミドの代わりに上記実施例 9 で合成した N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - プロモ - 1 - オキシイソインドリン - 2 - イル)メチル]ベンズアミドを用いて、フェニルボロン酸の代わりに 3 - カルバモイルフェニルボロン酸を用いたことを除いては上記実施例 2 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (7 3 %)。

20

【 0 1 8 2 】

¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆): 9.61 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.94 (t, 3H, J = 6.3 Hz), 7.79 (d, 1H, J = 6.3 Hz), 7.72 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 7.67-7.63 (m, 3H), 7.40 (d, 3H, J = 8.1 Hz), 7.12 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 6.95 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 6.75 (dd, 1H, J = 7.8 Hz, 1.2 Hz), 6.57 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 4.85 (brs, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.55 (s, 2H)。

【 0 1 8 3 】

実施例 27 . N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [4 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 1 - オキシイソインドリン - 2 - イル]メチル]ベンズアミド

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - プロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキシイソインドリン - 2 - イル)メチル]ベンズアミドの代わりに上記実施例 9 で合成した N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - プロモ - 1 - オキシイソインドリン - 2 - イル)メチル]ベンズアミドを用いて、フェニルボロン酸の代わりに 3 - フルオロ - 4 - メチルフェニルボロン酸を用いたことを除いては上記実施例 2 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (3 8 %)。

30

【 0 1 8 4 】

¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆): 9.62 (s, 1H), 7.93 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.77 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 7.69-7.60 (m, 2H), 7.41 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.36 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 7.30 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.12 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.95 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 6.75 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 6.57 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 4.86 (brs, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 2.26 (s, 3H)。

40

【 0 1 8 5 】

実施例 28 . 4 - { [4 - (4 - t e r t ブチルフェニル) - 1 - オキシイソインドリン - 2 - イル]メチル} - N - (2 - アミノフェニル)ベンズアミド

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - プロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキシイソインドリン - 2 - イル)メチル]ベンズアミドの代わりに上記実施例 9 で合成した N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - プロモ - 1 - オキシイソインドリン - 2 - イル)メチル]ベンズアミドを用いて、フェニルボロン酸の代わりに 4 - t e r t ブチルフェ

50

ニルボロン酸を用いたことを除いては上記実施例 2 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (5 8 %)。

【 0 1 8 6 】

¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆): 9.61 (s, 1H), 7.94 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.75 (dd, 1H, J = 6.9 Hz, 1.5 Hz), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.49 (s, 4H), 7.41 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.12 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.95 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 6.75 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.57 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 4.86 (brs, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 1.30 (s, 9H)。

【 0 1 8 7 】

実施例 29 . N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [1 - オキソ - 4 - (4 - フェノキシフェニル) イソインドリン - 2 - イル] メチル } ベンズアミド

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - プロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミドの代わりに上記実施例 9 で合成した N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - プロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミドを用いて、フェニルボロン酸の代わりに 4 - フェノキシフェニルボロン酸を用いたことを除いては上記実施例 2 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (4 2 %)。

【 0 1 8 8 】

¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆): 9.62 (s, 1H), 7.94 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.75 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 7.68-7.56 (m, 5H), 7.41 (t, 3H, J = 7.8 Hz), 7.19 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 7.12 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.07 (d, 4H, J = 6.6 Hz), 6.95 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 6.75 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.57 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 4.87 (brs, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.54 (s, 2H)。

【 0 1 8 9 】

実施例 30 . N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] メチル } ベンズアミド

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - プロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミドの代わりに上記実施例 9 で合成した N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - プロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミドを用いて、フェニルボロン酸の代わりに 4 - フルオロフェニルボロン酸を用いたことを除いては上記実施例 2 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (2 9 %)。

【 0 1 9 0 】

¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆): 9.61 (s, 1H), 7.93 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.76 (dd, 1H, J = 6.3 Hz, 2.1 Hz), 7.66-7.59 (m, 4H), 7.40 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.30 (t, 2H, J = 9.0 Hz), 7.12 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 6.95 (td, 1H, J = 8.1 Hz, 1.5 Hz), 6.75 (dd, 1H, J = 8.1 Hz, 0.9 Hz), 6.57 (td, 1H, J = 7.8 Hz, 1.2 Hz), 4.85 (brs, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.78 (s, 2H)。

【 0 1 9 1 】

実施例 31 . N - (2 - アミノフェニル) - 6 - (5、6 - ジメトキシ - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - イル) ヘキサナムド

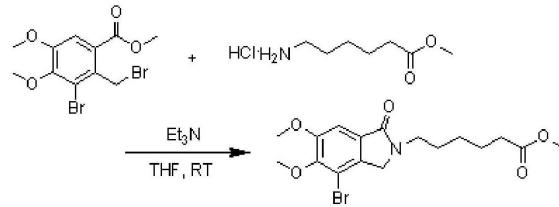
ステップ 1 . メチル 6 - (4 - プロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソインドリン - 2 - イル) ヘキサナム塩

10

20

30

40



【 0 1 9 2 】

メチル 4 - (アミノメチル) 安息香酸塩酸塩の代わりに、メチル 6 - アミノヘキサン塩酸塩を用いて、トリエチルアミンを 2 . 4 当量用いて、20 時間反応させたことを除いては上記実施例 1 のステップ 2 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (9 8 %) 。

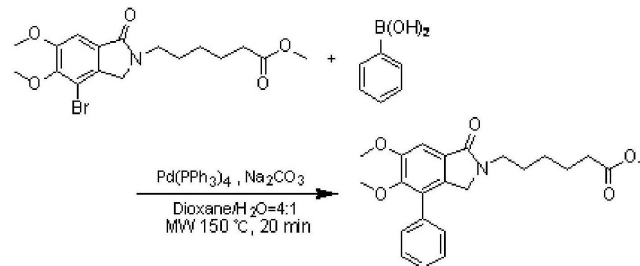
10

【 0 1 9 3 】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.34 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.61 (t, 2H, $J = 7.395$ Hz), 2.32 (t, 2H, $J = 7.38$ Hz), 2.01-1.94 (m, 2H), 1.71-1.64 (m, 4H), 1.42-1.36 (m, 2H)。

【 0 1 9 4 】

ステップ 2 . 6 - (5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソ - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - イル) ヘキサン塩



20

【 0 1 9 5 】

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - プロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミドの代わりに上記実施例 3 1 のステップ 1 で合成したメチル 6 - (4 - プロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ヘキサン塩を用いて、 Na_2CO_3 を 2 当量使い、20 分間反応させることを除いては上記実施例 2 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (6 7 %) 。

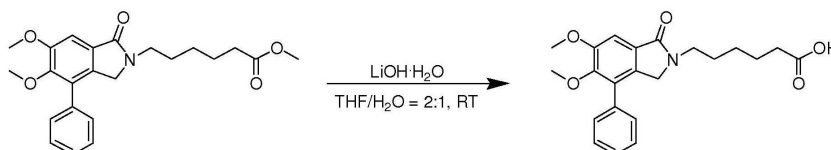
30

【 0 1 9 6 】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.42-7.30 (m, 5H), 7.19 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.48 (t, 2H, $J = 7.27$ Hz), 2.22 (t, 2H, $J = 7.44$ Hz), 1.60-1.52 (m, 4H), 1.20-1.24 (m, 2H)。

【 0 1 9 7 】

ステップ 3 6 - (5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソ - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - イル) ヘキサン酸



40

【 0 1 9 8 】

メチル 4 - [(4 - プロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] 安息香酸エステルの代わりに上記実施例 3 1 のステップ 2 で合成したメチル 6 - (1 - オキソ - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - イル) ヘキサン塩を用いて、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ を 2 当量使い 3 時間反応させることを除いては上記実施例 1 のステップ 3 と同じ方法で見出しの化合物を定量的に合成した。

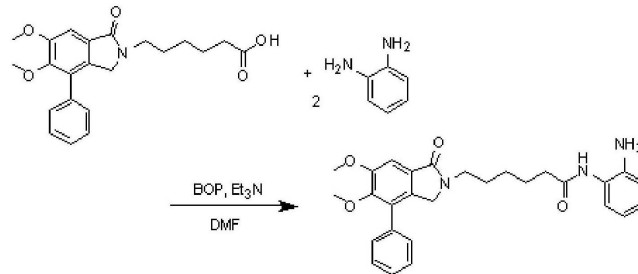
50

【 0 1 9 9 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.49-7.42 (m, 6H), 4.12 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.56 (t, 2H, $J = 7.275$ Hz), 2.33 (t, 2H, $J = 7.395$ Hz), 1.68-1.60 (m, 4H), 1.40-1.31 (m, 2H)。

【 0 2 0 0 】

ステップ4 N - (2 - アミノフェニル) - 6 - (5、6 - ジメトキシ - 1 - オキシ - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - イル) ヘキサナムイド



10

【 0 2 0 1 】

4 - [(4 - ブロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキシイソインドリン - 2 - イル) メチル] 安息香酸の代わりに上記実施例 3 1 のステップ 3 で合成した 6 - (5、6 - ジメトキシ - 1 - オキシ - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - イル) ヘキサナム酸を用いたことを除いては上記実施例 1 のステップ 4 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (6 0 %) 。

20

【 0 2 0 2 】

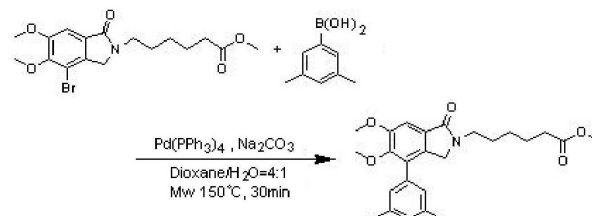
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.54 (s, 1H), 7.49-7.37 (m, 5H), 7.30 (s, 1H), 7.19 (d, 1H, $J = 7.53$ Hz), 7.03 (t, 1H, $J = 7.635$ Hz), 6.77 (d, 2H, $J = 7.44$ Hz), 4.12 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.61-3.56 (m, 5H), 2.40 (t, 2H, $J = 7.35$ Hz), 1.83-1.77 (m, 2H), 1.68-1.63 (m, 2H), 1.44-1.38 (m, 2H)。

【 0 2 0 3 】

実施例 3 2 . N - (2 - アミノフェニル) - 6 - [5、6 - ジメトキシ - 4 - (3、5 - ジメチルフェニル) - 1 - オキシイソインドリン - 2 - イル] ヘキサナムイド

30

ステップ 1 メチル 6 - [4 - (3、5 - ジメチルフェニル) - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキシイソインドリン - 2 - イル] ヘキサナム酸塩



40

【 0 2 0 4 】

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - ブロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキシイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミドの代わりに上記実施例 3 1 のステップ 1 で合成したメチル 6 - (4 - ブロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキシイソインドリン - 2 - イル) ヘキサナム酸塩を用いて、フェニルボロン酸の代わりに 3、5 - ジメチルフェニルボロン酸を用い、テトラキス(トリフェニル - ホスピノ)パラジウム 1 0 m o l % を使い、 Na_2CO_3 を 2 当量用いたことを除いては上記実施例 2 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (9 5 %) 。

【 0 2 0 5 】

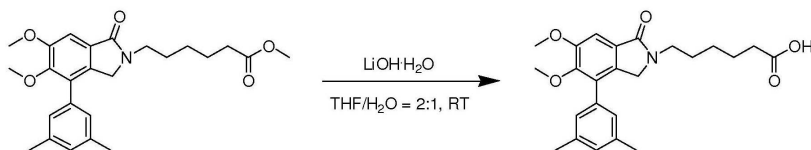
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.33 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.94 (s, 2H), 4.05 (s, 2

50

H), 3.91 (s, 3H), 3.60 (s, 6H), 3.51 (t, 2H, J = 7.26 Hz), 2.33 (s, 6H), 2.25 (t, 2H, J = 7.425 Hz), 1.63-1.55 (m, 4H), 1.33-1.21 (m, 2H)。

【 0 2 0 6 】

ステップ 2 6 - [4 - (3、5 - ジメチルフェニル) - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] ヘキサン酸



10

【 0 2 0 7 】

メチル 4 - [(4 - プロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] 安息香酸の代わりに上記実施例 3 2 のステップ 1 で合成したメチル 6 - [4 - (3、5 - ジメチルフェニル) - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] ヘキサン酸塩を用いて、LiOH · H₂O を 2 当量使い 3 時間反応させることを除いては上記実施例 1 のステップ 3 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (9 7 %) 。

【 0 2 0 8 】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.39 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.07 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.56 (t, 2H, J = 7.275 Hz), 2.37-2.31 (m, 10H), 1.68-1.59 (m, 4H), 1.40-1.31 (m, 2H)。

20

【 0 2 0 9 】

ステップ 3 N - (2 - アミノフェニル) - 6 - [5、6 - ジメトキシ - 4 - (3、5 - ジメチルフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] ヘキサナムイド
4 - [(4 - プロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] 安息香酸の代わりに上記実施例 3 2 のステップ 2 で合成した 6 - [4 - (3、5 - ジメチルフェニル) - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] ヘキサン酸を用いたことを除いては上記実施例 1 のステップ 4 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (5 2 %) 。

【 0 2 1 0 】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.50 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.19 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.03 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 6.77 (d, 2H, J = 7.56 Hz), 4.10 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.59 (t, 2H, J = 6.99 Hz), 2.41 (t, 2H, J = 6.78 Hz), 2.37 (s, 6H), 1.83-1.78 (m, 2H), 1.68-1.64 (m, 2H), 1.44-1.39 (m, 2H)。

30

【 0 2 1 1 】

実施例 3 3 . N - (2 - アミノフェニル) - 6 - [5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソ - 4 - (ピリジン - 3 - イル) イソインドリン - 2 - イル] ヘキサナムイド

ステップ 1 メチル 6 - [5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソ - 4 - (ピリジン - 3 - イル) イソインドリン - 2 - イル] ヘキサン塩

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - プロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミドの代わりに上記実施例 3 1 のステップ 1 で合成したメチル 6 - (4 - プロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ヘキサン塩を用いて、フェニルボロン酸の代わりに 3 - ピリジルボロン酸を用い、テトラキス (トリフェニル - ホスピノ) パラジウム 1 0 m o l % を使い、Na₂CO₃ を 2 当量用いたことを除いては上記実施例 2 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (9 5 %) 。

40

【 0 2 1 2 】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.66 (s, 1H), 7.76 (d, 1H, J=7.5 Hz), 7.66 (dd, 1H, J = 7.47 Hz, 11.34 Hz), 7.47-7.39 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.56 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 2.29 (t, 2H, J = 7.32 Hz), 1.63-1.59

50

(m, 4H), 1.39-1.29 (m, 2H)。

【 0 2 1 3 】

ステップ 2 6 - [5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソ - 4 - (ピリジン - 3 - イル) イソインドリン - 2 - イル] ヘキサン酸

メチル 4 - [(4 - ブロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] 安息香酸の代わりに上記実施例 3 3 のステップ 1 で合成したメチル 6 - [5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソ - 4 - (ピリジン - 3 - イル) イソインドリン - 2 - イル] ヘキサン塩を用いて、LiOH・H₂O を 2 当量使い 4 時間反応させることを除いては上記実施例 1 のステップ 3 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (5 5 %) 。

【 0 2 1 4 】

¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): 9.16 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.65-3.60 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 1.86-1.77 (m, 4H), 1.65-1.50 (m, 2H)。

【 0 2 1 5 】

ステップ 3 N - (2 - アミノフェニル) - 6 - [5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソ - 4 - (ピリジン - 3 - イル) イソインドリン - 2 - イル] ヘキサンアミド

4 - [(4 - ブロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] 安息香酸の代わりに上記実施例 3 3 のステップ 2 で合成した 6 - [5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソ - 4 - (ピリジン - 3 - イル) イソインドリン - 2 - イル] ヘキサン酸を用いたことを除いては上記実施例 1 のステップ 4 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (8 5 %) 。

【 0 2 1 6 】

¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆): 9.03 (s, 1H), 8.63 (d, 1H, J = 2.16 Hz), 8.60 (dd, 1H, J = 4.83 Hz, 1.14 Hz), 7.89-7.86 (m, 1H), 7.49 (q, 1H, J = 4.22 Hz), 7.34 (s, 1H), 7.06 (d, 1H, J = 7.41 Hz), 6.85 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 6.67 (d, 1H, J = 7.89 Hz), 6.47 (t, 1H, J = 7.455 Hz), 4.76 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.45 (t, 2H, J = 7.125 Hz), 2.26 (t, 2H, J = 7.275 Hz), 1.58-1.54 (m, 4H), 1.26-1.23 (m, 2H)。

【 0 2 1 7 】

実施例 3 4 . N - (2 - アミノフェニル) - 6 - [4 - (3、5 - ジフルオロフェニル) - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] ヘキサンアミド

ステップ 1 . メチル 6 - [4 - (3、5 - ジフルオロフェニル) - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] ヘキサン酸塩

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - ブロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミドの代わりに上記実施例 3 1 のステップ 1 で合成したメチル 6 - (4 - ブロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ヘキサン酸塩を用いて、フェニルボロン酸の代わりに 3、5 - ジフルオロフェニルボロン酸を用い、テトラキス (トリフェニル - ホスピノ) パラジウム 1 0 m o l % を使い、Na₂CO₃ を 2 当量用いたことを除いては上記実施例 2 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (4 7 %) 。

【 0 2 1 8 】

¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): 7.39 (s, 1H), 6.92-6.82 (s, 3H), 4.11 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.55 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 2.28 (t, 2H, J = 7.365 Hz), 1.69-1.57 (m, 4H), 1.38-1.26 (m, 2H)。

【 0 2 1 9 】

ステップ 2 . 6 - [4 - (3、5 - ジフルオロフェニル) - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] ヘキサン酸

メチル 4 - [(4 - ブロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] 安息香酸エステルの代わりに上記ステップ 1 で合成したメチル 6 - [4 - (

10

20

30

40

50

3、5 - ジフルオロフェニル) - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル]ヘキサ酸塩を用いて、LiOH H₂Oを2当量使い3時間反応させることを除いては上記実施例1のステップ3と同じ方法で見出しの化合物を定量的に合成した。

【0220】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.42 (s, 1H), 6.94-6.86 (m, 3H), 4.13 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.58 (t, 2H, J = 7.26 Hz), 2.35 (t, 2H, J = 7.335 Hz), 1.70-1.62 (m, 4H), 1.41-1.35 (m, 2H)。

【0221】

ステップ3 N - (2 - アミノフェニル) - 6 - [4 - (3、5 - ジフルオロフェニル) - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル]ヘキサアミド

4 - [(4 - プロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル)メチル]安息香酸の代わりに上記ステップ2で合成した6 - [4 - (3、5 - ジフルオロフェニル) - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル]ヘキサ酸を用いたことを除いては上記実施例1のステップ4と同じ方法で見出しの化合物を合成した(29%)。

【0222】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.53 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.18 (d, 1H, J = 7.62 Hz), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.94-6.87 (m, 3H), 6.77 (dd, 2H, J = 7.455 Hz, 1.815 Hz), 4.14 (s, 2H), 3.96-3.89 (m, 5H), 3.67 (s, 3H), 3.61 (t, 2H, J = 5.76 Hz), 2.42 (t, 2H, J = 5.775 Hz), 1.83-1.74 (m, 2H), 1.70-1.63 (m, 2H), 1.44-1.39 (m, 2H)。

【0223】

実施例35 . N - (2 - アミノフェニル) - 6 - [4 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル]ヘキサアミド

ステップ1 . メチル6 - {5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソ - 4 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]イソインドリン - 2 - イル}ヘキサ酸塩

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - プロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル)メチル]ベンズアミドの代わりに上記実施例31のステップ1で合成したメチル6 - (4 - プロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル)ヘキサ酸塩を用いて、フェニルボロン酸の代わりに4 - トリフルオロメチルフェニルボロン酸を用い、テトラキス(トリフェニル - ホスピノ)パラジウム10mol%を使い、Na₂CO₃を2当量用いたことを除いては上記実施例2と同じ方法で見出しの化合物を合成した(83%)。

【0224】

¹H NMR (300 MHz CDCl₃): 7.75-7.47 (m, 4H), 7.43 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.64 (s, 6H), 3.57 (t, 2H, J = 7.185 Hz), 2.30 (t, 2H, J = 7.32 Hz), 1.72-1.60 (m, 4H), 1.40-1.31 (m, 2H)。

【0225】

ステップ2 . 6 - {5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソ - 4 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]イソインドリン - 2 - イル}ヘキサ酸

メチル4 - [(4 - プロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル)メチル]安息香酸エステルの代わりに上記実施例35のステップ1で合成したメチル6 - {5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソ - 4 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]イソインドリン - 2 - イル}ヘキサ酸塩を用いて、LiOH H₂Oを2当量使い16時間反応させることを除いては、上記実施例1のステップ3と同じ方法で見出しの化合物を合成した(99%)。

【0226】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.73 (d, 2H, J = 8.04 Hz), 7.52 (d, 2H, J = 7.74 Hz), 7.43 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.56 (t, 2H, J = 7.305

10

20

30

40

50

Hz), 2.34 (t, 2H, J = 7.365 Hz), 1.67-1.63 (m, 4H), 1.39-1.31 (m, 2H)。

【0227】

ステップ3 . N - (2 - アミノフェニル) - 6 - { 4 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル } ヘキサンアミド

4 - [(4 - ブロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] 安息香酸の代わりに上記実施例35のステップ2で合成した6 - { 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソ - 4 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] イソインドリン - 2 - イル } ヘキサン酸を用いたことを除いては上記実施例1のステップ4と同じ方法で見出しの化合物を合成した (13%) 。

10

【0228】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 9.04 (s, 1H), 7.83-7.79 (m, 2H), 7.69-7.65 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.06 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.85 (t, 1H, J = 7.56 Hz), 6.67 (d, 1H, J = 8.01 Hz), 6.47 (t, 1H, J = 7.485 Hz), 4.76 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.44 (t, 2H, J = 7.02 Hz), 2.26 (t, 2H, J = 7.305 Hz), 1.60-1.51 (m, 4H), 1.31-1.20 (m, 2H)。

【0229】

実施例36 . N - (2 - アミノフェニル) - 6 - (4 - ブロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ヘキサンアミド

20

ステップ1 . メチル6 - (4 - ブロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ヘキサン酸塩

メチル3 - ブロモ - 2 - (ブロモメチル) - 4、5 - ジメトキシ安息香酸エステルの代わりにメチル3 - ブロモ - 2 - (ブロモメチル) 安息香酸エステルを用いて、メチル4 - (アミノメチル) 安息香酸塩酸塩の代わりにメチル6 - アミノヘキサン酸塩酸塩を用い、トリエチルアミンを2.4当量使い、溶媒としてTHFを使い、20時間反応させたことを除いては、上記実施例1のステップ2と同じ方法で見出しの化合物を合成した (99%) 。

【0230】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.79 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.65 (d, 1H, J = 7.92 Hz), 7.36 (t, 1H, J = 7.71 Hz), 4.29 (s, 2H), 3.67-3.61 (m, 5H), 2.32 (t, 2H, J = 7.425 Hz), 1.74-1.64 (m, 4H), 1.43-1.36 (m, 2H)。

30

【0231】

ステップ2 . 6 - (4 - ブロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ヘキサン酸

メチル4 - [(4 - ブロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] 安息香酸エステルの代わりに上記実施例36のステップ1で合成したメチル6 - (4 - ブロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ヘキサン酸塩を用いて、LiOH · H₂Oを2当量使うことを除いては、上記実施例1のステップ3と同じ方法で見出しの化合物を定量的に合成した。

40

【0232】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.80 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.65 (d, 1H, J = 7.92 Hz), 7.36 (t, 1H, J = 7.725 Hz), 4.30 (s, 2H), 3.64 (t, 2H, J = 7.305 Hz), 2.37 (t, 2H, J = 7.38 Hz), 1.77-1.65 (m, 4H), 1.47-1.39 (m, 2H)。

【0233】

ステップ3 . N - (2 - アミノフェニル) - 6 - (4 - ブロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ヘキサンアミド

4 - [(4 - ブロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] 安息香酸の代わりに上記実施例36のステップ2で合成した6 - (4 - ブロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ヘキサン酸を用いたことを除いては上記実施例1の

50

ステップ 4 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (8 9 %) 。

【 0 2 3 4 】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 9.06 (s, 1H), 7.79 (d, 1H, J = 7.89 Hz), 7.68 (d, 1H, J = 6.99 Hz), 7.45 (t, 1H, J = 7.68 Hz), 7.08 (d, 1H, J = 7.83 Hz), 6.86 (t, 1H, J = 7.62 Hz), 6.68 (d, 1H, J = 7.98 Hz), 6.48 (t, 1H, J = 7.53 Hz), 4.78 (s, 2H), 4.41 (s, 3H), 3.53 (t, 2H, J = 7.08 Hz), 2.29 (t, 2H, J = 7.305 Hz), 1.67-1.59 (m, 4H), 1.32-1.27 (m, 2H)。

【 0 2 3 5 】

実施例 37 . N - (2 - アミノフェニル) - 6 - (1 - オキソ - 4 - フェニルイソインドリン - 2 - イル) ヘキサナムド 10

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - ブロモ - 5 , 6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミドの代わりに上記実施例 36 で合成した N - (2 - アミノフェニル) - 6 - (4 - ブロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ヘキサナムドを用いたことを除いては上記実施例 2 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (9 5 %) 。

【 0 2 3 6 】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 9.07 (s, 1H), 7.71-7.60 (m, 5H), 7.52-7.40 (m, 3H), 7.08 (d, 1H, J = 7.89 Hz), 6.86 (t, 1H, J = 7.62 Hz), 6.68 (d, 1H, J = 7.98 Hz), 6.48 (t, 1H, J = 7.515 Hz), 4.78 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.53 (t, 2H, J = 7.035 Hz), 2.29 (t, 2H, J = 7.365 Hz), 1.66-1.59 (m, 4H), 1.33-1.31 (m, 2H)。

【 0 2 3 7 】

実施例 38 . N - (2 - アミノフェニル) - 6 - [1 - オキソ - 4 - (ピリジン - 3 - イル) イソインドリン - 2 - イル] ヘキサナムド

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - ブロモ - 5 , 6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミドの代わりに上記実施例 36 で合成した N - (2 - アミノフェニル) - 6 - (4 - ブロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ヘキサナムドを用いて、フェニルボロン酸の代わりに 3 - ピリジンボロン酸を用いたことを除いては上記実施例 2 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (9 4 %) 。

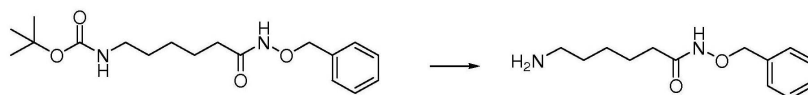
【 0 2 3 8 】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 9.05 (s, 1H), 8.83 (d, 1H, J = 2.22 Hz), 8.63 (dd, 1H, J = 4.815 Hz, 1.695 Hz), 8.08-8.04 (m, 1H), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.63 (d, 1H, J = 7.62 Hz), 7.52 (dd, 1H, J = 7.905 Hz, 4.575 Hz), 7.06 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.85 (t, 1H, J = 7.53 Hz), 6.67 (d, 1H, J = 8.04 Hz), 6.47 (t, 1H, J = 7.53 Hz), 4.76 (s, 1203H), 4.64 (s, 2H), 3.52 (t, 2H, J = 6.885 Hz), 2.28 (t, 2H, J = 7.56 Hz), 1.66-1.57 (m, 4H), 1.33-1.27 (m, 2H)。

【 0 2 3 9 】

実施例 39 . N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (2 , 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] ヘキサナムド 40

ステップ 1 . 6 - アミノ - N - (ベンジルオキシ) ヘキサナムド



【 0 2 4 0 】

N - (ベンジルオキシ) - 6 - (BOC - アミノ) ヘキサナムド (5 . 6 5 g 、 1 6 . 8 m m o l) をメチレンクロライド (4 0 m L) に溶かして温度を 0 に下げた後、トリフルオロ酢酸 (2 . 5 m L 、 3 4 m m o l 、 2 . 0 e q .) をゆっくり滴下して得ら 50

れた反応物を室温で24時間攪拌した出発物質が全て消えたことをTLCで確認して、減圧蒸留させ溶媒を除去して生成物を定量的に得た。

【0241】

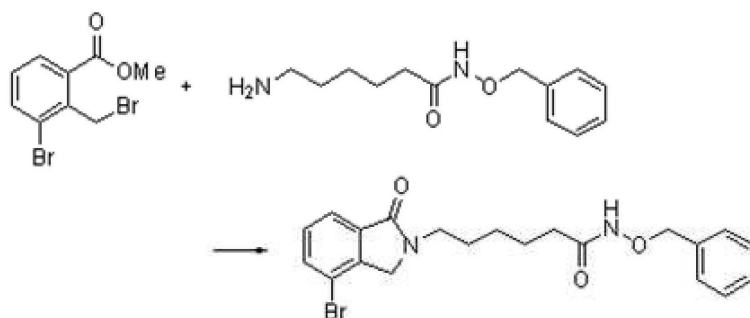
この際、上記N-(ベンジルオキシ)-6-(BOC-アミノ)ヘキサンアミドは、文献(Lee, B. H. et al. J. Med. Chem. 1985, 28(30), 317-323)に記載された方法により合成した。

【0242】

¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): 11.01 (s, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.22-7.17 (m, 3H), 4.71 (s, 2H), 2.68 (s, 2H), 1.93 (s, 2H), 1.54-1.25 (m, 6H), 1.07 (s, 2H)。

【0243】

ステップ2. N-(ベンジルオキシ)-6-(4-ブロモ-1-オキソインドリン-2-イル)ヘキサンアミド



【0244】

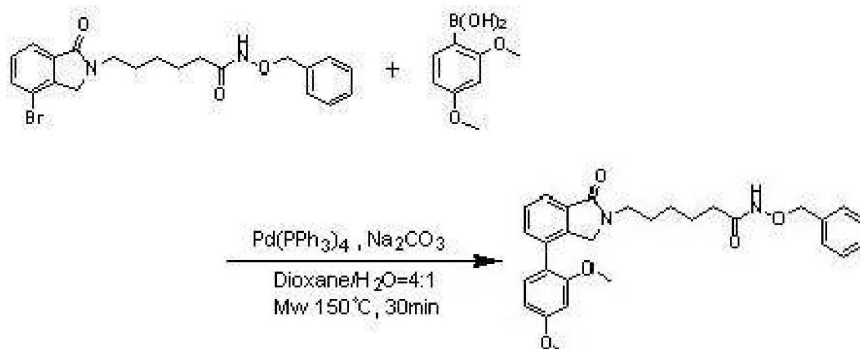
メチル3-ブロモ-2-(ブロモメチル)-4,5-ジメトキシ安息香酸エステルの代わりにメチル3-ブロモ-2-(ブロモメチル)安息香酸エステルを用いて、メチル4-(アミノメチル)安息香酸塩酸塩の代わりに上記実施例39のステップ1で合成した6-アミノ-N-(ベンジルオキシ)ヘキサンアミドを1.5当量使い、17時間反応させたことを除いては実施例1のステップ2と同じ方法で見出しの化合物を合成した(90%)。

【0245】

¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): 8.45 (s, 1H), 7.76 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.65 (dd, 1H, J = 7.9, 0.8 Hz), 7.36-7.32 (m, 6H), 4.89 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.61 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 2.08 (s, 2H), 1.74-1.64 (m, 4H), 1.41-1.31 (m, 2H)。

【0246】

ステップ3. N-(ベンジルオキシ)-6-[4-(2,4-ジメトキシフェニル)-1-オキソインドリン-2-イル]ヘキサンアミド



【0247】

N-(2-アミノフェニル)-4-[(4-ブロモ-5,6-ジメトキシ-1-オキソインドリン-2-イル)メチル]ベンズアミドの代わりに上記実施例39のステップ1で合成したN-(ベンジルオキシ)-6-(4-ブロモ-1-オキソインドリン-

10

20

30

40

50

2 - イル)ヘキサナムドを用いて、フェニルボロン酸の代わりに2、4 - ジメトキシフェニルボロン酸 (3.0当量)を使い、10分間反応させたことを除いては上記実施例2と同じ方法で見出しの化合物を合成した(39%)。

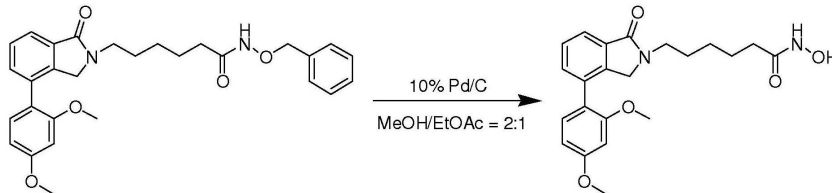
【0248】

¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): 7.74 (s, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.33-7.24 (m, 5H), 7.19 (s, 1H), 7.08 (d, 1H, J = 8.91 Hz), 6.54-6.51 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.52-3.48 (m, 2H), 2.03-1.97 (m, 2H), 1.59-1.53 (m, 4H), 1.27-1.19 (m, 2H)。

【0249】

ステップ4 . 6 - { 4 - (2、4 - ジメチルフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル } - N - ヒドロキシヘキサナムド

10



【0250】

上記実施例39のステップ3で合成したN - (ベンジルオキシ) - 6 - [4 - (2、4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] ヘキサナムド (22 mg、0.045 mmol) を MeOH / EtOAc 2 : 1 の混合溶媒 (10 ml) に溶かして、10% の Pd / C (2.2 mg) を加えた後、水素風船を刺した状態で、5時間室温で反応させた。得られた混合物をセライトでろ過して、残渣の溶媒を減圧蒸留で除去して見出しの化合物を定量的に得た。

20

【0251】

¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆): 10.29 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.60 (d, 1H, J = 7.26 Hz), 7.49 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.42 (d, 1H, J = 7.32 Hz), 6.68 (s, 1H), 6.61 (dd, 2H, J = 1.96 Hz, 8.44 Hz), 4.25 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.45 (t, 2H, J = 6.78 Hz), 2.01-1.87 (m, 2H), 1.57-1.43 (m, 4H), 1.23-1.16 (m, 2H)。

30

【0252】

実施例40 . N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (3、4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] ヘキサナムド

ステップ1 . N - (ベンジルオキシ) - 6 - [4 - (3、4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] ヘキサナムド

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - プロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミドの代わりに上記実施例39のステップ2で合成したN - (ベンジルオキシ) - 6 - (4 - プロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ヘキサナムドを用いて、フェニルボロン酸の代わりに3、4 - ジメトキシフェニルボロン酸を用い、テトラキス (トリフェニル - ホスピノ) パラジウム 4 mol % を使い、Na₂CO₃ を2当量用いて、10分間反応させたことを除いては上記実施例2と同じ方法で見出しの化合物を合成した(50%)。

40

【0253】

¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): 7.77 (s, 1H), 7.52-7.51 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 5H), 7.03-6.95 (m, 3H), 4.87 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.58 (t, 2H, J = 6.48 Hz), 2.05 (t, 2H, J = 6.645 Hz), 1.65-1.62 (m, 4H), 1.37-1.32 (m, 2H)。

【0254】

ステップ2 . N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (3、4 - ジメトキシフェニル) - 1 -

50

オキソイソインドリン - 2 - イル]ヘキサナムド

N - (ベンジルオキシ) - 6 - [4 - (2, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル]ヘキサナムドの代わりに上記実施例 40 のステップ 1 で合成した N - (ベンジルオキシ) - 6 - [4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル]ヘキサナムドを用いて、反応時間が 15 時間である事を除いては、実施例 39 のステップ 4 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (81%)。

【0255】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 7.63-7.54 (m, 3H), 7.14-7.03 (m, 3H), 6.65 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.51-3.44 (m, 2H), 2.33-2.25 (m, 2H), 1.62-1.40 (m, 4H), 1.28-1.17 (m, 2H)。

10

【0256】

実施例 41 . N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (3, 5 - ジメチルフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル]ヘキサナムド

ステップ 1 . N - (ベンジルオキシ) - 6 - [4 - (3, 5 - ジメチルフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル]ヘキサナムド

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - ブロモ - 5, 6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル)メチル]ベンズアミドの代わりに上記実施例 39 のステップ 2 で合成した N - (ベンジルオキシ) - 6 - (4 - ブロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル)ヘキサナムドを用いて、フェニルボロン酸の代わりに 3, 5 - ジメチルフェニルボロン酸を用い、テトラキス(トリフェニル - ホスピノ)パラジウム 4 mol % を使い、Na₂CO₃ を 2 当量用いて、10 分間反応させたことを除いては上記実施例 2 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (45%)。

20

【0257】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.78 (s, 1H), 7.52-7.51 (m, 2H), 7.36-7.35 (m, 5H), 7.05 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.58 (t, 2H, J = 5.025 Hz), 2.39 (s, 6H), 2.09-2.06 (m, 2H), 1.68-1.60 (m, 4H), 1.37-1.30 (m, 2H)。

【0258】

ステップ 2 . N - ヒドロキシ - 6 - [4 - (3, 5 - ジメチルフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル]ヘキサナムド

30

N - (ベンジルオキシ) - 6 - [4 - (2, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル]ヘキサナムドの代わりに上記実施例 41 のステップ 1 で合成した N - (ベンジルオキシ) - 6 - [4 - (3, 5 - ジメチルフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル]ヘキサナムドを用いて、反応時間が 3.5 時間であることを除いては、実施例 39 のステップ 4 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (47%)。

【0259】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 7.72 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.08 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.46 (t, 2H, J = 5.19 Hz), 1.92-1.90 (m, 2H), 1.58-1.45 (m, 4H), 1.24-1.18 (m, 2H)。

【0260】

40

実施例 42 . 6 - [4 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] - N - ヒドロキシヘキサナムド

ステップ 1 . N - (ベンジルオキシ) - 6 - [4 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル]ヘキサナムド

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - ブロモ - 5, 6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル)メチル]ベンズアミドの代わりに上記実施例 39 のステップ 2 で合成した N - (ベンジルオキシ) - 6 - (4 - ブロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル)ヘキサナムドを用いて、フェニルボロン酸の代わりに 3, 5 - ジフルオロフェニルボロン酸を用い、テトラキス(トリフェニル - ホスピノ)パラジウム 4 mol % を

50

使い、 Na_2CO_3 を 2 当量用いて、20 分間反応させたことを除いては上記実施例 2 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (92%)。

【0261】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.80 (s, 1H), 7.64-7.62 (m, 1H), 7.49-7.40 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 6.93 (d, 2H, $J = 6.93$ Hz), 6.81 (t, 1H, $J = 8.19$ Hz), 4.74 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.55 (t, 2H, $J = 6.615$ Hz), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.65-1.58 (m, 4H), 1.28-1.20 (m, 2H)。

【0262】

ステップ 2 . 6 - [4 - (3、5 - ジフルオロフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] ヘキサナムド

N - (ベンジルオキシ) - 6 - [4 - (2、4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] ヘキサナムドの代わりに上記ステップ 1 で合成した N - (ベンジルオキシ) - 6 - [4 - (3、5 - ジフルオロフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] ヘキサナムドを用いて、反応時間が 20 時間であることを除いては、実施例 39 のステップ 4 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (84%)。

【0263】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): 7.70 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.34-7.27 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.50-3.43 (m, 2H), 1.88 (t, 2H, $J = 6.15$ Hz), 1.60-1.43 (m, 4H), 1.27-1.17 (m, 2H)。

【0264】

実施例 43 . N - ヒドロキシ - 6 - [1 - オキソ - 4 - (ピリジン - 3 - イル) イソインドリン - 2 - イル] ヘキサナムド

ステップ 1 . N - (ベンジルオキシ) - 6 - [1 - オキソ - 4 - (ピリジン - 3 - イル) イソインドリン - 2 - イル] ヘキサナムド

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - ブロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミドの代わりに上記実施例 39 のステップ 2 で合成した N - (ベンジルオキシ) - 6 - (4 - ブロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ヘキサナムドを用いて、フェニルボロン酸の代わりに 3 - ピリジンイルボロン酸を用い、テトラキス (トリフェニル - ホスピノ) パラジウム 4 mol % を使い、 Na_2CO_3 を 2 当量用いて、10 分間反応させたことを除いては上記実施例 2 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (73%)。

【0265】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 9.11 (s, 1H), 8.90-8.55 (m, 2H), 7.93-7.80 (m, 2H), 7.57-7.43 (m, 4H), 7.34-7.20 (m, 4H), 4.79 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.52 (m, 2H), 2.04-1.98 (m, 2H), 1.68-1.52 (m, 4H), 1.28-1.20 (m, 2H)。

【0266】

ステップ 2 . N - ヒドロキシ - 6 - [1 - オキソ - 4 - (ピリジン - 3 - イル) イソインドリン - 2 - イル] ヘキサナムド

N - (ベンジルオキシ) - 6 - [4 - (2、4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] ヘキサナムドの代わりに上記ステップ 1 で合成した N - (ベンジルオキシ) - 6 - [1 - オキソ - 4 - (ピリジン - 3 - イル) イソインドリン - 2 - イル] ヘキサナムドを用いて、反応時間が 4.5 時間であることを除いては、実施例 39 のステップ 4 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (80%)。

【0267】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): 8.72 (s, 1H), 8.52 (d, 1H, $J = 4.14$ Hz), 7.97 (d, 1H, $J = 8.07$ Hz), 7.63-7.51 (m, 3H), 7.42 (t, 1H, $J = 6.105$ Hz), 7.21 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.39-3.33 (m, 2H), 1.77 (t, 2H, $J = 6.825$ Hz), 1.49-1.34 (m, 4H), 1.16-1.07 (m, 2H)。

【 0 2 6 8 】

実施例 4 4 . 6 - { 4 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル } - N - ヒドロキシヘキサナムド

ステップ 1 . N - (ベンジルオキシ) - 6 - { 1 - オキソ - 4 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] イソインドリン - 2 - イル } ヘキサナムド

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - プロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミドの代わりに上記実施例 3 9 のステップ 2 で合成した N - (ベンジルオキシ) - 6 - (4 - プロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ヘキサナムドを用いて、フェニルボロン酸の代わりに 4 - (トリフルオロメチル) フェニルボロン酸を用い、テトラキス(トリフェニル - ホスピノ) パラジウムを 10 mol % 使い、 Na_2CO_3 を 2 当量用いて、20 分間反応させたことを除いては上記実施例 2 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (7 2 %) 。

10

【 0 2 6 9 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.88-7.86 (m, 1H), 7.77-7.74 (m, 2H), 7.72-7.63 (m, 1H), 7.60-7.56 (m, 4H), 7.50-7.42 (m, 1H), 7.36 (m, 4H), 4.88 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.61 (t, 2H, $J = 7.08$ Hz), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 4H), 1.39-1.30 (m, 2H)。

【 0 2 7 0 】

ステップ 2 . 6 - { 4 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル } - N - ヒドロキシヘキサナムド

N - (ベンジルオキシ) - 6 - [4 - (2、4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] ヘキサナムドの代わりに上記ステップ 1 で合成した N - (ベンジルオキシ) - 6 - { 1 - オキソ - 4 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] イソインドリン - 2 - イル } ヘキサナムドを用いて、反応時間が 25 時間であることを除いては、実施例 3 9 のステップ 4 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (9 0 %) 。

20

【 0 2 7 1 】

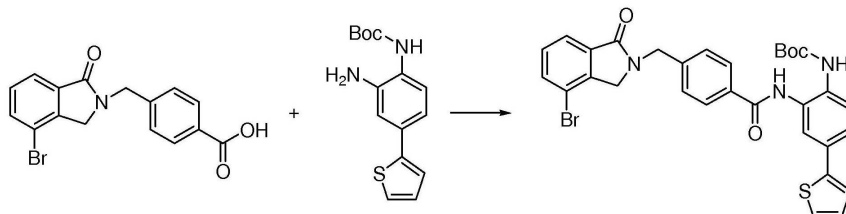
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 7.87 (s, 2H), 7.76-7.52 (m, 5H), 7.20 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.50 (t, 2H, $J = 7.005$ Hz), 2.02 (t, 2H, $J = 7.44$ Hz), 1.63-1.46 (m, 4H), 1.29-1.23 (m, 2H)。

30

【 0 2 7 2 】

実施例 4 5 . N - [2 - アミノ - 5 - (チオフエン - 2 - イル) フェニル] - 4 - [(4 - プロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミド

ステップ 1 . tert - ブチル 2 - { 4 - [(4 - プロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミド } - 4 - (チオフエン - 2 - イル) フェニルカルバミン酸塩



40

【 0 2 7 3 】

4 - [(4 - プロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] 安息香酸の代わりに上記実施例 9 のステップ 2 で合成した 4 - [(4 - プロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] - 安息香酸を用いて、1、2 - フェニレンジアミンの代わりに tert - ブチル 2 - アミノ - 4 - (チオフエン - 2 - イル) フェニルカルバミン酸塩を 1 . 5 当量使い 24 時間反応させたことを除いては上記実施例 1 のス

50

トップ4と同じ方法で見出しの化合物を合成した(47%)。

【0274】

この際、上記tert-ブチル2-アミノ-4-(チオフェン-2-イル)フェニルカルバミン酸塩は、文献(D. J. Witter et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 18(2008), 726-731)に記載された方法により合成した。

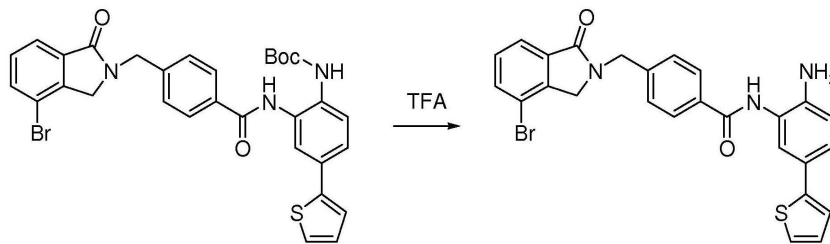
【0275】

¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): 9.60 (s, 1H), 8.51 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 8.32 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.21 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.81-7.78 (m, 3H), 7.66 (dd, 1H, J = 8.1, 1.2 Hz), 7.52 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 7.31 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 7.20-7.16 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 1.61 (s, 9H).

10

【0276】

ステップ2. N-[2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル]-4-[(4-プロモ-1-オキソイソインドリン-2-イル)メチル]ベンズアミド



20

【0277】

N-(ベンジルオキシ)-6-(BOC-アミノ)ヘキサナムイドの代わりに上記実施例45のステップ1で合成したtert-ブチル2-{4-[(4-プロモ-1-オキソイソインドリン-2-イル)メチル]ベンズアミド}-4-(チオフェン-2-イル)フェニルカルバミン酸塩を用いて、CH₂Cl₂とトリフルオロ酢酸との割合が1:1の混合溶媒を使用して、3時間反応させたことを除いては上記実施例39のステップ1と同じ方法で見出しの化合物を合成した(99%)。

【0278】

¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): 9.60 (s, 1H), 8.51 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 8.32 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.21 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.81-7.78 (m, 3H), 7.66 (dd, 1H, J = 8.1, 1.2 Hz), 7.52 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 7.31 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 7.20-7.16 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.62 (s, 2H).

30

【0279】

実施例46. N-[2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル]-4-{[1-オキソ-4-(ピリミジン-5-イル)イソインドリン-2-イル]メチル}ベンズアミド

ステップ1. tert-ブチル2-(4-{[1-オキソ-4-(ピリミジン-5-イル)イソインドリン-2-イル]メチル}ベンズアミド)-4-(チオフェン-2-イル)フェニルカルバミン酸塩

40

N-(2-アミノフェニル)-4-[(4-プロモ-5,6-ジメトキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル)メチル]ベンズアミドの代わりに、上記実施例45のステップ1で合成したtert-ブチル2-{4-[(4-プロモ-1-オキソイソインドリン-2-イル)メチル]ベンズアミド}-4-(チオフェン-2-イル)フェニルカルバミン酸塩を用いて、フェニルボロン酸の代わりにピリミジン-5-イル-5-ボロン酸を用い、20分反応させたことを除いては、上記実施例2と同じ方法で見出しの化合物を合成した(52%)。

【0280】

50

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 9.60 (s, 1H), 8.51 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 8.32 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.21-8.15 (m, 3H), 7.81-7.78 (m, 3H), 7.66 (dd, 1H, J = 8.1, 1.2 Hz), 7.52 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 7.31 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 1.54 (s, 9H)。

【0281】

ステップ2. N-[2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル]-4-{[1-オキソ-4-(ピリミジン-5-イル)イソインドリン-2-イル]メチル}ベンズアミド

N-(ベンジルオキシ)-6-(BOC-アミノ)ヘキサナムイドの代わりに上記実施例46のステップ1で合成したtert-ブチル2-(4-{[1-オキソ-4-(ピリミジン-5-イル)イソインドリン-2-イル]メチル}ベンズアミド)-4-(チオフェン-2-イル)フェニルカルバミン酸塩を用いて、CH₂Cl₂とトリフルオロ酢酸との割合が1:1の混合溶媒を使用して、3時間反応させたことを除いては上記実施例39のステップ1と同じ方法で見出しの化合物を合成した(99%)。

【0282】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 9.60 (s, 1H), 8.51 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 8.32 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.21 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 8.01 (s, 1H), 8.00-7.91 (m, 2H), 7.81-7.78 (m, 3H), 7.66 (dd, 1H, J = 8.1, 1.2 Hz), 7.52 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 7.31 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 7.20-7.16 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.62 (s, 2H)。

【0283】

実施例47. N-[2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニル]-6-[1-オキソ-4-(ピリミジン-5-イル)イソインドリン-2-イル]ヘキサナムイド

ステップ1. tert-ブチル2-[6-(4-ブロモ-1-オキソイソインドリン-2-イル)ベンズアミド]-4-(チオフェン-2-イル)フェニルカルバミン酸塩4-[(4-ブロモ-5,6-ジメトキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル)メチル]安息香酸の代わりに上記実施例36のステップ2で合成した6-(4-ブロモ-1-オキソイソインドリン-2-イル)ヘキサナムイドを用いて、1,2-フェニレンジアミンの代わりにtert-ブチル2-アミノ-4-(チオフェン-2-イル)フェニルカルバミン酸塩を1.5当量使い、24時間反応させたことを除いては、実施例1のステップ4と同じ方法で見出しの化合物を合成した(33%)。

【0284】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 9.60 (s, 1H), 8.51 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 8.32 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.81-7.78 (m, 3H), 7.66 (dd, 1H, J = 8.1, 1.2 Hz), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.52-3.48 (m, 2H), 2.42-2.41 (m, 2H), 1.82-1.69 (m, 2H), 1.67-1.66 (m, 2H), 1.53-1.51 (m, 2H), 1.55 (s, 9H)。

【0285】

ステップ2. tert-ブチル2-{6-[1-オキソ-4-(ピリミジン-5-イル)イソインドリン-2-イル]ヘキサナムイド}-4-(チオフェン-2-イル)フェニルカルバミン酸塩の合成

N-(2-アミノフェニル)-4-[(4-ブロモ-5,6-ジメトキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル)メチル]ベンズアミドの代わりに、上記実施例47のステップ1で合成したtert-ブチル2-[6-(4-ブロモ-1-オキソイソインドリン-2-イル)ベンズアミド]-4-(チオフェン-2-イル)フェニルカルバミン酸塩を用いて、フェニルボロン酸の代わりにピリミジン-5-イル-5-ボロン酸を用い、20分反応させたことを除いては、上記実施例2と同じ方法で見出しの化合物を合成した(56%)。

【0286】

10

20

30

40

50

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 9.60 (s, 1H), 8.51 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 8.32(d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 8.21-8.15 (m, 3H), 7.81-7.78 (m, 3H), 7.66 (dd, 1H, $J = 8.1, 1.2$ Hz), 7.52 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.31 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.01(s, 3H), 1.55 (s, 9H)。

【 0 2 8 7 】

ステップ 3 . N - [2 - アミノ - 5 - (チオフェン - 2 - イル) フェニル] - 6 - [1 - オキソ - 4 - (ピリミジン - 5 - イル) イソインドリン - 2 - イル] ヘキサナムイド

N - (ベンジルオキシ) - 6 - (BOC - アミノ) ヘキサナムイドの代わりに上記実施例 4 7 のステップ 2 で合成した tert - ブチル 2 - { 6 - [1 - オキソ - 4 - (ピリミジン - 5 - イル) イソインドリン - 2 - イル] ヘキサナムイド } - 4 - (チオフェン - 2 - イル) フェニルカルバミン酸塩を用いて、 CH_2Cl_2 とトリフルオロ酢酸との割合が 1 : 1 の混合溶媒を使用して、3 時間反応させたことを除いては上記実施例 3 9 のステップ 1 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (9 8 %) 。

【 0 2 8 8 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 9.60 (s, 1H), 8.51 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 8.32 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 8.06 (s, 1H), 7.98-7.90 (m, 2H), 7.81-7.78(m, 3H), 7.66 (dd, 1H, $J = 8.1, 1.2$ Hz), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.21(s, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.52-3.48 (m, 2H), 2.42-2.41 (m, 2H), 1.82-1.69 (m, 2H), 1.67-1.66 (m, 2H), 1.53-1.51 (m, 2H)。

【 0 2 8 9 】

実施例 4 8 . N - [2 - アミノ - 5 - (チオフェン - 2 - イル) フェニル] - 4 - { [5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソ - 4 - (ピリミジン - 3 - イル) イソインドリン - 2 - イル] メチル } ベンズアミド

ステップ 1 . tert - ブチル 2 - { 4 - [(4 - ブロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミド } - 4 - (チオフェン - 2 - イル) フェニルカルバミン酸塩

1、2 - フェニレンジアミンの代わりに tert - ブチル 2 - アミノ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) フェニルカルバミン酸塩を 1 . 5 当量使用して 2 4 時間反応させたことを除いては、実施例 1 のステップ 4 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (4 2 %) 。

【 0 2 9 0 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 9.60 (s, 1H), 8.51 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 8.32(d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.81-7.78 (m, 3H), 7.66 (dd, 1H, $J = 8.1, 1.2$ Hz), 7.52(d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.31 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 1.54 (s, 9H)。

【 0 2 9 1 】

ステップ 2 . tert - ブチル 2 - (4 - { [5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソ - 4 - (ピリジン - 3 - イル) イソインドリン - 2 - イル] メチル } ベンズアミド) - 4 - (チオフェン - 2 - イル) フェニルカルバミン酸塩

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - ブロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミドの代わりに上記実施例 4 8 のステップ 1 で合成した tert - ブチル 2 - { - 4 - [(4 - ブロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミド } - 4 - (チオフェン - 2 - イル) フェニルカルバミン酸塩を用いて、フェニルボロン酸の代わりに 3 - ピリジルボロン酸を用い、20 分反応させたことを除いては、上記実施例 2 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (4 6 %) 。

【 0 2 9 2 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 9.60 (s, 1H), 8.51 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 8.32 (d, 1H

10

20

30

40

50

, J = 7.5 Hz), 8.21-8.15 (m, 3H), 7.81-7.78 (m, 3H), 7.66(dd, 1H, J = 8.1, 1.2 Hz), 7.52 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 7.31 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.02(s, 3H), 4.01 (s, 3H), 1.61 (s, 9H)。

【 0 2 9 3 】

ステップ 3 . N - [2 - アミノ - 5 - (チオフェン - 2 - イル) フェニル] - 4 - { [5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソ - 4 - (ピリミジン - 3 - イル) イソインドリン - 2 - イル] メチル } ベンズアミド

N - (ベンジルオキシ) - 6 - (B O C - アミノ) ヘキササンアミドの代わりに上記実施例 4 8 のステップ 2 で合成した tert - ブチル 2 - (- 4 - { [5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソ - 4 - (ピリジン - 3 - イル) イソインドリン - 2 - イル] メチル } ベンズアミド) - 4 - (チオフェン - 2 - イル) フェニルカルバミン酸塩を用いて、CH₂Cl₂ とトリフルオロ酢酸との割合が 1 : 1 の混合溶媒を使用して、3 時間反応させたことを除いては上記実施例 3 9 のステップ 1 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (9 9 %) 。

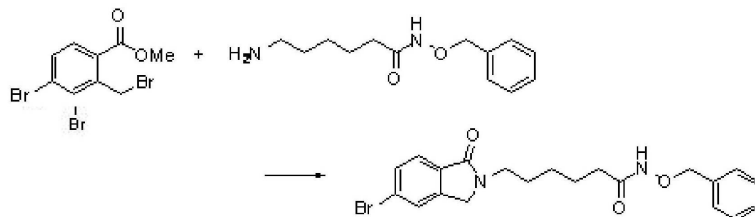
【 0 2 9 4 】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 9.60 (s, 1H), 8.51 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 8.32 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.21-8.15 (m, 3H), 7.81-7.78 (m, 3H), 7.66(dd, 1H, J = 8.1, 1.2 Hz), 7.52 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 7.31 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.02(s, 3H), 4.01 (s, 3H)。

【 0 2 9 5 】

実施例 4 9 . N - ヒドロキシ - 6 - (1 - オキソ - 5 - フェニルイソインドリン - 2 - イル) ヘキササンアミド

ステップ 1 . N - (ベンジルオキシ) - 6 - (5 - ブロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ヘキササンアミド



【 0 2 9 6 】

メチル 3 - ブロモ - 2 - (ブロモメチル) 安息香酸エステルの代わりに、メチル 4 - ブロモ - 2 - (ブロモメチル) 安息香酸エステルを用いたことを除いては、実施例 3 9 のステップ 2 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (4 6 %) 。

【 0 2 9 7 】

この際、上記メチル 4 - ブロモ - 2 - (ブロモメチル) 安息香酸エステルは、文献 (Lee, Hyu Ji et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2008), 18 (5), 1628 - 1631) に記載された方法により合成した。

【 0 2 9 8 】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 9.3 (s, 1H), 7.63-7.54 (m, 3H), 7.34-7.28(m, 5H), 4.87 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.53 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.07 (s, 2H), 1.65-1.60 (m, 4H), 1.36-1.26 (m, 2H)。

【 0 2 9 9 】

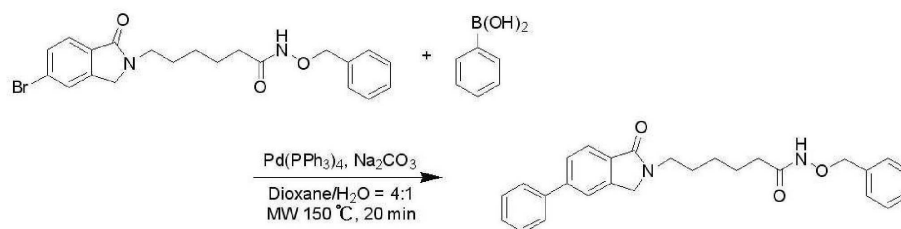
ステップ 2 . N - (ベンジルオキシ) - 6 - (1 - オキソ - 5 - フェニルイソインドリン - 2 - イル) ヘキササンアミド

10

20

30

40



【 0 3 0 0 】

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - プロモ - 5、 6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミドの代わりに上記実施例 4 9 のステップ 1 で合成した N - (ベンジルオキシ) - 6 - (5 - プロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ヘキサナムドを用いて、テトラキス (トリフェニル - ホスピノ) パラジウム (0) 4 m o l % を使い、 Na_2CO_3 を 2 当量用いて、20 分間反応させたことを除いては上記実施例 2 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (83 %)。

10

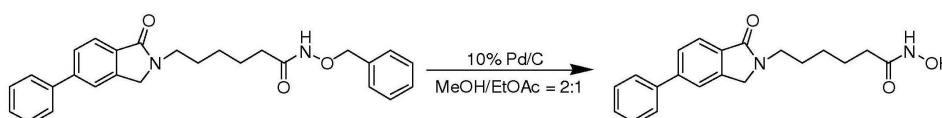
【 0 3 0 1 】

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 7.77-7.74 (m, 1H), 7.58-7.50(m, 5H), 7.41-7.23 (m, 8 H), 4.81 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.50 (t, 2H, $J = 5.94$ Hz), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 4H), 1.30-1.20 (m, 2H)。

【 0 3 0 2 】

ステップ 3 . N - ヒドロキシ - 6 - (1 - オキソ - 5 - フェニルイソインドリン - 2 - イル) ヘキサナムド

20



【 0 3 0 3 】

N - (ベンジルオキシ) - 6 - [4 - (2、 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] ヘキサナムドの代わりに上記実施例 4 9 のステップ 2 で合成した N - (ベンジルオキシ) - 6 - (1 - オキソ - 5 - フェニルイソインドリン - 2 - イル) ヘキサナムドを用いて、反応時間が 10 時間であることを除いては、実施例 1 6 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (22 . 5 mg、68 %)。

30

【 0 3 0 4 】

1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): 10.32 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.74-7.69 (m, 2H), 7.63-7.38 (m, 5H), 4.50 (s, 2H), 3.50 (t, 2H, $J = 5.595$ Hz), 1.93 (t, 2H, $J = 7.185$ Hz), 1.63-1.46 (m, 4H), 1.28-1.20 (m, 2H)。

【 0 3 0 5 】

実施例 5 0 . N - ヒドロキシ - 6 - [5 - (2、 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] ヘキサナムド

40

ステップ 1 . N - (ベンジルオキシ) - 6 - [5 - (2、 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] ヘキサナムド

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - プロモ - 5、 6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミドの代わりに上記実施例 4 9 のステップ 1 で合成した N - (ベンジルオキシ) - 6 - (5 - プロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ヘキサナムドを用いて、フェニルボロン酸の代わりに 2、 4 - ジメトキシフェニルボロン酸を用い、テトラキス (トリフェニル - ホスピノ) パラジウムを 9 m o l % 使い、炭酸ナトリウムを 2 当量用いて、マイクロ波を 10 分ずつ 2 回反応させたことを除いては、上記実施例 2 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (17 %)。

【 0 3 0 6 】

50

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.83-7.74 (m, 2H), 7.69-7.57 (m, 2H), 7.56-7.51 (m, 2H), 7.36 (m, 4H), 6.59-6.53 (m, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.60 (t, 2H, J = 6.57 Hz), 2.05-2.00 (m, 2H), 1.71-1.64 (m, 4H), 1.36-1.30 (m, 2H)。

【0307】

ステップ2 . N - ヒドロキシ - 6 - [5 - (2、4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] ヘキサナムド

N - (ベンジルオキシ) - 6 - [4 - (2、4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] ヘキサナムドの代わりに上記実施例50のステップ1で合成したN - (ベンジルオキシ) - 6 - [5 - (2、4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] ヘキサナムドを用いて、反応時間が16時間であることを除いては、実施例39のステップ4と同じ方法で見出しの化合物を合成した(66%)。

10

【0308】

¹H NMR (300 MHz, Acetone-d₆): 7.59-7.38 (m, 5H), 6.54-6.48 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.46 (t, 2H, J = 7.08 Hz), 2.04 (t, 2H, J = 7.335 Hz), 1.60-1.45 (m, 4H), 1.30-1.20 (m, 2H)。

【0309】

実施例51 . N - ヒドロキシ - 6 - [5 - (3、4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] ヘキサナムド

20

ステップ1 . N - (ベンジルオキシ) - 6 - [5 - (3、4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] ヘキサナムド

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - プロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミドの代わりに上記実施例49のステップ1で合成したN - (ベンジルオキシ) - 6 - (5 - プロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ヘキサナムドを用いて、フェニルボロン酸の代わりに3,4 - ジメトキシフェニルボロン酸を用い、テトラキス(トリフェニル - ホスピノ)パラジウムを10mol%使い、炭酸ナトリウムを2当量用いて、マイクロ波を10分間反応させたことを除いては、上記実施例2と同じ方法で見出しの化合物を合成した(71%)。

【0310】

30

¹H NMR (300 MHz, Acetone-d₆): 7.59-7.38 (m, 5H), 6.54-6.48 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.46 (t, 2H, J = 7.08 Hz), 2.04 (t, 2H, J = 7.335 Hz), 1.60-1.45 (m, 4H), 1.30-1.20 (m, 2H)。

【0311】

ステップ2 . N - ヒドロキシ - 6 - [5 - (3、4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] ヘキサナムド

N - (ベンジルオキシ) - 6 - [4 - (2、4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] ヘキサナムドの代わりに上記実施例51のステップ1で合成したN - (ベンジルオキシ) - 6 - [5 - (3、4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] ヘキサナムドを用いて、反応時間が1時間であることを除いては、実施例39のステップ4と同じ方法で見出しの化合物を合成した(47%)。

40

【0312】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 8.43 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.64 (dd, 1H, J = 7.875 Hz, 21.345 Hz), 7.20-7.14 (m, 2H), 6.99 (d, 1H, J = 8.13 Hz), 6.61 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.43 (t, 2H, J = 6.63 Hz), 1.95 (t, 2H, J = 7.29 Hz), 1.55-1.40 (m, 4H), 1.20-1.15 (m, 2H)。

【0313】

実施例52 . N - ヒドロキシ - 6 - [5 - (3、5 - ジメチルフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] ヘキサナムド

50

ステップ 1 . N - (ベンジルオキシ) - 6 - [5 - (3、5 - ジメチルフェニル)
- 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] ヘキサナムド

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - ブロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソ
イソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミドの代わりに上記実施例 4 9 のステップ
1 で合成した N - (ベンジルオキシ) - 6 - (5 - ブロモ - 1 - オキソイソインドリン -
2 - イル) ヘキサナムドを用いて、フェニルボロン酸の代わりに 3 , 5 - ジメチルフェ
ニルボロン酸を用い、テトラキス (トリフェニル - ホスピノ) パラジウムを 1 0 m o l %
使い、炭酸ナトリウムを 2 当量使いて、マイクロ波を 1 0 分ずつ 2 回反応させたことを除
いては、上記実施例 2 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (8 1 %) 。

【 0 3 1 4 】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.77-7.74 (m, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.30-7.25 (m,
5H), 7.19 (s, 1H), 7.13 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.52 (t,
2H, J = 6.585 Hz), 2.07-2.00 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 4H), 1.30-1.21 (m, 2H)。

【 0 3 1 5 】

ステップ 2 . N - ヒドロキシ - 6 - [5 - (3、5 - ジメチルフェニル) - 1 - オ
キソイソインドリン - 2 - イル] ヘキサナムド

N - (ベンジルオキシ) - 6 - [4 - (2、4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソイ
ソインドリン - 2 - イル] ヘキサナムドの代わりに上記実施例 5 2 のステップ 1 で合成
した N - (ベンジルオキシ) - 6 - [5 - (3、5 - ジメチルフェニル) - 1 - オキソイ
ソインドリン - 2 - イル] ヘキサナムドを用いて、反応時間が 1 6 時間であることを除
いては、実施例 3 9 のステップ 4 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (6 5 %) 。

【 0 3 1 6 】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 10.30 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.73-7.
70 (m, 2H), 7.31 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.52-3.47 (m, 2H), 2.33 (s,
6H), 1.93 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 1.60-1.47 (m, 4H), 1.27-1.17 (m, 2H)。

【 0 3 1 7 】

実施例 5 3 . 6 - [5 - (3、5 - ジフルオロフェニル) - 1 - オキソイソインドリン
- 2 - イル] - N - ヒドロキシヘキサナムド

ステップ 1 . N - (ベンジルオキシ) - 6 - [5 - (3、5 - ジフルオロフェニル)
- 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] ヘキサナムド

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - ブロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソ
イソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミドの代わりに上記実施例 4 9 のステップ
1 で合成した N - (ベンジルオキシ) - 6 - (5 - ブロモ - 1 - オキソイソインドリン -
2 - イル) ヘキサナムドを用いて、フェニルボロン酸の代わりに 3 , 5 - ジフルオロフ
ェニルボロン酸を用い、2 0 分反応させたことを除いては、上記実施例 2 と同じ方法で見
出しの化合物を合成した (8 1 %) 。

【 0 3 1 8 】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.89-7.88 (m, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.69-7.66 (m,
2H), 7.65-7.64 (m, 2H), 7.56-7.51 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 4H), 4.99 (s, 2H), 4.67
(s, 2H), 3.72 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 2.22-2.02 (m, 2H), 2.15-2.12 (m, 2H), 1.89-1.7
0 (m, 4H), 1.43-1.40 (m, 2H)。

【 0 3 1 9 】

ステップ 2 . 6 - [5 - (3、5 - ジフルオロフェニル) - 1 - オキソイソインド
リン - 2 - イル] - N - ヒドロキシヘキサナムド

N - (ベンジルオキシ) - 6 - [4 - (2、4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソイ
ソインドリン - 2 - イル] ヘキサナムドの代わりに上記実施例 5 3 のステップ 1 で合成
した N - (ベンジルオキシ) - 6 - [5 - (3、5 - ジフルオロフェニル) - 1 - オキソ
イソインドリン - 2 - イル] ヘキサナムドを用いて、反応時間が 6 時間であることを除
いては、実施例 3 9 のステップ 4 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (6 7 %) 。

10

20

30

40

50

【 0 3 2 0 】

¹H NMR (300 MHz, Acetone-d₆): 7.78 (s, 1H), 7.68 (d, 1H, J = 3.84 Hz), 7.60-7.37 (m, 4H), 7.27 (d, 1H, J = 4.68 Hz), 6.98-6.91 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.48 (t, 2H, J = 7.095 Hz), 2.04 (t, 2H, J = 7.38 Hz), 1.61-1.50 (m, 4H), 1.28-1.22 (m, 2H)。

【 0 3 2 1 】

実施例 5 4 . N - ヒドロキシ - 6 - [1 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イル) イソインドリン - 2 - イル] ヘキサナムド

ステップ 1 . N - (ベンジルオキシ) - 6 - [1 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イル) イソインドリン - 2 - イル] ヘキサナムド 10

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - プロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミドの代わりに上記実施例 4 9 のステップ 1 で合成した N - (ベンジルオキシ) - 6 - (5 - プロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ヘキサナムドを用いて、フェニルボロン酸の代わりに 3 - ピリジルボロン酸を用い、20 分反応させたことを除いては、上記実施例 2 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (76%) 。

【 0 3 2 2 】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.11-8.06 (m, 1H), 8.01-7.09 (m, 1H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.70-7.69 (m, 2H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 2H), 7.11-7.06 (m, 4H), 5.01 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 3.88 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 2.21-2.14 (m, 2H), 2.13-2.10 (m, 2H), 1.89-1.77 (m, 4H), 1.40-1.36 (m, 2H)。 20

【 0 3 2 3 】

ステップ 2 . N - ヒドロキシ - 6 - [1 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イル) イソインドリン - 2 - イル] ヘキサナムド

N - (ベンジルオキシ) - 6 - [4 - (2、4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] ヘキサナムドの代わりに上記実施例 5 4 のステップ 1 で合成した N - (ベンジルオキシ) - 6 - [1 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イル) イソインドリン - 2 - イル] ヘキサナムドを用いて、反応時間が 19 時間であることを除いては、実施例 3 9 のステップ 4 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (40%) 。

【 0 3 2 4 】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 10.35-10.31 (m, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.60 (d, 1H, J = 4.62 Hz), 8.13 (d, 1H, J = 7.95 Hz), 7.93 (s, 1H), 7.79 (dd, 2H, J = 7.905 Hz, 20.475 Hz), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.53-3.45 (m, 2H), 1.95-1.88 (m, 2H), 1.61-1.46 (m, 4H), 1.26-1.17 (m, 2H)。

【 0 3 2 5 】

実施例 5 5 . 6 - { 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル } - N - ヒドロキシヘキサナムド

ステップ 1 . N - (ベンジルオキシ) - 6 - [5 - (トリフルオロ - 4 - メチルフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] ヘキサナムド 40

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - プロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミドの代わりに上記実施例 4 9 のステップ 1 で合成した N - (ベンジルオキシ) - 6 - (5 - プロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ヘキサナムドを用いて、フェニルボロン酸の代わりに 4 - (トリフルオロメチル) フェニルボロン酸を用い、テトラキス (トリフェニル - ホスピノ) パラジウムを 10 mol% 使い、炭酸ナトリウムを 2 当量使い、マイクロ波を 20 分反応させたことを除いては、上記実施例 2 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (76%) 。

【 0 3 2 6 】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.89-7.87 (m, 1H), 7.74-7.64 (m, 6H), 7.56-7.50 (m, 50

2H), 7.41-7.30 (m, 4H), 4.89 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.61 (t, 2H, J = 5.895 Hz), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.75-1.60 (m, 4H), 1.40-1.30 (m, 2H)。

【 0 3 2 7 】

ステップ 2 . 6 - { 5 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル } - N - ヒドロキシヘキサナムド

N - (ベンジルオキシ) - 6 - [4 - (2、4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] ヘキサナムドの代わりに上記実施例 5 5 のステップ 1 で合成した N - (ベンジルオキシ) - 6 - [5 - (トリフルオロ - 4 - メチルフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] ヘキサナムドを用いて、反応時間が 1 3 時間であることを除いては、実施例 3 9 のステップ 4 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (4 9 %)。

10

【 0 3 2 8 】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 10.35 (s, 1H), 7.97-7.76 (m, 6H), 7.22 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.52 (t, 2H, J = 6.735 Hz), 2.06-1.92 (m, 2H), 1.65-1.47 (m, 4H), 1.29-1.20 (m, 2H)。

【 0 3 2 9 】

実施例 5 6 . N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(5 - ブロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミド

ステップ 1 . メチル 4 - [(5 - ブロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] 安息香酸エステル

20

メチル 3 - ブロモ - 2 - (ブロモメチル) - 4、5 - ジメトキシ安息香酸エステルの代わりにメチル 4 - ブロモ - 2 - (ブロモメチル) 安息香酸エステルを用いて、トリエチルアミンを 1 . 2 当量使い、6 時間反応させることを除いては、上記実施例 1 のステップ 2 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (9 2 %)。

【 0 3 3 0 】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.72 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.66-7.58 (m, 4H), 7.35 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.34 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.01 (s, 3H)。

【 0 3 3 1 】

ステップ 2 . 4 - [(5 - ブロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] 安息香酸

30

メチル 4 - [(4 - ブロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] 安息香酸の代わりに、上記実施例 5 6 のステップ 1 で合成したメチル 4 - [(5 - ブロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] 安息香酸エステルを用いて、LiOH · H₂O を 2 当量使って 5 時間反応させることを除いては、上記実施例 1 のステップ 3 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (9 9 %)。

【 0 3 3 2 】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.72 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.66-7.58 (m, 4H), 7.34 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.30 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.00 (s, 2H)。

【 0 3 3 3 】

40

ステップ 3 . N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(5 - ブロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミド

4 - [(4 - ブロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] 安息香酸の代わりに、上記実施例 5 6 のステップ 2 で合成した 4 - [(5 - ブロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] 安息香酸を用いて、1、2 - フェニレンジアミンを 1 . 5 当量使って 2 4 時間反応させることを除いては、上記実施例 1 のステップ 4 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (6 2 %)。

【 0 3 3 4 】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.89 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.79 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.76 (s, 1H), 7.63 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.58 (s, 1H), 7.40-7.38 (m, 2H), 7.30-7.

50

28 (m, 1H), 7.08 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 6.88-6.87, J = 7.5 Hz), 4.86 (s, 2H), 4.28 (s, 2H)。

【 0 3 3 5 】

実施例 57 . N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(1 - オキソ - 5 - フェニルイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミド

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - プロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミドの代わりに実施例 56 で合成した N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(5 - プロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミドを用いて、20 分間反応させることを除いては、上記実施例 2 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (72 %) 。

10

【 0 3 3 6 】

¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): 8.19 (s, 1H), 7.94-7.87 (m, 2H), 7.83-7.80(m, 1H), 7.67-7.63 (m, 3H), 7.57-7.47 (m, 3H), 7.46-7.41 (m, 3H), 7.38-7.36 (m,2H), 7.07 (t, 1H, J = 7.0 Hz), 6.82 (d, 2H, J = 6.8 Hz), 4.85 (s, 2H), 4.33 (s,2H)。

【 0 3 3 7 】

実施例 58 . N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [1 - オキソ - 5 - (ピリミジン - 5 - イル) イソインドリン - 2 - イル] メチル } ベンズアミド

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - プロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミドの代わりに実施例 56 で合成した N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(5 - プロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミドを用いて、フェニルボロン酸の代わりにピリミジン - 5 - イル - 5 - ボロン酸を用いて 20 分間反応させることを除いては、上記実施例 2 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (55 %) 。

20

【 0 3 3 8 】

¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): 9.25 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.97 (s, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.90 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.70 (d, 1H, J= 7.9 Hz), 7.62 (s, 1H), 7.41 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.31 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.07 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 6.84 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 4.89 (s, 2H), 4.41 (s, 2H)。

30

【 0 3 3 9 】

実施例 59 . N - (2 - アミノフェニル) - 4 - ({ 5 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル } メチル) ベンズアミド

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - プロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミドの代わりに実施例 56 で合成した N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(5 - プロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミドを用いて、フェニルボロン酸の代わりに 4 - (トリフルオロメチル) フェニルボロン酸を用いて 20 分間反応させることを除いては、上記実施例 2 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (47 %) 。

40

【 0 3 4 0 】

¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): 7.99 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.91 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.71-7.69 (m, 4H), 7.66-7.65 (m, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.55-7.52 (m,2H), 7.49-7.43 (m, 4H), 7.33 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.08 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 6.85 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 4.89 (s, 2H), 4.37 (s, 2H)。

【 0 3 4 1 】

実施例 60 . N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [5 - (3、5 - ジフルオロフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] メチル } ベンズアミド

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - プロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソ

50

イソインドリン - 2 - イル)メチル]ベンズアミドの代わりに実施例 5 6 で合成した N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(5 - ブロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル)メチル]ベンズアミドを用いて、フェニルボロン酸の代わりに 3、5 - ジフルオロフェニルボロン酸を用いて 20 分間反応させることを除いては、上記実施例 2 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (64%)。

【0342】

¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): 8.22 (s, 1H), 7.95-7.88 (m, 2H), 7.67-7.61(m, 3H), 7.55-7.52 (m, 2H), 7.46 (dd, 2H, J = 7.2, 1.1 Hz), 7.38 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 7.33 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.11-7.07 (m, 2H), 6.84-6.81 (m, 2H), 4.85(s, 2H), 4.34 (s, 2H)。

10

【0343】

実施例 61 . N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [1 - オキソ - 5 - (ピリジン - 3 - イル)イソインドリン - 2 - イル]メチル}ベンズアミド

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - ブロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル)メチル]ベンズアミドの代わりに実施例 5 6 で合成した N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(5 - ブロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル)メチル]ベンズアミドを用いて、フェニルボロン酸の代わりに 3 - ピリジルボロン酸を用いて 20 分間反応させることを除いては、上記実施例 2 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (59%)。

20

【0344】

¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): 8.85 (s, 1H), 8.63 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 8.17(s, 1H), 7.98 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.90 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.68 (d, 2H, 7.8Hz), 7.60 (s, 1H), 7.55 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.45 (dd, 1H, J = 4.5, 1.2 Hz), 7.40 (d, 3H, J = 8.2 Hz), 7.32 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.07 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 6.84 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 4.88 (s, 2H), 4.37 (s, 2H)。

【0345】

実施例 62 . N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [5 - (3、5 - ジメチルフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル]メチル}ベンズアミド

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - ブロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル)メチル]ベンズアミドの代わりに実施例 5 6 で合成した N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(5 - ブロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル)メチル]ベンズアミドを用いて、フェニルボロン酸の代わりに 3、5 - ジメチルフェニルボロン酸を用いて 20 分間反応させることを除いては、上記実施例 2 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (46%)。

30

【0346】

¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): 8.08 (s, 1H), 7.90-7.88 (m, 4H), 7.66 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.57 (s, 1H), 7.40 (d, 3H, J = 8.4 Hz), 7.32 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.20 (s, 2H), 7.08-7.06 (m, 2H), 6.84 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 4.87 (s, 2H), 4.33(s, 2H), 2.38 (s, 6H)。

40

【0347】

実施例 63 . N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル]メチル}ベンズアミド

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - ブロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル)メチル]ベンズアミドの代わりに実施例 5 6 で合成した N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(5 - ブロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル)メチル]ベンズアミドを用いて、フェニルボロン酸の代わりに 4 - メトキシフェニルボロン酸を用いて 20 分間反応させることを除いては、上記実施例 2 と同じ方法で見出しの化

50

化合物を合成した (3 2 %)。

【 0 3 4 8 】

¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): 7.90 (t, 2H, J = 8.1 Hz), 7.69-7.65 (m, 4H), 7.54 (d, 3H, J = 8.2 Hz), 7.47 (dd, 3H, J = 6.8, 1.8 Hz), 7.41 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.34 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.08 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 6.98 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.86-6.83 (m, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.86 (s, 3H)。

【 0 3 4 9 】

実施例 6 4 . N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [5 - (3、4 - ジメトキシフェニル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] メチル } ベンズアミド

10

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - プロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミドの代わりに実施例 5 6 で合成した N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(5 - プロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミドを用いて、フェニルボロン酸の代わりに 3、4 - ジメトキシフェニルボロン酸を用いて 2 0 分間反応させることを除いては、上記実施例 2 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (5 2 %)。

【 0 3 5 0 】

¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): 7.94 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.91 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.68-7.66 (m, 2H), 7.63 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.48-7.44 (m, 3H), 7.33 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.16 (dd, 1H, J = 7.8, 1.2 Hz), 7.10-7.08 (m, 2H), 6.96 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.88-6.84 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.93 (s, 3H)。

20

【 0 3 5 1 】

実施例 6 5 . N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [5 - (4 - シアノフェニル) - 1 - オキソ - 2、3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 2 - イル] メチルベンズアミド

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - プロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミドの代わりに実施例 5 6 で合成した N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(5 - プロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミドを用いて、フェニルボロン酸の代わりに 4 - シアノフェニルボロン酸を用いて 2 0 分間反応させることを除いては、上記実施例 2 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (5 9 %)。

30

【 0 3 5 2 】

¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): 8.00 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.90-7.88 (m, 2H), 7.79-7.77 (m, 2H), 7.72-7.70 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.34 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.11 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 6.90-6.88 (m, 4H), 4.91 (s, 2H), 4.39 (s, 2H)。

【 0 3 5 3 】

実施例 6 6 . N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [5 - (ベンゾ [d] [1、3] ジオキソール - 6 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] メチル } ベンズアミド

40

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - プロモ - 5、6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミドの代わりに実施例 5 6 で合成した N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(5 - プロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミドを用いて、フェニルボロン酸の代わりにベンゾ [d] [1、3] ジオキソール - 5 - イル - 5 - ボロン酸を用いて 2 0 分間反応させることを除いては、上記実施例 2 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (4 3 %)。

【 0 3 5 4 】

¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): 7.92-7.90 (m, 4H), 7.63 (dd, 1H, J = 8.1 Hz, 1.2 Hz), 7.52 (s, 1H), 7.44 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.34 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.11-7.08 (m,

50

3H), 6.89-6.86(m, 3H), 6.02 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.86 (s, 2H)。

【 0 3 5 5 】

実施例 67 . N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [5 - (ナフタレン - 2 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル] メチル } ベンズアミド

N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(4 - ブロモ - 5 , 6 - ジメトキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミドの代わりに実施例 56 で合成した N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(5 - ブロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) メチル] ベンズアミドを用いて、フェニルボロン酸の代わりにナフタレン - 2 - イル - 2 - ボロン酸を用いて 20 分間反応させることを除いては、上記実施例 2 と同じ方法で見出しの化合物を合成した (61%) 。

10

【 0 3 5 6 】

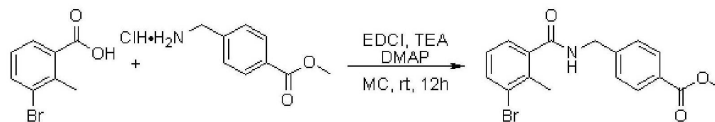
¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): 8.00 (s, 1H), 7.99-7.97 (m, 5H), 7.80-7.78(m, 2H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.55-7.53 (m, 2H), 7.38 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.10(d, 1H, J = 7.5 Hz), 6.89 (td, 1H, J = 8.0, 1.2 Hz), 6.79 (dd, 1H, J = 7.8, 1.2Hz), 6.65 (td, 1H, J = 8.0, 1.1 Hz), 4.88 (s, 2H), 4.67 (s, 2H)。

【 0 3 5 7 】

実施例 68 . N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(3 - ブロモ - 2 - メチルベンズアミド) メチル] ベンズアミド

20

ステップ 1 . メチル 4 - [(3 - ブロモ - 2 - メチルベンズアミド) メチル] 安息香酸エステル



【 0 3 5 8 】

3 - ブロモ - 2 - 安息香酸メチル 1 . 0 g (化合物 2 a 、 4 . 6 5 m m o l) およびメチル 4 - (アミノメチル) 安息香酸塩酸塩 1 . 8 7 g (化合物 3 a 、 9 . 3 m m o l) 、 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - カルボジイミド塩酸塩 (E D C I 、 1 . 0 7 g (5 . 5 8 m m o l)) 、 ジメチルアミノピリジン (D M A P 、 5 6 m g (0 . 4 6 m m o l)) をメチレンクロライド 5 0 m L に溶かした。反応溶液にトリエチルアミン 1 . 9 0 m L (化合物 2 a に対して 3 当量) を滴下した後、常温で一晩攪拌した。

30

【 0 3 5 9 】

その後、炭酸水素ナトリウムが飽和した 5 0 m L 溶液で反応を終結させ、メチレンクロライド (3 × 7 5 m L) で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させて蒸発させた。蒸発後、得られた残渣をヘキサン : 酢酸エチル (1 : 1 、 v / v) の混合溶媒を展開溶媒として用いたカラムクロマトグラフィーを実行して、見出し化合物 (8 8 6 m g 、 5 2 %) を合成した。

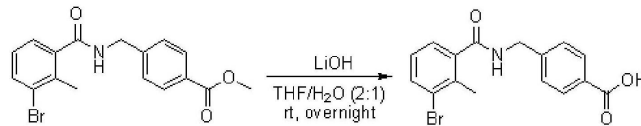
40

【 0 3 6 0 】

¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): 8.04 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.61 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.43 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.30 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.08 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 6.08 (brs, 1H), 4.69 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.93 (s, 3H), 2.49 (s, 3H)。

【 0 3 6 1 】

ステップ 2 . 4 - [(3 - ブロモ - 2 - メチルベンズアミド) メチル] 安息香酸エステル



【0362】

上記ステップ1で合成したメチル4-[(3-ブromo-2-メチルベンズアミド)メチル]安息香酸エステル(950mg、2.62mmol)と水酸化リチウム一水和物550mg(13.1mmol)をテトラヒドロフラン(THF)/H₂O(2:1)10mLに溶かした後、室温で12時間攪拌した。TLCでメチル4-[(3-ブromo-2-メチルベンズアミド)メチル]安息香酸エステルが消えたことを確認し、THFを減圧蒸留した後に、残りの水溶液に1N HClをゆっくり滴下し、溶液のpHが2になるように調節した。この時に生じた白色の固体をろ過して得てから乾燥させ、見出し化合物(887mg、97%)を得た。

10

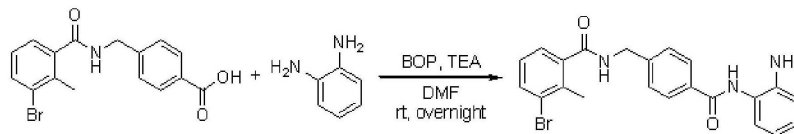
【0363】

¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆): 8.99 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.91 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.66 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 7.44 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.35 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 1.19 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 4.49 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 2.32 (s, 3H)。

【0364】

ステップ3. N-(2-アミノフェニル)-4-[(3-ブromo-2-メチルベンズアミド)メチル]ベンズアミド

20



【0365】

フェニレンジアミン217mg(2.01mmol)、1H-ベンゾチアゾール-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ファート(BOP、667mg(1.51mmol))、トリエチルアミン203mg(2.01mmol)を3mL DMFに溶解する。この反応溶液に、上記のステップ2で製造した4-[(3-ブromo-2-メチルベンズアミド)メチル]安息香酸エステル350mg(1.01mmol)を添加し、室温で一晩攪拌させた。

30

【0366】

TLCで4-[(3-ブromo-2-メチルベンズアミド)メチル]ベンゾエイトが消えたことを確認し、DMF溶媒を低圧で蒸発させた。その後、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液50mLで反応を終結させ、メチレンクロライド(3×75mL)で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させて蒸発させた。残りの液は、最小限のメチレンクロライドに溶解した後、n-ペンタンを添加して固体を得た。得られた固体をろ過した後、エタノールで洗浄して見出し化合物(231mg、52%)を得た。

40

【0367】

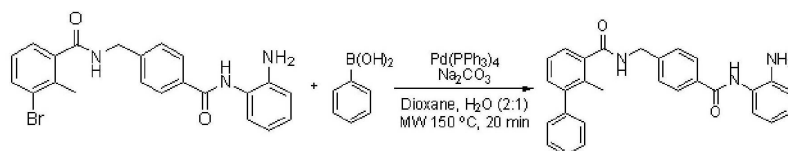
¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆): 9.63 (s, 1H), 9.01 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.95 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.67 (dd, 1H, J = 8.1 Hz, 1.2 Hz), 7.45 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.35 (dd, 1H, J = 7.5 Hz, 1.2 Hz), 7.21 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.15 (dd, 1H, J = 7.8 Hz, 2.7 Hz), 6.96 (td, 1H, J = 8.1 Hz, 1.2 Hz), 6.77 (dd, 1H, J = 8.1 Hz, 1.5 Hz), 6.58 (td, 1H, J = 7.2 Hz, 1.2 Hz), 4.88 (brs, 2H), 4.50 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 2.34 (s, 3H)。

【0368】

実施例69. N-(2-アミノフェニル)-4-[(2-メチル-3-フェニル-ベン

50

ズアミド)メチル]ベンズアミド



【0369】

上記実施例68で合成したN-(2-アミノフェニル)-4-[(3-ブromo-2-メチルベンズアミド)メチル]ベンズアミド(45mg、0.103mmol)、フェニルボロン酸(19mg、0.154mmol)、テトラキス(トリフェニル-ホスフィノ)パラジウム(7mg、0.006mmol)、および重炭酸塩ナトリウム(33mg、0.308mmol)を5mLのジオキサン/H₂Oの混合溶液(v/v、4:1)に溶解させた。反応混合物をマイクロ波装置(バイオタージ(Biotage)社)にて20分間150 で反応させた。反応終了後、反応混合物に酢酸エチルを添加し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、セライト(celite)でろ過した。ろ液を低圧で乾燥させた後、酢酸エチル:メタノール(9:1)混合液を溶媒液として使用し、カラムクロマトグラフィーで分離した。得られた生成物は、最低限のエタノールに再溶解した後、n-ペンタンを加えて固体を得た。この時生じた固体をろ過して乾燥させ、見出し化合物(23mg、52%)を得た。

10

20

【0370】

¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆): 9.62 (s, 1H), 8.96 (t, 1H, J = 6.2 Hz), 7.94(d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.45 (t, 4H, J = 8.3 Hz), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.34 (d, 1H, J= 2.0 Hz), 7.31 (d, 2H, J = 1.35 Hz), 7.28 (t, 1H, J = 1.4 Hz), 7.25 (dd, 1H, J= 7.0 Hz, 2.2 Hz), 7.15 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.95 (td, 1H, J = 8.2 Hz, 1.6 Hz), 6.76 (dd, 1H, J = 8.0 Hz, 1.3 Hz), 6.58 (td, 1H, J = 8.8 Hz, 1.3 Hz), 4.87(brs, 2H), 4.51 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 2.16 (s, 3H)。

【0371】

実施例70 . N-(2-アミノフェニル)-4-{[2-メチル-3-(5-ピリミジニル)ベンズアミド]メチル}ベンズアミド

30

上記実施例69でフェニルボロン酸の代わりに、ピリミジニル-5-イル-5-ボロン酸(19mg、0.154mmol)を用いたことを除いては、同様の方法で行い、見出し化合物(28mg、62%)を得た。

【0372】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 9.62 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.00 (t, 1H, J= 5.9 Hz), 8.83 (s, 2H), 7.95 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.48-7.45 (m, 3H), 7.40 (d, 1H, J = 3.3 Hz), 7.38 (s, 1H), 7.15 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 6.95 (td, 1H, J = 8.7Hz, 1.5 Hz), 6.76 (dd, 1H, J = 8.0 Hz, 1.4 Hz), 6.58 (td, 1H, J = 8.8 Hz, 1.3Hz), 4.87 (brs, 2H), 4.52 (d, 2H, J = 6.1 Hz), 2.21 (s, 3H)。

40

【0373】

実施例71 . N-(2-アミノフェニル)-4-{[2-メチル-3-(3-ピリジニル)ベンズアミド]メチル}ベンズアミド

上記実施例69でフェニルボロン酸の代わりに、ピリミジニル-3-イル-3-ボロン酸(19mg、0.154mmol)を用いたことを除いては、同様の方法で行い、見出し化合物(25mg、56%)を得た。

【0374】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 9.63 (s, 1H), 8.98 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.59 (dd, 1H, J = 4.8 Hz, 1.6 Hz), 8.52 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 7.95 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.77

50

(dt, 1H, J = 7.9 Hz, 4.0 Hz, 1.8 Hz), 7.50-7.45 (m, 3H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.31 (td, 1H, J = 7.3 Hz, 2.0 Hz), 7.15 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 6.95 (td, 1H, J = 8.0 Hz, 1.5 Hz), 6.76 (dd, 1H, J = 8.0 Hz, 1.6 Hz), 6.58 (td, 1H, J = 7.5 Hz, 1.2 Hz), 4.87 (brs, 2H), 4.52 (d, 2H, J = 6.1 Hz), 2.18 (s, 3H)。

【 0 3 7 5 】

実施例 7 2 . N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [2 - メチル - 3 - (3 - アミノフェニル) ベンズアミド] メチル } ベンズアミド

上記実施例 6 9 でフェニルボロン酸の代わりに、3 - アミノフェニルボロン酸 (2 1 m g 、 0 . 1 5 4 m m o l) を用いたことを除いては、同様の方法で行い、見出し化合物 (2 8 m g 、 6 0 %) を得た。

10

【 0 3 7 6 】

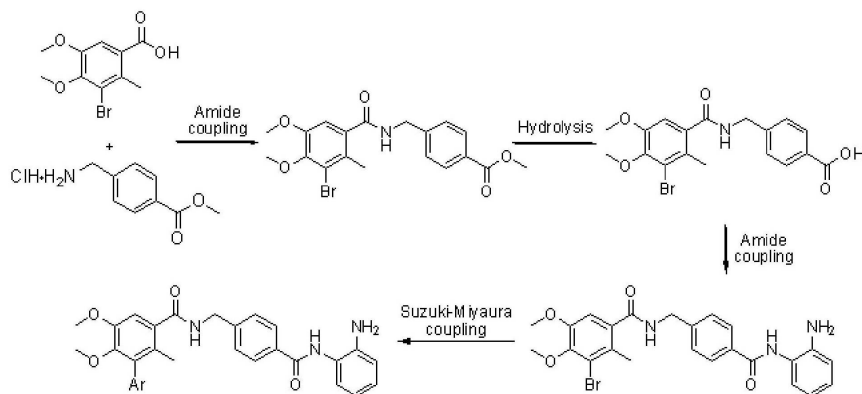
¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆): 9.63 (s, 1H), 8.94 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.95 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.46 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.31-7.24 (m, 2H), 7.19 (dd, 1H, J = 6.8 Hz, 2.3 Hz), 7.15 (dd, 1H, J = 8.0 Hz, 1.0 Hz), 7.05 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 6.95 (td, 1H, J = 8.0 Hz, 1.4 Hz), 6.76 (dd, 1H, J = 8.0 Hz, 1.3 Hz), 6.57 (qd, 2H, J = 8.6 Hz, 1.3 Hz), 6.46 (t, 1H, J = 1.7 Hz), 6.39 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 5.09 (brs, 2H), 4.90 ((brs, 2H), 4.50 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 2.16 (s, 3H)。

【 0 3 7 7 】

20

実施例 7 3 ~ 7 9

下記反応式に示すように、論文 (Kim, J. K. et al. Org. Lett. 10 : 3543 - 3546, 2008) に報告された方法で製造した



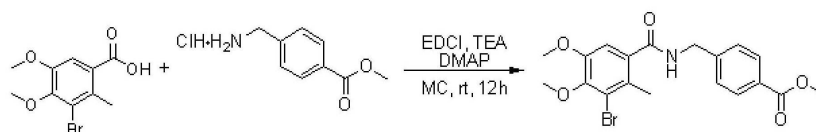
30

【 0 3 7 8 】

実施例 7 3 . N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(3 - ブロモ - 4、5 - ジメトキシ - 2 - メチルベンズアミド) メチル] ベンズアミド

ステップ 1 . メチル 4 - [(3 - ブロモ - 4、5 - ジメトキシ - 2 - メチルベンズアミド) メチル] 安息香酸エステル

40



【 0 3 7 9 】

実施例 6 8 のステップ 1 で 3 - ブロモ - 2 - 安息香酸メチルの代わりに 3 - ブロモ - 4、5 - ジメトキシ - 2 - 安息香酸メチルを 1 . 2 8 g (4 . 6 5 m m o l) 用いたことを除いては、同じ方法で行い、見出し化合物 (1 . 1 9 g 、 5 5 %) を得た。

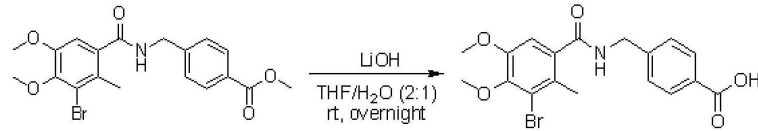
50

【 0 3 8 0 】

¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): 8.04 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.44 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 6.86 (s, 1H), 6.22 (t, 1H, J = 5.4 Hz), 4.68 (d, 2H, J = 5.9 Hz), 3.92 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)。

【 0 3 8 1 】

ステップ 2 . 4 - [(3 - プロモ - 4、5 - ジメトキシ - 2 - メチルベンズアミド) メチル] 安息香酸



10

【 0 3 8 2 】

上記実施例 7 3 のステップ 1 で得られたメチル 4 - [(3 - プロモ - 4、5 - ジメトキシ - 2 - メチルベンズアミド) メチル] 安息香酸エステル 1 . 1 8 g (2 . 8 0 m m o l) を用いて実施例 6 8 のステップ 2 と同じ方法で行い見出し化合物 (1 . 0 8 g、9 4 %) を得た。

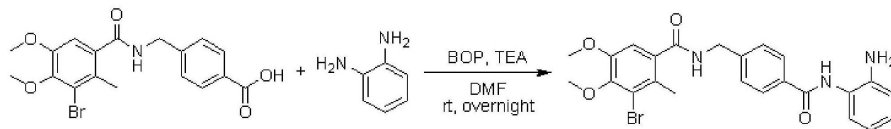
【 0 3 8 3 】

¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆): 12.86 (brs, 1H), 8.91 (t, 1H, J = 5.4 Hz) 7.89 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.42 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.03 (s, 1H), 4.46 (d, 2H, J = 5.9 Hz), 3.81 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)。

20

【 0 3 8 4 】

ステップ 3 . N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(3 - プロモ - 4、5 - ジメトキシ - 2 - メチルベンズアミド) メチル] ベンズアミド



【 0 3 8 5 】

上記実施例 7 3 のステップ 2 で得られた 4 - [(3 - プロモ - 4、5 - ジメトキシ - 2 - メチルベンズアミド) メチル] 安息香酸 4 1 0 m g (1 . 0 0 m m o l) を用いて実施例 6 8 のステップ 3 と同じ方法で行い見出し化合物 (7 0 7 m g、7 0 %) を得た。

30

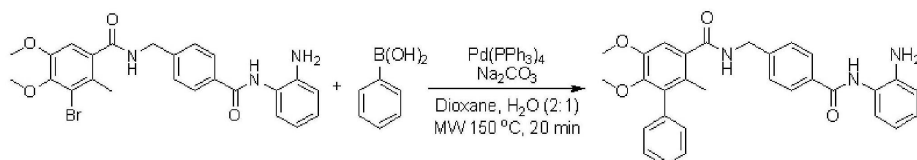
【 0 3 8 6 】

¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆): 9.63 (s, 1H), 8.94 (t, 1H, J = 6.1 Hz) 7.95 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.45 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.15 (d, 1H, J = 6.8 Hz) 7.05 (s, 1H), 6.95 (td, 1H, J = 8.6 Hz, 1.4 Hz), 6.76 (dd, 1H, J = 8.0 Hz, 1.4 Hz), 6.58 (td, 1H, J = 7.6 Hz, 1.3 Hz), 4.88 (brs, 2H), 4.49 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.84 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

【 0 3 8 7 】

40

実施例 7 4 . N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(2 - メチル - 3 - フェニル - 4、5 - ジメトキシベンズアミド) メチル] ベンズアミド



【 0 3 8 8 】

50

実施例 69 で N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(3 - ブロモ - 2 - メチルベンズアミド) メチル] ベンズアミドの代わりに N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(3 - ブロモ - 4、5 - ジメトキシ - 2 - メチルベンズアミド) メチル] ベンズアミドを 50 mg (0.10 mmol) と、フェニルボロン酸 (18 mg、0.15 mmol) 用いたことを除いては、同じ方法で行い、見出し化合物 (28 mg、56%) を得た。

【 0 3 8 9 】

¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆): 9.62 (s, 1H), 8.89 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.94 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.43 (t, 4H, J = 8.8 Hz), 7.36 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.17-7.13 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 6.95 (td, 1H, J = 7.9 Hz, 1.4 Hz), 6.76 (dd, 1H, J = 7.9 Hz, 1.2 Hz), 6.58 (td, 1H, J = 7.7 Hz, 1.1 Hz), 4.87 (brs, 2H), 4.50 (d, 2H, J = 5.9 Hz), 3.85 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 1.89 (s, 3H)。

10

【 0 3 9 0 】

実施例 75 . N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [2 - メチル - 4、5 - ジメトキシ - 3 - (5 - ピリミジニル) - ベンズアミド] メチル } ベンズアミド

上記実施例 75 で、フェニルボロン酸の代わりにピリミジン - 5 - イル - 5 - ボロン酸 (19 mg、0.15 mmol) 用いたことを除いては、同じ方法で行い、見出し化合物 (41 mg、82%) を得た。

【 0 3 9 1 】

¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆): 9.62 (s, 1H) 9.20 (s, 1H) 8.94 (t, 1H, J = 5.9 Hz) 8.71 (s, 2H) 7.95 (d, 2H, J = 8.2 Hz) 7.46 (d, 2H, J = 8.2 Hz) 7.18 (s, 1H) 7.14 (d, 1H, J = 7.7 Hz) 6.95 (td, 1H, J = 7.9 Hz, 1.4 Hz) 6.76 (dd, 1H, J = 8.0 Hz, 1.2 Hz) 6.58 (td, 1H, J = 7.6 Hz, 1.1 Hz) 4.88 (brs, 2H), 4.51 (d, 2H, J = 5.9 Hz) 3.88 (s, 3H) 3.52 (s, 3H) 1.97 (s, 3H)。

20

【 0 3 9 2 】

実施例 76 . N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [2 - メチル - 3 - (3 - ピリジニル) - 4、5 - ジメトキシ - ベンズアミド] メチル } ベンズアミド

上記実施例 74 で、N - (2 - アミノフェニル) - 4 - [(3 - ブロモ - 4、5 - ジメトキシ - 2 - メチルベンズアミド) メチル] ベンズアミド 60 mg (0.12 mmol) と、フェニルボロン酸の代わりにピリジン - 3 - イル - 3 ボロン酸を (22 mg、0.18 mmol) 用いたことを除いては、同じ方法で行い、見出し化合物 (30 mg、60%) を得た。

30

【 0 3 9 3 】

¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆): 9.62 (s, 1H), 8.92 (t, 1H, J = 5.9 Hz), 8.57 (dd, 1H, J = 4.8 Hz, 1.6 Hz), 8.38 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.94 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.47 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 7.14 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 7.12 (s, 1H), 6.95 (td, 1H, J = 7.1 Hz, 1.3 Hz), 6.76 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 6.58 (t, 1H, J = 6.9 Hz), 4.87 (brs, 2H), 4.51 (d, 2H, J = 5.9 Hz), 3.86 (s, 3H), 3.47 (s, 3H) 1.92 (s, 3H)。

40

【 0 3 9 4 】

実施例 77 . N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [3 - (3 - アミノフェニル) - 4、5 - ジメトキシ - 2 - メチル - ベンズアミド] メチル } ベンズアミド

上記実施例 74 で、フェニルボロン酸の代わりに 3 - アミノフェニルボロン酸を (21 mg、0.15 mmol) 用いたことを除いては、同じ方法で行い、見出し化合物 (38 mg、74%) を得た。

【 0 3 9 5 】

¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆): 9.62 (s, 1H), 8.87 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.94 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.45 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.15 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.04 (t, 1H,

50

J = 7.7 Hz), 7.00 (s, 1H), 6.95 (td, 1H, J = 8.2 Hz, 1.4 Hz), 6.76(dd, 1H, J = 6.7 Hz, 1.3 Hz), 6.59 (dd, 1H, J = 7.7 Hz, 1.2 Hz), 6.53 (td, 1H, J = 6.8 Hz, 1.3 Hz), 6.32 (t, 1H, J = 1.6 Hz), 6.26 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 5.06(brs, 2H), 4.87 (brs, 2H), 4.49 (d, 2H, J = 5.9 Hz), 3.83 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 1.90 (s, 3H)。

【 0 3 9 6 】

実施例 78 . N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [2 - メチル - 3 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 4、5 - ジメトキシ - ベンズアミド] メチル } ベンズアミド

上記実施例 74 で、フェニルボロン酸の代わりに 4 - トリフルオロメチルフェニルボロン酸を (29 mg、0.15 mmol) 用いたことを除いては、同じ方法で行い、見出し化合物 (33 mg、58%) を得た。

【 0 3 9 7 】

¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆): 9.62 (s, 1H), 8.91 (t, 1H, J = 5.9 Hz), 7.94 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.79 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.45 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.41 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.14 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 7.11 (s, 1H), 6.95 (td, 1H, J = 8.1 Hz, 1.3 Hz), 6.76 (dd, 1H, J = 8.0 Hz, 1.2 Hz), 6.58 (td, 1H, J = 7.6 Hz, 1.1 Hz), 4.87 (brs, 2H), 4.51 (d, 2H, J = 5.9 Hz), 3.86 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 1.89 (s, 3H)。

【 0 3 9 8 】

実施例 79 . N - (2 - アミノフェニル) - 4 - { [2 - メチル - 3 - (3、5 - ジフルオロフェニル) - 4、5 - ジメトキシ - ベンズアミド] メチル } ベンズアミド

上記実施例 74 で、フェニルボロン酸の代わりに 3、5 - ジフルオロフェニルボロン酸を (24 mg、0.15 mmol) 用いたことを除いては、同じ方法で行い、見出し化合物 (28 mg、52%) を得た。

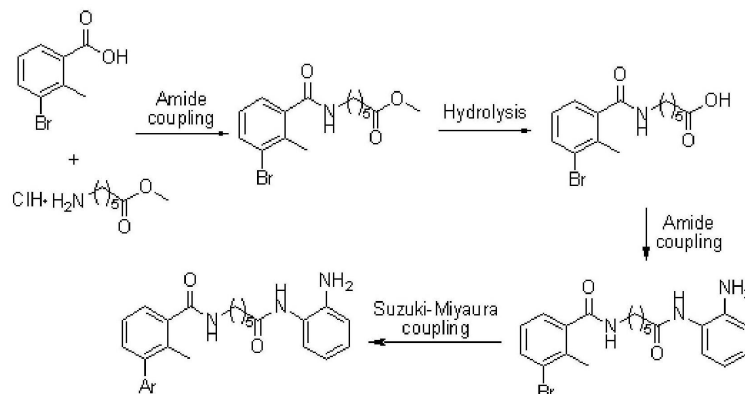
【 0 3 9 9 】

¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆): 9.62 (s, 1H), 8.87 (t, 1H, J = 6.4 Hz), 7.94 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.45 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.24 (tt, 1H, J = 11.8 Hz, 2.3 Hz), 7.15 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.11 (s, 1H), 7.00-6.92 (m, 3H), 6.76 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 6.58 (td, 1H, J = 7.6 Hz, 1.0 Hz), 4.87 (brs, 2H), 4.50 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 3.85 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 1.93 (s, 3H)。

【 0 4 0 0 】

実施例 80 ~ 84

下記反応式に示すように、目的の化合物を調製した。



【 0 4 0 1 】

実施例 80 . N - [5 - (2 - アミノフェニルカルバモイル) ペンチル] - 3 - ブロモ - 2 - メチルベンズアミド

10

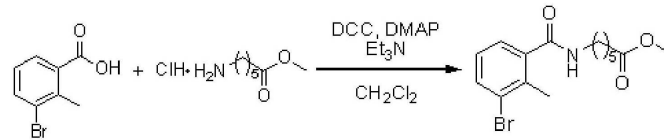
20

30

40

50

ステップ 1 . メチル 6 - (3 - ブロモ - 2 - メチルベンズアミド) ヘキサン酸塩



【 0 4 0 2 】

メチル 6 - アミノヘキサン酸塩酸塩 (1 . 2 7 g (6 . 9 8 m m o l)) を 2 5 m l の CH_2Cl_2 に溶かして攪拌させた。反応溶液にトリエチルアミン 9 4 1 m g (9 . 3 m m o l 、 1 . 3 m l) を添加した後、ジシクロヘキシルカルボジイミド (D C C ; 1 . 1 5 g (5 . 5 8 m m o l)) とジメチルアミノピリジン (D M A P 、 5 6 . 8 m g (1 0 m o l %)) 、 3 - ブロモ - 2 - メチル安息香酸 (1 . 0 0 g (4 . 6 5 m m o l)) を入れ、 N_2 下で反応させた。2 4 時間後、出発物質が消えることを薄膜クロマトグラフィーで確認して、 H_2O を用いて反応を終結させ、 CH_2Cl_2 を用いて抽出した。得られた有機層を MgSO_4 で乾燥させ、溶媒を減圧蒸留した。蒸発後、得られた残渣をヘキサン : 酢酸エチル (1 : 1 、 v / v) の混合溶媒を展開溶媒として用いたカラムクロマトグラフィーで分離し、見出し化合物 (4 9 7 m g 、 3 1 %) を得た。

10

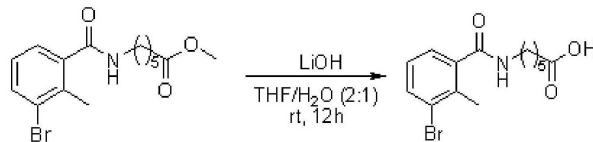
【 0 4 0 3 】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.58 (d, 1H, J = 7.95 Hz), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.06 (t, 1H, J = 7.785 Hz), 5.76 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.44 (q, 2H, J = 6.7 Hz), 2.45 (s, 3H), 2.34 (t, 2H, J = 7.32 Hz), 1.73-1.58 (m, 4H), 1.46-1.38 (m, 2H)。

20

【 0 4 0 4 】

ステップ 2 . 6 - (3 - ブロモ - 2 - メチルベンズアミド) ヘキサン酸



【 0 4 0 5 】

上記実施例 8 0 のステップ 1 で得た化合物メチル 6 - (3 - ブロモ - 2 - メチルベンズアミド) ヘキサノエート (3 1 5 m g 、 0 . 9 2 m m o l) および水酸化リチウム一水和物 7 7 m g (1 . 8 m m o l) を $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ (2 : 1) 1 0 m l に溶かした後、室温で 1 2 時間攪拌した。出発物質が完全に消えたのを、薄膜クロマトグラフィーを用いて確認した後、1 N HCl をゆっくり滴下し、溶液の pH が 2 になるように調節した。この反応溶液を、 CH_2Cl_2 を用いて抽出して得られた有機層を MgSO_4 で乾燥させ溶媒を減圧蒸留して、見出し化合物 (3 0 1 m g 、 9 9 %) を得た。

30

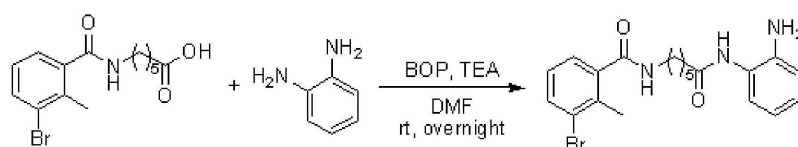
【 0 4 0 6 】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.59 (d, 1H, J = 8.01 Hz), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.06 (t, 1H, J = 7.785 Hz), 5.80 (t, 1H, J = 4.89 Hz), 3.44 (q, 2H, J = 6.69 Hz), 2.45 (s, 3H), 2.38 (t, 2H, J = 7.245 Hz), 1.74-1.59 (m, 4H), 1.49-1.41 (m, 2H)。

40

【 0 4 0 7 】

ステップ 3 . N - [5 - (2 - アミノフェニルカルバモイル) ペンチル] - 3 - ブロモ - 2 - メチルベンズアミド



【 0 4 0 8 】

上記実施例 8 0 のステップ 2 で得た化合物 6 - (3 - ブロモ - 2 - メチルベンズアミド

50

)ヘクサン酸200mg(0.609mmol)、フェニレンジアミン132mg(1.22mmol)、1H-ベンゾチアゾル-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ファート(BOP、404mg(0.914mmol))およびトリエチルアミン0.2mL(1.22mmol)を1.2mLのDMFに溶かした。この反応溶液を室温で36時間攪拌させた後、出発物質が完全に消えたことを、薄膜クロマトグラフィーを用いて確認した。反応が完結するとH₂Oを余分に添加して、酢酸エチルで抽出した。ここで得られた有機層は、無水硫酸マグネシウムで乾燥させて蒸発させた。蒸発後、得られた残渣をメチレンクロライド/メタノール(9:1、v/v)の混合溶媒を展開溶媒として用いたカラムクロマトグラフィーで分離し、見出し化合物(173mg、68%)を得た。

10

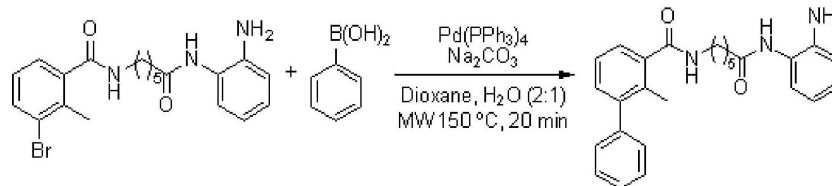
【0409】

¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆): 9.08 (s, 1H), 8.36 (t, 1H, J = 8.36 Hz), 7.62 (d, 1H, J = 7.92 Hz), 7.24 (d, 1H, J = 4.98 Hz), 7.14 (t, 2H, J = 7.68Hz), 6.87 (t, 1H, J = 7.62 Hz), 6.69 (d, 1H, J = 7.98 Hz), 6.51 (t, 1H, J = 7.545 Hz), 4.80 (s, 2H), 3.21 (q, 2H, J = 6.38 Hz), 2.33-2.28 (m, 5H), 1.63-1.47 (m, 4H), 1.40-1.32 (m, 2H)。

【0410】

実施例81.N-[5-(2-アミノフェニルカルバモイル)ペンチル]-2-メチル-3-フェニル-ベンズアミド

20



【0411】

上記実施例80のステップ3で得た化合物N-[5-(2-アミノフェニルカルバモイル)ペンチル]-3-プロモ-2-メチルベンズアミド(39mg、0.093mmol)、フェニルボロン酸(17mg、0.140mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィノ)パラジウム(7mg、0.006mmol)、および炭酸ナトリウム(30mg、0.308mmol)を5mLのジオキサン/H₂Oの混合溶液(v/v、4:1)に溶解させた。反応混合物をマイクロ波装置(バイオタージ(Biotage)社)にて20分間150で反応させた。反応終了後、反応混合物に酢酸エチルを添加し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、セライト(celite)でろ過した。ろ液を減圧蒸留して乾燥させた後、酢酸エチルを展開溶媒として使用し、カラムクロマトグラフィーで分離した後、さらに分取用HPLC(C18, 20% H₂O / CH₃CN, 20ml/分)を用いて精製して、見出し化合物(25mg、64%)を得た。

30

【0412】

¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆): 9.08 (s, 1H), 8.32 (t, 1H, J = 8.36 Hz), 7.64-7.53 (m, 2H), 7.47-7.35 (m, 3H), 7.31-7.20 (m, 5H), 7.14 (d, 1H, J = 9Hz), 6.87 (t, 1H, J = 7.575 Hz), 6.70 (d, 1H, J = 8.01 Hz), 6.51 (t, 1H, J = 7.53 Hz), 4.81 (s, 2H), 3.24 (q, 2H, J = 6.5 Hz), 2.32 (t, 2H, J = 7.32 Hz), 2.15 (s, 3H), 1.64-1.50 (m, 4H), 1.42-1.35 (m, 2H)。

40

【0413】

実施例82.N-[5-(2-アミノフェニルカルバモイル)ペンチル]-2-メチル-3-(2,4-ジメトキシフェニル)ベンズアミド

上記実施例81で、フェニルボロン酸の代わりに2,4-ジメトキシフェニルボロン酸

50

を用いたことを除いては同じ方法で行い、見出し化合物 (2 7 m g、 5 8 %) を得た。

【 0 4 1 4 】

¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆): 9.08 (s, 1H), 8.30 (t, 1H, J = 5.535 Hz), 7.21 (s, 1H,), 7.19 (s, 1H), 7.16-7.08 (m, 2H), 6.96 (d, 1H, J = 8.22 Hz), 6.88 (t, 1H, J = 7.59 Hz), 6.71 (dd, 1H, J = 7.98 Hz, 1.32 Hz), 6.65 (d, 1H, J = 2.28 Hz), 6.59 (d, 1H, J = 2.28 Hz), 6.52 (t, 1H, J = 7.515 Hz), 4.81 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.23 (q, 2H, J = 6.17 Hz), 2.32 (t, 2H, J = 7.35 Hz), 2.00 (s, 3H), 1.65-1.52 (m, 4H), 1.42-1.35 (m, 2H)。

【 0 4 1 5 】

実施例 8 3 . N - [5 - (2 - アミノフェニルカルバモイル) ペンチル] - 2 - メチル - 3 - (3 - ピリジニル) - ベンズアミド

上記実施例 8 1 で、フェニルボロン酸の代わりに 3 - ピリジニルボロン酸を用いたことを除いては同じ方法で行い、見出し化合物 (2 4 m g、 7 9 %) を得た。

【 0 4 1 6 】

¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.08 (s, 1H), 8.58 (dd, 1H, J = 4.8 Hz, 1.59 Hz), 8.51 (d, 1H, J = 1.65 Hz), 8.34 (t, 1H, J = 5.64 Hz), 7.77-7.73 (m, 1H,), 7.47 (dd, 1H, J = 7.8 Hz, 4.86 Hz), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.13 (d, 1H, J = 7.83 Hz), 6.96 (d, 1H, J = 8.22 Hz), 6.86 (t, 1H, J = 7.575 Hz), 6.68 (d, 1H, J = 7.98 Hz), 6.49 (t, 1H, J = 7.53 Hz), 4.80 (s, 2H), 3.23 (q, 2H, J = 6.39 Hz), 2.30 (t, 2H, J = 7.35 Hz), 2.15 (s, 3H), 1.63-1.51 (m, 4H), 1.41-1.33 (m, 2H)。

【 0 4 1 7 】

実施例 8 4 . N - [5 - (2 - アミノフェニルカルバモイル) ペンチル] - 2 - メチル - 3 - (4 - ピリジニル) - ベンズアミド

上記実施例 8 1 で、フェニルボロン酸の代わりに 4 - ピリジニルボロン酸を用いたことを除いては同じ方法で行い、見出し化合物 (1 5 m g、 7 6 %) を得た。

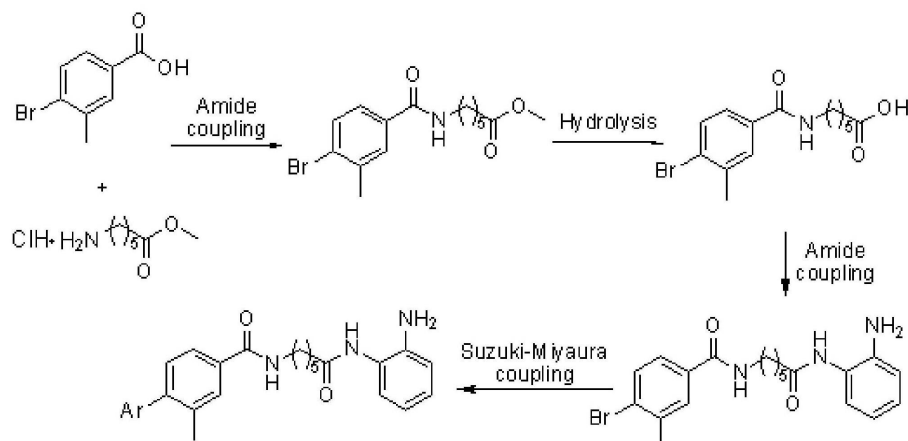
【 0 4 1 8 】

¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆): 9.07 (s, 1H), 8.63-8.61 (m, 2H), 8.34 (t, 1H, J = 5.475 Hz), 7.34-7.30 (m, 4H,), 7.26 (q, 1H, J = 4.28 Hz), 7.13 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.86 (t, 1H, J = 7.68 Hz), 6.68 (d, 1H, J = 7.92 Hz), 6.50 (t, 1H, J = 7.53 Hz), 4.79 (s, 2H), 3.23 (q, 2H, J = 6.35 Hz), 2.30 (t, 2H, J = 7.305 Hz), 2.16 (s, 3H), 1.66-1.48 (m, 4H), 1.41-1.33 (m, 2H)。

【 0 4 1 9 】

実施例 8 5 ~ 9 1

下記反応式に示すように、目的の化合物を調製した。



10

20

30

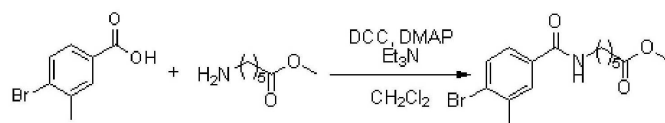
40

50

【0420】

実施例85 . N - [5 - (2 - アミノフェニルカルバモイル) ペンチル] - 4 - ブロモ - 3 - メチルベンズアミド

ステップ1 . メチル 6 - (4 - ブロモ - 3 - メチルベンズアミド) ヘキサン酸塩



10

【0421】

メチル 6 - アミノヘキサン酸塩酸塩 (1 . 27 g (6 . 98 mmol)) を 25 ml の CH_2Cl_2 に溶かして攪拌させた。反応溶液にトリエチルアミン 941 mg (9 . 3 mmol、1 . 3 ml) を添加した後、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - カルボジイミド塩酸塩 (EDCI ; 1 . 07 g (5 . 58 mmol)) とジメチルアミノピリジン (DMAP、56 . 8 mg (10 mol %))、4 - ブロモ - 3 - メチル安息香酸 (1 . 00 g (4 . 65 mmol)) を入れ、 N_2 下で反応させた。20 時間後、出発物質が消えることを薄膜クロマトグラフィーで確認して、 H_2O を用いて反応を終結させ、 CH_2Cl_2 を用いて抽出した。得られた有機層を MgSO_4 で乾燥させ、溶媒を減圧蒸留した。蒸発後、得られた残渣をヘキサン : 酢酸エチル (1 : 1、v / v) の混合溶媒を展開溶媒として用いたカラムクロマトグラフィーで分離し、見出し化合物 (1 . 25 g、78 %) を得た。

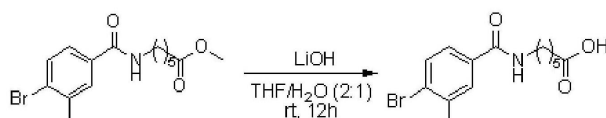
20

【0422】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.65 (s, 1H), 7.57 (d, 1H, $J = 8.25$ Hz), 7.41 (d, 1H, $J = 8.16$ Hz), 6.19 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.45 (q, 2H, $J = 6.63$ Hz), 2.43 (s, 3H), 2.33 (t, 2H, $J = 7.26$ Hz), 1.72-1.58 (m, 4H), 1.44-1.38 (m, 2H)。

【0423】

ステップ2 . 6 - (4 - ブロモ - 3 - メチルベンズアミド) ヘキサン酸



30

【0424】

上記実施例80のステップ2で、メチル 6 - (3 - ブロモ - 2 - メチルベンズアミド) ヘキサン酸塩の代わりにメチル 6 - (4 - ブロモ - 3 - メチルベンズアミド) ヘキサン酸塩 (505 mg、1 . 48 mmol) 及び水酸化リチウム一水和物 124 mg (2 . 95 mmol) を用いたことを除いては同じ方法で行い、見出し化合物 (475 mg、98 %) を得た。

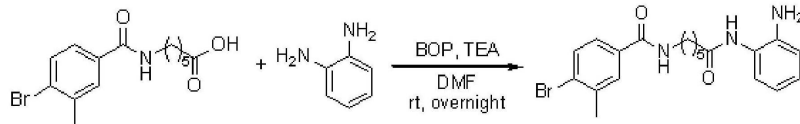
【0425】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.64 (s, 1H), 7.57 (d, 1H, $J = 8.25$ Hz), 7.39 (dd, 1H, $J = 8.22$ Hz, 1.92 Hz), 6.18 (t, 1H, $J = 2.82$ Hz), 3.45 (q, 2H, $J = 6.66$ Hz), 2.43 (s, 3H), 2.38 (t, 2H, $J = 7.26$ Hz), 1.74-1.59 (m, 4H), 1.49-1.41 (m, 2H)。

40

【0426】

ステップ3 . N - [5 - (2 - アミノフェニルカルバモイル) ペンチル] - 4 - ブロモ - 3 - メチルベンズアミド



【 0 4 2 7 】

上記実施例 80 のステップ 3 で、6 - (3 - プロモ - 2 - メチルベンズアミド) ヘキサ
ン酸の代わりに化合物 6 - (4 - プロモ - 3 - メチルベンズアミド) ヘキサン酸 (3 0 0
m g 、 0 . 9 1 4 m m o l) を用いたことを除いては同じ方法で行い、見出し化合物 (3
4 9 m g 、 9 1 %) を得た。

10

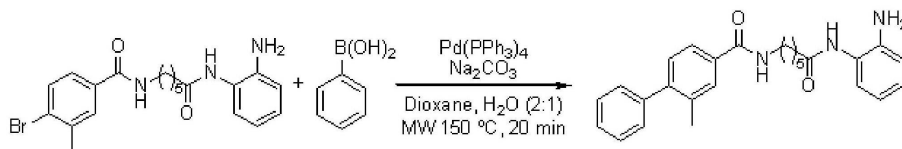
【 0 4 2 8 】

¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆): 9.08 (s, 1H), 8.50 (t, 2H, J = 5.505 Hz), 8.34 (t,
1H, J = 5.475 Hz), 7.34-7.30 (m, 4H), 7.26 (q, 1H, J = 4.28 Hz), 7.13(d, 1H, J
= 7.8 Hz), 6.86 (t, 1H, J = 7.68 Hz), 6.68 (d, 1H, J = 7.92 Hz), 6.50(t, 1H, J
= 7.53 Hz), 4.79 (s, 2H), 3.23 (q, 2H, J = 6.35 Hz), 2.30 (t, 2H, J = 7.305 Hz), 2
.16 (s, 3H), 1.66-1.48 (m, 4H), 1.41-1.33 (m, 2H)。

【 0 4 2 9 】

実施例 86 . N - [5 - (2 - アミノフェニルカルバモイル) ペンチル] - 3 - メチル
- 4 - フェニル - ベンズアミド

20



【 0 4 3 0 】

上記実施例 81 で、化合物 N - [5 - (2 - アミノフェニルカルバモイル) ペンチル]
- 3 - プロモ - 2 - メチルベンズアミドの代わりに N - [5 - (2 - アミノフェニルカル
バモイル) ペンチル] - 4 - プロモ - 3 - メチルベンズアミドを用いたことを除いては同
じ方法で行い、見出し化合物 (3 2 m g 、 7 5 %) を得た。

30

【 0 4 3 1 】

¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): 7.70-7.57 (m, 3H), 7.49-7.36 (m, 5H), 7.30-7.18 (m,
3H), 7.03 (t, 1H, J = 7.635 Hz), 6.77-6.73 (m, 2H), 6.41 (t, 1H, J = 5.325 Hz), 3.
86 (s, 2H), 3.50 (q, 2H, J = 6.56 Hz), 2.44 (t, 2H, J = 7.245Hz), 2.27 (s, 3H), 1
.87-1.77 (m, 2H), 1.73-1.64 (m, 2H), 1.55-1.48 (m, 2H)。

【 0 4 3 2 】

実施例 87 . N - [5 - (2 - アミノフェニルカルバモイル) ペンチル] - 3 - メチル
- 4 - (2 , 4 - ジメトキシフェニル) ベンズアミド

40

上記実施例 81 で、化合物 N - [5 - (2 - アミノフェニルカルバモイル) ペンチル]
- 3 - プロモ - 2 - メチルベンズアミドの代わりに N - [5 - (2 - アミノフェニルカル
バモイル) ペンチル] - 4 - プロモ - 3 - メチルベンズアミドを用いて、フェニルボロン
酸の代わりに 2 , 4 - ジメトキシフェニルボロン酸を用いたことを除いては同じ方法で
行い、見出し化合物 (3 8 m g 、 6 6 %) を得た。

【 0 4 3 3 】

¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): 7.64 (s, 1H), 7.55 (d, 1H, J = 8.04 Hz), 7.49-7.43 (m,
1H), 7.21-7.17 (m, 2H), 7.02 (d, 1H, J = 8.61 Hz), 6.78-6.74 (m, 2H), 6.57-6.5
4 (m, 2H), 6.36 (t, 1H, J = 4.98 Hz), 3.73 (s, 2H), 3.49 (q, 2H, J = 6.48 Hz), 2.
43(t, 2H, J = 7.26 Hz), 2.14 (s, 3H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.71-1.62 (m, 2H), 1.54-

50

1.46 (m, 2H)。

【 0 4 3 4 】

実施例 88 . N - [5 - (2 - アミノフェニルカルバモイル) ペンチル] - 3 - メチル - 4 - (3 - ピリジニル) - ベンズアミド

上記実施例 81 で、化合物 N - [5 - (2 - アミノフェニルカルバモイル) ペンチル] - 3 - プロモ - 2 - メチルベンズアミドの代わりに N - [5 - (2 - アミノフェニルカルバモイル) ペンチル] - 4 - プロモ - 3 - メチルベンズアミドを用いて、フェニルボロン酸の代わりに 3 - ピリジニルボロン酸を用いたことを除いては同じ方法で行い、見出し化合物 (32 mg、63%) を得た。

【 0 4 3 5 】

¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆): 9.07 (s, 1H), 8.59-8.56 (m, 2H), 8.48 (t, 1H, J = 5.415 Hz), 7.82-7.80 (m, 2H), 7.74 (d, 1H, J = 8.07 Hz), 7.48 (dd, 1H, J = 7.845 Hz, 4.815 Hz), 7.31 (d, 1H, J = 7.92 Hz), 7.12 (d, 1H, J = 7.59 Hz), 6.86 (t, 1H, J = 7.605 Hz), 6.69 (d, 1H, J = 7.74 Hz), 6.50 (t, 1H, J = 7.47 Hz), 4.79 (s, 2H), 3.28-3.23 (m, 2H), 2.33-2.26 (m, 5H), 1.64-1.53 (m, 4H), 1.37-1.33 (m, 2H)。

【 0 4 3 6 】

実施例 89 . N - [5 - (2 - アミノフェニルカルバモイル) ペンチル] - 3 - メチル - 4 - (4 - ピリジニル) - ベンズアミド

上記実施例 81 で、化合物 N - [5 - (2 - アミノフェニルカルバモイル) ペンチル] - 3 - プロモ - 2 - メチルベンズアミドの代わりに N - [5 - (2 - アミノフェニルカルバモイル) ペンチル] - 4 - プロモ - 3 - メチルベンズアミドを用いて、フェニルボロン酸の代わりに 4 - ピリジニルボロン酸を用いたことを除いては同じ方法で行い、見出し化合物 (32 mg、63%) を得た。

【 0 4 3 7 】

¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆): 9.07 (s, 1H), 8.85-8.63 (m, 2H), 8.49 (t, 1H, J = 5.835 Hz), 7.79 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, J = 7.98 Hz), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.31 (d, 1H, J = 7.89 Hz), 7.13 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.86 (t, 1H, J = 7.515 Hz), 6.69 (d, 1H, J = 7.92 Hz), 6.50 (t, 1H, J = 7.53 Hz), 4.79 (s, 2H), 3.28-3.24 (m, 2H), 2.33-2.27 (m, 5H), 1.64-1.53 (m, 4H), 1.37-1.33 (m, 2H)。

【 0 4 3 8 】

実施例 90 . N - [5 - (2 - アミノフェニルカルバモイル) ペンチル] - 3 - メチル - 4 - (5 - ピリミジニル) - ベンズアミド

上記実施例 81 で、化合物 N - [5 - (2 - アミノフェニルカルバモイル) ペンチル] - 3 - プロモ - 2 - メチルベンズアミドの代わりに N - [5 - (2 - アミノフェニルカルバモイル) ペンチル] - 4 - プロモ - 3 - メチルベンズアミドを用いて、フェニルボロン酸の代わりに 5 - ピリジニルボロン酸を用いたことを除いては同じ方法で行い、見出し化合物 (33 mg、83%) を得た。

【 0 4 3 9 】

¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆): 9.21 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.87 (s, 2H), 8.51 (t, 1H, J = 5.385 Hz), 7.82 (s, 1H), 7.79 (d, 1H, J = 8.19 Hz), 7.39 (d, 1H, J = 7.92 Hz), 7.12 (d, 1H, J = 7.62 Hz), 6.86 (t, 1H, J = 7.095 Hz), 6.69 (d, 1H, J = 7.83 Hz), 6.50 (t, 1H, J = 7.53 Hz), 4.79 (s, 2H), 3.28-3.24 (m, 2H), 2.33-2.30 (m, 5H), 1.64-1.53 (m, 4H), 1.37-1.33 (m, 2H)。

【 0 4 4 0 】

実施例 91 . N - [5 - (2 - アミノフェニルカルバモイル) ペンチル] - 3 - メチル - 4 - (3、5 - ジメチルフェニル) - ベンズアミド

上記実施例 81 で、化合物 N - [5 - (2 - アミノフェニルカルバモイル) ペンチル] - 3 - プロモ - 2 - メチルベンズアミドの代わりに N - [5 - (2 - アミノフェニルカルバモイル) ペンチル] - 4 - プロモ - 3 - メチルベンズアミドを用いて、フェニルボロン酸の代わりに 3、5 - ジメチルフェニルボロン酸を用いたことを除いては同じ方法で行い、見出し化合物 (35 mg、77%) を得た。

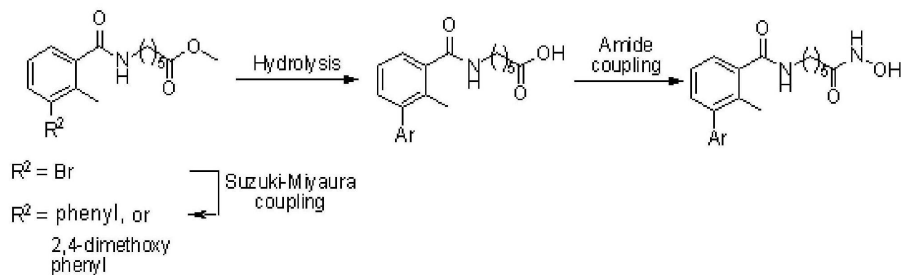
【 0 4 4 1 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.66 (s, 1H), 7.56 (d, 1H, $J = 8.07$ Hz), 7.40 (s, 1H), 7.23-7.18 (m, 2H), 7.06-7.01 (m, 2H), 6.90 (s, 2H), 6.78-6.74 (m, 2H), 6.38 (t, 1H, $J = 5.235$ Hz), 3.86 (s, 2H), 3.50 (q, 2H, $J = 6.55$ Hz), 2.44 (t, 2H, $J = 7.23$ Hz), 2.36 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 1.85-1.80 (m, 2H), 1.71-1.64 (m, 2H), 1.55-1.48 (m, 2H).

【 0 4 4 2 】

実施例 92 ~ 94

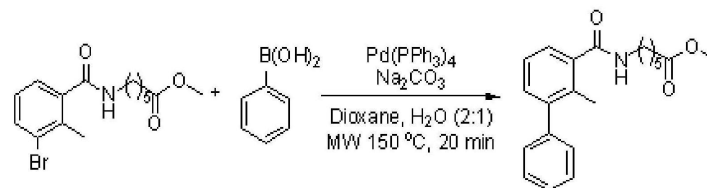
下記反応式に示すように、目的の化合物を調製した。



【 0 4 4 3 】

実施例 92 . N - [5 - (ヒドロキシカルバモイル) ペンチル] - 2 - メチル - 3 - フェニルベンズアミド

ステップ 1 . メチル 6 - (2 - メチル - 3 - フェニル - ベンズアミド) ヘキサ酸塩



【 0 4 4 4 】

上記実施例 80 のステップ 1 で合成した化合物メチル 6 - (3 - プロモ - 2 - メチルベンズアミド) ヘキサ酸塩 (100 mg、0.292 mmol)、フェニルボロン酸 (53 mg、0.438 mmol)、テトラキス (トリフェニル - ホスフィノ) パラジウム (20 mg、0.017 mmol)、および炭酸ナトリウム (62 mg、0.584 mmol) を 5 mL のジオキサン / H_2O の混合溶液 (v / v、4 : 1) に溶解させた。反応混合物をマイクロ波装置 (バイオタージ (B i o t a g e) 社) にて 15 分間 150 で反応させた。その後、反応混合物に酢酸エチルを添加し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、セライト (c e l i t e) でろ過した。ろ液を減圧蒸留して乾燥させた後、n - ヘキサン / 酢酸エチル (v / v、1 : 1) を展開溶媒として使用し、カラムクロマトグラフィーで分離した後、見出し化合物 (107 mg、99%) を得た。

【 0 4 4 5 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 8.25 (d, 1H, $J = 7.83$ Hz), 7.61-7.49 (m, 2H), 7.44-7.35 (m, 3H), 7.32-7.29 (m, 2H), 5.81 (t, 2H, $J = 5.16$ Hz), 3.66 (s, 3H), 3.47 (q, 2H, $J = 6.2$ Hz), 2.34 (t, 2H, $J = 7.08$ Hz), 2.28 (s, 3H), 1.74-1.59 (m, 4H), 1.4

10

20

30

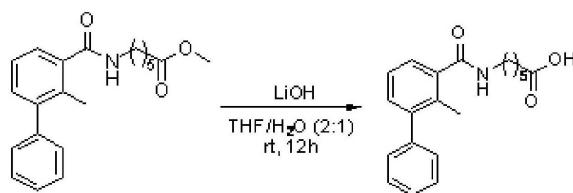
40

50

7-1.38 (m, 2H)。

【0446】

ステップ2 . 6 - (2 - メチル - 3 - フェニル - ベンズアミド) ヘキサン酸



10

【0447】

上記実施例80のステップ2で、メチル6-(3-ブromo-2-メチルベンズアミド)ヘキサン酸塩の代わりに6-(2-メチル-3-フェニル-ベンズアミド)ヘキサン酸塩(61mg、0.18mmol)及び水酸化リチウム-水和物15mg(0.36mmol)をTHF/H₂O(2:1)3mLに溶かしたことを除いては同じ方法で行い、見出し化合物(53mg、90%)を得た。

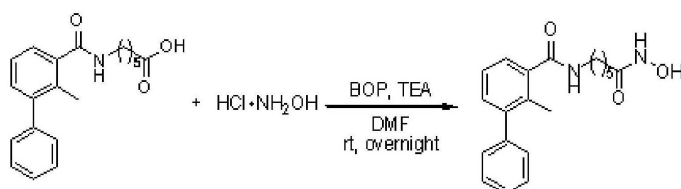
【0448】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.24 (d, 1H, J = 1.44 Hz), 7.61-7.49 (m, 2H), 7.44-7.35 (m, 3H), 7.32-7.29 (m, 2H), 5.83 (t, 2H, J = 5.16Hz), 3.47 (q, 2H, J = 6.66 Hz), 2.37 (t, 2H, J = 7.275 Hz), 2.27 (s, 3H), 1.75-1.60 (m, 4H), 1.51-1.41 (m, 2H)。

20

【0449】

ステップ3 . N - [5 - (ヒドロキシカルバモイル) ペンチル] - 2 - メチル - 3 - フェニルベンズアミド



30

【0450】

上記実施例80のステップ3で、6-(3-ブromo-2-メチルベンズアミド)ヘキサン酸の代わりに6-(2-メチル-3-フェニル-ベンズアミド)ヘキサン酸(38mg、0.116mmol)を用いて、1、2-フェニレンジアミンの代わりにヒドロキシルアミン塩酸塩(16mg、0.23mmol)を用いて分取用HPLC(C18, 20% H₂O / CH₃CN, 20ml/分)で精製したことを除いては同じ方法で行い、見出し化合物(8mg、20%)を得た。

【0451】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 0.30 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.26 (t, 1H, J = 5.55 Hz), 7.44-7.33 (m, 3H), 7.27-7.17 (m, 5H), 3.17 (q, 2H, J = 6.42 Hz), 2.11 (s, 3H), 1.90 (t, 2H, J = 7.32 Hz), 1.51-1.41 (m, 4H), 1.30-1.22 (m, 2H)。

40

【0452】

実施例93 . N - [5 - (ヒドロキシカルバモイル) ペンチル] - 2 - メチル - 3 - (2、4 - ジメトキシフェニル) - ベンズアミド

ステップ1 . メチル6 - [2 - メチル - 3 - (2、4 - ジメトキシフェニル) - ベンズアミド] ヘキサン酸塩

上記実施例92のステップ1で、6-(3-ブromo-2-メチルベンズアミド)ヘキサン酸塩(34mg、0.10mmol)、テトラキス(トリフェニル-ホスフィノ)パラジウム(12mg、0.010mmol)、および炭酸ナトリウム(21mg、0.20

50

mmol) を用いて、フェニルボロン酸の代わりに 2、4 - ジメトキシフェニルボロン酸 (27 mg、0.15 mmol) を用いて、3 mL のジオキサン / H₂O の混合溶液 (v/v、4 : 1) で反応させたことを除いては同じ方法で行い、見出し化合物 (31 mg、80%) を得た。

【0453】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.30-7.27 (m, 2H), 7.21 (d, 1H, J = 4.5 Hz), 7.00 (d, 1H, J = 8.97), 6.55-6.53 (m, 2H), 5.83 (t, 1H, J = 4.635 Hz), 3.85 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.45 (q, 2H, J = 6.7), 2.33 (t, 2H, J = 7.29 Hz), 2.16 (s, 3H), 1.71-1.61 (m, 4H), 1.47-1.40 (m, 2H)。

【0454】

ステップ 2 . 6 - [2 - メチル - 3 - (2、4 - ジメトキシフェニル) - ベンズアミド] ヘキサン酸

上記実施例 92 のステップ 2 で、6 - [2 - メチル - 3 - (2、4 - ジメトキシフェニル) - ベンズアミド] ヘキサン酸塩 (30 mg、0.075 mmol) 及び水酸化リチウム一水和物 6 mg (0.15 mmol) を THF / H₂O (2 : 1) 3 mL で反応させたことを除いては同じ方法で行い、見出し化合物 (27 mg、94%) を得た。

【0455】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.30-7.27 (m 1H), 7.22 (d, 1H, J = 1.65 Hz), 7.20 (s, 1H), 7.00 (d, 1H, J = 8.88 Hz), 6.56-6.53 (m, 2H), 5.84 (t, 1H, J = 5.655 Hz), 3.85 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.46 (q, 2H, J = 6.68 Hz), 2.37 (t, 2H, J = 7.32 Hz), 2.16 (s, 3H), 1.72-1.59 (m, 4H), 1.50-1.42 (m, 2H)。

【0456】

ステップ 3 . N - [5 - (ヒドロキシカルバモイル) ペンチル] - 2 - メチル - 3 - (2、4 - ジメトキシフェニル) - ベンズアミド

上記実施例 80 のステップ 3 で、6 - (3 - プロモ - 2 - メチルベンズアミド) ヘキサン酸の代わりに 6 - [2 - メチル - 3 - (2、4 - ジメトキシフェニル) - ベンズアミド] ヘキサン酸を用いて、1、2 - フェニレンジアミンの代わりにヒドロキシルアミン塩酸塩を用いて分取用 HPLC (C18, 20% H₂O / CH₃CN, 20 mL / 分) で精製したことを除いては同じ方法で行い、見出し化合物 (27 mg、35%) を得た。

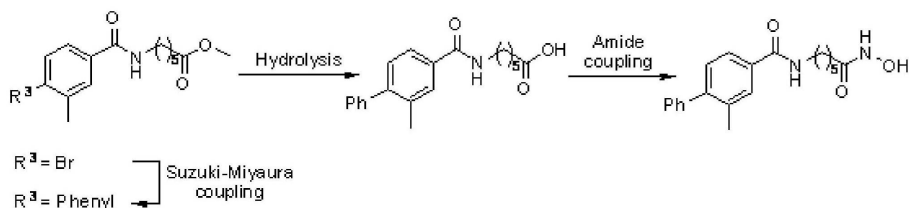
【0457】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 10.34 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.30 (t, 1H, J = 5.49 Hz), 7.21-7.19 (m, 2H), 7.11-7.08 (m, 1H), 6.96 (d, 1H, J = 8.25 Hz), 6.64 (d, 1H, J = 2.28 Hz), 6.59 (dd, 1H, J = 8.25 Hz, 2.366 Hz), 3.80 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.19 (q, 2H, J = 6.43 Hz), 1.99 (s, 3H), 1.94 (t, 2H, J = 7.35 Hz), 1.53-1.44 (m, 4H), 1.33-1.25 (m, 2H)。

【0458】

実施例 94 . N - [5 - (ヒドロキシカルバモイル) ペンチル] - 3 - メチル - 4 - フェニルベンズアミド

下記反応式に示すように、目的の化合物を調製した。



【0459】

ステップ 1 . メチル 6 - (3 - メチル - 4 - フェニル - ベンズアミド) ヘキサン酸

10

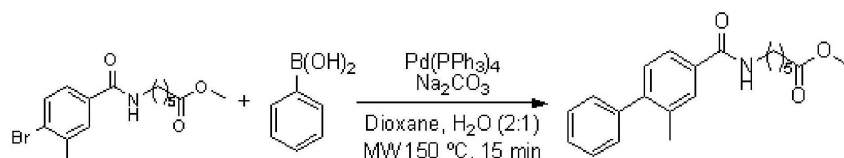
20

30

40

50

塩



【0460】

上記実施例 91 のステップ 1 で、6 - (3 - プロモ - 2 - メチルベンズアミド) ヘキサ
ン酸塩の代わりに 6 - (4 - プロモ - 3 - メチルベンズアミド) ヘキサ ン酸塩 (200 m
g、0.584 mmol) を用いたことを除いては同じ方法で行い、見出し化合物 (19
5 mg、98%) を得た。

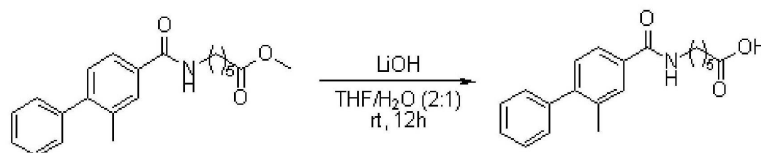
10

【0461】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 8.24 (d, 1H, $J = 6.66$ Hz), 7.71 (s, 1H), 7.63-7.47
(m, 3H), 7.44-7.35 (m, 3H), 7.30-7.24 (m, 2H), 6.51 (t, 1H, $J = 5.43$ Hz), 3.63 (s,
3H), 3.47 (q, 2H, $J = 6.65$ Hz), 2.35-2.28 (m, 5H), 1.72-1.59 (m, 4H), 1.46-1.36
(m, 2H)。

【0462】

ステップ 2 . 6 - (3 - メチル - 4 - フェニル - ベンズアミド) ヘキサ ン酸



20

【0463】

上記実施例 80 のステップ 2 で、メチル 6 - (3 - プロモ - 2 - メチルベンズアミド)
ヘキサ ン酸塩の代わりに 6 - (3 - メチル - 4 - フェニル - ベンズアミド) ヘキサ ン酸塩
(195 mg、0.574 mmol) 及び水酸化リチウム一水和物 54 mg (1.29 m
mol) を用いたことを除いては同じ方法で行い、見出し化合物 (186 mg、99%)
を得た。

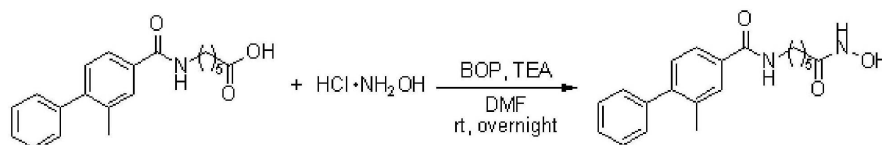
30

【0464】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 8.25 (d, 1H, $J = 6.57$ Hz), 7.69 (s, 1H), 7.59 (d, 1H,
 $J = 8.34$ Hz), 7.51 (t, 1H, $J = 7.185$ Hz), 7.45-7.36 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.29
(s, 1H), 6.23 (t, 1H, $J = 5.31$ Hz), 3.49 (q, 2H, $J = 6.65$ Hz), 2.39 (t, 2H, $J = 7$
.305 Hz), 2.30 (s, 3H), 1.75-1.61 (m, 4H), 1.51-1.42 (m, 2H)。

【0465】

ステップ 3 . N - { 5 - (ヒドロキシカルバモイル) ペンチル } - 3 - メチル - 4
- フェニルベンズアミド



40

【0466】

上記実施例 80 のステップ 3 で、6 - (3 - プロモ - 2 - メチルベンズアミド) ヘキサ
ン酸の代わりに 6 - (3 - メチル - 4 - フェニル - ベンズアミド) ヘキサ ン酸 (70 mg
、0.215 mmol) を用いて、1、2 - フェニレンジアミンの代わりにヒドロキシル
アミン塩酸塩 (30 mg、0.43 mmol) を用いて分取用 HPLC (C18, 20%
 $\text{H}_2\text{O} / \text{CH}_3\text{CN}$, 20 ml / 分) で精製したことを除いては同じ方法で行い、見出

50

し化合物 (3 8 m g 、 5 1 %) を得た。

【 0 4 6 7 】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : 10.34 (s , 1H) , 8.67 (s , 1H) , 8.45 (t , 1H , J = 5.4 9 Hz) , 7.77 (s , 1H) , 7.71 (d , 1H , J = 7.89 Hz) , 7.49-7.34 (m , 5H) , 7.27 (d , 1H , J = 7.92 Hz) , 3.25 (q , 2H , J = 6.54 Hz) , 2.25 (s , 3H) , 1.95 (t , 2H , J = 7.32 Hz) , 1.57-1.47 (m , 4H) , 1.32-1.23 (m , 2H) 。

【 0 4 6 8 】

実験例 1 : アミド化合物の Run x 2 に対する影響

本発明のアミド化合物の Run x 2 の活性効果を調べるために 6 x O S E 2 - L u c レセプターベクトルで、マウスの電気 (p r e m y o b l a s t) 細胞 (C 2 C 1 2 細胞) を使用して形質転換させた。

10

【 0 4 6 9 】

具体的に、文献 [K i m e t a l . , J o u r n a l o f C e l l u l a r B i o c h e m i s t r y , 9 1 : 1 2 3 9 - 1 2 4 7 , 2 0 0 4] に記載された方法で実行して、pGL3-Basicベクター (プロメガ (P r o m e g a) 、 M a d i s o n 、 W I 、 米 国) に O S E 2 (o s t e o b l a s t s p e c i f i c e l e m e n t - 2) を 6 個 直 列 に 接 続 し た 人 工 プ ロ モ ー タ ー を 挿 入 し て 製 造 し た 6 x O S E 2 - L u c レセプターベクターを上記 C 2 C 1 2 細胞にクローニングして形質転換させた。この時、上記 O S E 2 は、骨のマーカであるオステオカルシンのプロモーターにおいて R u n x 2 が結合する部位である。

20

【 0 4 7 0 】

10% FBS (f e t a l b o v i n e s e r u m 、 ハ イ ク ロ ン (H y c l o n e) 社) を 含 む D M E M (D u l b e c c o ' s M o d i f i e d E a g l e ' s M e d i u m 、 ハ イ ク ロ ン 社) 培 地 を 用 い て 、 C 2 C 1 2 細 胞 (5 , 0 0 0 個) を 9 6 ウェルプレートに接種し、24時間後、5%のFBSが含まれたDMEMに交換しながら、実施例 1 ~ 6 7 で製造されたアミド化合物を濃度別 (2 . 5 μ M 、 5 . 0 μ M 、 1 0 μ M 及び 2 0 μ M) で処理した。対照群には、上記の実験群で処理されたアミド化合物と同量のジメチルスルホキシド (D M S O) をビヒクルで処理した。24時間後、デュアル-ルシフェラーゼ受容体解析システムキット (d u a l - l u c i f e r a s e r e p o r t e r a s s a y s y s t e m 、 プ ロ メ ガ 社) を 用 い て 細 胞 を 溶 解 さ せ 、 ル シ フ ェ ラ ー ゼ 活 性 を 測 定 し た 。 測 定 さ れ た 対 照 群 の 値 を 1 と し た 場 合 の 相 対 的 な 数 値 を 本 発 明 の ア ミ ド 化 合 物 が 持 つ ル シ フ ェ ラ ー ゼ 活 性 値 と し て 計 算 し て そ の 結 果 を 下 記 表 1 に 示 す 。

30

【 0 4 7 1 】

【表 1】

実施例No.	容 量			
	2.5 μ M	5.0 μ M	10 μ M	20 μ M
1	21.4	26.2	19.9	15.8
2	27.3	24.8	19.7	21.7
3	25.2	25.7	22.7	18.7
4	37	42.2	36.6	36.7
5	30.4	25.3	17.7	15.4
6	14.2	18.3	17.2	9.3
7	24.6	26.9	24.3	18.4
8	28.5	33.4	36	30.1
9	12.4	11.3	9.7	9.4
10	7.9	11.6	14.4	16.7
11	8.3	12.3	15.6	16.8
12	5.5	9	12.2	10.4
13	7.9	8	9.3	7.2
14	12	15.7	15.4	16.9
15	7.4	10.4	12	14
16	12.2	12.3	8.5	9.2
17	11.2	14.7	16.3	15.8
18	15.3	16.2	20.2	18.5
19	10.8	9.9	11.7	14
20	16.2	19.4	19.3	16.8
21	6.4	8.7	11.6	11.7
22	12.4	9.5	10.2	10.3
23	3.9	5.1	18.1	33.2
24	11.8	17.3	19.6	21.2
25	6.8	11.3	17.9	19.7
26	1.6	2.3	4.4	18.4
27	9.9	17.5	22.5	20.3
28	4.6	7.7	14.3	23.7
29	3.4	5.6	10.5	10
30	13.5	20.5	28.8	30.4

10

20

30

40

3 1	1 2. 2	2 1. 2	2 6. 2	2 9. 3
3 2	4. 4	9. 2	1 8. 5	2 3. 8
3 3	1. 8	3. 4	1 0	2 9
3 4	3. 7	7. 4	1 8	2 3
3 5	2. 9	6. 7	1 4. 2	2 2. 3
3 6	2. 1	3	8	1 3
3 7	1. 6	2. 6	6. 8	1 2. 5
3 8	3	8. 2	2 3	4 3. 3
3 9	1. 4	2. 1	5. 3	2 5. 6
4 0	1. 1	1. 1	1. 7	1. 6
4 1	2. 5	4. 6	1 2. 4	2 8
4 2	3. 1	1 0. 8	2 2. 3	1 7. 9
4 3	1. 1	1. 3	1. 8	3. 2
4 4	1. 2	1. 2	1. 3	1. 4
4 7	1. 1	1. 2	1. 3	1. 6
4 8	3. 7	7. 2	1 1. 4	1 4. 3
4 9	4. 8	1 0. 6	2 8. 1	2 6. 5
5 0	1. 9	5	2 2. 1	4 2. 7
5 1	1. 2	2. 1	1 0. 4	2 6. 4
5 2	2. 4	4. 7	1 2. 6	2 0. 4
5 3	1. 7	3	5. 6	1 3. 3
5 4	1. 5	2. 9	8. 9	1 9. 8
5 5	2. 7	3. 7	5. 5	1 3. 3
5 6	1. 1	1. 1	1. 1	1. 1
5 7	7. 3	8. 9	1 0. 9	1 0. 7
5 8	1 1. 7	1 7. 1	2 1. 6	2 1. 6
5 9	3. 3	4. 5	4. 1	3. 8
6 0	5. 4	5. 9	7	8. 6
6 1	9. 6	1 0. 6	1 4. 2	1 5. 6
6 2	4. 6	5. 8	5. 5	6. 6

10

20

30

40

63	8.3	10.3	13.1	14.2
64	11.3	10.7	10.1	9.5
65	12.9	15.7	13.5	11.4
66	14.2	9.4	7.2	7.2
67	1.4	2	2.9	6.1
68	9.0	10.1	12.8	15.6
69	13.5	22.0	29.2	30.6
70	8.9	20.6	30.1	40.2
71	18.7	34.8	36.5	32.7
72	17.6	29.8	29.6	31.4
73	24.2	32.3	30.8	25.9
74	25.1	31.1	38.5	38.9
75	2.5	4.7	12.4	27.8
76	4.5	8.5	20.8	32.9
77	4.9	11.0	24.5	33.5
78	6.4	12.8	19.1	21.1
79	13.5	24.4	31.3	31.7
80	0.9	1.8	2.7	5.4
81	1.6	3.4	7.5	10.7
82	1.5	2.5	6.0	10.9
83	1.3	2.1	5.6	15.7
84	1.9	3.3	7.8	17.3
85	2.15	6.7	13.9	14.3
86	1.2	1.9	3.4	3.7
87	1.7	2.6	5.6	8.5
88	6.0	16.8	28.1	41.2
89	9.6	17.9	23.7	25.3
90	1.7	3.7	9.5	22.1
91	1.1	1.5	2.9	3.9
92	4.1	8.8	12.4	11.5
93	1.3	1.9	4.8	11.2
94	1.6	3.4	7.5	10.7

10

20

30

40

【0474】

骨形成に關与する骨芽細胞の分化には、Runtドメイン(domain)をもつRu

50

Runx2 (Cbfa1 / Pebp2aA / AML3 / Osf2 と呼ばれる) 転写因子の発現が必須で、これは、遺伝子ノックアウトマウスとヒト遺伝子欠損症の研究によって既に証明されたことがある (Komori et al., Cell, 89, 755-764, 1997; Ducy et al., Cell, 89, 747-754, 1997; Otto et al., Cell, 89, 765-772, 1997; Mundlos et al., 89, 773-779, 1997参照)。すなわち、Runx2 は、骨形成性を最上部で調節できる転写因子であり、骨形成促進因子により発現が増加されるので、化合物投与後、細胞のRunx2 の転写活性は、化合物の骨形成誘導能力と比例すると考えられる。したがって、Runx2 の発現は、化合物の骨形成能の活性度を判定する重要な基準となる。一方、骨芽細胞の標識タンパク質であるオステオカルシン、オステオポンチンおよび骨シアロプロテインなどのプロモーターには、Runx2 のような骨芽細胞特異因子が結合できる骨芽細胞特異因子の結合部位 (osteoblast specific factor binding element 2、以下「OSE2」と略称) が存在する。したがって、Runx2 の発現を増加させる化合物であれば、上記すべてのプロモーターの活性を増加させることができる。

10

【0475】

上記表1に示すように、本発明のアミド化合物は、このようなプロモーターの活性を増加させるので、骨芽細胞の形成を促進させ、骨粗しょう症の予防や治療に効果を示すことが可能であることを期待できる。

【0476】

20

実験例2：アミド化合物のアルカリホスファターゼ (ALP) に対する影響

骨芽細胞分化のマーカーであるアルカリホスファターゼ (ALP) の、プロモーター活性に対する本発明のアミド化合物の効果を確認するために、アルカリホスファターゼのプロモーター部分 (マウスアルカリホスファターゼプロモーター - 229番 ~ +81までの塩基配列を含む) が含まれているルシフェラーゼ測定ベクターのpGL3ベシックベクターを用いて活性を測定した。

【0477】

具体的には、文献 [Kim HJ et al., Journal of Cellular Biochemistry, 91:1239-1247, 2004] に記載された方法で行って、pGL3ベシックベクター (プロメガ、Madison, WI、米国) にマウスアルカリホスファターゼプロモーター (配列番号: 1) を挿入して製造したベクターを、上記C2C12細胞にクローニングして形質転換させた。

30

【0478】

上記で製造された形質転換された細胞に、それぞれ本発明のアミド化合物 5.0 μM (実験群) を処理し、対照群には、ジメチルスルホキシド (DMSO) をピヒクルで処理した。24時間後にリン酸緩衝溶液で処理した後、ルシフェラーゼ用細胞溶解緩衝液を処理し、溶解された上清液を集めた。得られた上清液のタンパク質を定量し、ウェル当 30 μg のタンパク質が入るようにして、上清を 96 ウェルプレートに入れた後、ルシフェラーゼ基質を添加し、ルミノメーター (luminometer, BMG, FLUOstar OPTIMA) を用いて吸光度を測定した。その結果を図1および図2に示す。

40

【0479】

図1および図2に示すように、実験群における骨を形成する骨芽細胞の分化マーカーであるアルカリホスファターゼの活性が、対照群よりも2倍近く増進されることが分かる。このことから、本発明のアミド化合物は、骨粗しょう症によって破壊された骨の形成を促進させることができ、骨粗しょう症の予防および治療剤として使用できることが分かる。

【0480】

試験例3：マウスの頭蓋骨消失の抑制に及ぼす影響

マウスの骨消失抑制に対する本発明のアミド化合物の効果を調べるために、前記実施例8および実施例27で製造した化合物を用いて、生体内 (In vivo) におけるイン

50

ターロイキン - 1 (I L - 1) によって誘導される骨消失に対する本発明のアミド化合物のトロラックス (t r o l o x) 効果を調べた。

【 0 4 8 1 】

具体的には、コラーゲン (C e l l m a t r i x t y p e I A、ワコー (W a k o c o .) 社、日本、C a t . N o . 6 3 7 - 0 0 6 5 3) をペトリディッシュ (6 0 m m × 1 5 m m) に一定量 (5 m l - 7 m l) を注いで凍結乾燥を行った。凍結乾燥されたコラーゲンスポンジを移植 (i m p l a n t a t i o n) しやすいよう適当な大きさに分割した後、マウスの局所的な骨消失を引き起こすためにインターロイキン - 1 (ペプロテック (P e p r o t e c h) 社、ロンドン、英国) をリン酸緩衝液に希釈して、マウス一匹当たり 2 μ g になるようにしてコラーゲンスポンジに浸み込ませた。インターロイキン - 1 溶液が処理されたコラーゲンスポンジを、マウスの頭皮 (s c a l p) を切開 (i n c i s i o n) して頭蓋骨の表面に接触するようにして、実験群と対照群でそれぞれ 5 匹のマウス (5 週齢、雄、I C R s t r a i n) に移植した後、縫合 (s u t u r e) して 7 日間飼育した後、犠牲にして頭蓋骨を得た。この際、実験群では手術後の翌日からマウスを犠牲にする前日まで、毎日実施例 8 の化合物を 0 . 2 m g / 匹の用量で腹腔内注射によって投与した。対照群には D M S O 溶液 1 0 0 μ l のみを腹腔内注射で投与した。7 日後、マウスを犠牲にして摘出されたマウスの頭蓋骨をリン酸緩衝液で 3 回 ~ 4 回洗浄して、4 % のパラホルムアルデヒド溶液に 2 4 時間固定した。固定が終わったマウスの頭蓋骨は、マイクロ CT スキャン (m i c r o - c o m p u t e d t o m o g r a p h y s c a n、S M X - 9 0 C T、シマズ社 (S h i m a d z u)、日本) を行って、3 次元画像を得た。その結果を図 3 a に示す。

10

20

【 0 4 8 2 】

また、上記で得られた 3 次元画像ファイルを T R I 3 D - B O N (ラトクシステムエンジニアリングコーポレーション (R A T O C s y s t e m E n g i n e e r i n g C o r .)、東京、日本) のプログラムを利用して骨 - ミネラル量 (b o n e m i n e r a l c o n t e n t、B M C) を測定した (V o l u m e G r a p h i c s、V G s t u d i o M a x 1 . 2 . 1 を参照)。その結果を図 3 b に示す。

【 0 4 8 3 】

図 3 a 及び図 3 b に示すように、対照群に使われたピヒクル処理群に比べて、本発明のアミド化合物処理の実験群では、頭蓋骨の骨消失が抑制され、全体的な骨 - ミネラルの量が増加していることが観察された。

30

【 0 4 8 4 】

また、骨消失と直接関係のある破骨細胞の数を知るために組織学的解析を実施した。具体的には、撮影済みの頭蓋骨を 1 2 % の E D T A 溶液 (p H 7 . 2 - 7 . 4) で 1 4 日間脱灰 (2 ~ 3 日毎に溶液を交換する) させた後、パラフィンに包埋した。包埋された全体の頭蓋 (c a l v a r i a) に T R A P 染色 (シグマアルドリッチ社) を行った。その結果を図 3 c に示す。

【 0 4 8 5 】

また、赤色に染まる、すなわち、T R A P 陽性の破骨細胞の全体面積を、イメージ J プログラムを利用してグラフで表示した。その結果を図 3 d に示す。

40

【 0 4 8 6 】

図 3 c 及び図 3 d に示すように、対照群に使用されたピヒクル処理群に比べて、本発明のアミド化合物で処理した実験群では骨消失を引き起こす破骨細胞が著しく減少したことが確認できた。

【 0 4 8 7 】

実験例 3 の手順は、マウス頭蓋損失の抑制に与える影響を調べるために、実施例 8 で得られた化合物の代わりに実施例 9 4 で得られた化合物を用いたことを除いて同じ方法で行った。結果を図 4 a に示す。

【 0 4 8 8 】

図 4 a に示すように、対照群に使用されたピヒクル処理群に比べて、本発明のアミド化

50

合物で処理した実験群では、頭蓋における骨量の減少が抑制されていることが確認できた。

【0489】

また、組織学的解析のために、撮影が終わった頭蓋骨を12%のEDTA溶液(pH7.2-7.4)にて14日間脱灰(2~3日毎に溶液を交換する)させた後、パラフィンに包埋した。

【0490】

包埋された切片にH-E(ヘマトクシン-エオシン)染色及びTRAP染色(シグマアルドリッチ社)を実行し、その結果をそれぞれ図4b及び図4cに示した。また、対照群と実験群の破骨細胞の面積を、イメージJプログラムを利用してグラフで表した。その結果を4dに示す。

10

【0491】

図4b~図4dに示すように、本発明の化合物は、組織学的切片の観察から示すように、頭蓋骨消失が対照群に使用されたビヒクル処理群に比べて抑制されたことが確認できた。

【0492】

試験例4：ラット頭蓋骨欠損時の骨の生成に及ぼす影響

骨の生成のための本発明のアミド化合物の効果を調べるために、前記実施例8および27で製造した化合物を用いて、生体内でラットの頭蓋骨の欠損部位で本発明のアミド化合物の骨の生成能を調べてみた。

20

【0493】

具体的には、ラットの頭蓋骨にトレフィンバー(trephine bur)を利用して、直径8mmの穴を作成し、上記試験例3で製造したコーゲンスポンジに実施例8の化合物0.2mgをDMSO溶液15μl含ませて欠損された部位にあてた。この時、対照群にはDMSO100μlのみを含ませて欠損した部位にあてた。ラットの頭蓋骨の外皮を縫合し、6日後に犠牲にして頭蓋骨を得た後、マイクロCTスキャンを行って3次元画像を得た。その結果を図5aに示す。

【0494】

また、上記で得られた3次元画像ファイルをTRI 3D-BONのプログラムを利用して骨-ミネラルの量を測定した。その結果を図5bに示す。

30

【0495】

図5aおよび図5bに示すように、本発明のアミド化合物を処理したラット(実験群)で骨-ミネラル量、つまり、骨の量が対照群に比べて著しく増加したことが分かる。このことから、本発明のアミド化合物が、優れた骨の生成能を持つことが分かる。

【0496】

実験例4の手順は、ラット頭蓋骨欠損の場合の骨形成への影響を調べるために、実施例8で得られた化合物0.2mgの代わりに実施例94で得られた化合物0.2mgまたは0.5mgを用いたことを除いて同じ方法で行った。結果を図6aに示す。

【0497】

また、上記で得られた3次元イメージファイルを利用して、TRI 3D-BONプログラムで対照群と実験群での骨-ミネラル量を測定して比較した結果を図6bに示す。

40

【0498】

図6a及び図6bに示すように、本発明の化合物を処理したラットの骨-ミネラル量(つまり、骨の量)が、対照群に比べて著しく増加したことが分かり、本発明の化合物は骨の生成能があることが分かった。

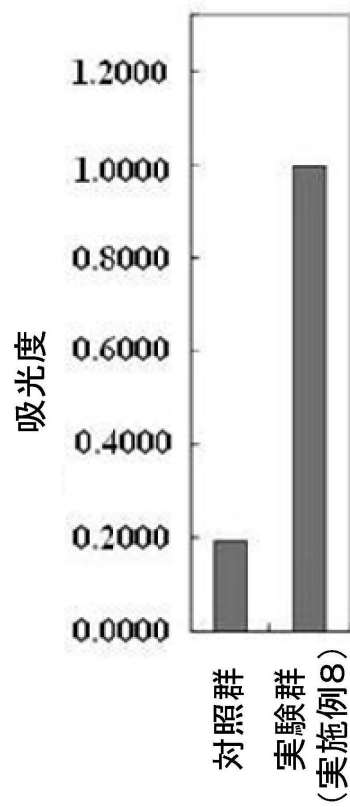
【0499】

以上、本発明を、前記実施例を中心に説明したが、これは例示にすぎないものであり、本発明は、その技術分野における通常の知識を有する者に明かである多様な変形及び均等

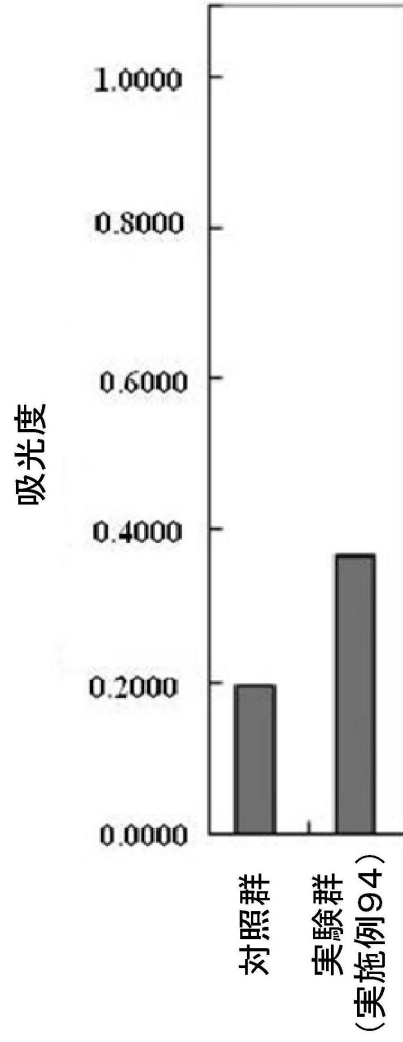
50

なその他の実施例を以下に添付した請求範囲内で行うことができることを理解しなければならない。

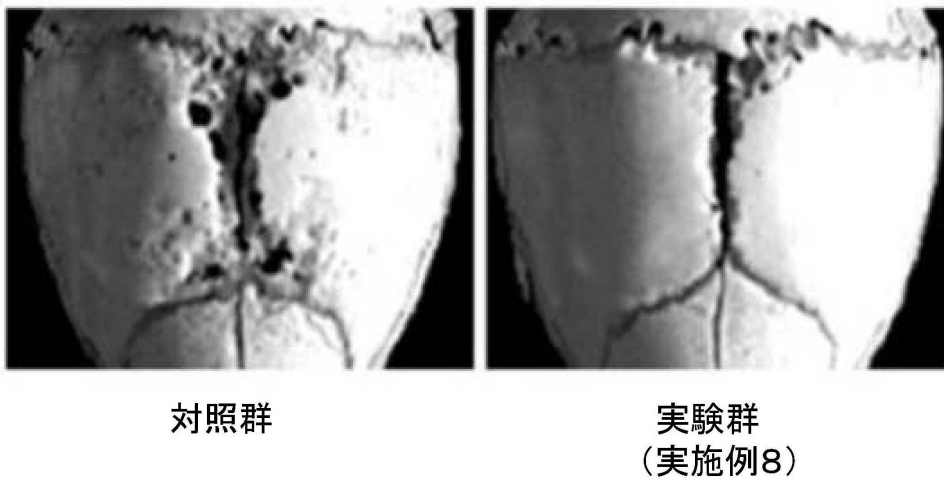
【図1】



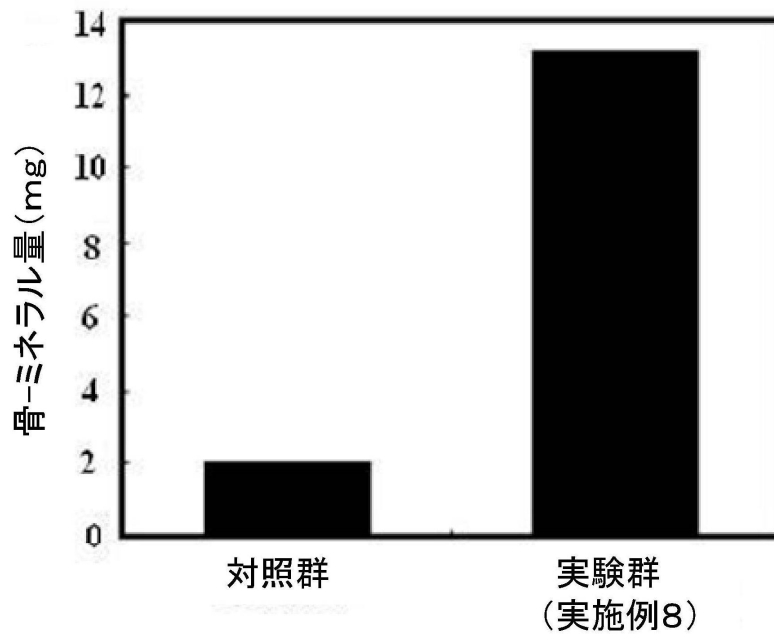
【 図 2 】



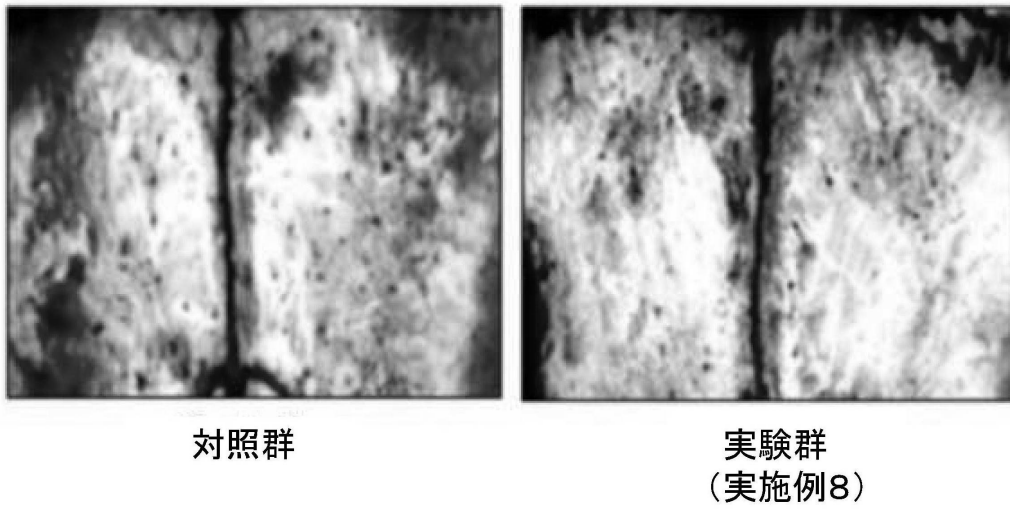
【 図 3 a 】



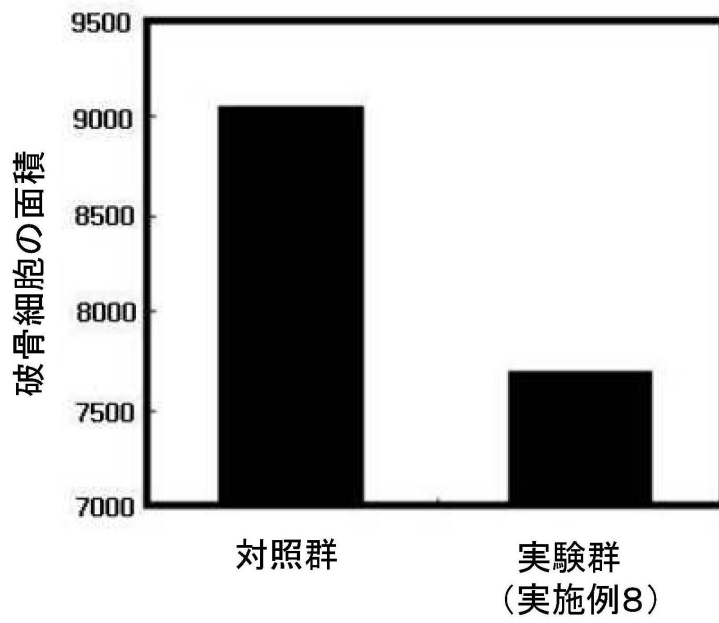
【図3b】



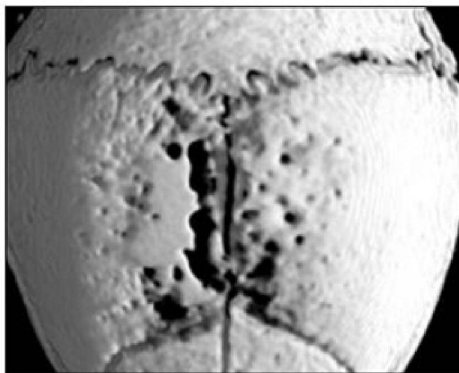
【図3c】



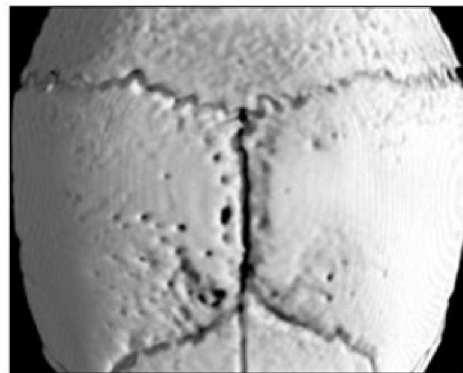
【図3d】



【図4a】

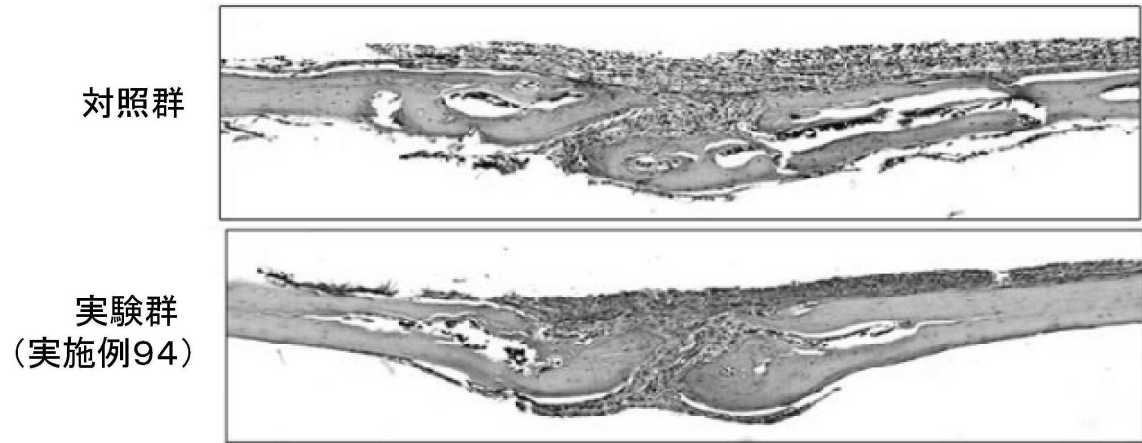


対照群

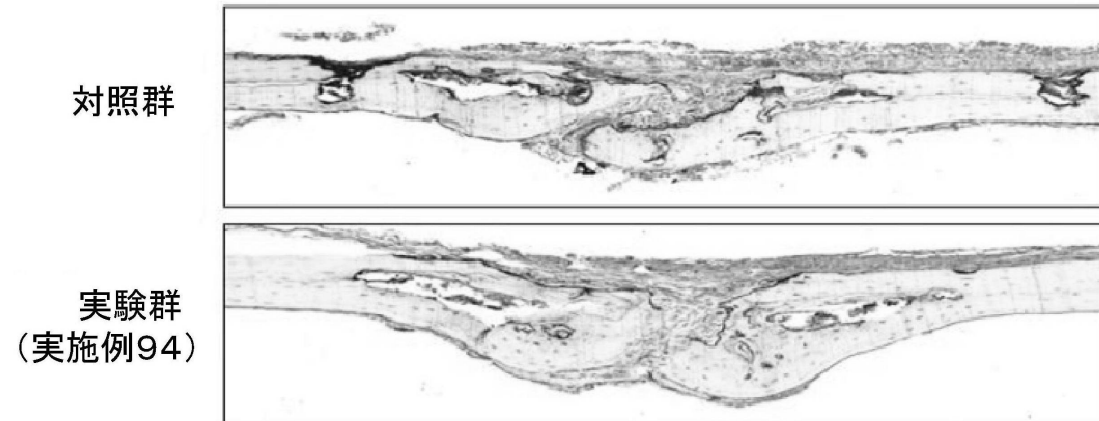


実験群
(実施例94)

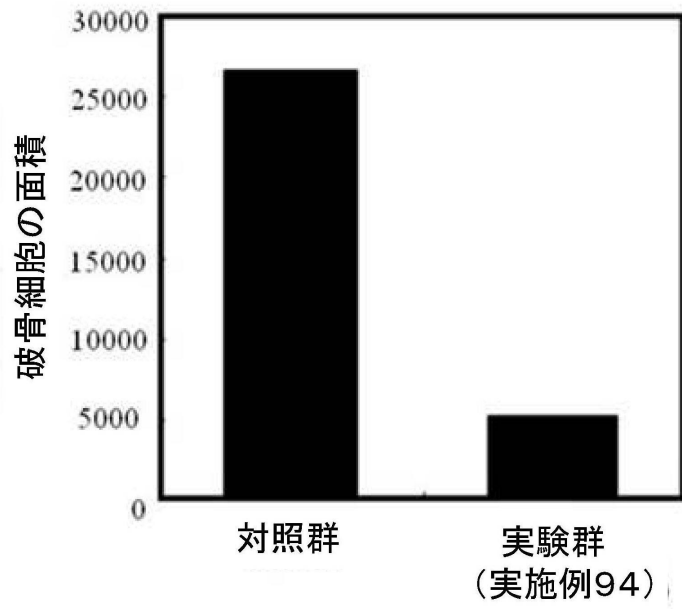
【図4b】



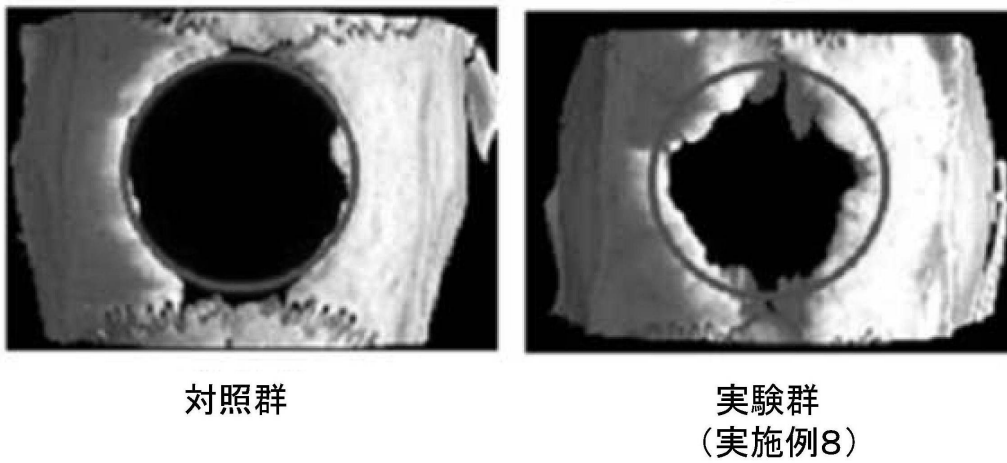
【図4c】



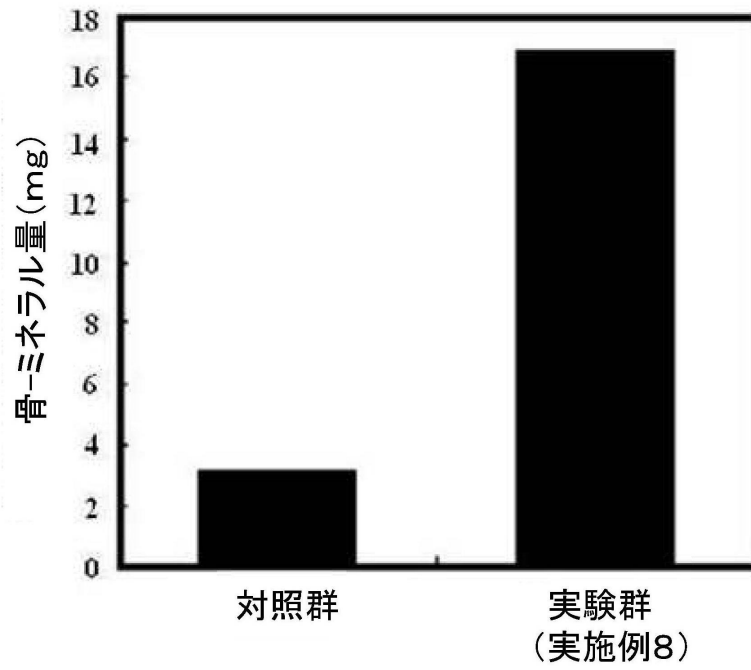
【図4d】



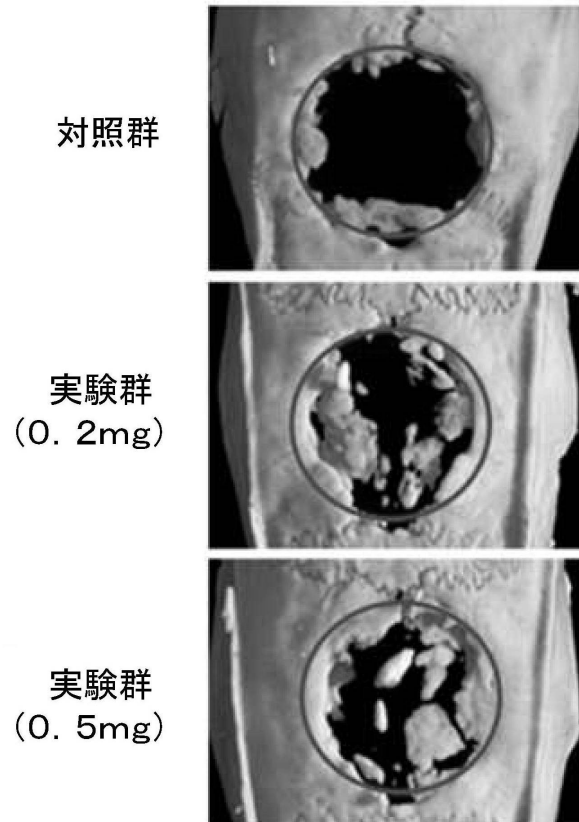
【図5a】



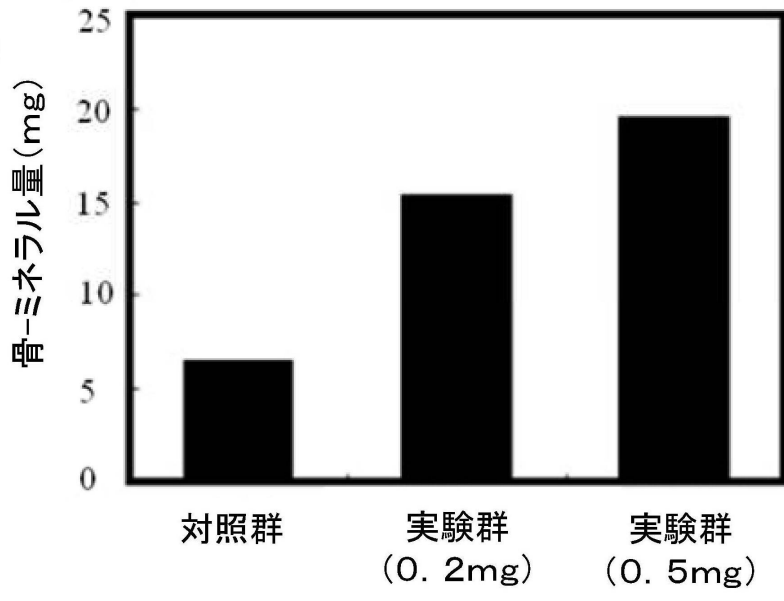
【図5b】



【図6a】



【図 6 b】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/4439 (2006.01)	A 6 1 K	31/4439
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K	31/506
A 6 1 P	1/02 (2006.01)	A 6 1 P	1/02
A 6 1 P	19/00 (2006.01)	A 6 1 P	19/00
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	19/10 (2006.01)	A 6 1 P	19/10
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00 1 0 1
A 6 1 P	35/04 (2006.01)	A 6 1 P	35/04

- (72)発明者 キム ボムテ
大韓民国 3 0 5 - 3 0 1 デジョン ユソング ボンミョンドン 5 5 3 - 2 シージェーナインパーク102-1502
- (72)発明者 イ ヒョク
大韓民国 1 3 5 - 7 8 5 ソウル カナムグ アブグジョンドン 4 0 8 (4 6 / 4) ミソニアパート24-1008
- (72)発明者 ジャン ソンヨン
大韓民国 3 0 5 - 7 2 0 デジョン ユソング シンソンドン デリムドゥレアパート110-706
- (72)発明者 イ ジャンヒ
大韓民国 1 3 6 - 0 6 0 ソウル ソンブック ドンアムドン サムスンアパート107-806
- (72)発明者 キム ソンファン
大韓民国 3 0 5 - 7 2 0 デジョン ユソング シンソンドン ドレアパート101-801
- (72)発明者 リュー ヒョンモ
大韓民国 1 4 0 - 0 2 5 ソウル ユンサング ユンサドン5ガ パークタワー105-404

審査官 春日 淳一

- (56)参考文献 特表2007-503430(JP,A)
特表2008-523138(JP,A)
米国特許出願公開第2005/0288282(US,A1)
国際公開第2009/002495(WO,A1)
国際公開第2002/074298(WO,A1)
米国特許出願公開第2005/0215601(US,A1)
国際公開第2004/058234(WO,A2)
欧州特許出願公開第01024134(EP,A1)

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