

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5116201号  
(P5116201)

(45) 発行日 平成25年1月9日 (2013.1.9)

(24) 登録日 平成24年10月26日 (2012.10.26)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 209/46 (2006.01)

C O 7 D 209/46

C O 7 D 209/48 (2006.01)

C O 7 D 209/48

Z

C O 7 D 403/04 (2006.01)

C O 7 D 403/04

C O 7 D 403/06 (2006.01)

C O 7 D 403/06

C O 7 D 413/04 (2006.01)

C O 7 D 413/04

請求項の数 18 (全 58 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-536553 (P2001-536553)  
 (86) (22) 出願日 平成12年11月9日 (2000.11.9)  
 (65) 公表番号 特表2004-500346 (P2004-500346A)  
 (43) 公表日 平成16年1月8日 (2004.1.8)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2000/030770  
 (87) 国際公開番号 W02001/034606  
 (87) 国際公開日 平成13年5月17日 (2001.5.17)  
 審査請求日 平成19年10月9日 (2007.10.9)  
 (31) 優先権主張番号 60/165,168  
 (32) 優先日 平成11年11月12日 (1999.11.12)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 09/590,344  
 (32) 優先日 平成12年6月8日 (2000.6.8)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 500026935  
 セルジーン コーポレイション  
 アメリカ合衆国、ニュージャージー州 O  
 7901, サミット, モリス アベニュー  
 86  
 (74) 代理人 100092783  
 弁理士 小林 浩  
 (74) 代理人 100095360  
 弁理士 片山 英二  
 (74) 代理人 100120134  
 弁理士 大森 規雄  
 (74) 代理人 100103182  
 弁理士 日野 真美  
 (74) 代理人 100104282  
 弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

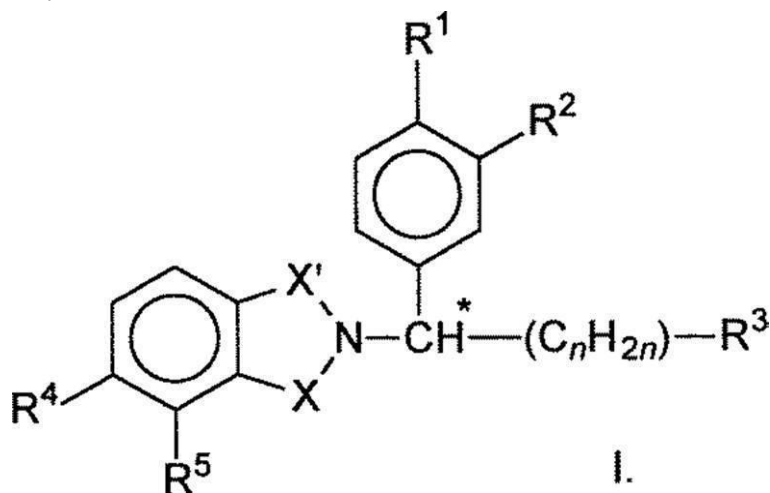
(54) 【発明の名称】 薬剤活性のあるイソインドリン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) 下記式:

【化 1】



ただし、 $R^1$  及び  $R^2$  のそれぞれは、相互に独立して、1 ~ 4 炭素原子のアルキル、1 ~ 4 炭素原子のアルコキシ、シアノ、3 ~ 18 炭素原子のシクロアルコキシ、3 ~ 18 炭素原子のシクロアルキル、またはシクロアルキルが 3 ~ 18 炭素原子を有するシクロアルキ

ルメトキシであり；

X 及び X' の一方は、 $=C=O$  であり、X 及び X' の他方は、 $=C=O$  または  $=CH_2$  であり；

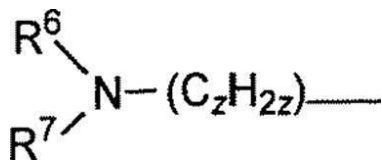
$R^3$  は、 $-SO_2-Y$ 、 $-COZ$ 、 $-CN$ 、または 1～6 炭素原子のヒドロキシアシルであり、この際、Y は、1～6 炭素原子のアルキル、フェニル若しくはベンジルであり；Z は、 $-NR^6-R^7$ 、1～6 炭素原子のアルキル、フェニルまたはベンジルであり； $R^6$  は、水素、1～4 炭素原子のアルキル、3～18 炭素原子のシクロアルキル；フェニル、ベンジル、または 2～5 炭素原子のアルカノイルであり、この際、それぞれは、無置換であるまたはハロゲン、アミノ、若しくは 1～4 炭素原子のアルキルアミノで置換される；

$R^7$  は、水素または 1～4 炭素原子のアルキルであり；

n は、1、2、または 3 の値を有し；

$R^4$  及び  $R^5$  の一方は水素であり、 $R^4$  及び  $R^5$  の他方はイミダゾリル、ピロリル；オキサジアゾリル、トリアゾリル、または下記式であり、

【化 2】



ただし、z は、0 または 1 であり；

$R^6$  は、 $R^7$  とは独立して存在する際には、それぞれが無置換であるまたはハロゲン、アミノ、各アルキル基が 1～4 炭素原子を有するモノアルキルアミノ若しくはジアルキルアミノで置換される 2～6 炭素原子のシクロアルカノイル；および

$R^7$  は、水素、1～4 炭素原子のアルキル、メチルスルホニル；または 2～5 炭素原子のアルコキシアシルカルボニルであり；

一緒に結合する  $R^6$  及び  $R^7$  は、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-N=CH-$ 、ただし z は 1、またはアミノ、各アルキル基が 1～4 炭素原子を有するアルキルアミノ若しくはジアルキルアミノで置換される 1 または 2 炭素原子のアルキリデンであり；

\* が付される炭素原子は、キラルの中心を構成する；

を有するイソインドリン；ならびに

(b) プロトン化されやすい該イソインドリン誘導体の酸付加塩からなる群より選択される化合物。

【請求項 2】

X 及び X' は双方とも  $=C=O$  である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

X 及び X' の一方は  $=C=O$  であり、かつ X 及び X' の他方は  $=CH_2$  である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

$R^4$  及び  $R^5$  の一方は水素であり、かつ  $R^4$  及び  $R^5$  の他方はイミダゾリル、ピロリル、オキサジアゾリル、またはトリアゾリルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

X 及び X' は双方とも  $=C=O$  である、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

X 及び X' の一方は  $=C=O$  であり、かつ X 及び X' の他方は  $=CH_2$  である、請求項 4 に記載の化合物。

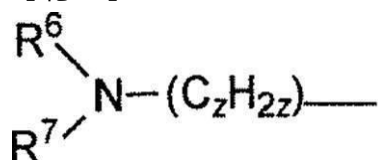
【請求項 7】

$R^1$  及び  $R^2$  のそれぞれは、相互に独立して、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、シクロペントキシ、シクロヘキソキシ、シクロヘプトキシ、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、またはシクロプロピルメトキシである、請求項 4 に記載の化合物。

## 【請求項 8】

R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> の一方は下記式である、

## 【化 5】



ただし、z は、0 または 1 であり；

R<sup>6</sup> は、R<sup>7</sup> とは独立して存在する際には、それぞれが無置換であるまたはハロゲン、アミノ、各アルキル基が 1 ~ 4 炭素原子を有するモノアルキルアミノ若しくはジアルキルア

10

ミノで置換される、2 ~ 6 炭素原子のシクロアルカノイルであり；および

R<sup>7</sup> は、水素、1 ~ 4 炭素原子のアルキル、若しくはメチルスルホニルであり；及び一緒に結合する R<sup>6</sup> 及び R<sup>7</sup> は、-CH=CH-CH=CH-、-CH=CH-N=CH-、ただし z は 1、アミノ、各アルキル基が 1 ~ 4 炭素原子を有するアルキルアミノ若しくはジアルキルアミノで置換される 1 または 2 炭素原子のアルキリデンである、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 9】

X 及び X' は双方とも =C=O である、請求項 8 に記載の化合物。

## 【請求項 10】

X 及び X' の一方は =C=O であり、かつ X 及び X' の他方は =CH<sub>2</sub> である、請求項 8 に記載の化合物。

20

## 【請求項 11】

R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> のそれぞれは、相互に独立して、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、シクロペントキシ、シクロヘキソキシ、シクロヘプトキシ、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、またはシクロプロピルメトキシである、請求項 8 に記載の化合物。

## 【請求項 12】

R<sup>6</sup> は、R<sup>7</sup> とは独立して存在する際には、それぞれが無置換であるまたはハロゲン、アミノ、各アルキル基が 1 ~ 4 炭素原子を有するモノアルキルアミノ若しくはジアルキルア

30

ミノで置換される、2 ~ 6 炭素原子のシクロアルカノイルであり；および R<sup>7</sup> は、水素、1 ~ 4 炭素原子のアルキル、またはメチルスルホニルである、請求項 8 に記載の化合物。

## 【請求項 13】

一緒に結合する R<sup>6</sup> 及び R<sup>7</sup> は、-CH=CH-CH=CH-、-CH=CH-N=CH-、ただし z は 1、またはアミノ、各アルキル基が 1 ~ 4 炭素原子を有するアルキルアミノ若しくはジアルキルアミノで置換される 1 または 2 炭素原子のアルキリデンである、請求項 8 に記載の化合物。

## 【請求項 14】

キラル的に純粋な (S) - 異性体である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 15】

キラル的に純粋な (R) - 異性体である、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

## 【請求項 16】

(S) - 異性体及び (R) - 異性体の混合物である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 17】

シクロプロピル - N - { 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - メチルスルホニルエチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } カルボキサミド、4 - [ 1 - アザ - 2 - ( ジメチルアミノ ) ビニル ] - 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - メチルスルホニルエチル ] イソインドリン - 1 , 3 - ジオン、

50

4 - [ 1 - アザ - 2 - (ジメチルアミノ)プロブ - 1 - エニル - 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - メチルスルホニルエチル ] イソインドリン - 1 , 3 - ジオン、

2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - メチルスルホニルエチル ] - 4 - ピロリルイソインドリン - 1 , 3 - ジオン、

シクロプロピル - N - { 2 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル)エチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } カルボキサミド、

シクロペンチル - N - { 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル)エチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } カルボキサミド、

シクロプロピル - N - { 2 - [ ( 1 S ) - 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル)エチル ] - 3 - オキソイソインドリン - 4 - イル } カルボキサミド、

3 - [ 7 - (シクロプロピルカルボニルアミノ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル ] - 3 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - N , N - ジメチルプロパンアミド

2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル)エチル ] - 4 - (イミダゾリルメチル)イソインドリン - 1 , 3 - ジオン、または

2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - オキソブチル ] - 4 - (ピロリルメチル)イソインドリン - 1 , 3 - ジオン

の

キラルのに純粋な ( R ) - もしくは ( S ) - 異性体または ( S ) - 異性体及び ( R ) - 異性体の混合物である、請求項 1 に記載の化合物。

#### 【請求項 18】

シクロプロピル - N - { 2 - [ ( 1 S ) - 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル)エチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } カルボキサミドである、請求項 17 に記載の化合物。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【0001】

これは、1999年11月12日付で提出された米国仮出願第60/165,168号の優先権を主張する、2000年6月8日付で提出された米国特許出願第09/590,344号の一部継続出願であり、この開示は参考により本明細書に取り入れられる。

#### 【0002】

本発明は、腫瘍壊死因子 (TNF) のレベルを減少し及びホスホジエステラーゼ (PDE)、特にPDE 4及びPDE 3を阻害する非ポリペプチドイソインドリン誘導体に、ならびにこれらが介する病気の状態の処置に関するものである。本化合物は、脈管形成を阻害し、癌、炎症、及び自己免疫疾患の処置に有用である。例えば、PDE 4を特異的に阻害する化合物は、心臓血管のまたは抗血小板効果等の、望ましくない副作用を最小限にして炎症を処置し、また気道の平滑筋の弛緩を行なうのに有用である。本発明はまた、このような化合物を用いた処置方法及び薬剤組成物に関するものである。

#### 【0003】

発明の背景

腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor)、またはTNFは、数多くの免疫刺激剤に応答する単核食細胞により一次的に放出されるサイトカインである。動物またはヒトに投与されると、炎症、発熱、心臓血管作用、出血、凝血ならびに感染やショック状態時に見られるのと同様な急性期の応答(acute phase response)を引き起こす。ゆえに、過剰または無制限のTNFの産生は、数多くの疾患症状と関係がある。これらとしては、内毒血症および/または毒素ショック症候群[Tracey et al., Nature 330, 662-664 (1987)及びHinshaw et al., Circ. Shock 30, 279-292 (1990)]; リウマチ様関節炎、クローン病、IBD、悪液質[Dezube et al., Lancet, 335 (8690), 662 (1990)]およびARDS患者からの肺呼吸中に12,000 pg/mLを超えるTNF濃度が検出された成人呼吸窮

10

20

30

40

50

迫症候群(Adult Respiratory Distress Syndrome)[Millar et al., Lancet 2(8665), 712-714 (1989)]が挙げられる。組換え T N F の全身輸液によっても A R D S において典型的にみられる変化が生じた[Ferrai-Baliviera et al., Arch. Surg. 124(12), 1400-1405 (1989)]。

#### 【 0 0 0 4 】

T N F は、関節炎(arthritis)等の骨吸収疾患に関係すると考えられる。活性化されると、白血球が骨吸収を生じさせ、さらにデータは T N F がこの活性に寄与していることを示唆している[Bertolini et al., Nature 319, 516-518 (1986)及びJohnson et al., Endocrinology 124(3), 1424-1427 (1989)]。T N F はまた、破骨細胞の形成及び活性化の刺激が骨芽細胞の機能の阻害と組み合わせられることによってイン ビトロ(in vitro)およびイン ビボ(in vivo)での骨の吸収を刺激し骨の形成を阻害することが分かっている。T N F が関節炎(arthritis)等の多くの骨吸収疾患に関係するかもしれないが、疾患との最も強制的な関連は、腫瘍または宿主組織による T N F の産生及び悪性関連高カルシウム血症(malignancy associated hypercalcemia)との関連である[Calci. Tissue Int. (US) 46(Suppl.), S3-10 (1990)]。移植片対宿主反応において、血清中の T N F レベルの増加は、急性異種骨髄移植後の主な合併症と関連する[Holler et al., Blood, 75(4), 1011-1016 (1990)]。

10

#### 【 0 0 0 5 】

大脳マラリアは、T N F の高血中レベルと関連する致命的な超急性神経症候群(hyperacute neurological syndrome)であり、最も重篤な合併症がマラリア患者に生じる。血清中の T N F のレベルは、疾患の重篤度および急性マラリア発作の患者の余後と直接相関があった[Grau et al., N. Engl. J. Med. 320(24), 1586-1591 (1989)]。

20

#### 【 0 0 0 6 】

調節されない脈管形成は、病気を起こさせ、充実性腫瘍の成長及び転移、関節炎、ある型の眼の疾患、及び乾癬等の多くの腫瘍性及び非腫瘍性疾患の進行を持続する。例えば、Moses et al., 1991, Biotech. 9:630-634; Folkman et al., 1995, N. Engl. J. Med., 333:1757-1763; Auerbach et al., 1985, J. Microvasc. Res. 29:401-411; Folkman, 1985, Advances in Cancer Research, eds. Klein and Weinhouse, Academic Press, New York, pp. 175-203; Patz, 1982, Am. J. Ophthalmol. 94:715-743; Folkman et al., 1983, Science 221:719-725及び Folkman and Klagsbrun, 1987, Science 235:442-447を参照。加えて、角膜、水晶体、及び小柱網の無血管性の維持は、視力さらには眼の生理に重要である。例えば、Waltman et al., 1978, Am. J. Ophthalmol. 85:704-710及びGartner et al., 1978, Surv. Ophthalmol. 22:291-312のレビューを参照。

30

#### 【 0 0 0 7 】

ゆえに、脈管形成は、様々な病気の状態、腫瘍の転移、及び内皮細胞による異常な成長に遭遇する。調節されない脈管形成によってなされる病態は、脈管形成に依存性するまたは脈管形成に関連のある病気として一緒に分けられた。脈管形成プロセスの制御により、これらの症状を緩和できる。

#### 【 0 0 0 8 】

血管の内皮細胞の増殖、移動及び侵入に関連する脈管形成の成分は、一部がポリペプチド成長因子によって調節されることが分かった。適当な成長因子を含む培地に曝された内皮細胞は一部のまたはすべての血管由来の応答を誘発するように誘導できる。インビトロの内皮の成長を促進する活性を有するポリペプチドとしては、酸性及び塩基性の線維芽細胞成長因子、形質転換成長因子 及び 、血小板由来内皮細胞成長因子、顆粒球コロニー刺激因子、インターロイキン 8、肝細胞成長因子、プロリフェリン(proliferin)、血管内皮成長因子及び胎盤成長因子などが挙げられる。Folkman et al., 1995, N. Engl. J. Med., 333:1757-1763。

40

#### 【 0 0 0 9 】

阻害の影響は、脈管形成の内因性の刺激剤及び阻害剤間に天然に存在するバランスにおいて優位を占めるものである。Rastinejad et al., 1989, Cell 56:345-355。血管新生が創

50

傷治癒、器官の再生、胚の発育、及び女性生殖プロセス等の、正常な生理学的な条件下で起こる場合では、脈管形成は、厳しく調節され、空間的に及び時間的に限界が定められている。特徴的な充実性腫瘍成長等の病的な脈管形成の条件では、これらの調節制御はなされない。

#### 【 0 0 1 0 】

マクロファージ誘導型脈管形成(macrophage-induced angiogenesis)は、T N F によって仲介されることが知られている。ライボヴィッチ(Leibovich)ら[Nature, 329, 630-632 (1987)]は、T N F が非常に低い投与量でラットの角膜及び発育するヒナの漿尿膜においてインビボの(in vivo)毛細血管の形成を誘導することを示し、さらに、T N F が炎症、創傷治癒、及び腫瘍成長において脈管形成を誘導する候補であると示唆する。

10

#### 【 0 0 1 1 】

T N F の産生はまた、独立して、癌性症状(conditions)と関連があり、特に腫瘍を誘導した[Ching et al., Brit. J. Cancer, (1955) 72, 339-343、及びKoch, Progress in Medicinal Chemistry, 22, 166-242 (1985)]。T N F の産生と関連するかどうかによらず、脈管形成は、充実性腫瘍の形成及び転移に顕著であり、脈管形成因子は横紋筋肉腫、網膜芽細胞腫、ユーイング肉腫、神経芽細胞腫及び骨肉腫等の幾つかの充実性腫瘍と関連があることが分かった。脈管形成が重要である腫瘍としては、充実性腫瘍、ならびに聴神経腫、神経線維腫、トラコーマ性及び化膿性肉芽種等の良性腫瘍が挙げられる。その作用はT N F の産生に依存せずに、脈管形成の予防はこれらの腫瘍の成長及び腫瘍の存在による動物への損傷を止める。脈管形成は、白血病等の血管から生じる腫瘍(blood-born tumor)及び骨髓の様々な急性または慢性の腫瘍疾患と関連していた。このような条件で、白血球の制御されない増殖が起こり、貧血症、損傷血液凝固(impaired blood clotting)、ならびにリンパ節、肝臓及び脾臓の膨脹を一般的に伴う。

20

#### 【 0 0 1 2 】

脈管形成はまた、腫瘍の転移に関連する。ゆえに、脈管形成の刺激は、腫瘍の血管新生で生じ、これにより腫瘍細胞が血流に入り、体中を循環する。腫瘍細胞が初期の部位に残り、第二の転移部位に落ち着いた後は、脈管形成は新たな腫瘍が成長、拡大できる前に起こらなければならない。

#### 【 0 0 1 3 】

体のすべての様々な細胞型が良性または悪性の腫瘍細胞中に形質転換されうる。最も頻度の高い腫瘍部位は肺であり、次に、結腸直腸、胸、前立腺、膀胱、脾臓さらに卵巣である。他の頻繁な型の癌としては、白血病、脳腫瘍等の中枢神経系癌、メラノーマ、リンパ腫、赤白血病、子宮癌、ならびに頭及び頸部の癌が挙げられる。

30

#### 【 0 0 1 4 】

T N F はまた、慢性肺炎(pulmonary inflammatory disease)の分野でも役割を果たす。シリカ粒子の沈着は、線維の反応によって生じる進行性の呼吸不全の病気である、珪肺症を引き起こす。T N F に対する抗体は、マウスにおいてシリカで誘導される肺線維症(lung fibrosis)を完全に阻止した[Pignet et al., Nature, 344, 245-247 (1990)]。(血清における及び単離されたマクロファージにおける)高レベルのT N F の産生が、シリカおよびアスベストで誘導された線維症の動物モデルで示された[Bissonnette et al., Inflammation 13(3), 329-339 (1989)]。また、肺のサルコイドーシスの患者からの肺胞のマクロファージが、正常なドナーからのマクロファージに比して大量のT N F を常時放出していることが見出された[Baughman et al., J. Lab. Clin. Med. 115(1), 36-42 (1990)]。

40

#### 【 0 0 1 5 】

T N F はまた、再灌流(reperfusion)後に起こる炎症性の応答、いわゆる再灌流損傷(reperfusion injury)にも関連しており、血流の損失後の組織損傷の主な原因である[Vedder et al., PNAS 87, 2643-2646 (1990)]。T N F はまた、内皮細胞の性質を変え、組織因子の凝血促進活性(pro-coagulant activity)の向上や抗凝血物質であるプロテインC経路の抑制ならびにトロンボモジュリン(thrombomodulin)の発現のダウンレギュレーション

50

などの、種々の凝血促進活性を有している[Sherry et al., J. Cell Biol. 107, 1269-1277 (1988)]。TNF は、(炎症の初期段階中の) 早期の産生と共に、以下に限られないが、心筋梗塞、発作及び循環ショック(circulatory shock)などの、様々な重要な疾患における組織の損傷のメディエータとなりうる炎症促進(pro-inflammatory)活性を有している。内皮細胞上の細胞間接着分子(intercellular adhesion molecule) (ICAM) または内皮性白血球接着分子(endothelial leukocyte adhesion molecule) (ELAM) 等の、接着分子のTNF により誘導された発現が、特に重要である[Munro et al., Am. J. Path. 135(1), 121-132 (1989)]。

#### 【0016】

抗TNF モノクローナル抗体によるTNF の遮断は、リウマチ様関節炎[Elliot et al., Int. J. Pharmac. 1995 17(2), 141-145]及びクローン病[von Dullemen et al., Gastroenterology, 1995 109(1), 129-135]で有効であることが示された。

#### 【0017】

さらに、TNF はHIV-1の活性化等のレトロウィルスの複製の強力な活性化因子であることが知られている[Duh et al., Proc. Nat. Acad. Sci. 86, 5974-5978 (1989); Poll et al., Proc. Nat. Acad. Sci. 87, 782-785 (1990); Monto et al., Blood 79, 2670 (1990); Clouse et al., J. Immunol. 142, 431-438 (1989); Poll et al., AIDS Res. Hum. Retrovirus, 191-197 (1992)]。エイズ(AIDS)は、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)によるTリンパ球の感染から生じる。HIVの少なくとも三つのタイプないし株が、すなわちHIV-1、HIV-2及びHIV-3が同定されている。HIV感染の結果、T細胞が仲介する免疫性が侵され、感染患者は重篤な日和見感染および/または異常な新生物が現われる。Tリンパ球へのHIVの侵入にはTリンパ球の活性化が必要である。HIV-1やHIV-2等の他のウィルスは、T細胞の活性化後にTリンパ球に感染し、このようなウィルスタンパク質の発現および/または複製は、このようなT細胞の活性化により仲介または維持される。一度活性化Tリンパ球がHIVで感染されると、Tリンパ球はHIV遺伝子の発現および/またはHIVの複製ができるように活性化状態で維持され続けなければならない。サイトカイン類、特にTNF は、Tリンパ球の活性化を維持する役割を担うことにより活性化されたT細胞が仲介するHIVタンパク質の発現および/またはウィルスの複製に関係がある。したがって、HIVに感染した患者においてサイトカイン、特にTNF の産生を防止(prevention)または阻害(inhibition)することによる等のサイトカイン活性の干渉によって、HIV感染により生じるTリンパ球の維持の制限が促進される。

#### 【0018】

単核細胞、マクロファージ、およびクッパー細胞や膠細胞等の関連細胞もまたHIV感染の維持にかかわっている。これらの細胞は、T細胞と同様、ウィルスの複製の標的であり、ウィルスの複製のレベルは細胞の活性化状態に依存する[Rosenberg et al., The Immunopathogenesis of HIV Infection, Advances in Immunology, 57 (1989)]。TNF などのサイトカイン類は、単核細胞および/またはマクロファージにおいてHIVの複製を活性化することが示されている[Polli et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 87, 782-784 (1990)]ため、サイトカインの産生または活性の防止ないし阻害は、T細胞に関するHIVの進行を制限するのを補助する。さらなる研究によって、インビトロ(in vitro)におけるHIVの活性化における共通因子としてTNF が同定され、さらに、細胞の細胞形質において発見された核の調節タンパク質を介した作用の明確な機構が得られた[Osborn, et al., PNAS 86 2336-2340]。この証拠から、TNF 合成の抑制が、転写、即ち、ウィルスの産生を減少させることによる、HIV感染における抗ウィルス効果を有することが示唆される。

#### 【0019】

T細胞及びマクロファージ系における潜在HIV(latent HIV)のAIDSウィルスの複製は、TNF により誘導されうる[Folks et al., PNAS 86, 2365-2368 (1989)]。ウィルスが誘導する活性に関する分子機構が、TNF が細胞の細胞形質中に見出された遺伝子

10

20

30

40

50

調節タンパク質 (NF- $\kappa$ B) を活性化することができることにより示唆され、この遺伝子調節タンパク質はウィルスの調節遺伝子配列 (LTR) への結合を介して HIV の複製を促進する [Osborn et al., PNAS 86, 2336-2340 (1989)]。AIDS が関連する悪液質における TNF は、血清中の TNF の上昇および患者からの抹消血の単核細胞における高レベルの任意の TNF の産生により示唆される [Wright et al., J. Immunol. 141(1), 99-104 (1988)]。TNF は、前記と同様の理由により、サイトメガロウイルス (CMV)、インフルエンザウイルス、アデノウイルス及びヘルペス科のウイルス等の、他のウイルスによる感染による種々の役割に関連がある。

#### 【0020】

核因子  $\kappa$ B (nuclear factor  $\kappa$ B) (NF- $\kappa$ B) は、多面転写活性化因子 (pleiotropic transcriptional activator) である (Lenardo, et al., Cell 1989, 58, 227-29)。NF- $\kappa$ B は、種々の疾患および炎症状態における転写活性化因子として考えられており、以下に限定されるものではないが、TNF 等のサイトカインレベルを調節し、HIV の転写の活性化因子でもあると考えられている (Dbaibo, et al., J. Biol. Chem. 1993, 17762-66; Duh et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 1989, 86, 5974-78; Bachelier et al., Nature 1991, 350, 709-12; Boswas et al., J. Acquired Immune Deficiency Syndrome 1993, 6, 778-786; Suzuki et al., Biochem. And Biophys. Res. Comm. 1993, 193, 277-83; Suzuki et al., Biochem. And Biophys. Res Comm. 1992, 189, 1709-15; Suzuki et al., Biochem. Mol. Bio. Int. 1993, 31(4), 693-700; Shakhov et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1990, 171, 35-47; 及び Staal et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1990, 87, 9943-47)。したがって、NF- $\kappa$ B 結合の阻害は、サイトカイン遺伝子の転写を調節でき、このような調節や他の機構を介して、多くの病気の状態を阻害するのに有効である。本明細書中に記載される化合物は、核内の NF- $\kappa$ B の作用を阻害でき、これにより以下に限定されるものではないが リウマチ様関節炎、リウマチ様脊椎炎、変形性関節症、その他の関節炎症、癌、敗血症性ショック、敗血症、内毒素性ショック、移植片対宿主反応、あるいは、クローン病、潰瘍性大腸炎、多発性硬化症、全身性紅斑性狼瘡、結節性紅斑らい (ENL in leprosy)、HIV、AIDS、及び AIDS における日和見感染等の様々な病気の治療に有用である。TNF および NF- $\kappa$ B のレベルは、相互的フィードバックループ (reciprocal feedback loop) の影響を受ける。前述したように、本発明の化合物は、TNF および NF- $\kappa$ B の両者のレベルに影響を与える。

#### 【0021】

多くの細胞機能は、アデノシン 3', 5' - 環状一リン酸 (cAMP) のレベルによって仲介される。このような細胞機能は、喘息、炎症等の炎症性の症状 (condition) 及び病気、並びに他の症状の原因となりうる (Lowe and Cheng, Drugs of the Future, 17(9), 799-807, 1992)。炎症性白血球における cAMP の上昇はその活性化及びその後生じる TNF 及び NF- $\kappa$ B 等の炎症メディエーターの放出を阻害することが示された。また、cAMP レベルの増加はまた、気道の平滑筋の弛緩をも引き起こす。

#### 【0022】

cAMP の不活性化の初期の細胞メカニズムは、環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼ (PDE) と称されるアイソエンザイム群による cAMP の分解である (Beavo and Reitsnyder, Trends in Pharm., 11, 150-155, 1990)。PDE 群の 7 種が知られている。例えば、PDE タイプ IV の阻害は炎症を引き起こすメディエーター放出の阻害及び気道の平滑筋の弛緩に特に有効であることが認められる (Verghese, et al., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 272(3), 1313-1320, 1995)。ゆえに、PDE IV を特異的に阻害する化合物は、心臓血管のまたは抗血小板効果等の、望ましくない副作用を最小限にして炎症の望ましい阻害及び気道の平滑筋の弛緩を発揮するであろう。現在使用される PDE IV 阻害剤は、許容できる治療投与量で選択的な作用がない。本発明の化合物は、ホスホジエステラーゼ、特に PDE III 及び PDE IV の阻害に、およびこれが介する病気の状態の処置に有用である。

#### 【0023】



したがって、TNF レベルの減少、cAMP レベルの増加、及びPDE IVの阻害は、多くの炎症性、感染性、免疫性、及び悪性疾患の処置を目的とする有益な治療ストラテジーを構成する。これらとしては、以下に制限されるものではないが、敗血症性ショック、敗血症、内毒素性ショック、乏血性ショック(hemodynamic shock)や敗血症候群(sepsis syndrome)、後乏血性再灌流障害(post ischemic reperfusion injury)、マラリア、ミコバクテリア感染症、髄膜炎、乾癬、うっ血性心不全、線維症(fibrotic disease)、悪液質、移植片の拒絶反応(graft rejection)、癌、自己免疫疾患、AIDSにおける日和見感染、リウマチ様関節炎、リウマチ様脊椎炎、変形性関節症、その他の関節炎症、クローン病、潰瘍性大腸炎、多発性硬化症、全身性紅斑性狼瘡、結節性紅斑らい(ENL in leprosy)、放射線による損傷(radiation damage)、および酸素過剰による肺胞の損傷(hyperoxic alveolar injury)が挙げられる。

10

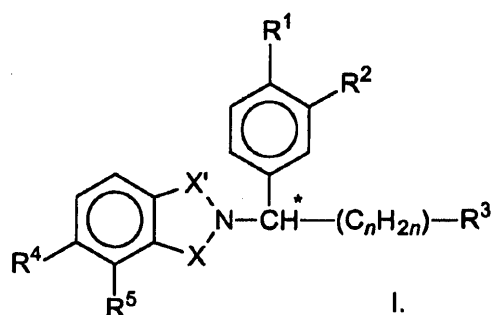
【0024】

詳細な説明

本発明は、\* が付される炭素原子がキラルの中心を構成する式Iの化合物に関するものである。

【0025】

【化8】



20

【0026】

式Iにおいて、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>のそれぞれは、相互に独立して、1～4炭素原子のアルキル、1～4炭素原子のアルコキシ、シアノ、3～18炭素原子のシクロアルコキシ、3～18炭素原子のシクロアルキル、またはシクロアルキルが3～18炭素原子を有するシクロアルキルメトキシであり、X及びX'の一方は、=C=Oまたは=SO<sub>2</sub>であり、X及びX'の他方は、=C=O、=CH<sub>2</sub>、=SO<sub>2</sub>または=CH<sub>2</sub>C=Oから選択される2価の基であり、

30

nは、1、2、または3の値を有し；

R<sup>3</sup>は、-SO<sub>2</sub>-Y、-COZ、-CN、または1～6炭素原子のヒドロキシアルキルであり、この際、Yは、1～6炭素原子のアルキル、フェニル若しくはベンジルであり、Zは、-NR<sup>6</sup>"R<sup>7</sup>"、1～6炭素原子のアルキル、フェニルまたはベンジルであり、R<sup>6</sup>"は、水素、1～4炭素原子のアルキル、3～18炭素原子のシクロアルキル、フェニル、ベンジル、2～5炭素原子のアルカノイルであり、これらはそれぞれ、無置換であるまたはハロゲン、アミノ、若しくは1～4炭素原子のアルキルアミノで置換される、R<sup>7</sup>"は、水素または1～4炭素原子のアルキルであり、

40

R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は、一緒に結合する際には、-NH-CH<sub>2</sub>-R<sup>8</sup>-、-NH-CO-R<sup>8</sup>-または-N=CH-R<sup>8</sup>-であり、この際、-R<sup>8</sup>-は-CH<sub>2</sub>-、-O-、-NH-、-CH=CH-、-CH=N-、若しくは-N=CH-である。

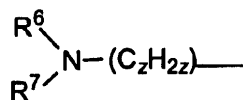
【0027】

または、それぞれが独立して存在する場合には、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>の一方は水素であり、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>の他方はイミダゾリル、ピロリル；オキサジアゾリル、トリアゾリル、または下記式である。

【0028】

【化9】

50



## 【 0 0 2 9 】

ただし、 $z$  は、0 または 1 であり、

$R^6$  は、 $R^7$  とは独立して存在する際には、水素；それぞれが無置換であるまたはハロゲン、アミノ、各アルキル基が 1 ~ 4 炭素原子を有するモノアルキルアミノ若しくはジアルキルアミノで置換される、1 ~ 4 炭素原子のアルキル、3 ~ 18 炭素原子のシクロアルキル、2 ~ 5 炭素原子のアルカノイル、若しくは 2 ~ 6 炭素原子のシクロアルカノイル；フェニル；ベンジル；ベンゾイル；2 ~ 5 炭素原子のアルコキシカルボニル；N - モルホリノカルボニル；カルバモイル；2 ~ 5 炭素原子のアルコキシアルキルカルボニル；それぞれが無置換であるまたはハロゲン、アミノ、各アルキル基が 1 ~ 4 炭素原子を有するモノアルキルアミノ若しくはジアルキルアミノで置換される、置換基が 1 ~ 4 炭素原子のアルキル、3 ~ 18 炭素原子のシクロアルキル、若しくは 2 ~ 5 炭素原子のアルカノイルである、N - 置換カルバモイル；フェニル；ベンジル；若しくはメチルスルホニルであり；および

$R^7$  は、水素、1 ~ 4 炭素原子のアルキル、メチルスルホニル；または 2 ~ 5 炭素原子のアルコキシアルキルカルボニルである。

## 【 0 0 3 0 】

好ましくは、( i )  $R^3$  が  $-SO_2-Y-COZ$ 、または  $-CN$  である、及び ( i l )  $R^4$  または  $R^5$  が水素である場合には、 $z$  は 0 でない。

## 【 0 0 3 1 】

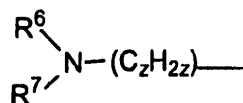
一緒に結合する際には、 $R^6$  及び  $R^7$  は、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-N=CH-$ 、またはアミノ、各アルキル基が 1 ~ 4 炭素原子を有するアルキルアミノ若しくはジアルキルアミノで置換される 1 または 2 炭素原子のアルキリデンである。

## 【 0 0 3 2 】

加えて、 $R^4$  及び  $R^5$  の一方は下記式である。

## 【 0 0 3 3 】

## 【 化 1 0 】

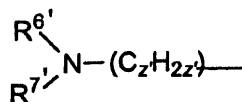


## 【 0 0 3 4 】

ただし、 $R^6$ 、 $R^7$ 、及び  $z$  は上記と同様の定義であり、 $R^4$  及び  $R^5$  の他方は下記式である。

## 【 0 0 3 5 】

## 【 化 1 1 】



## 【 0 0 3 6 】

ただし、 $z'$  は、0 または 1 であり； $R^{6'}$  は、 $R^6$  と同様の意味を有するが、 $R^6$  とは独立して選択され； $R^{7'}$  は、 $R^7$  と同様の意味を有するが、 $R^7$  とは独立して選択される。

## 【 0 0 3 7 】

本発明はまた、プロトン化されうるこれらのイソインドリン誘導体の酸付加塩(acid addition salt)に関するものである。このような塩としては、以下に制限されるものではないが、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、メタンスルホン酸、酢酸、酒石酸、乳酸、コハク酸、クエン酸、リンゴ酸、マレイン酸、ソルビン酸、アコニット酸、サリチル酸、フタル酸、エンボニックアシッド(embonic acid)、エナント酸などの、有機及び無機酸から誘導されるものが挙げられる。

## 【 0 0 3 8 】

本化合物は、好ましくは、実質的にキラル的に純粋な ( S ) - 異性体または実質的にキラル的に純粋な異性体、 ( S ) - または ( R ) - として投与されるが、 ( S ) - 異性体及び ( R ) - 異性体の混合物として投与されてもよい。

## 【 0 0 3 9 】

本化合物は、数多くの方法により調製できる。多くの場合、以下に制限されないが望ましい基に変換できる官能基等の保護基を用いることが好ましい。例えば、本明細書に記載される反応は、 $R^4$ 及び $R^5$ のいずれかまたは双方がニトロ基である中間体を用いて行なわれ、この際、場合によっては、ニトロ基はさらにアミンまたはジアミンに触媒により還元 ( 水素添加 ) される。同様にして、 $R^4$ 及び $R^5$ のいずれかまたは双方がシアノ基である中間体を用いてもよく、さらに最終化合物を還元して相当するアミノメチル化合物を得る。同様にして、 $R^3$ によって構成されるカルボニルを、例えば、ピリジニウムクロクロメート (pyridinium chlorochromate) を用いて、第 2 級アルコールの形態で処理した後、カルボニル化合物に酸化してもよい。

10

## 【 0 0 4 0 】

本明細書中で使用される保護基は、通常最終的な治療用化合物中には見られないが化学的な操作中に変換されるかもしれない基を保護するためにある合成段階で故意に導入される基を意味する。このような保護基は、合成の遅い段階で除去されるまたは望ましい基に変換されるため、このような保護基を有する化合物は ( 誘導体によっては生物学的活性を発揮するものもあるものの ) 化学中間体として初期に重要である。したがって、保護基の正確な構造は重要ではない。このような保護基の数多くの形成及び除去反応が、例えば、"Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York, 1973; Greene, Th. W. "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York, 1981; "The Peptides", Vol. I, Schroder and Lubke, Academic Press, London and New York, 1965; "Methoden der organischen Chemie", Houben-Weyl, 4th Edition, Vol.15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974などの、数多くの標準的な研究に記載され、これらの開示は参考により本明細書に取り入れられる。

20

## 【 0 0 4 1 】

ゆえに、アミノ基は、緩やかな条件下で選択的に除去可能なアシル基、特に、ホルミル、または 1 - 若しくは 位でカルボニル基に分岐する低級アルカノイル基、特にピバロイルなどの第 3 級アルカノイル、または 位でカルボニル基に置換される低級アルカノイル基、例えば、トリフルオロアセチルを用いてアミドとして保護されてもよい。

30

## 【 0 0 4 2 】

カルボキシル基は保護を必要とするため、分子の望ましい構造を破壊しないのに十分な緩やかな条件下で選択的に除去可能なエステル、特にメチルまたはエチル等の 1 ~ 12 炭素原子の低級アルキルエステル及び特に t - ブチル等の 1 - 若しくは 位で分岐するもの ; および 1 - または 2 - 位で ( i ) 例えば、メトキシメチル、1 - メトキシエチル、及びエトキシメチル等の、低級アルコキシ、( i i ) 例えば、メチルチオメチル及び 1 - エチルチオエチル等の、低級アルキルチオ ; ( i i i ) 2 , 2 , 2 - トリクロロエチル、2 - ブロモエチル、及び 2 - ヨードエトキシカルボニル等の、ハロゲン ; ( i v ) 例えば、ベンジル、4 - ニトロベンジル、ジフェニルメチル、ジ - ( 4 - メトキシフェニル ) - メチルなどの、それぞれが無置換であるまたは例えば、tert - ブチル等の低級アルキル、メトキシ等の低級アルコキシ、ヒドロキシ、クロロ等のハロゲン、ニトロで 1 - 、2 - 若しくは 3 - 置換されてもよい 1 または 2 フェニル基 ; または ( v ) フェナシル等の、アロイルで置換されたこのような低級アルキルエステルに変換されてもよい。カルボキシル基はまた、トリメチルシリルエチル等の有機シリル基または例えば、トリ - メチルシリルオキシカルボニル等の、トリ - 低級アルキルシリルの形態で保護されてもよい。

40

## 【 0 0 4 3 】

本明細書に記載される化合物のうち、すべてではないが、多くは、 $R^4$ 及び $R^5$ のいずれかまたは双方がアミノまたは保護アミノ基である化合物を介して進行する。次に、アミノ基

50

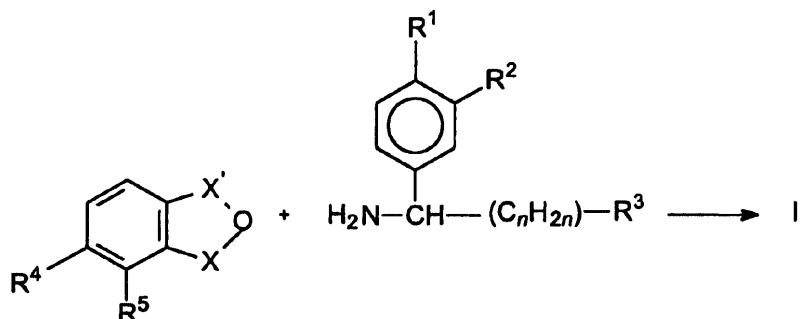
は以下のように処理される。R<sup>4</sup>および/またはR<sup>5</sup>がアミドである出発材料；例えば、4-アセトアミドフタル酸または2-クロロアセトアミドが使用できる。次に、後者の反応の生成物をアジ化ナトリウムとさらにはトリフェニルホスフィンと反応させて、2-アミノ-N-置換アセトアミドを得る。

【0044】

一実施態様においては、無水物またはラク톤を、3,4-3置換ベンジルアミンと反応させる。

【0045】

【化12】



10

【0046】

上記において、X及びX'の少なくとも一方は=C=Oである。2酸、例えば、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>で2置換されたフタル酸を用いて、生成水を除去してもよい。この活性化誘導体もまた使用できる。

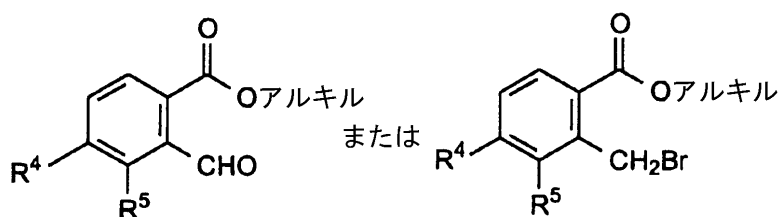
20

【0047】

Xが=C(H)である化合物は、同様の3置換ベンジルアミン及びホルミルまたはプロモメチル安息香酸誘導体から調製できる。

【0048】

【化13】



30

【0049】

同様に、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>ベンゼンオルトジアルデヒドを、塩化アンモニウム塩の形態で上記、3,4-3置換ベンジルアミンと反応させてもよい。

【0050】

前記反応をまた、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>が複素環を形成する化合物を用いて行なってもよい。例えば、無水フタル酸の代わりにフラノ[3,4-h]キノリン-1,3-ジオンを用いて、相当する2置換ピロリノ[3,4-h]キノリン-1,3-ジオン(pyrrolino[3,4-h]quinoxaline-1,3-dione)が得られる。

40

【0051】

式Iにおいて、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>が双方ともアミノである場合には、化合物をさらに反応させてもよい。例えば、ジメチルホルムアミドジメチルアセタールを用いることによって、ピロリノ[3,4-e]ベンズイミダゾール；即ち、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>が共に-N=CH-NH-である化合物が得られる。相当するヒドロピロリノ[3,4-e]ベンズイミダゾールはジアミン及びトリホスゲンから得られるが、代わりにジアミン及びグリオキサールを用いると、生成物は相当する3-ピロリノ[3,4-f]キノキサリン(3-pyrrolino[3,4-f]quinoxaline)となる。

50

## 【 0 0 5 2 】

式 I における  $R^4$  及び  $R^5$  の一方のみがアミンである場合には、同様のものを適当な酸ハロゲン化物または無水物と反応させることによって、相当するアミドが得られる。同様の反応をクロロホルメートを用いて行なうことによって、メトキシカルボキサミド誘導体が得られる。

## 【 0 0 5 3 】

アミドがアミン及びモノクロロ酢酸クロライドから形成される、即ち、クロロアセトアミド誘導体を製造する際には、これの後に、アンモニアまたは第 1 級若しくは第 2 級アミンによる処理によって、相当するアミノアセトアミドを得てもよい；例えば、ジメチルアミンによる処理によって、相当するジメチルアミノアセトアミドが製造される。 $R^4$  及び  $R^5$  のいずれかまたは双方がアミノである化合物は、還元ホルミル化されることによって、相当する N, N - ジメチルアミノ化合物が形成される。

10

## 【 0 0 5 4 】

また、 $R^4$  及び  $R^5$  のいずれかまたは双方がアミノである化合物をジメチルホルムアミドジメチルアセタールと反応させることによって、相当する 1 - アザ - 2 - (ジメチルアミノ) ピニル化合物が得られる。

## 【 0 0 5 5 】

$R^4$  及び  $R^5$  の一方が複素環基である化合物は多くの方法で調製されうる。イソインドリン 4 - または 5 - カルボン酸を、カルボニルジイミダゾールとさらには酸ヒドラジドと反応させることによって、相当する 4 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) イソインドリンまたは 5 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) イソインドリンが得られる。または、モノアミン及び 2, 5 - ジメトキシテトラヒドロフランを反応させることにより、4 - または 5 - ピロリルイソインドリンが得られる。同様にして、4 - アミノメチルまたは 5 - アミノメチル (上記したのと同様にして調製) 及びジメトキシテトラヒドロフランを反応させることによって、相当するピロリルメチル化合物が得られる。

20

## 【 0 0 5 6 】

第 1 の好ましいサブグループは、 $R^4$  及び  $R^5$  が一緒に  $-NH-CH_2-R^8-$ 、 $-NH-CO-R^8-$  または  $-N=CH-R^8-$  であり、この際、 $-R^8-$  は  $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=N-$ 、または  $-N=CH-$  である式 I の化合物である。対称でない各鎖は 2 方向のいずれで配置されてもよく、これらはそれぞれ本発明の概念に含まれると考えられる。

30

## 【 0 0 5 7 】

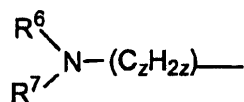
第 2 の好ましいサブグループは、 $R^4$  及び  $R^5$  の一方が水素であり、かつ  $R^4$  及び  $R^5$  の他方がイミダゾリル、オキサジアゾリル、ピロリル、またはトリアゾリルである式 I の化合物である。

## 【 0 0 5 8 】

第 3 の好ましいサブグループは、 $R^4$  及び  $R^5$  の一方が下記式である式 I の化合物である。

## 【 0 0 5 9 】

## 【 化 1 4 】



40

## 【 0 0 6 0 】

ただし、 $z$  は、0 または 1 であり； $R^6$  は、 $R^7$  とは独立して存在する際には、水素、1 ~ 4 炭素原子のアルキル、1 ~ 4 炭素原子のハロアルキル、3 ~ 18 炭素原子のシクロアルキル；フェニル、ベンジル、2 ~ 5 炭素原子のアルカノイル、2 ~ 5 炭素原子のハロアルカノイル、2 ~ 5 炭素原子のアミノアルカノイル、2 ~ 5 炭素原子の N - アルキルアミノアルカノイル、ベンゾイル、2 ~ 5 炭素原子のアルコキシカルボニル、N - モルホリノカルボニル、カルバモイル、及び置換基が 1 ~ 4 炭素原子のアルキル、1 ~ 4 炭素原子のハ

50

ロアルキル、3～18炭素原子のシクロアルキルであるN-置換カルバモイル；2～5炭素原子のアミノアルカノイル、2～5炭素原子のN-アルキルアミノアルカノイル、フェニル、ベンジル、若しくはメチルスルホニルであり；およびR<sup>7</sup>は、水素または1～4炭素原子のアルキルであり、または一緒に結合するR<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、-CH=CH-CH=CH-、-CH=CH-N=CH-、またはアミノ、各アルキル基が1～4炭素原子を有するアルキルアミノ若しくはジアルキルアミノで置換される1または2炭素原子のアルキリデンである。

【0061】

この第3の好ましいサブグループでは、第1のさらなる好ましいサブグループとしては、R<sup>6</sup>が水素、1～4炭素原子のアルキル、1～4炭素原子のハロアルキル、3～18炭素原子のシクロアルキル；フェニルまたはベンジルである化合物がある。第2のさらなる好ましいサブグループとしては、R<sup>6</sup>が2～5炭素原子のアルカノイル、2～5炭素原子のハロアルカノイル、2～5炭素原子のアミノアルカノイル、ベンゾイル、2～5炭素原子のアルコキシカルボニル、N-モルホリノカルボニル、カルバモイル、及び置換基がメチル、エチル、またはトリフルオロメチルであるN-置換カルバモイルであり；ならびにR<sup>7</sup>が水素である化合物がある。

10

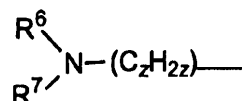
【0062】

第4の好ましいサブグループは、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>の一方が下記式であり、

【0063】

【化15】

20

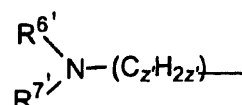


【0064】

R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>の他方が下記式である、式Iの化合物である。

【0065】

【化16】



30

【0066】

ただし、z及びz'は、独立して、0または1であり；R<sup>6</sup>は上記と同様の意味を有し、R<sup>6'</sup>は、R<sup>6</sup>と同様の意味を有するが、R<sup>6</sup>とは独立して選択され；R<sup>7</sup>は上記と同様の意味を有し、ならびにR<sup>7'</sup>は、R<sup>7</sup>と同様の意味を有するが、R<sup>7</sup>とは独立して選択される。

【0067】

この第4の好ましいサブグループでは、第1のさらなる好ましいサブグループとしては、R<sup>6</sup>及びR<sup>6'</sup>のそれぞれが、相互に独立して、水素、1～4炭素原子のアルキル、1～4炭素原子のハロアルキル、3～18炭素原子のシクロアルキル；フェニル、またはベンジルである化合物がある。第2のさらなる好ましいサブグループとしては、R<sup>6</sup>及びR<sup>6'</sup>のそれぞれが、相互に独立して、2～5炭素原子のアルカノイル、2～5炭素原子のハロアルカノイル、2～5炭素原子のアミノアルカノイル、ベンゾイル、2～5炭素原子のアルコキシカルボニル、N-モルホリノカルボニル、カルバモイル、及び置換基がメチル、エチル、またはトリフルオロメチルであるN-置換カルバモイルであり；ならびにR<sup>7</sup>及びR<sup>7'</sup>のそれぞれが水素である化合物がある。

40

【0068】

第3のさらなる好ましいサブグループとしては、R<sup>6</sup>及びR<sup>6'</sup>の一方が2～5炭素原子のアルカノイル、2～5炭素原子のハロアルカノイル、2～5炭素原子のアミノアルカノイ

50

ル、ベンゾイル、2～5炭素原子のアルコキシカルボニル、N-モルホリノカルボニル、カルバモイル、及び置換基がメチル、エチル、またはトリフルオロメチルであるN-置換カルバモイルであり；ならびにR<sup>6</sup>及びR<sup>6'</sup>の他方が水素、1～4炭素原子のアルキル、1～4炭素原子のハロアルキル、3～18炭素原子のシクロアルキル；フェニル、またはベンジルであり；ならびにR<sup>7</sup>及びR<sup>7'</sup>のそれぞれが水素である化合物がある。

#### 【0069】

上記すべてについてさらなる好ましいサブグループとしては、X及びX'の一方が=C=Oであり、かつX及びX'の他方が=C=O、=CH<sub>2</sub>、または=SO<sub>2</sub>である化合物、ならびにR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>のそれぞれが、相互に独立して、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、シクロペントキシ、シクロヘキソキシ、シクロヘプトキシ、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、またはシクロプロピルメトキシである化合物がある。

#### 【0070】

本化合物は、キラルの中心を有していてもよく、ゆえに光学異性体として存在してもよい。キラル的に純粋な(R)-及び(S)-異性体双方、さらにはこれらの異性体の混合物(以下に制限されないが、ラセミ混合物を含む)、さらには2つのキラル中心が存在するジアステレオマーは、本発明の概念に含まれる。混合物はそのまま使用されてまたはキラル吸収剤(chiral absorbent)を用いたクロマトグラフィー等により機械的に個々の異性体に分離されてもよい。または、個々の異性体を、キラル形態(chiral form)で調製してもよく、または樟脳-10-スルホン酸(10-camphorsulfonic acid)、樟脳酸、 $\alpha$ -ブromo樟脳酸( $\alpha$ -bromocamphoric acid)、メトキシ酢酸、酒石酸、ジアセチル酒石酸(diacetyltartaric acid)、リンゴ酸、ピロリドン-5-カルボン酸等の個々の鏡像異性体などの、キラル酸(chiral acid)との塩を形成し、さらに、分解した塩基の一方または両方を遊離し、必要であれば上記工程を繰り返すことによって混合物から化学的に分離し、実質的に他方を含まない、すなわち、95%超の光学純度(optical purity)を有する形態で、一方または両方を得てもよい。

#### 【0071】

これらの化合物によるPDE III、PDE IV、TNF 及びNF- $\kappa$ Bの阻害は、当該分野において既知の方法、例えば、エンザイムイムノアッセイ、ラジオイムノアッセイ、免疫電気泳動、アフィニティーラベル等を用いて簡便にアッセイでき、下記に具体的に示す。

#### 【0072】

正常なドナーからのPBMCは、フィコール-ハイパック密度遠心によって得られる。細胞は、10% AB + 血清、2 mM L-グルタミン、100 U/mL ペニシリン、及び100 mg/mL ストレプトマイシンが補足されるRPMI中で培養される。

#### 【0073】

試験化合物をジメチルスルホキシド(シグマケミカル(Sigma Chemical)製)中に溶解し、さらなる希釈を補足されたRPMIで行なう。PBMC懸濁液における試験化合物の存在または不存在下での最終的なジメチルスルホキシド濃度は0.25 wt%である。試験化合物は、50 mg/mLから出発して半-対数希釈(half-log dilution)で検定する。試験化合物を、LPSを添加する1時間前に96穴プレート中でPBMC(10<sup>6</sup>細胞/mL)に添加する。

#### 【0074】

試験化合物の存在または不存在下でのPBMC(10<sup>6</sup>細胞/mL)を、サルモネラ ミネソタ アール595(Salmonella minnesota R595)(リスト バイオロジカル ラブス(List Biological Labs)、キャンベル、シーエー(Campbell, CA)製)由来のLPS 1 mg/mLで処理することによって刺激する。次に、細胞を37℃で18～20時間インキュベートする。上清を集めて、即座にTNF レベルについて検定するあるいは検定するまで-70℃で(4日間以内)凍結し続ける。

#### 【0075】

10

20

30

40

50

上清におけるTNFの濃度を、製造社の指示に従ってヒトTNF ELISAキット（エンドゲン(ENDOGEN)、ボストン、エムエー(Boston, MA)製）によって測定する。

【0076】

ホスホジエステラーゼは、公知のモデルで測定できる。例えば、Hill and Mitchellの方法を用いて、ヒト前単球細胞系のU937細胞を、 $1 \times 10^6$ 細胞/mLまで成長させ、遠心によって集める。 $1 \times 10^9$ 細胞の細胞ペレットをリン酸緩衝生理食塩水中で洗浄した後、後の生成を目的として $-70^\circ\text{C}$ で凍結するまたは冷均質化緩衝液（ $20\text{ mM Tris-HCl}$ 、 $\text{pH } 7.1$ 、 $3\text{ mM } 2\text{-メルカプトエタノール}$ 、 $1\text{ mM 塩化マグネシウム}$ 、 $0.1\text{ mM エチレングリコールビス(4-アミノエチルエーテル)-N,N,N',N'-4酢酸(EGTA)}$ 、 $1\text{ }\mu\text{M フェニルメチルスルホニルフルオリド(PMSF)}$ 、及び $1\text{ }\mu\text{g/mL}$ ロイペプチン）中で即座に溶解する。細胞を、ダウンスホモゲナイザー(Dounce homogenizer)で20ストロークで均質化し、細胞質ゾル画分を含む上清を遠心によって得る。次に、この上清を均質化緩衝液で平衡化したセファクリルS-200カラムにのせる。ホスホジエステラーゼを約 $0.5\text{ mL/分}$ の速度で均質化緩衝液中に溶出させ、画分についてホスホジエステラーゼ活性+/-ロリプラム(rolipram)をアッセイする。ホスホジエステラーゼ活性を有する（ロリプラム(rolipram)感受性）画分を貯め、後で使用するために分取する。

10

【0077】

ホスホジエステラーゼアッセイは、様々な濃度の試験化合物、 $50\text{ mM Tris-HCl}$ 、 $\text{pH } 7.5$ 、 $5\text{ mM 塩化マグネシウム}$ 、及びその1%は $^3\text{H}$  cAMPである $1\text{ }\mu\text{M cAMP}$ を含む全容 $100\text{ }\mu\text{l}$ 中に行なわれる。反応を $30^\circ\text{C}$ で30分間インキュベートし、2分間煮沸によって止める。反応が直線の範囲内であり、全基質の15%未満を消費するように、これらの実験で使用されるホスホジエステラーゼIVを含む抽出物の量を予め測定する。反応終了後、サンプルを $4^\circ\text{C}$ に冷却した後、 $30^\circ\text{C}$ で15分間、 $10\text{ }\mu\text{l } 10\text{ mg/mL}$ ヘビ毒で処理する。次に、 $200\text{ }\mu\text{l}$ の第4級アンモニウムイオン交換樹脂(AG1-X8、BioRad)を15分間添加することによって、基質を除去する。さらに、サンプルを $3000\text{ rpm}$ で5分間遠心して、 $50\text{ }\mu\text{l}$ の水相を計測のために採取する。各データポイントを2連で行い、活性をコントロールに対する%として表わす。さらに、化合物の $\text{IC}_{50}$ を3回の独立した実験の最小値の用量反応曲線から測定する。

20

【0078】

本化合物は、適任の専門家の監督下で、TNF、NF- $\kappa$ B、及びホスホジエステラーゼの望ましくない効果を阻害するのに使用されうる。本化合物は、処置を必要とする哺乳動物に、単独であるいは抗生物質、ステロイド等の他の治療剤と組み合わせて、経口で、直腸内に(rectally)、または非経口的に投与できる。経口投与形態としては、錠剤、カプセル、糖剤、及び同様の形状の圧縮された薬剤形態(compressed pharmaceutical form)などが挙げられる。 $20 \sim 100\text{ mg/mL}$ を含む等張生理食塩水(isotonic saline solution)を、筋肉内、鞘内、静脈内及び動脈内投与経路などの腸管外投与を目的として使用してもよい。直腸内投与は、カカオバター等の既知の担体から配合された坐薬を使用することによって行なうことができる。

30

【0079】

投与レジメは、特定の効能、患者の年齢、体重及び一般的な体の状態、ならびに所望の応答によって決定されなければならないが、通常、1日1回または複数回投与で必要とされる際に約 $1 \sim 1000\text{ mg/日}$ であろう。通常、初期の処置レジメは、本発明の化合物によって他のTNFが介する病気の状態に関するTNF活性を妨げるのに有効であるのが知られているのと同様であってよい。処置された患者は、定期的にT細胞の数及びT4/T8比および/または逆転写酵素若しくはウィルスタンパク質のレベル等のウイルス血症の測定を、および/または悪液質若しくは筋肉の退化等のサイトカインが介する病気に関連する問題の進行についてチェックされるであろう。一般的な処置レジメ後に効果が観察されない際には、サイトカイン活性の干渉剤の投与量を、例えば、週に50%、増加する。

40

50



## 【 0 0 8 0 】

本発明の化合物はまた、例えば、ヘルペスウイルスによって引き起こされる感染症等のウイルスによる感染症あるいはウイルス性結膜炎、乾癬、他の皮膚の疾患や病気など、過剰な T N F の産生が仲介するまたはにより悪化される局所的な病気の状態の処置または予防に局所的に使用されてもよい。

## 【 0 0 8 1 】

本化合物はさらに、T N F の産生を予防(prevention)または阻害(inhibition)する必要のあるヒト以外の哺乳動物の獣医学的な処置にも使用できる。動物の治療または予防のための処置に関する T N F が仲介する病気としては、上記したような病気の状態(state)があるが、特にウイルスによる感染症が挙げられる。例としては、ネコの免疫不全ウイルス(feline immunodeficiency virus)、ウマ伝染性貧血ウイルス(equine infectious anaemia virus)、ヤギ関節炎ウイルス(caprine arthritis virus)、ビスナウイルス(visna virus)、及びレトロウイルス(maedi virus)、さらには他のレンチウイルス(lentivirus)が挙げられる。

## 【 0 0 8 2 】

したがって、本発明は、有効量の式 I の化合物の実質的にキラル的に純粋な(R) - 若しくは(S) - 異性体またはこれらの異性体の混合物を哺乳動物に投与することによる、P D E I V の阻害方法、T N F の望ましくないレベルの減少または阻害方法、マトリックスメタロプロテイナーゼ(matrix metalloproteinase)の望ましくないレベルの減少または阻害方法、望ましくない脈管形成の処置方法、癌の処置方法、炎症性疾患の処置方法、自己免疫疾患の処置方法、関節炎の処置方法、リウマチ様関節炎の処置方法、炎症性腸疾患の処置方法、クローン病の処置方法、アフタ性潰瘍の処置方法、悪液質の処置方法、移植片対宿主疾患の処置方法、喘息の処置方法、成人呼吸窮迫症候群の処置方法、及び後天性免疫不全症候群の処置方法などの様々な処置方法を包含するものである。これらの方法は重複していてもよく、また、投与方法、投与量レベル、投与レジメ(dosage regimen) (1回または複数回投与など)、および同時に投与される治療剤の点で異なってもよい。

## 【 0 0 8 3 】

本発明はまた、(i) 1回または複数回の投与レジメで投与されると製薬上有効である、一定量の式 I の化合物の実質的にキラル的に純粋な(R) - 若しくは(S) - 異性体またはこれらの異性体の混合物と(ii) これの製薬上許容できる担体とを組み合わせる含む薬剤組成物をも包含するものである。

## 【 0 0 8 4 】

本薬剤組成物は、単位服用量(unit dosage)当たり 1 ~ 1 0 0 m g の薬剤を含む錠剤、カプセル、糖剤、及び同様の形状の圧縮された薬剤形態(compressed pharmaceutical form)などの経口投与形態によって代表される。2 0 ~ 1 0 0 m g / m L を含む混合液を、筋肉内、鞘内、静脈内及び動脈内投与経路などの腸管外投与を目的として配合してもよい。直腸内投与は、カカオバター等の既知の担体から配合された坐薬を使用することによって行なうことができる。

## 【 0 0 8 5 】

薬剤組成物は、本発明の一以上の化合物、ならびに少なくとも一の製薬上許容できる担体、希釈剤または賦形剤とを組み合わせる。このような組成物を調製するにあたっては、活性成分は、一般的には、賦形剤と混合する若しくは賦形剤で希釈するまたはカプセル若しくは小さい袋(sachet)の形態を有しうるこのような担体内に封入される。賦形剤が希釈剤として機能する場合には、賦形剤は活性成分のベヒクル(vehicle)、担体、または媒質として作用する固体、半固体、または液状材料であってもよい。したがって、本組成物は、錠剤、ピル、粉末、エリキシル、懸濁液、乳濁液、溶液、シロップ、軟質及び硬質ゼラチンカプセル、坐剤、滅菌注射溶液ならびに滅菌包装粉末(packaged powder)の形態であってもよい。適当な賦形剤の例としては、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアゴム、ケイ酸カルシウム、微結晶性セ

ルロース、ポリビニルピロリドンポリビニルピロリドン、セルロース、水、シロップ、及びメチルセルロースなどが挙げられ、上記配合物はタルク、ステアリン酸マグネシウム及び鉱油等の潤滑剤、湿潤剤、乳化及び懸濁剤、ヒドロキシ安息香酸メチル及びプロピル(methyl- and propylhydroxybenzoate)等の防腐剤、甘味剤または着香料をさらに含んでもよい。

#### 【 0 0 8 6 】

本組成物は、好ましくは単位剤形(unit dosage form)、即ち、ユニタリー投与量(unitary dosage)として適する物理的に離散した単位で、あるいはそれぞれのユニット(unit)が適当な薬剤賦形剤(pharmaceutical excipient)と連携して目的とする治療効果を奏するように算出された所定量の活性材料を含む、ヒト患者及び他の哺乳動物に1回若しくは複数の薬剤投与計画で投与されるユニタリー投与量(unitary dosage)の所定の画分で配合される。本組成物は、当該分野において既知の方法を用いることによって患者に投与後に活性成分が即座に、一様にまたは遅延して放出されるように配合されてもよい。

10

#### 【 0 0 8 7 】

以下の実施例によって本発明をさらに詳しく説明するが、これらの実施例は本発明の概念を制限するものではなく、本発明の概念は添付の特許請求の範囲によってのみ定義されると考えるべきである。

#### 【 0 0 8 8 】

##### 実施例 1

2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - メチルスルホニルエチル ] - 4 , 5 - ジニトロイソインドリン - 1 , 3 - ジオン  
トルエン ( 7 0 m L ) における 3 , 4 - ジニトロフタル酸 ( 4 . 6 3 g 、 1 8 . 1 m m o l ) 及び 2 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 1 - ( メチルスルホニル ) エチ - 2 - イルアミン [ 2 - ( 3 - ethoxy - 4 - methoxyphenyl ) - 1 - ( methylsulfonyl ) eth - 2 - ylamine ] ( 4 . 9 4 g 、 1 8 . 1 g ) の混合物を、 1 5 時間、加熱還流した。水をディーン - スタークトラップ (Dean-Stark trap) によって除去した。反応混合物に、酢酸エチル ( 1 5 0 m L ) を添加した。有機層を水、炭酸水素ナトリウム ( 飽和 (sat.) ) 、ブライン ( 各 1 0 0 m L ) で抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を真空中で除去して固体を得た。この固体をエタノール ( 3 0 0 m L ) から再結晶化して、オレンジ色の固体として 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - メチルスルホニルエチル ] - 4 , 5 - ジニトロイソインドリン - 1 , 3 - ジオンを得た ( 4 . 3 5 g 、 4 9 % 収率 ) : 融点 1 2 2 . 0 ~ 1 2 4 . 0 ;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.47 (t, J = 6.9 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.93 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.65 (dd, J = 3.9, 14.3 Hz, 1H, CHH), 3.86 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.10 (q, J = 6.9 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.56 (dd, J = 11.4, 14.1 Hz, 1H, CHH), 5.90 (dd, J = 3.9, 11.1 Hz, 1H, NCH), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Ar), 7.07-7.11 (m, 2H, Ar), 8.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H, Ar), 8.60 (d, J = 7.9 Hz, 1H, Ar);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 14.66, 41.66, 49.57, 53.38, 55.98, 64.61, 111.61, 112.42, 120.64, 123.93, 126.18, 127.85, 131.93, 136.74, 138.10, 142.45, 148.77, 150.17, 161.57, 163.47;  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S} + 0.1$  酢酸エチルに関して算出された分析値: C, 48.78; H, 3.97; N, 8.37。実測値: C, 48.50; H, 3.77; N, 8.07。(  $^1\text{H NMR}$  はサンプルが ~ 1 0 % 当量の酢酸エチルを含むことを示した )。

20

30

40

#### 【 0 0 8 9 】

##### 実施例 2

2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - メチルスルホニルエチル ] - 4 , 5 - ジアミノイソインドリン - 1 , 3 - ジオン  
酢酸エチル ( 2 0 0 m L ) における 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - メチルスルホニルエチル ] - 4 , 5 - ジニトロイソインドリン - 1 , 3 - ジオン ( 4 . 3 5 g 、 8 . 8 1 m m o l ) 及び Pd / C ( 8 0 0 m g ) の混合物を、 1 6 時間、パールボトル (Parr bottle) 中で水素 ( 5 0 ~ 6 0 p s i ) 下で振盪した。懸濁液をセライト濾過材料のパッドで濾過した。セライト濾過材料をアセトン ( 2 0 0 m L ) で洗浄した

50

。溶剤を真空中で除去して、固体を得た。この固体を酢酸エチル（10 mL）中で2時間攪拌した。懸濁液を濾過して、黄色の固体として2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-メチルスルホニルエチル]-4,5-ジアミノイソインドリン-1,3-ジオンを得た（2.79 g、73%収率）：融点、205~207；<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.32 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.99 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.73 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.95-4.07 (m, 3H, CHH), 4.37 (dd, J = 10.4, 14.0 Hz, 1H, CHH), 5.67 (dd, J = 3.9, 10.2 Hz, 1H, NCH), 5.90-6.00 (m, 4H, 2NH<sub>2</sub>), 6.64 (d, J = 7.7 Hz, 1H, Ar), 6.88-6.92 (m, 3H, Ar), 7.06 (s, 1H, Ar); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) 14.64, 40.94, 46.65, 53.53, 55.46, 63.79, 109.36, 111.74, 112.29, 114.42, 117.04, 119.55, 130.68, 133.98, 134.06, 142.38, 147.74, 148.63, 167.16, 169.38; C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S に関して算出された分析値：C, 55.42; H, 5.35; N, 9.69。実測値：C, 55.71; H, 5.30; N, 9.29。MS: 434 (M<sup>+</sup> + 1), 456 (M<sup>+</sup> + 23 Na)。

#### 【0090】

##### 実施例3

7-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-メチルスルホニルエチル]-3-ピロリノ[3,4-e]ベンズイミダゾール-6,8-ジオン  
酢酸（5 mL）における2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-メチルスルホニルエチル]-4,5-ジアミノイソインドリン-1,3-ジオン（310 mg、0.72 mmol）の溶液に、ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（3 mL）を添加した。この溶液を17時間、加熱還流した。溶剤を真空中で除去して、油を得た。この油を炭酸水素ナトリウム（50 mL、飽和(sat.))及び酢酸エチル（100 mL）中で攪拌した。有機層を分離し、ブライン（50 mL）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を真空中で再除去して油を得た。この油をクロマトグラフィー（シリカゲル、7:13:0.5 塩化メチレン：酢酸エチル：MeOH）によって分離して、白色固体として7-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-メチルスルホニルエチル]-3-ピロリノ[3,4-e]ベンズイミダゾール-6,8-ジオンを得た（220 mg、69%収率）：融点、143~145；<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.32 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.73 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.02 (q, J = 6.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.15 (dd, J = 4.3, 14.3 Hz, 1H, CHH), 4.40 (dd, J = 10.5, 14.3 Hz, 1H, CHH), 5.81 (dd, J = 4.3, 10.4 Hz, 1H, NCH), 6.92-7.01 (m, 2H, Ar), 7.12 (s, 1H, Ar), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 1H, Ar), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Ar), 8.62 (s, 1H, CH), 13.49 (s, 1H, NH); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 14.64, 41.02, 47.17, 53.24, 55.46, 63.81, 111.78, 112.33, 116.34, 119.67, 125.84, 129.98, 147.64, 147.85, 148.79, 166.63, 168.23; C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S に関して算出された分析値：C, 54.23; H, 5.07; N, 9.03。実測値：C, 54.13; H, 4.65; N, 8.76。MS: 444 (M<sup>+</sup> + 1), 466 (M<sup>+</sup> + 23 Na)。

#### 【0091】

##### 実施例4

7-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-メチルスルホニルエチル]ヒドロ-3-ピロリノ[3,4-e]ベンズイミダゾール-2,6,8-トリオン  
塩化メチレン（1 mL）における2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-メチルスルホニルエチル]-4,5-ジアミノイソインドリン-1,3-ジオン（600 mg、1.38 mmol）の溶液に、室温でトリホスゲン（0.43 g、1.4 mmol）を添加し、30分間、保持した。この混合物に、炭酸水素ナトリウム（50 mL、飽和(sat.))及び酢酸エチル（80 mL）を添加した。有機層をブライン（50 mL）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を真空中で除去して固体を得た。次に、この固体をエタノールから再結晶化して、茶色の固体として7-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-メチルスルホニルエチル]ヒドロ-3-ピロリノ[3,4-e]ベンズイミダゾール-2,6,8-トリオンを得た（390 mg、62%収率）。融点、242~244；<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.32 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.01 (s,

3H, CH<sub>3</sub>), 3.73 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.01 (q, J = 6.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.11 (dd, J = 4.3, 14.3 Hz, 1H, CHH), 4.37 (dd, J = 10.7, 14.3 Hz, 1H, CHH), 5.76 (dd, J = 4.1, 10.3 Hz, 1H, NCH), 6.91-6.92 (m, 2H, Ar), 7.08 (s, 1H, Ar), 7.23 (d, J = 7.7 Hz, 1H, Ar), 7.45 (d, J = 7.8 Hz, 1H, Ar), 11.47 (s, 1H, NH), 11.87 (s, 1H, NH); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 14.64, 41.01, 47.07, 53.14, 55.46, 63.83, 110.41, 111.78, 112.00, 112.37, 116.72, 119.67, 122.79, 125.76, 129.96, 136.29, 147.81, 148.80, 155.86, 166.11, 167.59; C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S + 1.1 H<sub>2</sub>O に関して算出された分析値: C, 52.63; H, 4.88; N, 8.77; H<sub>2</sub>O, 4.13。実測値: C, 52.48; H, 4.73; N, 8.53; H<sub>2</sub>O, 4.07。

【0092】

10

#### 実施例 5

2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - メチルスルホニルエチル ] - 3 - ピロリノ [ 3 , 4 - h ] キノリン - 1 , 3 - ジオン

酢酸 ( 10 mL ) における 2 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 1 - ( メチルスルホニル ) エチ - 2 - イルアミン ( 0.69 g、2.5 mmol )、フラノ [ 3 , 4 - h ] キノリン - 1 , 3 - ジオン ( furano[3,4-h]quinoline-1,3-dione ) ( 0.50 g、2.5 mmol ) 及び酢酸ナトリウム ( 0.25 g、3.1 mmol ) の混合物を、18時間、加熱還流した。溶剤を真空中で除去して、油を得た。得られた油を、18時間、エーテル / ヘキサン / 水 ( 30 / 5 / 30 mL ) 中で攪拌した。懸濁液を濾過して、固体を得た。この固体を加熱メタノール中で攪拌した。この懸濁液を濾過して、オフホワイトの固体として 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - メチルスルホニルエチル ] - 3 - ピロリノ [ 3 , 4 - h ] キノリン - 1 , 3 - ジオンを得た ( 0.8 g、70% 収率 ) : 融点、223 ~ 225 ; <sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) ; 1.47 ( t, J = 6.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> ), 2.89 ( s, 3H, CH<sub>3</sub> ), 3.79-3.86 ( m, 1H, CHH ), 3.84 ( s, 3H, CH<sub>3</sub> ), 4.12 ( q, J = 6.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub> ), 4.63 ( dd, J = 10.4, 14.3 Hz, 1H, CHH ), 5.98 ( dd, J = 4.5, 10.3 Hz, 1H, NCH ), 6.82-6.85 ( m, 1H, Ar ), 7.19-7.22 ( m, 2H, Ar ), 7.57 ( dd, J = 4.2, 8.4 Hz, 1H, Ar ), 7.95 ( t, J = 8.2 Hz, 1H, Ar ), 8.17 ( d, J = 8.3 Hz, 1H, Ar ), 8.27 ( dd, J = 1.4, 8.4 Hz, 1H, Ar ), 9.24 ( dd, J = 1.7, 4.2 Hz, 1H, Ar ); <sup>13</sup>C NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) 14.61, 41.36, 48.90, 54.73, 55.88, 64.47, 11.41, 112.57, 119.55, 120.55, 123.20, 126.89, 129.48, 132.19, 134.43, 135.69, 136.68, 142.79, 148.55, 149.59, 154.30, 167.11, 167.62; C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S に関して算出された分析値: C, 60.78; H, 4.88; N, 6.16。実測値: C, 60.57; H, 4.79; N, 5.95。

20

30

【0093】

#### 実施例 6

2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - メチルスルホニルエチル ] - 3 - ピロリノ [ 3 , 4 - f ] キノオキリン - 1 , 3 - ジオン [ 2 - [ 1 - ( 3 - Ethoxy - 4 - methoxyphenyl ) - 2 - methylsulfonyl ethyl ] - 3 - pyrrolino[3,4-f]quinoxaline-1,3-dione ]

テトラヒドロフラン ( 2 mL ) における 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - メチルスルホニルエチル ] - 4 , 5 - ジアミノイソインドリン - 1 , 3 - ジオン ( 433 mg、1.0 mmol ) の溶液に、グリオキサール ( 0.15 mL、1.3 mmol ) を添加した。この溶液を、7時間、加熱還流した。この懸濁液に、エーテル ( 10 mL ) を添加した。懸濁液を濾過し、エーテルで洗浄して、オレンジ色の固体を得た。この固体をエタノール ( 20 mL ) 中で18時間攪拌した。懸濁液を濾過し、エタノールで洗浄することによって、オレンジ色の固体として 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - メチルスルホニルエチル ] - 3 - ピロリノ [ 3 , 4 - f ] キノオキリン - 1 , 3 - ジオンを得た ( 200 mg、44% 収率 ) : 融点、122.0 ~ 124.0 ; <sup>1</sup>H NMR ( DMSO-d<sub>6</sub> ) 1.32 ( t, J = 6.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> ), 3.03 ( s, 3H, CH<sub>3</sub> ), 3.73 ( s, 3H, CH<sub>3</sub> ), 4.03 ( q, J = 6.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub> ), 4.20 ( dd, J = 4.5, 14.4 Hz, 1H, CHH ), 4.39 ( dd, J = 10.5, 14.1 Hz, 1H, CHH ), 5.87 ( dd, J = 4.5, 10.2 Hz, 1H, NCH ),

40

50

6.92-6.96 (m, 1H, Ar), 7.03-7.07 (m, 1H, Ar), 7.15 (d, J = 1.7 Hz, 1H, Ar), 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H, Ar), 8.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H, Ar), 9.14 (d, J = 1.7 Hz, 1H, Ar), 9.22 (d, J = 1.7 Hz, 1H, Ar);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 14.63, 41.05, 47.49, 53.07, 55.47, 63.81, 111.73, 112.41, 119.80, 122.66, 126.93, 129.48, 134.08, 137.06, 137.25, 145.02, 147.87, 147.93, 148.87, 148.96, 165.37, 167.05;  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6\text{S} + 0.2\text{H}_2\text{O}$  に関して算出された分析値: C, 57.56; H, 4.70; N, 9.15;  $\text{H}_2\text{O}$ , 0.78。実測値: C, 57.34; H, 4.70; N, 9.15;  $\text{H}_2\text{O}$ , 0.41。

【0094】

#### 実施例 7

シクロプロピル - N - { 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - メチルスルホニルエチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } カルボキサミド 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - メチルスルホニルエチル ] - 4 - アミノイソインドリン - 1 , 3 - ジオン ( 570 mg、1.4 mmol ) 及びシクロプロパンカルボニルクロライド ( 2 mL ) の混合物を、15 分間、加熱還流した。この混合物に、メタノール ( 20 mL ) 及び水 ( 5 mL ) を室温で添加し、30 分間、保持した。溶剤を真空中で除去して、油を得た。この油をエーテル / ヘキサン ( それぞれ 15 mL ) 中で 1 時間攪拌して、懸濁液を得た。この懸濁液を濾過し、エーテルで洗浄して、黄色の固体を得た。次に、この固体をエタノール ( 10 mL ) 中で一晩攪拌した。懸濁液を濾過し、エタノールで洗浄することにより、黄色の固体をしてシクロプロピル - N - { 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - メチルスルホニルエチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } カルボキサミドを得た ( 380 mg、57.4 % 収率 ) ; 融点、153 ~ 155 ;  $^1\text{H}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) 0.92-0.99 (m, 2H, 2CHH), 1.11-1.17 (m, 2H, 2CHH), 1.48 (t, J = 6.9 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.61-1.71 (m, 1H, CH), 2.88 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.75 (dd, J = 4.4, 14.3 Hz, 1H, CHH), 3.86 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.57 (dd, J = 10.4, 14.3 Hz, 1H, CHH), 5.89 (dd, J = 4.4, 10.3 Hz, 1H, NCH), 6.84-6.88 (m, 1H, Ar), 7.11-7.15 (m, 2H, Ar), 7.48 (d, J = 7.2 Hz, 1H, Ar), 7.65 (t, J = 7.4 Hz, 1H, Ar), 8.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H, Ar), 9.69 (s, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) 8.71, 14.62, 16.16, 41.58, 48.59, 54.60, 55.89, 64.50, 111.49, 112.44, 114.83, 117.91, 120.26, 124.99, 129.27, 130.99, 136.02, 137.77, 148.63, 149.76, 167.49, 169.52, 172.79;  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$  に関して算出された分析値: C, 59.25; H, 5.39; N, 5.76。実測値: C, 59.06; H, 5.30; N, 5.69。

【0095】

#### 実施例 8

2 - クロロ - N - { 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - メチルスルホニルエチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } アセトアミド 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - メチルスルホニルエチル ] - 4 - アミノイソインドリン - 1 , 3 - ジオン ( 2.0 g、4.8 mmol ) 及びモノクロロ酢酸クロライド ( 2 mL、25 mmol ) の混合物を、30 分間、加熱還流した。溶剤を真空中で除去して、固体を得た。この固体をエーテル ( 40 mL ) 中で 1 時間攪拌して、懸濁液を得た。この懸濁液を濾過して、エーテルで洗浄することによって、白色固体として 2 - クロロ - N - { 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - メチルスルホニルエチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } アセトアミドを得た ( 2.28 g、96 % 収率 ) ; 融点、166 ~ 168 ;  $^1\text{H}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) 1.48 (t, J = 6.9 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.88 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.75 (dd, J = 4.4, 14.3 Hz, 1H, CHH), 3.86 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.13 (q, J = 7.0 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.24 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.57 (dd, J = 10.5, 14.3 Hz, 1H, CHH), 5.89 (dd, J = 4.5, 10.3 Hz, 1H, NCH), 6.84-6.88 (m, 1H, Ar), 7.11-7.15 (m, 2H, Ar), 7.57 (d, J = 7.2 Hz, 1H, Ar), 7.70 (t, J = 7.6 Hz, 1H, Ar), 8.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Ar), 10.53 (s, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$  )

14.60, 41.52, 42.67, 48.72, 54.51, 55.88, 64.48, 111.46, 112.44, 116.37, 119.06, 120.38, 124.74, 129.17, 131.22, 136.04, 136.29, 148.58, 149.75, 165.21, 167.25, 169.01;  $C_{22}H_{23}N_2O_7S + 0.1H_2O$  に関して算出された分析値: C, 53.19; H, 4.71; N, 5.50;  $H_2O$ , 0.36。実測値: C, 52.89; H, 4.52; N, 5.50;  $H_2O$ , 0.17。

# 【0096】

## 実施例 9

2 - アミノ - N - { 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - メチルスルホニルエチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } アセトアミド

アセトン ( 10 mL ) における 2 - クロロ - N - { 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - メチル - スルホニルエチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } アセトアミド ( 0.30 g、0.61 mmol ) 及びアジ化ナトリウム ( 90 mg、1.38 mmol ) の混合物を、8時間、加熱還流した。この溶液に、トリフェニルホスフィン ( 0.30 g、1.1 mmol ) 及び水 ( 0.4 mL ) を添加した。この溶液をさらに5時間、加熱還流した。溶剤を真空中で除去して、油を得た。この油をエーテル ( 10 mL ) 及び水 ( 10 mL ) 中で一晩攪拌して、懸濁液を得た。この懸濁液を濾過し、エーテル及び水で洗浄することによって、黄色固体として 2 - アミノ - N - { 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - メチルスルホニルエチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } アセトアミド を得た ( 250 mg、86% 収率 ) ; 融点、111 ~ 112 ;  $^1H$  NMR (  $CDCl_3$  ) 1.48 ( t, J = 6.9 Hz, 3H,  $CH_3$  ), 1.74 ( brs, 2H,  $NH_2$  ), 2.86 ( s, 3H,  $CH_3$  ), 3.57 ( s, 2H,  $CH_2$  ), 3.77 ( dd, J = 4.6, 14.5 Hz, 1H, CHH ), 3.86 ( s, 3H,  $CH_3$  ), 4.11 ( q, J = 7.0 Hz, 2H,  $CH_2$  ), 4.56 ( dd, J = 10.2, 14.2 Hz, 1H, CHH ), 5.89 ( dd, J = 4.6, 10.2 Hz, 1H, NCH ), 6.82-6.85 ( m, 1H, Ar ), 7.12-7.15 ( m, 2H, Ar ), 7.52 ( d, J = 7.2 Hz, 1H, Ar ), 7.67 ( t, J = 7.5 Hz, 1H, Ar ), 8.86 ( d, J = 8.3 Hz, 1H, Ar ), 11.21 ( s, 1H, NH );  $^{13}C$  NMR (  $CDCl_3$  ) 14.68, 41.51, 48.65, 54.69, 55.88, 64.49, 111.45, 112.50, 115.81, 118.24, 120.37, 124.94, 129.38, 131.29, 135.90, 136.88, 148.55, 149.68, 167.64, 168.83, 172.41;  $C_{22}H_{25}N_3O_7S$  に関して算出された分析値: C, 55.57; H, 5.30; N, 8.84。実測値: C, 55.46; H, 5.33; N, 8.35。

# 【0097】

## 実施例 10

2 - N , N - ジメチルアミノ - N - { 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - メチルスルホニルエチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } アセトアミド HCl

エタノール ( 90 mL ) における 2 - アジド - N - { 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - メチル - スルホニルエチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } アセトアミド ( 0.80 g、1.59 mmol )、Pd / C ( 0.2 g ) 及びホルムアルデヒド ( 10 mL、水において 37 wt% ) の混合物を、3日間、パールフラスコ中で水素 ( 50 ~ 60 psi ) 下で振盪した。懸濁液をセライトのパッドで濾過し、アセトン ( 50 mL ) で洗浄した。溶剤を真空中で除去して、油を得た。この油をメタノール ( 10 mL ) 中で攪拌した。懸濁液を濾過し、メタノールで洗浄して、白色固体を得た。酢酸エチル ( 20 mL ) におけるこの固体に、エーテルにおける塩化水素 ( 1.5 mL、1 N ) を添加して、懸濁液を得た。この懸濁液を濾過し、エーテルで洗浄することによって、黄色の固体として 2 - N , N - ジメチルアミノ - N - { 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - メチルスルホニルエチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } アセトアミド塩酸塩 ( 2-N,N-dimethylamino-N-[2-[1-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-methylsulfonyl]ethyl]-1,3-dioxoisindolin-4-yl]acetamide hydrogen chloride ) を得た ( 300 mg、35% 収率 ) ; 融点、105 ~ 107 ;  $^1H$  NMR (  $DM SO-d_6$  ) 1.33 ( t, J = 6.9 Hz, 3H,  $CH_3$  ), 2.87 ( s, 6H,  $2CH_3$  ), 3.03 ( s, 3H,  $CH_3$  ), 3.74 ( s, 3H,  $CH_3$  ), 4.02 ( q, J = 7.0 Hz, 2H,  $CH_2$  ), 4.16 ( dd, J = 4.2, 14.3 Hz, 1H

, CHH) 4.25 (brs, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.34 (dd, J = 10.8, 14.4 Hz, 1H, CHH), 5.79 (dd, J = 4.2, 10.4 Hz, 1H, NCH), 6.92-6.99 (m, 2H, Ar), 7.08 (s, 1H, Ar), 7.69 (d, J = 7.3 Hz, 1H, Ar), 7.88 (t, J = 7.7 Hz, 1H, Ar), 8.21-8.27 (m, 1H, Ar), 10.29 (s, 1H, HCl), 10.64 (s, 1H, NH); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 14.65, 41.04, 43.36, 47.23, 52.86, 55.51, 58.09, 63.86, 111.79, 112.39, 119.22, 119.68, 127.78, 127.99, 129.42, 131.76, 134.25, 134.34, 135.95, 147.87, 148.92, 164.60, 166.79; C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S + 1.1 HCl + 0.3 H<sub>2</sub>O に関して算出された分析値: C, 52.50; H, 5.64; N, 7.65; Cl, 7.10。実測値: C, 52.16; H, 5.75; N, 7.37; Cl, 7.20。

【0098】

10

#### 実施例 11

N - { 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - メチルスルホニルエチル ] - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド

2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - メチルスルホニルエチル ] - 4 - アミノイソインドリン - 1, 3 - ジオン ( 1.0 g、2.4 mmol ) 及びトリフルオロ酢酸無水物 ( 3 mL ) の混合物を、30 分間、加熱還流した。溶剤を真空中で除去して、油を得た。この油をエーテル ( 5 mL ) 及びヘキサン ( 40 mL ) 中で3日間攪拌した。懸濁液を濾過して、エーテルで洗浄することにより、黄色の固体を得た。次に、この固体をエタノール ( 10 mL ) から再結晶化することによって、黄色の固体として N - { 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - メチルスルホニルエチル ] - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミドを得た ( 280 mg、23% 収率 ) : 融点、130 ~ 132 ; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.48 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.92 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.70 (dd, J = 4.2, 14.3 Hz, 1H, CHH), 3.87 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.13 (q, J = 6.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.59 (dd, J = 10.9, 14.3 Hz, 1H, CHH), 5.90 (dd, J = 4.2, 10.9 Hz, 1H, NCH), 6.86 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Ar), 7.11-7.15 (m, 2H, Ar), 7.66 (d, J = 7.2 Hz, 1H, Ar), 7.77 (t, J = 7.5 Hz, 1H, Ar), 8.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H, Ar), 10.39 (s, 1H, NH); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) 14.59, 41.57, 48.68, 54.10, 55.89, 64.50, 111.48, 112.38, 115.16 (q, J<sub>CF</sub> = 286 Hz), 117.19, 120.28, 120.31, 125.01, 128.85, 131.26, 134.63, 136.35, 148.63, 149.85, 155.36 (q, J<sup>2</sup><sub>CF</sub> = 38 Hz), 166.78, 169.14; C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>F<sub>3</sub>S に関して算出された分析値: C, 51.36; H, 4.11; N, 5.44。実測値: C, 51.20; H, 4.07; N, 5.20。

20

30

【0099】

#### 実施例 12

N - { 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - メチルスルホニルエチル ] - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } メトキシカルボキサミド

2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - メチルスルホニルエチル ] - 4 - アミノイソインドリン - 1, 3 - ジオン ( 0.70 g、1.7 mmol ) 及びクロロ酢酸メチル ( 25 mL ) の混合物を、30 分間、加熱還流した。この混合物に、エタノール ( 5 mL ) を添加した。懸濁液を濾過し、エタノールで洗浄することによって、白色固体として N - { 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - メチルスルホニルエチル ] - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } メトキシカルボキサミドを得た ( 0.48 g、60% 収率 ) : 融点、178 ~ 180 ; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>); 1.48 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.86 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.76 (dd, J = 4.4, 14.4 Hz, 1H, CHH), 3.84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.12 (q, J = 6.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.55 (dd, J = 10.3, 14.4 Hz, 1H, CHH), 5.87 (dd, J = 4.5, 10.3 Hz, 1H, NCH), 6.83-6.87 (m, 1H, Ar), 7.09-7.13 (m, 2H, Ar), 7.45 (d, J = 7.0 Hz, 1H, Ar), 7.66 (t, J = 8.3 Hz, 1H, Ar), 8.50 (d, J = 8.5 Hz, 1H, Ar), 8.93 (brs, 1H, NH); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) 14.61, 41.52, 48.62, 52.70, 54.58, 55.88, 64.46, 111.40, 112.39, 114.78,

40

50

117.42, 120.29, 123.43, 129.27, 131.22, 135.97, 137.74, 148.59, 149.69, 153.42, 167.35, 169.23;  $C_{22}H_{24}N_2O_8S$  に関して算出された分析値: C, 55.45; H, 5.08; N, 5.88。実測値: C, 55.32; H, 5.00; N, 5.73。

【0100】

#### 実施例 13

4 - [1 - アザ - 2 - (ジメチルアミノ) ビニル] - 2 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - メチルスルホニルエチル] イソインドリン - 1, 3 - ジオン  
2 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - メチルスルホニルエチル] - 4 - アミノイソインドリン - 1, 3 - ジオン (1.5 g, 3.6 mmol) 及びジメチルホルムアミドジメチルアセタール (4 mL) の混合物を、30 分間、加熱還流した。溶媒を真空中で除去して、油を得た。この油をエーテル (20 mL) 中で攪拌した。懸濁液を濾過し、エーテルで洗浄することによって、黄色の固体として 4 - [1 - アザ - 2 - (ジメチルアミノ) ビニル] - 2 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - メチルスルホニルエチル] イソインドリン - 1, 3 - ジオンを得た (1.1 g, 65% 収率): 融点、161 ~ 163;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ) 1.46 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H,  $CH_3$ ), 2.79 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3.11-3.12 (2s, 6H, 2 $CH_3$ ), 3.82 (dd,  $J = 5.2, 14.5$  Hz, 1H, CHH), 3.85 (s, 3H,  $CH_3$ ), 4.10 (q,  $J = 6.9$  Hz, 2H,  $CH_2$ ), 4.49 (dd,  $J = 9.5, 14.6$  Hz, 1H, CHH), 5.86 (dd,  $J = 5.2, 9.4$  Hz, 1H, NCH), 6.80-6.83 (m, 1H, Ar), 7.11-7.19 (m, 3H, Ar), 7.39-7.52 (m, 2H, Ar), 7.72 (s, 1H, CH);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ ) 14.68, 34.49, 40.41, 41.49, 48.78, 55.45, 55.93, 64.47, 111.41, 111.65, 116.99, 118.98, 120.54, 129.99, 130.58, 133.16, 134.49, 148.48, 149.50, 152.06, 156.64, 168.06, 168.19;  $C_{23}H_{27}N_3O_6S$  に関して算出された分析値: C, 58.34; H, 5.75; N, 8.87。実測値: C, 58.17; H, 5.71; N, 8.69。

【0101】

#### 実施例 14

4 - [1 - アザ - 2 - (ジメチルアミノ) プロブ - 1 - エニル - 2 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - メチルスルホニルエチル] イソインドリン - 1, 3 - ジオン (4-[1-Aza-2-(dimethylamino)prop-1-enyl]-2-[1-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-methylsulfonyl ethyl] isoindoline-1,3-dione)  
2 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - メチルスルホニルエチル] - 4 - アミノイソインドリン - 1, 3 - ジオン (1.5 g, 3.6 mmol) 及びジメチルアセトアミドジメチルアセタール (4 mL) の混合物を、30 分間、加熱還流した。溶媒を真空中で除去して、油を得た。この油をエーテル / ヘキサン / 酢酸エチル (10 / 10 / 1 mL) 中で一晩攪拌した。懸濁液を濾過することによって、オレンジ色の固体を得た。この固体をクロマトグラフィー (シリカゲル、塩化メチレンにおける 1% メタノール) によって分離することによって、黄色の固体として 4 - [1 - アザ - 2 - (ジメチルアミノ) プロブ - 1 - エニル - 2 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - メチルスルホニルエチル] イソインドリン - 1, 3 - ジオンを得た (140 mg, 8% 収率): 融点、111 ~ 113;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ) 1.46 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H,  $CH_3$ ), 1.87 (s, 3H,  $CH_3$ ), 2.79 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3.12 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3.79 (dd,  $J = 4.9, 14.6$  Hz, 1H, CHH), 3.87 (s, 3H,  $CH_3$ ), 4.10 (q,  $J = 6.9$  Hz, 2H,  $CH_2$ ), 4.50 (dd,  $J = 9.8, 14.6$  Hz, 1H, CHH), 5.84 (dd,  $J = 4.9, 9.7$  Hz, 1H, NCH), 6.80-6.83 (m, 2H, Ar), 7.20 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, Ar), 7.10-7.12 (m, 2H, Ar), 7.36 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H, Ar), 7.49 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H, Ar);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ ) 14.61, 15.59, 38.06, 41.36, 48.51, 55.25, 55.86, 64.41, 111.36, 112.56, 116.20, 118.78, 120.36, 129.98, 131.24, 132.67, 134.36, 148.41, 149.42, 150.80, 158.65, 167.78, 168.27;  $C_{24}H_{29}N_3O_6S$  に関して算出された分析値: C, 59.12; H, 6.00; N, 8.62。実測値: C, 58.84; H, 6.01; N, 8.36。

【0102】

#### 実施例 15



2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - メチルスルホニルエチル ] - 4 - ( 5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン

テトラヒドロフラン ( 1 0 m L ) における 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - メチルスルホニルエチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - カルボン酸 ( 1 . 5 g 、 3 . 4 m m o l ) 及びカルボニルジイミダゾール ( 6 0 0 m g 、 3 . 7 m m o l ) の混合物を、室温で 2 時間攪拌した。この混合物に、酢酸ヒドラジド (acetic hydrazide) ( 4 1 1 m g 、 5 . 5 4 m m o l ) を添加して、1 6 時間、保持した。この混合物を、酢酸エチル ( 1 2 5 m L ) 及び水 ( 4 0 m L ) で抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム ( 5 0 m L 、 飽和 (sat.) ) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を真空中で除去して、黄色の固体を得た ( 0 . 8 g ) 。アセトニトリル ( 2 0 m L ) におけるこの固体及びホスホリルトリクロライド ( 2 m L ) を、1 5 時間、加熱還流した。この混合物に、p H が約 8 になるまで、水 ( 1 0 m L ) さらに炭酸水素ナトリウム ( 6 0 m L 、 飽和 (sat.) ) を添加した。水層を酢酸エチル ( 1 5 0 m L ) で抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム ( 5 0 m L 、 飽和 (sat.) ) 、ブライン ( 5 0 m L ) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を真空中で除去して、黄色の固体を得た。この固体をクロマトグラフィー ( シリカゲル、5 0 : 5 0 酢酸エチル / 塩化メチレン ) によって分離することによって、黄色の固体として 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - メチルスルホニルエチル ] - 4 - ( 5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオンを得た ( 4 5 0 m g 、 2 8 % 収率 ) : 融点、9 9 ~ 1 0 1 ;  $^1\text{H}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) 1.48 ( t , J = 6.9 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$  ), 2.71 ( s , 3H,  $\text{CH}_3$  ), 2.88 ( s , 3H,  $\text{CH}_3$  ), 3.78 ( dd , J = 4.6, 14.5 Hz, 1H, CHH ), 3.86 ( s , 3H,  $\text{CH}_3$  ), 4.11 ( q , J = 6.9 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$  ), 4.57 ( dd , J = 10.3, 14.3 Hz, 1H, CHH ), 5.94 ( dd , J = 4.6, 10.2 Hz, 1H, NCH ), 6.83-6.86 ( m , 1H, Ar ), 7.12-7.16 ( m , 2H, Ar ), 7.86 ( t , J = 7.8 Hz, 1H, Ar ), 8.04 ( dd , J = 0.8, 7.2 Hz, 1H, Ar ), 8.28 ( dd , J = 1.0, 7.9 Hz, 1H, Ar );  $^{13}\text{C}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) 11.14, 14.60, 41.49, 48.95, 54.51, 55.8, 64.48, 111.43, 112.49, 120.49, 121.49, 125.95, 128.43, 129.09, 133.11, 134.36, 135.26, 148.58, 149.74, 161.94, 164.99, 165.07, 166.69;  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_7\text{S} + 0.6$  酢酸エチルに関して算出された分析値: C , 5 6 . 6 7 ; H , 5 . 2 0 ; N , 7 . 8 0 。実測値: C , 5 6 . 2 9 ; H , 4 . 8 2 ; N , 7 . 9 7 。

【 0 1 0 3 】

実施例 1 6

2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - メチルスルホニルエチル ] - 4 - ピロリルイソインドリン - 1 , 3 - ジオン

酢酸 ( 1 m L ) における 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - メチルスルホニルエチル ] - 4 - アミノイソインドリン - 1 , 3 - ジオン ( 1 . 0 g 、 2 . 4 m m o l ) 及び 2 , 5 - ジメトキシテトラヒドロフラン ( 0 . 3 3 m L 、 2 . 5 m m o l ) の混合物を、2 時間、加熱還流した。溶媒を真空中で除去して、黄色の固体を得た。この固体をエタノール ( 2 5 m L ) 中で 1 時間攪拌した。懸濁液を濾過し、エタノールで洗浄することによって、茶色の固体として 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - メチルスルホニルエチル ] - 4 - ピロリルイソインドリン - 1 , 3 - ジオンを得た ( 1 . 1 2 g 、 1 0 0 % 収率 ) : 融点、9 5 ~ 9 7 ;  $^1\text{H}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) 1.47 ( t , J = 6.9 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$  ), 2.87 ( s , 3H,  $\text{CH}_3$  ), 3.73 ( dd , J = 4.5, 14.4 Hz, 1H, CHH ), 3.86 ( s , 3H,  $\text{CH}_3$  ), 4.11 ( q , J = 6.9 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$  ), 4.60 ( dd , J = 10.6, 14.4 Hz, 1H, CHH ), 5.91 ( dd , J = 4.4, 10.4 Hz, 1H, NCH ), 6.39-6.41 ( m , 2H, Ar ), 6.84 ( d , J = 8.0 Hz, 1H, Ar ), 7.12-7.17 ( m , 4H, Ar ), 7.60-7.65 ( m , 1H, Ar ), 7.74-7.78 ( m , 2H, Ar );  $^{13}\text{C}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) 14.60, 41.44, 48.77, 54.32, 55.88, 64.48, 110.74, 111.41, 112.57, 120.52, 120.99, 122.00, 129.25, 130.09, 133.74, 135.36, 138.62, 148.52, 149.67, 165.77, 166.82;  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$  に関して算出された分析値: C , 6 1 . 5 3 ; H , 5 . 1 6 ; N , 5 . 9 8 。実測値: C , 6 1 . 3 4 ; H , 5 . 1 7 ; N ,

5 . 8 3 .

【 0 1 0 4 】

#### 実施例 1 7

4 - ( アミノメチル ) - 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - メチルスルホニルエチル ] - 7 - イソインドリン - 1 , 3 - ジオン塩酸塩 ( 4 - (Aminomethyl) - 2 - [1 - (3-ethoxy-4-methoxyphenyl) - 2-methylsulfonylethyl] - isoindoline-1,3-dione hydr

ochloride)  
4 N 塩酸 ( 1 m L ) 及びメタノール ( 4 0 m L ) における 4 - シアノ - 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - メチルスルホニルエチル ] イソインドリン - 1 , 3 - ジオン ( 0 . 5 g 、 1 . 1 7 m m o l ) 及び 1 0 % P d / C ( 0 . 1 5 g ) の混合物を、一晚、5 0 p s i の水素下でパールシェーカー (Parr Shaker) 装置で水素添加した。得られたスラリーに、水 ( 2 m L ) を加えて、生成物を溶かした。次に、反応混合物をセライトで濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチル ( 1 0 m L ) 中でスラリー化して、0 . 5 2 g の未精製物 (crude product) を得た。この生成物を加熱エタノール ( 1 5 m L ) 中で再スラリー化することによって、4 - ( アミノメチル ) - 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - メチルスルホニルエチル ] - 7 - イソインドリン - 1 , 3 - ジオン塩酸塩を得た ( 0 . 4 4 g 、 8 0 % 収率 ) : 融点、2 3 7 ~ 2 3 9 ;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 8.79 (s, 3H, Ar), 8.04-7.89 (m, 3H, Ar), 7.11-6.91 (m, 3H, Ar), 5.83-5.77 (dd, J = 4.2, 10.1 Hz, 1H, NCH), 4.49-4.47 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.4 1-4.31 (m, 1H, CHH), 4.21-4.13 (m, 1H, CHH), 4.04 (q, J = 6.8 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.73 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.64 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.32 (t, J = 6.8 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 167.48, 166.93, 148.95, 147.87, 135.39, 134.71, 132.82, 131.32, 129.50, 12 8.30, 123.34, 119.89, 112.55, 111.79, 63.87, 55.52, 53.07, 47.46, 41.08, 36.84, 14.66;  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$  Cl に関して算出された分析値: C , 5 3 . 7 9 ; H , 5 . 3 7 ; N , 5 . 9 7 ; S , 6 . 8 4 ; Cl , 7 . 5 6 。実測値: C , 5 3 . 4 9 , H , 5 . 4 7 ; N , 5 . 7 5 ; S , 6 . 6 1 ; Cl , 7 . 5 1 。

【 0 1 0 5 】

#### 実施例 1 8

2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - メチルスルホニルエチル ] - 4 - ( ピロリルメチル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン  
酢酸 ( 5 m L ) における 4 - ( アミノメチル ) - 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - メチルスルホニルエチル ] イソインドリン - 1 , 3 - ジオン ( 0 . 3 4 g 、 0 . 7 9 m m o l ) 及び 2 , 5 - ジメトキシテトラヒドロフラン ( 0 . 1 0 g 、 0 . 7 9 m m o l ) の混合物を、1 時間、加熱還流した。次に、この反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を酢酸エチル ( 5 0 m L ) 及び飽和重炭酸ナトリウム ( 2 5 m L ) で攪拌した。有機層を水 ( 2 5 m L ) 、ブライン ( 2 5 m L ) で洗浄し、乾燥及び濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー ( 塩化メチレン: 酢酸エチル、9 5 : 5 ) によって精製することにより、2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - メチルスルホニルエチル ] - 4 - ( ピロリルメチル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオンを得た ( 0 . 2 3 g 、 6 0 % 収率 ) : 融点、8 0 ~ 8 2 ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 7.71 (d, J = 7.3 Hz, 1H, Ar), 7.57 (t, J = 7.7 Hz, 1H, Ar), 7.26 (m, 2H, Ar), 7.15 (d, J = 7.0 Hz, 2 H, Ar), 6.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H, Ar), 6.71 (d, J = 1.7 Hz, 1H, Ar), 6.22 (d, J = 1.8 Hz, 1H, Ar), 5.94-5.88 (dd, J = 4.4 and 10.3 Hz, 1H, NCH), 5.57 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.63-4.53 (dd, J = 10.7, 14.4 Hz, 1H, CHH), 4.13 (q, J = 7.0 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.85 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.80-3.72 (dd, J = 4.4, 14.4 Hz, 1H, CHH), 2.86 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.47 (t, J = 6.9 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 168.08, 167.69, 149.72, 148.63, 138.71, 134.74, 132.65, 131.86, 129.44, 126.92, 122.69, 121.46, 120.47, 112.49, 111.44, 109.15, 64.51, 55.95, 54.65, 48.73, 48.57, 41.58, 14.69;  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$  に関して算出された分析値: C , 6 2 . 2 3 ; H , 5 . 4 3 ; N , 5 . 8 1 ; S , 6 . 6 4 。実測値: C , 6 2 . 2 5 ; H , 5 . 5 6 ; N , 5 . 6 3 ; S , 6 . 8 3 。

## 【 0 1 0 6 】

## 実施例 1 9

3 - ( t e r t - ブチルオキシカルボニルアミノ ) - 3 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) プロピオン酸

3 - アミノ - 3 - ( エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) プロピオン酸 ( 2 0 g、8 3 . 5 mmol )、2 N 水酸化ナトリウム ( 5 0 mL )、t - ブタノール ( 4 2 mL ) 及び水 ( 8 0 mL ) の混合物を、1 0 0 で攪拌した。ジ - ( t e r t - ブチル ) ジカルボネート ( 2 0 g、9 1 . 6 mmol ) を、2 5 分かけて少しずつ添加した。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した ( 2 N 水酸化ナトリウムの添加によって pH 1 0 に維持した )。混合物をエーテルで洗浄し、水溶液を 6 N 塩酸で pH 2 まで酸性にした。スラリーを濾過して、水で洗浄することによって、白色固体として 3 - ( t e r t - ブチルオキシカルボニルアミノ ) - 3 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) プロピオン酸を得た ( 2 8 . 3 g、1 0 0 % ) ;  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>) 6.86-6.78 (m, 3H), 5.83 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.98 (b, 1H), 4.09 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.77 (m, 2H), 1.46-1.41 (m, 12H);  $^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>) 173.22, 155.02, 148.15, 147.89, 134.31, 117.97, 111.22, 111.07, 79.12, 64.01, 55.09, 50.76, 40.78, 28.11, 14.55。

10

## 【 0 1 0 7 】

## 実施例 2 0

3 - ( t e r t - ブチルオキシカルボニルアミノ ) - 3 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - N - メトキシ - N - メチルプロパンアミド

カルボニルジイミダゾール ( 0 . 9 6 g、5 . 9 mmol )、3 - ( t e r t - ブチルオキシカルボニルアミノ ) - 3 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) プロピオン酸 ( 2 . 0 g、5 . 9 mmol ) 及び塩化メチレン ( 2 5 mL ) の混合物を、室温で 1 時間攪拌した後、5 に冷却した。塩化メチレン ( 1 0 mL ) における N , O - ジメチルヒドロキシアミン塩酸塩 (N,O-dimethylhydroxyamine hydrochloride) ( 0 . 8 6 g、8 . 8 5 mmol ) 及び 1 - メチルピペリジン ( 0 . 8 7 g、8 . 8 5 mmol ) の溶液を、ゆっくり加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した後、水 ( 2 0 mL ) で急冷した (quench)。有機層を分離した後、1 N クエン酸、水、及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥し、真空中で濃縮して、油を得た。この油をクロマトグラフィー (シリカゲル、塩化メチレン : 酢酸エチル 8 : 2 ) によって精製することによって、白色固体として 3 - ( t e r t - ブチルオキシカルボニルアミノ ) - 3 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - N - メトキシ - N - メチルプロパンアミドを得た ( 1 . 7 6 g、7 8 % ) ;  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>) 6.86-6.78 (m, 3H), 6.07 (b, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.10 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.02 (m, 2H), 2.84-2.75 (dd, J=5.3 and 15.2 Hz, 1H), 1.45 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.41 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>) 171.81, 155.18, 148.39, 148.19, 134.82, 118.12, 111.41, 111.18, 79.27, 64.26, 61.19, 55.90, 51.25, 37.80, 31.87, 28.33, 14.73。

20

30

## 【 0 1 0 8 】

## 実施例 2 1

( t e r t - ブチル ) - N - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - オキソブチル ] カルボキサミド

メチルマグネシウムブロミド (methyl magnesium bromide) ( 3 M、1 9 . 6 mL、5 8 . 8 mmol ) を、5 ~ 1 2 でテトラヒドロフラン ( 8 0 mL ) における 3 - ( t e r t - ブチルオキシカルボニルアミノ ) - 3 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - N - メトキシ - N - メチルプロパンアミド ( 9 . 0 g、2 3 . 5 mmol ) の攪拌溶液にゆっくり添加した。添加が終了した後、混合物を室温で 1 . 5 時間攪拌した。次に、この混合物を 5 に冷却し、飽和 (sat.) 塩化アンモニウム ( 4 0 mL ) で急冷し、酢酸エチルで抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を 1 N クエン酸、飽和 (sat.) 重炭酸ナトリウム、H<sub>2</sub>O、ブラインで洗浄し、乾燥した後、濃縮して、油を得た。この油をクロマトグラフィー (シリカゲル、塩化メチレン : 酢酸エチル 9 : 1 ) で精製することによって、白色

40

50

固体として (tert - ブトキシ) - N - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - オキソブチル ] カルボキサミドを得た ( 6 . 4 g、81% ) ; 融点、118 ~ 120 ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 6.83-6.80 (m, 3H), 5.30 (b, 1H), 5.01-4.99 (m, 1H), 4.10 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.99-2.85 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.48-1.41 (m, 12H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 206.98, 155.07, 148.61, 148.32, 118.15, 117.47, 111.36, 79.65, 64.34, 55.93, 50.99, 49.42, 30.58, 28.31, 14.25;  $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_5$  に関して算出された分析値: C, 64.07; H, 8.07; N, 4.15。実測値: C, 63.90; H, 8.13; N, 3.97。

【0109】

#### 実施例 2 2

(tert - ブトキシ) - N - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ヒドロキシブチル ] カルボキサミド

メタノール ( 40 mL ) 及びテトラヒドロフラン ( 10 mL ) における (tert - ブトキシ) - N - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - オキソブチル ] カルボキサミド ( 2.0 g、5.92 mmol ) 及び硼水素化ナトリウム ( 0.4 g、12.0 mmol ) を - 10 ~ - 20 で 4 時間攪拌した。この混合物を水 ( 10 mL ) で急冷した後、真空中で濃縮して、油を得た。この油を酢酸エチルに溶解し、水、ブラインで洗浄し、乾燥し、真空中で濃縮して、油を得た。この油をクロマトグラフィー ( シリカゲル、塩化メチレン : 酢酸エチル 8 : 2 ) で精製することによって、(tert - ブトキシ) - N - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ヒドロキシブチル ] カルボキサミドの 2 種のジアステレオマーを得た。

【0110】

A ; 0.98 g ( 49% ) ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 6.83-6.81 (m, 3H), 4.99-4.96 (m, 1H), 4.85-4.83 (m, 1H), 4.11 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (m, 1H), 1.80-1.75 (m, 2H), 1.49-1.45 (m, 12H), 1.24 (d, J=6.1 Hz, 3H)。

【0111】

B ; 0.84 g ( 42% ) ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 6.82 (m, 3H), 5.06-5.03 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.11 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.82-3.70 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 2H), 1.48-1.40 (m, 12H), 1.21 (d, J=6.2 Hz, 3H)。

【0112】

#### 実施例 2 3

4 - アミノ - 4 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) ブタン - 2 - オール塩酸塩 [ 4 - Amino-4-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)butan-2-ol Hydrochloride ]

塩化メチレン ( 10 mL ) における (tert - ブトキシ) - N - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ヒドロキシブチル ] カルボキサミド ( 0.98 g、2.89 mmol ) 及び 4 N 塩酸 / ジオキサン ( 3 mL ) の混合物を室温で 16 時間攪拌した。得られたスラリーを濾過し、酢酸エチルで洗浄することによって、白色固体として 4 - アミノ - 4 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) ブタン - 2 - オール塩酸塩を得た ( 0.68 g、85% ) ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ) 7.12 (m, 3H), 4.47 (t, J=7.0 Hz, 1H), 4.20 (q, J=7.4 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.83-3.76 (m, 1H), 2.21-2.15 (m, 2H), 1.43 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1.24 (d, J=6.1 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ) 151.75, 150.48, 131.92, 123.09, 115.05, 114.54, 67.86, 66.98, 58.53, 55.35, 44.41, 24.49, 16.68。

【0113】

#### 実施例 2 4

N - { 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ヒドロキシブチル ] - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } アセトアミド

ジメチルホルムアミド ( 10 mL ) における 4 - アミノ - 4 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) ブタン - 2 - オール塩酸塩 ( 0.5 g、1.81 mmol )、3 - アセトアミドフタル酸無水物 ( acetamidophthalic anhydride ) ( 0.37 g、1.81 mmol ) 及びトリエチルアミン ( 0.18 g、1.81 mmol ) の混合物を、7 時間、80 ~

90 で加熱した。この混合物を油状にまで真空中で濃縮した。この油を酢酸エチル中に溶解し、水、ブラインで洗浄し、乾燥し、濾過し、油状にまで濃縮した。この油をクロマトグラフィー（シリカゲル、塩化メチレン/酢酸エチル 8 : 2）で精製することによって、白色固体としてN - { 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ヒドロキシブチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } アセトアミドを得た ( 0 . 5 g、65 % ) ; 融点、132 ~ 134 ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 9.54 (s, 1H), 8.73 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.62 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.12-7.08 (m, 2H), 6.83 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.46 (t, J=7.8 Hz, 1H), 4.12 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (m, 1H), 2.59-2.42 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.65 (s, 1H), 1.45 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.27 (d, J=6.3 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 170.36, 169.20, 167.96, 149.04, 148.26, 137.29, 135.70, 131.50, 131.35, 124.60, 120.61, 117.85, 113.10, 111.25, 66.00, 64.39, 55.89, 52.43, 40.19, 24.92, 24.33, 14.73;  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$  に関して算出された分析値: C, 64.78; H, 6.15; N, 6.57。実測値: C, 64.86; H, 6.10; N, 6.46。

#### 【0114】

##### 実施例 25

N - { 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - オキソブチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } アセトアミド

塩化メチレン ( 35 mL ) における N - { 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ヒドロキシブチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } アセトアミド ( 1.2 g、2.81 mmol )、ピリジウムクロクロメート (pyridium chlorochromate) ( 1.21 g、5.63 mmol ) 及びセライト ( 0.6 g ) の混合物を室温で4時間攪拌した。この混合物をセライトで濾過し、セライトを塩化メチレンで洗浄した。濾液を水、ブラインで洗浄し、乾燥及び濃縮した。残渣をクロマトグラフィー（シリカゲル、塩化メチレン：酢酸エチル 9 : 1）で精製することによって、白色固体としてN - { 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - オキソブチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } アセトアミドを得た ( 0.9 g、76 % ) ; 融点、128 ~ 129 ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 9.52 (s, 1H), 8.71 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.62 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.06-7.03 (m, 2H), 6.82 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.73-5.07 (dd, J=5.2 and 10.0 Hz, 1H), 4.11 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.04-3.93 (dd, J=10.0 and 18.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.28-3.19 (dd, J=5.2 and 18.0 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.46 (t, J=7.1 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 205.18, 170.62, 169.17, 167.10, 149.21, 148.40, 137.38, 135.81, 131.34, 131.24, 124.69, 120.02, 117.91, 115.30, 112.57, 111.37, 64.44, 55.93, 49.96, 44.82, 30.14, 24.93, 14.73;  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$  に関して算出された分析値: C, 65.08; H, 5.70; N, 6.60。実測値: C, 65.11; H, 5.64; N, 6.50。

#### 【0115】

##### 実施例 26

N - { 2 - [ 1 R - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ヒドロキシブチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } アセトアミド

R - 4 - アミノ - 4 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) ブタン - 2 - オール ( 1.5 g、5.44 mmol )、3 - アセトアミドフタル酸無水物 ( 1.11 g、5.44 mmol ) 及びトリエチルアミン ( 0.55 g、5.44 mmol ) の混合物を80 ~ 90 で7時間加熱した。この混合物を油状にまで真空中で濃縮した。この油を酢酸エチルに溶解し、水、ブラインで洗浄し、乾燥及び濃縮した。残渣をクロマトグラフィー（シリカゲル、塩化メチレン：酢酸エチル 8 : 2）で精製することによって、白色固体としてN - { 2 - [ 1 R - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ヒドロキシブチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } アセトアミドを得た ( 1.87 g、80 % ) ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 9.61 (s, 1H), 8.75 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.63 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.83-6.80 (m, 1H), 5.58-5.51 (dd, J=

4.2 and 11.7 Hz, 1H), 4.11 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.80-3.73 (m, 1H), 2.92-2.80 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.45 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.29 (d, J=6.1 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 170.39, 169.21, 167.96, 149.01, 148.17, 137.36, 135.86, 131.61, 131.19, 124.75, 120.35, 117.95, 115.30, 112.90, 111.13, 64.88, 64.39, 55.88, 51.32, 39.92, 24.93, 23.77, 14.74.

# 【 0 1 1 6 】

## 実施例 2 7

N - { 2 - [ 1 R - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - オキソブチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } アセトアミド

塩化メチレン ( 4 0 m L ) における N - { 2 - [ 1 R - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ヒドロキシブチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } アセトアミド ( 1 . 8 g 、 4 . 2 m m o l ) 、 ピリジニウムクロクロメート ( 1 . 4 4 g 、 6 . 6 2 m m o l ) 及びセライト ( 0 . 7 g ) の混合物を、室温で4時間攪拌した。この混合物をセライトで濾過し、濾液を水、ブラインで洗浄し、乾燥及び濃縮した。未精製物をクロマトグラフィー ( シリカゲル、塩化メチレン : 酢酸エチル 9 : 1 ) で精製することによって、白色固体として N - { 2 - [ 1 R - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - オキソブチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } アセトアミドを得た ; 融点、81 ~ 83 ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 9.52 (s, 1H), 8.71 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.62 (t, 7.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.06-7.03 (m, 2H), 6.83 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.73-5.67 (dd, J=5.2 and 9.9 Hz, 1H), 4.12 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.46 (t, J=7.0 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 205.17, 170.02, 169.14, 167.84, 149.14, 148.35, 137.34, 135.79, 131.29, 131.20, 124.65, 119.97, 117.88, 115.25, 112.48, 111.29, 64.39, 55.89, 49.92, 44.78, 30.13, 24.92, 14.70 ;  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$  に関して算出された分析値 : C , 65 . 08 ; H , 5 . 70 ; N , 6 . 60 。 実測値 : C , 65 . 10 ; H , 5 . 68 ; N , 6 . 45 。

# 【 0 1 1 7 】

## 実施例 2 8

N - { 2 - [ 1 S - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ヒドロキシブチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } アセトアミド

ジメチルホルムアミド ( 2 0 m L ) における S - 4 - アミノ - 4 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) ブタン - 2 - オール ( 1 . 5 g 、 5 . 4 4 m m o l ) 、 3 - アセトアミドフタル酸無水物 ( 1 . 1 1 g 、 5 . 4 4 m m o l ) 及びトリエチルアミン ( 0 . 5 5 g 、 5 . 4 4 m m o l ) の混合物を 80 ~ 90 で7時間加熱した。この混合物を真空中で油状にまで濃縮した。この油を酢酸エチルに溶解し、水、ブラインで洗浄し、乾燥及び濃縮した。未精製物をクロマトグラフィー ( シリカゲル、塩化メチレン : 酢酸エチル 8 : 2 ) で精製することによって、白色固体として N - { 2 - [ 1 S - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ヒドロキシブチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } アセトアミドを得た ( 1 . 8 1 g 、 78% ) ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 9.54-9.52 (d, 1H), 8.76-8.70 (m, 1H), 7.66-7.58 (m, 1H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.12-7.05 (m, 2H), 6.85-6.80 (m, 1H), 5.58-5.43 (m, 1H), 4.16-4.04 (q, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.80-3.74 (m, 1H), 2.95-2.82 (m, 1H), 2.57-2.44 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.47 (t, 3H), 1.25 (d, 3H)。

# 【 0 1 1 8 】

## 実施例 2 9

N - { 2 - [ 1 S - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - オキソブチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } アセトアミド

塩化メチレン ( 5 0 m L ) における N - { 2 - [ 1 S - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ヒドロキシブチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } アセトアミド ( 1 . 7 9 g 、 4 . 2 m m o l ) 、 ピリジニウムクロクロメート ( 1 . 4 3 g 、 6 . 6 3 m m o l ) 及びセライト ( 0 . 7 g ) の混合物を室温で4時間攪拌した。この

混合物をセライトで濾過し、濾液を水、ブラインで洗浄し、乾燥及び濃縮した。未精製物をクロマトグラフィー（シリカゲル、塩化メチレン：酢酸エチル 9：1）で精製することによって、白色固体としてN - { 2 - [ 1 S - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - オキソブチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } アセトアミドを得た ( 1 . 43 g、79% ) ; 融点、80 ~ 82 ; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 9.52 (s, 1H), 8.71 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.62 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.06-7.03 (m, 2H), 6.83 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.73-5.67 (dd, J=5.2 and 9.9 Hz, 1H), 4.11 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.04-3.93 (dd, J=10.0 and 18.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.28-3.19 (dd, J=5.3 and 18.1 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.46 (t, J=7.1 Hz, 3H) ; <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) 205.19, 170.04, 169.16, 167.86, 149.16, 148.36, 137.36, 135.80, 131.31, 131.22, 124.67, 119.99, 117.90, 115.27, 112.49, 111.30, 64.41, 55.90, 49.93, 44.80, 30.15, 24.94, 14.72 ; C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>に関して算出された分析値 : C, 65.08 ; H, 5.70 ; N, 6.60。実測値 : C, 65.05 ; H, 5.77 ; N, 6.61。

#### 【 0 1 1 9 】

##### 実施例 3 0

4 - アミノ - 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ヒドロキシブチル ] イソインドリン - 1 , 3 - ジオン

ジメチルホルムアミド ( 15 mL ) における 4 - アミノ - 4 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) ブタン - 2 - オール塩酸塩 ( 1.0 g、3.63 mmol )、3 - アミノ - N - エトキシカルボニルフタルイミド ( 0.85 g、3.63 mmol ) 及びトリエチルアミン ( 2.37 g、3.63 mmol ) の混合物を 80 ~ 90 で 16 時間加熱した。この混合物を真空中で濃縮し、残渣を塩化メチレン ( 10 mL ) で攪拌した。この混合物を濾過し、濾液を濃縮し、クロマトグラフィー（シリカゲル、塩化メチレン：酢酸エチル 8：2）で精製することによって、白色固体として 4 - アミノ - 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ヒドロキシブチル ] イソインドリン - 1 , 3 - ジオンを得た ( 0.72 g、52% ) ; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.41-7.35 (m, 1H), 7.11-7.05 (m, 3H), 6.83-6.80 (m, 2H), 5.54-5.48 (dd, J=4.1 and 11.8 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.10 (q, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.77 (m, 1H), 2.88-2.77 (m, 1H), 2.07-1.00 (m, 1H), 1.67 (s, 1H), 1.45 (t, 3H), 1.27 (d, 3H)。

#### 【 0 1 2 0 】

##### 実施例 3 1

4 - アミノ - 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - オキソブチル ] イソインドリン - 1 , 3 - ジオン

塩化メチレン ( 40 mL ) における 4 - アミノ - 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ヒドロキシブチル ] イソインドリン - 1 , 3 - ジオン ( 0.7 g、1.82 mmol )、ピリジニウムクロロクロメート ( 0.79 g、3.64 mmol ) 及びセライト ( 0.6 g ) の混合物を室温で 4 時間攪拌した。この混合物をセライトで濾過し、濾液を水、ブラインで洗浄し、乾燥及び濃縮した。残渣をクロマトグラフィー（シリカゲル、塩化メチレン：酢酸エチル 95：5）で精製することによって、白色固体として 4 - アミノ - 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - オキソブチル ] イソインドリン - 1 , 3 - ジオンを得た ( 0.49 g、71% ) ; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.38-7.31 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.08-7.05 (m, 3H), 6.81-6.77 (m, 2H), 5.74-5.67 (dd, J=5.9 and 9.4 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.11 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.98-3.87 (dd, J=9.5 and 17.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.33-3.23 (dd, J=5.6 and 17.7 Hz, 1H), 2.18- (s, 3H), 1.44 (t, J=6.9 Hz, 3H)。

#### 【 0 1 2 1 】

##### 実施例 3 2

2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - オキソブチル ] - 4 - ピロリルイソインドリン - 1 , 3 - ジオン

氷酢酸 (5 mL) における 4 - アミノ - 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - オキソブチル ] イソインドリン - 1 , 3 - ジオン ( 0 . 3 5 g 、 0 . 9 2 mmol ) 及び 2 , 5 - ジメトキシテトラヒドロフラン ( 0 . 1 2 g 、 0 . 9 2 mmol ) の混合物を 1 時間還流した。この混合物を酢酸エチル ( 5 0 mL ) に溶解し、飽和重炭酸ナトリウム、水、ブラインで洗浄し、乾燥及び濃縮した。残渣をクロマトグラフィー ( シリカゲル、塩化メチレン : 酢酸エチル 9 5 : 5 ) で精製することによって、黄色の固体として 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - オキソブチル ] - 4 - ピロリルイソインドリン - 1 , 3 - ジオンを得た ( 0 . 2 7 g 、 6 9 % ) ; 融点、93 ~ 95 ;  $^1\text{H}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) 7.77-7.55 (m, 3H), 7.14-7.08 (m, 4H), 6.80 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.39-6.37 (m, 2H), 5.77-5.71 (dd, J=5.5 and 9.8 Hz, 1H), 4.10 (q, J=7.0 Hz, 1H), 4.05-3.93 (dd, J=9.8 and 18.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.31-3.22 (dd, J=5.4 and 18.0 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.44 (t, J=7.0 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) 205.27, 167.27, 166.13, 149.09, 148.25, 138.39, 135.11, 133.99, 131.39, 129.92, 122.06, 121.28, 120.74, 120.29, 112.69, 111.28, 110.66, 64.38, 55.89, 50.16, 44.69, 30.13, 14.69;  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$  に関して算出された分析値 : C , 69 . 43 ; H , 5 . 59 ; N , 6 . 48 。実測値 : C , 69 . 49 ; H , 5 . 65 ; N , 6 . 33 。

#### 【 0 1 2 2 】

##### 実施例 3 3

2 - クロロ - N - { 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - オキソブチル ] - 1 , 3 - ジオキソインドール - 4 - イル } アセトアミド

テトラヒドロフラン ( 2 0 mL ) における 4 - アミノ - 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - オキソブチル ] イソインドリン - 1 , 3 - ジオン ( 0 . 9 g 、 2 . 3 4 mmol ) 及びモノクロ酢酸クロライド ( 0 . 2 9 g 、 2 . 5 7 mmol ) の混合物を 1 0 分間、加熱還流した。この混合物を真空中で濃縮することによって、2 - クロロ - N - { 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - オキソブチル ] - 1 , 3 - ジオキソインドール - 4 - イル } アセトアミドを得た ( 1 . 0 7 g 、 1 0 0 % ) ;  $^1\text{H}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) 10.56 (s, 1H), 8.71 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.66 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.09-7.05 (m, 2H), 6.82 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.75-5.69 (dd, J=5.3 and 9.8 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.12 (q, J=7.1 Hz, 2H), 4.04-3.93 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.31-3.21 (dd, J=5.2 and 18.0 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.45 (t, J=7.0 Hz, 3H)。

#### 【 0 1 2 3 】

##### 実施例 3 4

2 - ( ジメチルアミノ ) - N - { 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - オキソブチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } アセトアミド塩酸塩  
テトラヒドロフラン ( 1 5 mL ) における 2 - クロロ - N - { 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - オキソブチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } アセトアミド ( 1 . 0 7 g 、 2 . 3 4 mmol ) 及び N , N - ジメチルアミン ( メタノールにおいて 2 . 0 M 、 3 . 5 mL 、 7 . 0 mmol ) の混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。溶剤を真空中で除去して、油を得た。この油をクロマトグラフィー ( シリカゲル、塩化メチレン : 酢酸エチル 7 : 3 ) で精製することによって、白色固体を得た。酢酸エチル ( 1 0 mL ) におけるこの固体の溶液に、エーテルにおける塩化水素 ( 1 N 、 4 mL ) を添加した。スラリーを濾過し、エーテルで洗浄することによって、白色固体として 2 - ( ジメチルアミノ ) - N - { 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - オキソブチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } アセトアミド塩酸塩を得た ( 0 . 5 2 g 、 4 4 % ) ; 融点、100 ~ 102 ;  $^1\text{H}$  NMR (  $\text{DMSO}-d_6$  ) 10.63 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.21 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.84 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 5.63-5.57 (dd, J=6.0 and 8.8 Hz, 1H), 4.19 (b, 2H), 3.99 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.77-3.67 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.52-3.42 (dd, J=6.1 and 18.1 Hz, 1H), 2.84 (s, 6H), 2.12 (s, 3H), 1.30 (t, J=6.9 Hz,



3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 205.81, 167.32, 167.14, 164.84, 148.49, 147.76, 135.85, 134.29, 131.74, 131.48, 127.70, 119.48, 119.27, 119.09, 112.19, 111.76, 63.76, 58.32, 55.48, 48.90, 44.27, 43.47, 29.87, 14.69;  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_6$  1 に関して算出された分析値: C, 59.58; H, 6.00; N, 8.34; Cl, 7.03。実測値: C, 59.18; H, 6.03; N, 8.14; Cl, 6.68。

#### 【0124】

##### 実施例 35

4 - アミノ - 2 - [ 1 R - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ヒドロキシブチル ] イソインドリン - 1 , 3 - ジオン

ジメチルホルムアミド ( 60 mL ) における 4 R - アミノ - 4 R - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) ブタン - 2 - オール塩酸塩 ( 4.0 g、14.5 mmol )、3 - アミノ - N - エトキシカルボニルフルタルイミド ( 3.57 g、15.2 mmol ) 及びトリエチルアミン ( 1.47 g、14.5 mmol ) の混合物を 80 ~ 90 °C で 16 時間加熱した。この混合物を真空中で濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解し、水、ブラインで洗浄し、乾燥及び濃縮した。未精製物をクロマトグラフィー ( シリカゲル、塩化メチレン / 酢酸エチル 8 / 2 ) で精製することによって、黄色の固体として 4 - アミノ - 2 - [ 1 R - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ヒドロキシブチル ] イソインドリン - 1 , 3 - ジオンを得た ( 2.3 g、41% )。

#### 【0125】

##### 実施例 36

4 - アミノ - 2 - [ 1 R - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - オキソブチル ] イソインドリン - 1 , 3 - ジオン

塩化メチレン ( 110 mL ) における 4 - アミノ - 2 - [ 1 R - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ヒドロキシブチル ] イソインドリン - 1 , 3 - ジオン ( 2.2 g、5.72 mmol )、ピリジニウムクロロクロメート ( 2.5 g、11.44 mmol ) 及びセライト ( 2 g ) の混合物を室温で 4 時間攪拌した。この混合物をセライトで濾過し、濾液を水、ブラインで洗浄し、乾燥及び濃縮した。残渣をクロマトグラフィー ( シリカゲル、塩化メチレン : 酢酸エチル 95 : 5 ) で精製することによって、黄色の固体として 4 - アミノ - 2 - [ 1 R - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - オキソブチル ] イソインドリン - 1 , 3 - ジオンを得た ( 1.23 g、56% ) ;  $^1\text{H}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$  )

7.38-7.32 (m, 1H), 7.08-7.05 (m, 3H), 6.81-6.78 (m, 2H), 5.74-5.68 (dd, J=5.8 and 9.3 Hz, 1H), 5.20 (b, 2H), 4.11 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.98-3.87 (dd, J=9.5 and 17.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.33-3.23 (dd, J=5.6 and 17.8 Hz, 1H), 2.17-(s, 3H), 1.45 (t, J=6.9 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) 205.37, 169.98, 168.58, 148.89, 148.22, 145.19, 135.04, 132.48, 131.96, 120.94, 119.98, 112.62, 112.54, 112.20, 111.06, 64.31, 60.36, 55.88, 49.54, 45.08, 30.18, 14.70。

#### 【0126】

##### 実施例 37

2 - [ 1 R - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - オキソブチル ] - 4 - ピロリルイソインドリン - 1 , 3 - ジオン

氷酢酸 ( 5 mL ) における 4 - アミノ - 2 - [ 1 R - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - オキソブチル ] イソインドリン - 1 , 3 - ジオン ( 0.34 g、0.89 mmol ) 及び 2 , 5 - ジメトキシテトラヒドロフラン ( 0.12 g、0.93 mmol ) の混合物を 1 時間還流した。この混合物を酢酸エチル ( 50 mL ) に溶解し、飽和重炭酸ナトリウム、水、ブラインで洗浄し、乾燥及び濃縮した。残渣をクロマトグラフィー ( シリカゲル、塩化メチレン : 酢酸エチル 95 : 5 ) で精製することによって、黄色の固体として 2 - [ 1 R - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - オキソブチル ] - 4 - ピロリルイソインドリン - 1 , 3 - ジオンを得た ( 0.23 g、60% ) ; 融点、90 ~ 92 °C ;  $^1\text{H}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) 7.73-7.56 (m, 3H), 7.15-7.08 (m, 4H), 6.81 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.39-6.38 (m, 2H), 5.77-5.71 (dd, J=5.4 and 9.8 Hz, 1H), 4.10 (q, J=6.

9 Hz, 2H), 4.05-3.94 (dd, J=9.8 and 18.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.31-3.22 (dd, J=5.4 and 18.1 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.45 (t, J=6.9 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 205.28, 167.27, 166.13, 149.08, 148.24, 138.39, 135.11, 133.99, 131.38, 129.03, 122.05, 121.28, 120.75, 120.28, 112.66, 111.26, 110.66, 64.37, 55.89, 50.15, 44.69, 30.14, 14.69;  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$  に関して算出された分析値: C, 69.43; H, 5.59; N, 6.48。実測値: C, 69.49; H, 5.65; N, 6.33。

【0127】

#### 実施例 38

2 - (ジメチルアミノ) - N - { 2 - [ 1 R - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - オキシプロピル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } アセトアミド塩酸塩

10

テトラヒドロフラン ( 20 mL ) における 4 - アミノ - 2 - [ 1 R - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - オキシプロピル ] イソインドリン - 1 , 3 - ジオン ( 0.9 g、2.34 mmol ) 及びモノクロロ酢酸クロライド ( 0.29 g、2.58 mmol ) の混合物を 10 分間加熱還流して、未精製の 2 - クロロ - N - { 2 - [ 1 R - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - オキシプロピル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } アセトアミドを得、これをテトラヒドロフラン ( 15 mL ) における N , N - ジメチルアミン ( メタノールにおいて 2.0 M、3.5 mL ) と共に室温で 16 時間攪拌した。この混合物を真空中で油状にまで濃縮した。この油をクロマトグラフィー ( シリカゲル、塩化メチレン : 酢酸エチル 75 : 25 ) で精製することによって、白色固体を得た。酢酸エチル ( 10 mL ) におけるこの固体に、エーテル ( 4 mL ) における 1 N 塩酸を添加した。スラリーを濾過し、エーテルで洗浄することによって、白色固体として 2 - (ジメチルアミノ) - N - { 2 - [ 1 R - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - オキシプロピル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } アセトアミドを得た ( 0.45 g、% ) ; 融点、118 ~ 120 ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ) 10.60 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.16 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.84 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.88 (s, 2H), 5.62-5.56 (dd, J=5.9 and 8.8 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.98 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.77-3.66 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.51-3.41 (dd, J=6.0 and 18.1 Hz, 1H), 2.88 (s, 6H), 2.11 (s, 3H), 1.30 (t, J=6.9 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ) 205.81, 167.18, 167.12, 164.35, 148.49, 147.76, 135.83, 134.11, 131.78, 131.47, 128.05, 119.64, 119.42, 119.26, 112.17, 111.76, 63.76, 57.88, 55.48, 48.90, 44.25, 43.27, 29.88, 14.70;  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_6\text{Cl} + 0.27\text{H}_2\text{O}$  に関して算出された分析値: C, 59.01; H, 6.05; N, 8.26; Cl, 6.97。実測値: C, 59.06; H, 6.09; N, 8.14; Cl, 6.97。

20

30

【0128】

#### 実施例 39

各々 50 mg の 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - メチルスルホニルエチル ] - 4 , 5 - ジアミノイソインドリン - 1 , 3 - ジオンを含む錠剤は以下のようにして調製できる:

【0129】

40

【表 1】

構成成分 (1000錠剤に対する)

2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-メチルスルホニルエチル]- 4,5-ジアミノイソインドリン-1,3-ジオン	50.0 g	
ラクトース	50.7 g	
小麦デンプン	7.5 g	
ポリエチレングリコール6000	5.0 g	10
タルク	5.0 g	
ステアリン酸マグネシウム	1.8 g	
脱塩水	適量(q.s.)	

## 【0130】

これらの固形成分をまず0.6mmメッシュ幅の篩に強制的に通す(force)。次に、活性成分、ラクトース、タルク、ステアリン酸マグネシウム及びデンプンの半分を混合する。デンプンのもう半分を40mLの水に懸濁し、この懸濁液を100mLの水におけるポリ  
エチレングリコールの煮沸溶液に添加する。得られたペーストを粉末状物質に加え、必要  
であれば水を加えて、混合物を造粒する。この造粒物を35で一晩乾燥し、1.2mm  
メッシュ幅の篩に強制的に通し、圧縮して、両サイドが凹面状の約6mm直径の錠剤を形成する。

## 【0131】

## 実施例40

各々100mgの7-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-メチルスルホニルエチル]-3-ピロリノ[3,4-e]ベンズイミダゾール-6,8-ジオンを含む錠剤は以下のようにして調製できる：

## 【0132】

## 【表2】

構成成分 (1000錠剤に対する)

7-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-メチルスルホニルエチル]- 3-ピロリノ[3,4-e]ベンズイミダゾール-6,8-ジオン	100.0 g	
ラクトース	100.0 g	
小麦デンプン	47.0 g	
ステアリン酸マグネシウム	3.0 g	40

## 【0133】

すべての固形成分をまず0.6mmメッシュ幅の篩に強制的に通す(force)。次に、活性成分、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム及びデンプンの半分を混合する。デンプンのもう半分を40mLの水に懸濁し、この懸濁液を100mLの熱水に添加する。得られたペーストを粉末状物質に加え、必要であれば水を加えて、混合物を造粒する。この造粒物を35で一晩乾燥し、1.2mmメッシュ幅の篩に強制的に通し、圧縮して、両サイドが凹面状の約6mm直径の錠剤を形成する。

## 【0134】

## 実施例41

各々 75 mg の 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - メチルスルホニルエチル ] - 3 - ピロリノ [ 3 , 4 - f ] キノオキサリン - 1 , 3 - ジオン ( 2 - [ 1 - ( 3 - ethoxy - 4 - methoxyphenyl ) - 2 - methylsulfonyl ethyl ] - 3 - pyrrolino [ 3 , 4 - f ] quinoxaline - 1 , 3 - dione ) を含む咀嚼用錠剤 ( tablet for chewing ) は以下のようにして調製できる :

【 0 1 3 5 】

【 表 3 】

組成 ( 1 0 0 0 錠剤に対する )

2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-メチルスルホニルエチル]- 3-ピロリノ[3,4-f]キノオキサリン-1,3-ジオン	75.0 g	10
マンニトール	230.0 g	
ラクトース	150.0 g	
タルク	21.0 g	
グリシン	12.5 g	
ステアリン酸	10.0 g	
サッカリン	1.5 g	
5%ゼラチン溶液	適量(q.s.)	20

【 0 1 3 6 】

すべての固形成分をまず 0.25 mm メッシュ幅の篩に強制的に通す ( force ) 。次に、マンニトール及びラクトースを混合し、ゼラチン溶液を加えながら造粒して、2 mm メッシュ幅の篩に強制的に通し、50 で乾燥し、1.7 mm メッシュ幅の篩に再度強制的に通す。3 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - N - ヒドロキシ - 3 - フタルイミドプロピオンアミド、グリシン及びサッカリンを注意深く混合し、マンニトール、ラクトース造粒物、ステアリン酸及びタルクを添加し、すべてをよく混合し、圧縮して、両サイドが凹面状で上部側に破断溝を有する約 10 mm 直径の錠剤を形成する。

【 0 1 3 7 】

30

実施例 4 2

各々 10 mg の 1 , N - { 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - オキソブチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } アセトアミドを含む錠剤は以下のようにして調製できる :

【 0 1 3 8 】

【 表 4 】

組成 ( 1 0 0 0 錠剤に対する )

N-{2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-3-オキソブチル]- 1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル}アセトアミド	10.0 g	40
ラクトース	328.5 g	
トウモロコシデンプン	17.5 g	
ポリエチレングリコール 6000	5.0 g	
タルク	25.0 g	
ステアリン酸マグネシウム	4.0 g	
脱塩水	適量(q.s.)	

【 0 1 3 9 】

50

これらの固形成分をまず 0.6 mm メッシュ幅の篩に強制的に通す。次に、活性イミド成分、ラクトース、タルク、ステアリン酸マグネシウム及びデンプンの半分をよく混合する。デンプンのもう半分を 65 mL の水に懸濁し、この懸濁液を 260 mL の水におけるポリエチレングリコールの煮沸溶液に添加する。得られたペーストをこの粉末状物質に加え、全体を、必要であれば水を加えて、混合、造粒する。この造粒物を 35 で一晩乾燥し、1.2 mm メッシュ幅の篩に強制的に通し、圧縮して、両サイドが凹面状であり、上部側に破断ノッチを有する約 10 mm 直径の錠剤を形成する。

## 【0140】

## 実施例 43

各々 100 mg の N - { 2 - [ 1 R - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - オキソブチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } アセトアミドを含むゼラチン乾燥充填カプセル (gelatin dry-filled capsule) は以下のようにして調製できる：

10

## 【0141】

## 【表 5】

## 組成 (1000 錠剤に対する)

N-{2-[1R-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-3-オキソブチル]-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル}アセトアミド

1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル}アセトアミド

微結晶性セルロース	30.0 g	20
ラウリル硫酸ナトリウム	2.0 g	
ステアリン酸マグネシウム	8.0 g	

## 【0142】

ラウリル硫酸ナトリウムを 0.2 mm メッシュ幅の篩を通して N - { 2 - [ 1 R - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - オキソブチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } アセトアミド中に篩入れ、これらの 2 成分を 10 分間よく混合する。次に、微結晶性セルロースを 0.9 mm メッシュ幅の篩を通して加え、全体を再度 10 分間よく混合する。最後に、ステアリン酸マグネシウムを 0.8 mm メッシュ幅の篩を通して加え、さらに 3 分間混合した後、混合物をサイズ 0 の ( 伸長された ) ゼラチン乾燥充填カプセル (size 0 (elongated) gelatin dry-fill capsule) 中にそれぞれ 140 mg ずつ導入した。

30

## 【0143】

## 実施例 44

0.2 % 注射用溶液は、例えば、以下のように調製できる：

## 【0144】

## 【表 6】

2-(ジメチルアミノ)-N-{2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-3-オキソブチル]-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル}アセトアミド塩酸塩	5.0 g	40
塩化ナトリウム	22.5 g	
リン酸緩衝液 pH 7.4	300.0 g	
脱塩水	2500.0 mL まで	

## 【0145】

2 - ( ジメチルアミノ ) - N - { 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - オキソブチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } アセトアミド塩酸塩

50

(2-(dimethylamino)-N-[2-[1-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-3-oxobutyl]-1,3-dioxoisindolin-4-yl]acetamide hydrochloride)を1000 mLの水に溶解し、ミクロフィルターで濾過する。緩衝溶液を添加して、全量を水で2500 mLとする。単位服用量形態(dosage unit form)を調製するために、1.0または2.5 mL毎の分量をガラス製アンプル中に入れる(それぞれが2.0または5.0 mgのイミドを含有する)。

#### 【0146】

##### 実施例45

シクロペンチル-N-{2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル}カルボキサミド

2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4-アミノイソインドリン-1,3-ジオン(0.85 g、2.0 mmol)及びシクロペンタンカルボニルクロライド(0.8 mL、6.6 mmol)の混合物を100で30分間加熱した。この混合物を室温まで冷却した。メタノール(10 mL)をこの混合物に添加した。この混合物を0で1時間攪拌した。得られた懸濁液を濾過して、固体を得た。この固体をエーテル(10 mL)中で1時間攪拌した。懸濁液を濾過し、エーテルで洗浄することによって、白色固体としてシクロペンチル-N-{2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル}カルボキサミドを得た(400 mg、38%収率)：融点、134~136；<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.49 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.57-2.06 (m, 8H, C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>), 2.76-2.83 (m, 1H, CH), 2.87 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.75 (dd, J = 4.6, 14.4 Hz, 1H, CHH), 3.87 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.12 (q, J = 7.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.56 (dd, J = 10.3, 14.4 Hz, 1H, CHH), 5.88 (dd, J = 4.5, 10.3 Hz, 1H, NCH), 6.84-6.87 (m, 1H, Ar), 7.10-7.14 (m, 2H, Ar), 7.48 (d, J = 7.2 Hz, 1H, Ar), 7.66 (t, J = 7.5 Hz, 1H, Ar), 8.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H, Ar), 9.54 (s, 1H, NH)；<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) 14.61, 25.81, 30.19, 30.23, 41.57, 47.14, 48.6, 554.62, 55.88, 64.47, 111.42, 112.41, 115.08, 117.92, 120.29, 124.98, 129.28, 130.98, 136.02, 137.89, 148.58, 149.71, 167.53, 169.48, 175.45；C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S + 0.1 H<sub>2</sub>Oに関して算出された分析値：C, 60.47；H, 5.89；N, 5.42；H<sub>2</sub>O, 0.35。実測値：C, 60.22；H, 5.67；N, 5.44；H<sub>2</sub>O, 0.24。

#### 【0147】

##### 実施例46

3-(ジメチルアミノ)-N-{2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル}プロパンアミド

2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4-アミノイソインドリン-1,3-ジオン(0.80 g、1.9 mmol)及び2-ブロモプロピオニルクロライド(2-bromopropionyl chloride)(0.8 mL、7.9 mmol)の混合物を100で30分間加熱した。この混合物を室温まで冷却した。メタノール(10 mL)をこの混合物に加えた。溶剤を真空中で除去して、油を得た。この油をエーテル(10 mL)中で1日攪拌した。得られた懸濁液を濾過し、固体をエーテルで洗浄することによって、黄色の固体として3-プロモ-N-{2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル}プロパンアミドを得た(0.84 g、80%収率)。単離された臭化物の一部(620 mg、1.2 mmol)及びジメチルアミン(2 mL、メタノールにおいて2 M、4 mmol)を室温で3時間攪拌した。得られた懸濁液を濾過し、メタノールで洗浄することによって、黄色固体として未精製物を得た。この固体をカラムクロマトグラフィーで精製することによって、白色固体として3-(ジメチルアミノ)-N-{2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル}プロパンアミドを得た(180 mg、

30%収率) : 融点、163 ~ 165 ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.47 (t, J = 6.9 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.38 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.59 (t, J = 5.7 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.70 (t, J = 5.9 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.82 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.78-3.85 (m, 1H, CHH), 3.86 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.10 (q, J = 7.0 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.49 (dd, J = 9.8, 14.6 Hz, 1H, CHH), 5.86 (dd, J = 4.9, 9.7 Hz, 1H, NCH), 6.82-6.85 (m, 1H, Ar), 7.10-7.13 (m, 2H, Ar), 7.48 (d, J = 7.2 Hz, 1H, Ar), 7.63 (t, J = 7.5 Hz, 1H, Ar), 8.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H, Ar), 11.36 (s, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 14.62, 34.85, 41.49, 44.65, 48.74, 54.31, 55.01, 55.88, 64.44, 111.43, 112.52, 115.99, 117.93, 120.39, 120.08, 129.52, 131.42, 135.59, 137.33, 148.55, 149.67, 168.00, 168.16, 171.86;  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$  に関して算出された分析値: C, 58.01; H, 6.04; N, 8.12。実測値: C, 57.75; H, 5.86; N, 7.91。

【0148】

#### 実施例 47

2 - (ジメチルアミノ) - N - { 2 - [ 1 ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - (メチルスルホニル)エチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } プロパンアミド、塩化水素(2-(Dimethylamino)-N-[2-[1-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-(methylsulfonyl)ethyl]-1,3-dioxoisindolin-4-yl]propanamide, hydrogen chloride)

段階 1 : 塩化メチレン ( 10 mL ) における 4 - アミノ - 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - (メチルスルホニル)エチル ] イソインドリン - 1 , 3 - ジオン ( 500 mg、1.20 mmol ) 及び 2 - ブロモプロピオニルブロミド (2-bromopropionyl bromide) ( 0.140 mL、1.34 mmol ) の溶液を室温で一晩攪拌した。さらに 0.1 mL の 2 - ブロモプロピオニルブロミド ( 1 モル ) を添加し、混合物を一晩攪拌した。この混合物に、ブライン ( 4 mL )、重炭酸ナトリウム ( 飽和 (sat.)、10 mL ) 及び塩化メチレン ( 15 mL ) を添加した。有機層を分離し、ブライン ( 10 mL ) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を真空中で除去して、黄色の油を得た。この油をエーテル ( 10 mL ) 中でスラリー化した。得られた懸濁液を濾過し、固体をエーテルで洗浄することによって、白色固体として 2 - ブロモ - N - { 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - (メチルスルホニル)エチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } プロパンアミドを得た ( 500 mg、76% 収率 ) :  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.46 (t, J = 6.9 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.97 (d, J = 6.9 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.86 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.75 (dd, J = 4.5, 14.4 Hz, 1H, CHH), 3.85 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.49-4.59 (m, 2H, CHH, CH), 4.09 (q, J = 6.9 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.87 (dd, J = 4.4, 10.3 Hz, 1H, NCH), 6.82-6.85 (m, 1H, Ar), 7.09-7.13 (m, 2H, Ar), 7.53 (d, J = 7.3 Hz, 1H, Ar), 7.68 (t, J = 7.5 Hz, 1H, Ar), 8.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H, Ar), 10.19 (s, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 14.61, 22.42, 41.54, 43.78, 48.67, 54.44, 55.87, 64.45, 111.39, 112.3, 116.10, 116.79, 120.35, 124.76, 129.14, 131.13, 136.02, 136.82, 148.55, 149.70, 167.28, 168.42, 169.11。

【0149】

段階 2 : アセトニトリル ( 5 mL ) における 2 - ブロモ - N - { 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - (メチルスルホニル)エチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } プロパンアミド ( 500 mg、0.9 mmol ) の懸濁液に、室温でメタノールにおけるジメチルアミン ( 1.5 mL、2 M、3.0 mmol ) を添加し、混合物を 2 日間攪拌した。この混合物を塩化メチレン ( 50 mL ) 及び炭酸水素ナトリウム ( 25 mL ) で希釈した。有機層を分離し、ブライン ( 25 mL ) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を真空中で除去して、油を得た。酢酸エチル ( 20 mL ) における油の溶液に、エーテルにおける塩化水素 ( 1.5 mL、1 N 塩化水素、1.5 mmol ) を加えた。得られた懸濁液を濾過し、酢酸エチル ( 10 mL ) で洗浄することによって、白色固体として 2 - (ジメチルアミノ) - N - { 2 - [ 1 ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - (メチルスルホニル)エチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } プロパンアミド、塩化水素を得た ( 290 mg、58% 収率 ) : 融点

、 1 3 8 ~ 1 4 0 ;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 1.32 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.56 (brs, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.83 (brs, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 3.01 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.73 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.02 (q,  $J = 6.9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.15 (dd,  $J = 4.4, 14.2$  Hz, 1H, CHH), 4.27 (s, 1H, CH), 4.34 (dd,  $J = 10.6, 14.3$  Hz, 1H, CHH), 5.78 (dd,  $J = 4.3, 10.3$  Hz, 1H, NCH), 6.91-6.99 (m, 2H, Ar), 7.72 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H, Ar), 7.87 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, Ar), 8.14 (m, 1H, Ar), 10.4 (brs, 1H, HCl), 10.71 (s, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 13.42, 14.67, 41.07, 41.47, 47.31, 52.98, 55.51, 52.74, 63.84, 111.75, 112.31, 119.70, 120.16, 128.92, 129.47, 131.80, 134.05, 135.87, 147.87, 148.91, 166.66, 166.86, 167.65, 168.53;  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_7\text{S} + 1.1\text{HCl} + 0.6\text{H}_2\text{O}$  に関して算出された分析値: C, 52.82; H, 5.90; N, 7.39, Cl, 6.86,  $\text{H}_2\text{O}$ , 1.90。実測値: C, 52.57; H, 5.77; N, 7.10; Cl, 6.90;  $\text{H}_2\text{O}$ , 1.47。

【 0 1 5 0 】

#### 実施例 4 8

N - { 2 - [ ( 1 R ) - 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } - 2 - ( ジメチルアミノ ) アセトアミド塩化水素(N-[2-[(1R)-1-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-(methylsulfonyl)ethyl]-1,3-dioxoisindolin-4-yl]-2-(dimethylamino)acetamide hydrogen chloride)

アセトニトリル ( 1 5 m L ) における N - { 2 - [ ( 1 R ) - 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } - 2 - クロロアセトアミド ( 0 . 7 0 g 、 1 . 4 1 m m o l ) 、 及びテトラヒドロフランにおけるジメチルアミン ( 2 . 4 m L 、 2 N 、 4 . 8 m m o l ) の混合物を室温で一晩攪拌した。溶剤を真空中で除去して、油を得た。この油をエタノール ( 5 m L ) 中で攪拌した。懸濁液を濾過し、エタノールで洗浄することにより、白色固体を得た。酢酸エチル ( 5 m L ) におけるこの固体の溶液に、エーテルにおける塩化水素 ( 1 . 5 m L 、 1 N ) を添加した。得られた懸濁液を濾過し、固体をエーテルで洗浄することによって、黄色の固体として N - { 2 - [ ( 1 R ) - 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } - 2 - ( ジメチルアミノ ) アセトアミド塩化水素を得た ( 4 8 0 m g 、 6 3 % 収率 ) ; 融点、 1 9 2 ~ 1 9 4 ;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 1.33 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.87 (s, 6H,  $2\text{CH}_3$ ), 3.03 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.74 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.02 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.16 (dd,  $J = 4.2, 14.3$  Hz, 1H, CHH), 4.25 (brs, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.34 (dd,  $J = 10.8, 14.4$  Hz, 1H, CHH), 5.79 (dd,  $J = 4.2, 10.4$  Hz, 1H, NCH), 6.92-6.99 (m, 2H, Ar), 7.08 (s, 1H, Ar), 7.69 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H, Ar), 7.88 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H, Ar), 8.21-8.27 (m, 1H, Ar), 10.29 (s, 1H, HCl), 10.64 (s, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 14.65, 41.04, 43.36, 47.23, 52.86, 55.51, 58.09, 63.86, 111.79, 112.39, 119.22, 119.68, 127.78, 127.99, 129.42, 131.76, 134.25, 134.34, 135.95, 147.87, 148.92, 164.60, 166.79;  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_7\text{S} + 1\text{HCl}$  に関して算出された分析値: C, 53.38; H, 5.60; N, 7.78; Cl, 6.56。実測値: C, 53.52; H, 5.70; N, 7.61; Cl, 6.44。

【 0 1 5 1 】

#### 実施例 4 9

N - { 2 - [ ( 1 S ) - 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } - 2 - ( ジメチルアミノ ) アセトアミド塩化水素(N-[2-[(1S)-1-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-(methylsulfonyl)ethyl]-1,3-dioxoisindolin-4-yl]-2-(dimethylamino)acetamide hydrogen chloride)

アセトニトリル ( 1 7 m L ) における N - { 2 - [ ( 1 S ) - 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインド

10

20

30

40

50



リン - 4 - イル } - 2 - クロロアセトアミド ( 1 . 7 9 g 、 3 . 6 1 m m o l ) 、 及びテトラヒドロフランにおけるジメチルアミン ( 6 . 1 m L 、 2 N 、 1 2 . 2 m m o l ) の混合物を室温で一晩攪拌した。溶剤を真空中で除去して、油を得た。この油をエタノール ( 1 0 m L ) 中で攪拌した。得られた懸濁液を濾過し、固体をエタノールで洗浄して、白色固体を得た。この固体をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、 1 : 3 酢酸エチル : 塩化メチレン) で精製することによって、白色固体を得た ( 9 0 0 m g 、 5 0 % 収率 ) 。酢酸エチル ( 1 0 m L ) におけるこの固体に、エーテルにおける塩化水素 ( 2 . 6 m L 、 1 N ) を添加した。5 分後、エーテル ( 1 0 m L ) をこの溶液を加えて、懸濁液を得た。この懸濁液を濾過し、固体をエーテルで洗浄することによって、黄色の固体として N - { 2 - [ ( 1 S ) - 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } - 2 - ( ジメチルアミノ ) アセトアミド塩化水素を得た ( 8 3 0 m g 、 8 6 % 収率 ) ; 融点、 2 0 2 ~ 2 0 4 ; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.33 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.87 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 3.03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.74 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.02 (q, J = 7.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.16 (dd, J = 4.2, 14.3 Hz, 1H, CHH), 4.25 (brs, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.34 (dd, J = 10.8, 14.4 Hz, 1H, CHH), 5.79 (dd, J = 4.2, 10.4 Hz, 1H, NCH), 6.92-6.99 (m, 2H, Ar), 7.08 (s, 1H, Ar), 7.69 (d, J = 7.3 Hz, 1H, Ar), 7.88 (t, J = 7.7 Hz, 1H, Ar), 8.21-8.27 (m, 1H, Ar), 10.29 (s, 1H, HCl), 10.64 (s, 1H, NH); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 14.65, 41.04, 43.36, 47.23, 52.86, 55.51, 58.09, 63.86, 111.79, 112.39, 119.22, 119.68, 127.78, 127.99, 129.42, 131.76, 134.25, 134.34, 135.95, 147.87, 148.92, 164.60, 166.79; C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S + 1 HCl + 0.6 H<sub>2</sub>O に関して算出された分析値: C, 52.33; H, 5.71; N, 7.63; Cl, 6.44; H<sub>2</sub>O, 1.96。実測値: C, 52.46; H, 5.63; N, 7.46; Cl, 6.43; H<sub>2</sub>O, 2.16。

【 0 1 5 2 】

#### 実施例 5 0

4 - { 3 - [ ( ジメチルアミノ ) メチル ] ピロリル } - 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ] イソインドリン - 1 , 3 - ジオン、塩化水素(4-[3-[(Dimethylamino)methylpyrrolyl]-2-[1-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-(methylsulfonyl)ethyl]isoindoline-1,3-dione, hydrogen chloride)

塩化メチレン ( 1 0 m L ) における 1 - { 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } ピロル - 3 - カルバルアルデヒド(1-[2-[1-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-(methylsulfonyl)ethyl]-1,3-dioxoisindolin-4-yl]pyrrole-3-carbaldehyde) ( 0 . 8 4 0 g 、 1 . 6 9 m m o l ) 、 テトラヒドロフランにおけるジメチルアミン ( 2 . 6 m L 、 2 N 、 5 . 2 m m o l ) 、 及びモレキュラーシーブの混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を 0 に冷却した。この混合物に、メタノール ( 1 0 m L ) 、 水素化ホウ素ナトリウム ( 3 2 m g 、 0 . 8 4 m m o l ) を添加した。1 . 5 時間後、懸濁液を硫酸マグネシウムのパッドで濾過した。硫酸マグネシウムパッドを塩化メチレン ( 5 0 m L ) で洗浄した。濾液を塩化アンモニウム ( 水溶液 ) ( 飽和 (sat.) 、 5 0 m L ) 及び炭酸水素ナトリウム ( 飽和 (sat.) 、 5 0 m L ) で洗浄した。溶剤を真空中で再除去し、油を得た。この油を酢酸エチル ( 5 0 m L ) 及び塩化水素 ( 1 0 0 m L 、 1 N ) で希釈した。有機層を分離し、1 N 塩化水素で抽出した ( 2 × 1 0 0 m L ) 。合わせた水層を酢酸エチル ( 3 0 m L ) で洗浄した後、塩化メチレンで抽出した ( 3 × 5 0 m L ) 。合わせた塩化メチレン層を濃縮して、固体を得た。この固体をイソプロパノール ( 1 5 m L ) 中でスラリー化した。懸濁液を濾過し、固体をエタノールで洗浄した後、乾燥することによって、白色固体として 4 - { 3 - [ ( ジメチルアミノ ) メチル ] ピロリル } - 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ] イソインドリン - 1 , 3 - ジオン、塩化水素を得た ( 3 7 0 m g 、 3 9 % 収率 ) ; 融点、 1 5 8 ~ 1 6 0 ; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)

1.46 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.78 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.89 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.69 (dd, J = 4.2, 14 Hz, 1H, CHH), 3.84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.04-4.12 (m,

4H, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>), 4.59 (dd, J = 11, 14 Hz, 1H, CHH), 5.89 (dd, J = 4.2, 11 Hz, 1H, NCH), 6.50-6.52 (m, 1H, Ar), 6.83 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7.08-7.14 (m, 3H, Ar), 7.47 (brs, 1H, Ar), 7.63-7.67 (m, 1H, Ar), 7.75-7.83 (m, 2H, Ar), 12.46 (brs, 1H, CIH); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) 14.63, 41.37, 41.42, 41.58, 48.67, 53.86, 54.16, 55.87, 64.48, 111.39, 112.20, 112.45, 112.58, 120.42, 121.59, 121.95, 123.10, 124.95, 128.97, 130.24, 133.68, 135.72, 137.37, 148.53, 149.72, 165.51, 166.69; C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S + 1 HCl + 0.8 H<sub>2</sub>O に関して算出された分析値: C, 56.25; H, 5.87; N, 7.29; Cl, 6.15; H<sub>2</sub>O, 2.50。実測値: C, 56.51; H, 5.78; N, 7.08; Cl, 6.05; H<sub>2</sub>O, 2.63。

【0153】

10

#### 実施例 5 1

シクロプロピル - N - { 2 - [ ( 1 S ) - 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } カルボキサミド

2 - [ ( 1 S ) - 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ] - 4 - アミノイソインドリン - 1 , 3 - ジオン ( 1.3 g、3.1 mmol ) 及びシクロプロパンカルボニルクロライド ( 3 mL ) の攪拌混合物を 45 分間、加熱還流した。冷却した混合物に、メタノール ( 10 mL ) を 0 で添加し、混合物を 30 分間攪拌した。溶剤を真空中で除去して、油を得た。この油をエタノール ( 10 mL ) 中で 2 時間攪拌して、懸濁液を得た。この懸濁液を濾過し、固体をエタノールで洗浄することによって、白色固体としてシクロプロピル - N - { 2 - [ ( 1 S ) - 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } カルボキサミドを得た ( 1.3 g、86% 収率 ) ; 融点、140 ~ 141 ; <sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) 0.92-0.99 ( m, 2H, 2CHH ), 1.11-1.17 ( m, 2H, 2CHH ), 1.48 ( t, J = 6.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> ), 1.61-1.71 ( m, 1H, CH ), 2.88 ( s, 3H, CH<sub>3</sub> ), 3.75 ( dd, J = 4.4, 14.3 Hz, 1H, CHH ), 3.86 ( s, 3H, CH<sub>3</sub> ), 4.12 ( q, J = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub> ), 4.57 ( dd, J = 10.4, 14.3 Hz, 1H, CHH ), 5.89 ( dd, J = 4.4, 10.3 Hz, 1H, NCH ), 6.84-6.88 ( m, 1H, Ar ), 7.11-7.15 ( m, 2H, Ar ), 7.48 ( d, J = 7.2 Hz, 1H, Ar ), 7.65 ( t, J = 7.4 Hz, 1H, Ar ), 8.76 ( d, J = 8.5 Hz, 1H, Ar ), 9.69 ( s, 1H, NH ); <sup>13</sup>C NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) 8.71, 14.62, 16.16, 41.58, 48.59, 54.60, 55.89, 64.50, 111.49, 112.44, 114.83, 117.91, 120.26, 124.99, 129.27, 130.99, 136.02, 137.77, 148.63, 149.76, 167.49, 169.52, 172.79; C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S に関して算出された分析値: C, 59.25; H, 5.39; N, 5.76。実測値: C, 58.92; H, 5.21; N, 5.56。

20

30

【0154】

#### 実施例 5 2

2 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ] - 4 - ピロリルイソインドリン - 1 , 3 - ジオン

酢酸 ( 9 mL ) における 2 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ] - 4 - アミノイソインドリン - 1 , 3 - ジオン ( 0.92 g、2.3 mmol ) 及び 2 , 5 - ジメトキシテトラヒドロフラン ( 0.30 mL、2.3 mmol ) の攪拌混合物を 2 時間加熱還流した。溶剤を真空中で除去して、油を得た。この油をカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、1 : 4 酢酸エチル : 塩化メチレン ) で精製することによって、黄色の固体として 2 - [ 1 - [ ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ] - 4 - ピロリルイソインドリン - 1 , 3 - ジオンを得た ( 0.64 g、62% 収率 ) ; 融点、116 ~ 118 ; <sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) 2.87 ( s, 3H, CH<sub>3</sub> ), 3.71 ( dd, J = 4, 14 Hz, 1H, CHH ), 3.85 ( s, 3H, CH<sub>3</sub> ), 3.88 ( s, 3H, CH<sub>3</sub> ), 4.61 ( dd, J = 11, 14 Hz, 1H, CHH ), 5.92 ( dd, J = 4, 11 Hz, 1H, NCH ), 6.39 ( t, J = 2.0 Hz, 2H, Ar ), 6.82 ( d, J = 8 Hz, 1H, Ar ), 7.09-7.10 ( m, 1H, Ar ), 7.15-7.17 ( m, 3H, Ar ), 7.59-7.64 ( m, 1H, Ar ), 7.73-7.77 ( m, 2H, Ar ); <sup>13</sup>C NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) 41.44,

40

50

48.73, 54.26, 55.83, 55.89, 110.75, 111.12, 120.55, 120.99, 121.07, 128.99, 129.31, 130.11, 133.71, 135.37, 138.61, 149.16, 149.37, 165.77, 166.82;  $C_{23}H_{22}N_2O_6S$  に関して算出された分析値: C, 60.78; H, 4.88; N, 6.16。実測値: C, 60.58; H, 5.01; N, 5.88。

【0155】

#### 実施例 53

N - { 2 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } - 2 - ( ジメチルアミノ ) アセトアミド 塩化水素 (N-[2-[1-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-(methylsulfonyl)ethyl]-1,3-dioxoisindolin-4-yl]-2-(dimethylamino)acetamide Hydrogen chloride)

アセトニトリル ( 20 mL ) における N - { 2 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } - 2 - クロロアセトアミド ( 1.3 g、2.7 mmol )、及びテトラヒドロフランにおけるジメチルアミン ( 4.5 mL、2 N、9.0 mmol ) の混合物を室温で一晩攪拌した。溶剤を真空中で除去して、油を得た。この油をエタノール ( 5 mL ) 中で攪拌した。得られた懸濁液を濾過し、固体をエタノールで洗浄することにより、黄色の固体を得た。酢酸エチル ( 10 mL ) におけるこの固体の攪拌溶液に、エーテルにおける塩化水素 ( 3.0 mL、1 N ) を添加した。5 分後、エーテル ( 10 mL ) を添加した。得られた懸濁液を濾過し、エーテルで洗浄することによって、黄色の固体として N - { 2 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } - 2 - ( ジメチルアミノ ) アセトアミド 塩化水素を得た ( 1.07 g、74 % 収率 ) ; 融点、178 ~ 180 ;  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 2.69 (brs, 6H,  $2CH_3$ ), 3.02 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3.73 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3.77 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3.88 (brs, 2H,  $CH_2$ ), 4.16 (dd, J = 4.2, 14.3 Hz, 1H, CHH), 4.34 (dd, J = 10.8, 14.4 Hz, 1H, CHH), 5.79 (dd, J = 4.2, 10.4 Hz, 1H, NCH), 6.92-6.97 (m, 2H, Ar), 7.10 (d, J = 1.4 Hz, 1H, Ar), 7.65 (d, J = 7.2 Hz, 1H, Ar), 7.85 (t, J = 7.7 Hz, 1H, Ar), 8.37-8.40 (m, 1H, Ar), 10.15 (s, 1H, HCl), 10.68 (s, 1H, NH);  $^{13}C$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 41.06, 44.18, 47.31, 52.95, 55.55, 55.59, 59.85, 111.26, 111.65, 119.16, 119.69, 127.00, 129.49, 121.64, 134.99, 136.09, 148.71, 148.76, 166.92, 167.34;  $C_{23}H_{27}N_3O_7S + 1.25 HCl + 0.4 H_2O$  に関して算出された分析値: C, 50.94; H, 5.40; N, 7.75; Cl, 8.17;  $H_2O$ , 1.33。実測値: C, 51.30; H, 5.50; N, 7.37; Cl, 8.28;  $H_2O$ , 1.68。

【0156】

#### 実施例 54

シクロプロピル - N - { 2 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } カルボキサミド 2 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ] - 4 - アミノイソインドリン - 1 , 3 - ジオン ( 0.68 g、1.7 mmol ) 及びシクロプロパンカルボニルクロライド (cyclopropane carbonyl chloride) ( 1.3 mL ) の攪拌混合物を 25 分間、加熱還流した。この混合物に、エタノール ( 10 mL ) を 0 で添加し、30 分間保持した。溶剤を真空中で除去して、油を得た。この油をエーテル ( 20 mL ) 中で 30 分間攪拌して、懸濁液を得た。この懸濁液を濾過し、固体をエーテルで洗浄することにより、白色固体を得た。この固体をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、塩化メチレンにおける 10 % 酢酸エチル) で精製することによって、白色固体としてシクロプロピル - N - { 2 - [ 1 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } カルボキサミドを得た ( 330 mg、42 % 収率 ) ; 融点、130 ~ 132 ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ) 0.92-0.98 (m, 2H,  $2CHH$ ), 1.09-1.14 (m, 2H,  $2CHH$ ), 1.61-1.64 (m, 1H, CH), 2.88 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3.73 (dd, J = 4.4, 14.3 Hz, 1H, CHH), 3.86 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3.90 (s, 3H,  $CH_3$ ), 4.58 (dd, J = 10.4, 14.3 Hz, 1H, CHH), 5.90 (dd, J = 4.4, 10.3 Hz, 1H, NCH), 6.84 (d, J =

8 Hz, 1H, Ar), 7.09-7.14 (m, 2H, Ar), 7.47 (d, J = 7.2 Hz, 1H, Ar), 7.65 (t, J = 7.6 Hz, 1H, Ar), 8.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H, Ar), 9.68 (s, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 6.75, 16.13, 41.54, 48.43, 54.36, 55.81, 55.94, 110.98, 111.11, 114.78, 117.88, 120.27, 124.93, 129.30, 130.94, 136.00, 137.68, 149.19, 149.35, 167.45, 169.48, 172.79;  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$  に関して算出された分析値: C, 58.46; H, 5.12; N, 5.93。実測値: C, 58.10; H, 5.16; N, 5.78。

【0157】

#### 実施例 5 5

シクロプロピル - N - { 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ] - 3 - オキソイソインドリン - 4 - イル } カルボキサミド 7 - アミノ - 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ] イソインドリン - 1 - オン ( 1.0 g、2.5 mmol ) 及びシクロプロパンカルボニルクロライド ( 1 mL ) の攪拌混合物を 7 分間加熱還流した。冷却した混合物に、メタノール ( 3 mL ) を 0 で添加し、混合物を 30 分間攪拌した。この懸濁液に、エタノール ( 5 mL ) を加えた。この懸濁液を濾過し、エタノールで洗浄することによって、オフホワイトの固体としてシクロプロピル - N - { 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ] - 3 - オキソイソインドリン - 4 - イル } カルボキサミドを得た ( 1.0 g、86% 収率 ) ; 融点、115 ~ 117 ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 0.86-0.93 (m, 2H, 2CHH), 1.07-1.14 (m, 2H, 2CHH), 1.46 (t, J = 6.9 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.63-1.73 (m, 1H, CH), 2.95 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.68 (dd, J = 4.4, 14.3 Hz, 1H, CHH), 3.86 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.07 (q, J = 7.1 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.20 (d, J = 16.7 Hz, 1H, CHH), 4.21 (dd, J = 9.9, 14.3 Hz, 1H, CHH), 4.44 (d, J = 16.7 Hz, 1H, CHH), 5.73 (dd, J = 4.3, 9.9 Hz, 1H, NCH), 6.84-7.02 (m, 4H, Ar), 7.44 (t, J = 7.8 Hz, 1H, Ar), 8.43 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Ar), 10.46 (s, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 8.24, 14.61, 16.10, 41.43, 47.81, 51.55, 55.75, 55.88, 64.56, 111.46, 112.09, 116.69, 116.99, 117.76, 119.17, 129.27, 133.54, 138.06, 141.22, 148.84, 149.67, 169.96, 172.59;  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6\text{S} + 0.9 \text{H}_2\text{O}$  に関して算出された分析値: C, 58.98; H, 6.15; N, 5.73;  $\text{H}_2\text{O}$ , 3.32。実測値: C, 58.62; H, 5.99; N, 5.53;  $\text{H}_2\text{O}$ , 3.15。

【0158】

#### 実施例 5 6

2 - ( ジメチルアミノ ) - N - { 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ] - 3 - オキソイソインドリン - 4 - イル } アセトアミド 塩化水素(2-(Dimethylamino)-N-[2-[1-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-(methylsulfonyl)ethyl]-3-oxoisindolin-4-yl]acetamide hydrogen chloride) アセトニトリル ( 25 mL ) における 7 - アミノ - 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ] イソインドリン - 1 - オン ( 1.0 g、2 mmol )、及びテトラヒドロフランにおけるジメチルアミン ( 3.6 mL、2 N、7.2 mmol ) の混合物を室温で一晩攪拌した。溶剤を真空中で除去して、固体を得た。この固体をエタノール ( 10 mL ) から再結晶化して、白色固体を得た。酢酸エチル ( 10 mL ) におけるこの固体の攪拌溶液に、エーテルにおける塩化水素 ( 2.5 mL、1 N ) を添加した。5 分後、エーテル ( 10 mL ) を添加して、懸濁液を得た。この懸濁液を濾過し、固体をエーテルで洗浄することによって、黄色の固体として 2 - ( ジメチルアミノ ) - N - { 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ] - 3 - オキソイソインドリン - 4 - イル } アセトアミド 塩化水素を得た ( 780 mg、74% 収率 ) ; 融点、145 ~ 147 ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ) 1.32 (t, J = 7 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.87 (brs, 6H, 2 $\text{CH}_3$ ), 3.03 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.73 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.92-4.05 (m, 3H, CHH,  $\text{CH}_2$ ), 4.17 (d, J = 17.9 Hz, 1H, CHH), 4.31-4.41 (m, 3H,  $\text{CH}_2$ , CHH), 4.68 (d, J = 17.9 Hz, 1H, CHH), 5.88 (dd, J = 3.5, 10.7 Hz, 1H, NCH), 6.91-6.98 (m, 2H, Ar), 7.02 (s, 1H, Ar), 7.31 (d, J = 7.3 Hz, 1H, Ar), 7.59

(t, J = 7.9 Hz, 1H, Ar), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Ar), 10.17 (s, 1H, HCl), 10.53 (s, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 14.72, 40.99, 43.40, 46.20, 48.81, 53.69, 55.32, 58.11, 63.93, 111.98, 112.16, 118.19, 118.58, 119.16, 119.76, 130.01, 133.01, 135.29, 142.55, 148.07, 148.88, 163.88, 167.45;  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6\text{S} + 1.1\text{HCl} + 1.5\text{H}_2\text{O}$  に関して算出された分析値: C, 51.78; H, 6.35; N, 7.55; Cl, 7.00;  $\text{H}_2\text{O}$ , 4.85。実測値: C, 51.58; H, 6.13; N, 7.39; Cl, 6.87;  $\text{H}_2\text{O}$ , 3.34。

【0159】

#### 実施例 57

シクロプロピル - N - { 2 - [ ( 1 S ) - 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ] - 3 - オキソイソインドリン - 4 - イル } カルボキサミド

10

テトラヒドロフラン ( 10 mL ) における 7 - アミノ - 2 - [ ( 1 S ) - 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ] イソインドリン - 1 - オン ( 1.7 g、4.2 mmol ) 及びシクロプロパンカルボニルクロライド ( 0.46 mL、5.1 mmol ) の攪拌混合物を 15 分間加熱還流した。この混合物に、メタノール ( 4 mL ) を室温で添加し、混合物を 10 分間攪拌した。溶剤を真空中で除去して、油を得た。この油をエタノール ( 20 mL ) から再結晶化することによって、白色固体としてシクロプロピル - N - { 2 - [ ( 1 S ) - 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ] - 3 - オキソイソインドリン - 4 - イル } カルボキサミドを得た ( 1.4 g、71% 収率 ) ; 融点、172 ~ 174 ;  $^1\text{H}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$  )

20

0.86-0.93 (m, 2H, 2CHH), 1.07-1.14 (m, 2H, 2CHH), 1.46 (t, J = 6.9 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.63-1.73 (m, 1H, CH), 2.95 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.68 (dd, J = 4.4, 14.3 Hz, 1H, CHH), 3.86 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.07 (q, J = 7.1 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.20 (d, J = 16.7 Hz, 1H, CHH), 4.21 (dd, J = 9.9, 14.3 Hz, 1H, CHH), 4.44 (d, J = 16.7 Hz, 1H, CHH), 5.73 (dd, J = 4.3, 9.9 Hz, 1H, NCH), 6.84-7.02 (m, 4H, Ar), 7.44 (t, J = 7.8 Hz, 1H, Ar), 8.43 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Ar), 10.46 (s, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) 8.24, 14.61, 16.10, 41.43, 47.81, 51.55, 55.75, 55.88, 64.56, 111.46, 112.09, 116.69, 116.99, 117.76, 119.17, 129.27, 133.54, 138.06, 141.22, 148.84, 149.67, 169.96, 172.59;  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$  に関して算出された分析値: C, 61.00; H, 5.97; N, 5.93。実測値: C, 60.87; H, 6.13; N, 6.12。

30

【0160】

#### 実施例 58

シクロプロピル - N - { 2 - [ ( 1 R ) - 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ] - 3 - オキソイソインドリン - 4 - イル } カルボキサミド

テトラヒドロフラン ( 10 mL ) における 7 - アミノ - 2 - [ ( 1 R ) - 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ] イソインドリン - 1 - オン ( 0.91 g、2.2 mmol ) 及びシクロプロパンカルボニルクロライド ( 0.25 mL、2.8 mmol ) の攪拌混合物を 15 分間加熱還流した。溶剤を真空中で除去して、固体を得た。この固体をエタノール ( 10 mL ) から再結晶化することによって、オフホワイトの固体としてシクロプロピル - N - { 2 - [ ( 1 R ) - 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ] - 3 - オキソイソインドリン - 4 - イル } カルボキサミドを得た ( 0.61 g、56% 収率 ) ; 融点、173 ~ 175 ;  $^1\text{H}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) 0.86-0.93 (m, 2H, 2CHH), 1.07-1.14 (m, 2H, 2CHH), 1.46 (t, J = 6.9 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.63-1.73 (m, 1H, CH), 2.95 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.68 (dd, J = 4.4, 14.3 Hz, 1H, CHH), 3.86 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.07 (q, J = 7.1 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.20 (d, J = 16.7 Hz, 1H, CHH), 4.21 (dd, J = 9.9, 14.3 Hz, 1H, CHH), 4.44 (d, J = 16.7 Hz, 1H, CHH), 5.73 (dd, J = 4.3, 9.9 Hz, 1H, NCH), 6.84-7.02 (m, 4H, Ar), 7.44 (t, J = 7.8 Hz, 1H, Ar), 8.43 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Ar), 10.46 (s, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) 8.24, 14.61, 16.10, 41.43, 47.81, 51.55, 55.75, 55.88, 64.56, 111.46, 112.09, 116.69, 116.99, 117.76, 119.17, 129.27, 133.54, 138.06, 141.22, 148.84, 149.67, 169.96, 172.59;  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$  に関して算出された分析値: C, 61.00; H, 5.97; N, 5.93。実測値: C, 60.87; H, 6.13; N, 6.12。

40

50

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 8.24, 14.61, 16.10, 41.43, 47.81, 51.55, 55.75, 55.88, 64.56, 111.46, 112.09, 116.69, 116.99, 117.76, 119.17, 129.27, 133.54, 138.06, 141.22, 148.84, 149.67, 169.96, 172.59;  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$  に関して算出された分析値: C, 61.00; H, 5.97; N, 5.93。実測値: C, 60.73; H, 5.91; N, 5.69。

# 【0161】

## 実施例 59

(3R) - 3 - [ 7 - (アセチルアミノ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル ] - 3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - N, N - ジメチルプロパンアミド

テトラヒドロフラン (5 mL) における (3R) - 3 - (7 - アミノ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) - 3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - N, N - ジメチルプロパンアミド (400 mg、1 mmol) 及び塩化アセチル (0.1 mL、1.4 mmol) の攪拌混合物を 2 時間加熱還流した。この混合物に、50% 炭酸水素ナトリウム (40 mL) 及び酢酸エチル (50 mL) を添加した。有機層を炭酸水素ナトリウム (飽和 (sat.)、20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を真空中で除去して、油を得た。この油をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、1.5 : 1 酢酸エチル : 塩化メチレン) で精製することによって、白色固体として (3R) - 3 - [ 7 - (アセチルアミノ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル ] - 3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - N, N - ジメチルプロパンアミドを得た (0.25 g、57% 収率) ; 融点、88 ~ 90 ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) ~ 1.43 (t, J = 6.9 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.22 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.90 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.04 (dd, J = 5.5, 16 Hz, 1H, CHH), 3.09 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.52 (dd, J = 9.5, 15 Hz, 1H, CHH), 3.84 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.07 (q, J = 7.1 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.26 (d, J = 17 Hz, 1H, CHH), 4.44 (d, J = 17 Hz, 1H, CHH), 5.58 (dd, J = 5.5, 9.4 Hz, 1H, NCH), 6.81-6.84 (m, 1H, Ar), 6.92-7.01 (m, 3H, Ar), 7.41 (t, J = 7.8 Hz, 1H, Ar), 8.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Ar), 10.37 (s, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) ~ 14.65, 24.84, 35.47, 36.16, 37.31, 48.71, 53.54, 55.85, 64.44, 111.35, 112.44, 116.83, 117.40, 117.97, 119.10, 131.72, 132.84, 137.65, 141.53, 148.46, 149.06, 168.98, 169.41, 169.57;  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5 + 0.7 \text{H}_2\text{O}$  に関して算出された分析値: C, 63.76; H, 6.78; N, 9.29;  $\text{H}_2\text{O}$ , 2.79。実測値: C, 63.89; H, 6.64; N, 9.14;  $\text{H}_2\text{O}$ , 2.70。

# 【0162】

## 実施例 60

(3R) - 3 - [ 7 - (シクロプロピルカルボニルアミノ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル ] - 3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - N, N - ジメチルプロパンアミド

テトラヒドロフラン (5 mL) における (3R) - 3 - (7 - アミノ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) - 3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - N, N - ジメチルプロパンアミド (450 mg、1 mmol) 及びシクロプロパンカルボニルクロライド (0.13 mL、1.4 mmol) の混合物を 15 分間加熱還流した。この混合物に、50% 炭酸水素ナトリウム (40 mL) 及び酢酸エチル (50 mL) を添加した。有機層を炭酸水素ナトリウム (飽和 (sat.)、20 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を真空中で除去して、油を得た。この油をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、1 : 1 酢酸エチル : 塩化メチレン) で精製することによって、白色固体として (3R) - 3 - [ 7 - (シクロプロピルカルボニルアミノ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル ] - 3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - N, N - ジメチルプロパンアミドを得た (0.35 g、67% 収率) ; 融点、92 ~ 94 ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) ~ 0.82-0.89 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.05-1.11 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.43 (t, J = 6.9 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.64-1.70 (m, 1H, CH), 2.90 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.05 (dd, J = 5.5, 16 Hz, 1H, CHH), 3.10 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.52 (dd, J = 9.5, 15 Hz, 1H, CHH), 3.84 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.07 (q, J = 7 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.26 (d, J = 17 Hz, 1H, CHH), 4.44 (d, J = 17

Hz, 1H, CHH), 5.60 (dd, J = 5.7, 9.4 Hz, 1H, NCH), 6.82 (d, J = 8.7 Hz, 1H, Ar), 6.93-6.99 (m, 2H, Ar), 7.39 (t, J = 7.9 Hz, 1H, Ar), 8.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H, Ar), 10.59 (s, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 8.04, 14.64, 16.03, 35.46, 36.19, 37.31, 48.72, 53.56, 55.85, 64.46, 111.41, 112.52, 116.56, 117.41, 117.82, 119.13, 131.79, 132.84, 137.84, 141.54, 148.48, 149.04, 169.50, 169.58, 172.51;  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5 + 0.5 \text{H}_2\text{O}$  に関して算出された分析値: C, 65.81; H, 6.80; N, 8.85;  $\text{H}_2\text{O}$ , 1.90。実測値: C, 65.83; H, 6.72; N, 8.72;  $\text{H}_2\text{O}$ , 1.94。

# 【0163】

## 実施例 6 1

3 - { 4 - [ 2 - (ジメチルアミノ)アセチルアミノ] - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル } - 3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - N, N - ジメチルプロパンアミド 塩化水素(3-[4-[2-(Dimethylamino)acetaminol-1,3-dioxoisindolin-2-yl]-3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-N,N-dimethylpropanamide hydrogen chloride)

段階 1: テトラヒドロフラン (7 mL) における 3 - [ 4 - ( 2 - クロロアセチルアミノ ) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル ] - 3 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) プロパン酸 ( 1.0 g、2.2 mmol ) 及びカルボニルジイミダゾール ( 367 mg、2.26 mmol ) の溶液を室温で 1 時間攪拌した。この混合物に、テトラヒドロフランにおけるジメチルアミン ( 1.3 mL、2 N、2.6 mmol ) を添加し、混合物を 2 時間攪拌した。次に、水 ( 60 mL ) 及び塩化メチレン ( 50 mL ) を混合物に加えた。水層を分離し、酢酸エチル ( 50 mL ) で抽出した。合わせた有機層をブライン / 塩化水素 1 N ( 1 : 1、50 mL ) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を真空中で除去することによって、黄色の固体として 3 - [ 4 - ( 2 - クロロアセチルアミノ ) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル ] - 3 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - N, N - ジメチルプロパンアミドを得 ( 1.1 g、100 収率 )、これをさらに精製せずに次の段階に使用した。

# 【0164】

段階 2: アセトニトリル ( 15 mL ) における 3 - [ 4 - ( 2 - クロロアセチルアミノ ) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル ] - 3 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - N, N - ジメチルプロパンアミド ( 1.1 g、2.3 mmol ) の攪拌溶液に、テトラヒドロフランにおけるジメチルアミン ( 3.3 mL、2 N、6.6 mmol ) を室温で加え、一晩保持した。溶剤を真空中で除去して、固体を得た。この固体を塩化メチレン ( 50 mL ) 及び炭酸水素ナトリウム ( 25 mL ) で希釈した。分離された有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を真空中で除去して、固体を得た。この固体をクロマトグラフィーで精製することによって、白色固体として 3 - { 4 - [ 2 - (ジメチルアミノ)アセチルアミノ] - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル } - 3 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - N, N - ジメチルプロパンアミドを得た ( 640 mg、57% 収率 )。酢酸エチル ( 4 mL ) における 3 - [ 4 - ( 2 - クロロアセチルアミノ ) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル ] - 3 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - N, N - ジメチルプロパンアミドの攪拌溶液に、エーテルにおける塩化水素 ( 2 mL、1 N、2 mmol ) を室温で添加した。得られた懸濁液を濾過し、酢酸エチルで洗浄することによって、白色固体として 3 - { 4 - [ 2 - (ジメチルアミノ)アセチルアミノ] - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル } - 3 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - N, N - ジメチルプロパンアミド 塩化水素を得た ( 580 mg、84% 収率 ) : 融点、92 ~ 94 ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ) 1.30 (t, J = 6.9 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.75 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.87 (s, 6H,  $2\text{CH}_3$ ), 2.98 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.21 (dd, J = 5.7, 16.6 Hz, 1H, CHH), 3.61 (dd, J = 9.3, 16.5 Hz, 1H, CHH), 3.72 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.98 (q, J = 6.9 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.26 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.62 (dd, J = 5.6, 9.1 Hz, 1H, NCH), 6.90-6.91 (m, 2H, Ar), 7.01 (s, 1H, Ar), 7.65 (d, J = 7.2 Hz, 1H, Ar), 7.85 (t, J = 7.7 Hz, 1H, Ar), 8.21 (d, J = 8.2 Hz, 1H, Ar), 10.25 (brs, 1H, HCl), 10.56 (

s, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 14.72, 26.37, 34.41, 34.81, 36.59, 43.34, 50.43, 55.52, 58.02, 63.78, 11.79, 112.38, 119.52, 127.79, 131.88, 131.94, 134.19, 135.79, 147.76, 148.47, 164.52, 167.25, 167.40, 169.16;  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_6 + \text{HCl} + 0.48\text{H}_2\text{O}$  に関して算出された分析値: C, 57.65; H, 6.32; N, 10.34; Cl, 6.55;  $\text{H}_2\text{O}$ , 1.60。実測値: C, 57.70; H, 6.28; N, 10.28, Cl, 6.81;  $\text{H}_2\text{O}$ , 1.61。

【0165】

#### 実施例 62

(3R) - 3 - [7 - (2 - クロロアセチルアミノ) - 1 - オキシソインドリン - 2 - イル] - 3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - N, N - ジメチルプロパンアミド

10

アセトニトリル (15 mL) における (3R) - 3 - [7 - (2 - クロロアセチルアミノ) - 1 - オキシソインドリン - 2 - イル] - 3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - N, N - ジメチルプロパンアミド (0.79 g, 1.7 mmol) 及びテトラヒドロフランにおけるジメチルアミン (2.5 mL, 2 N, 5.0 mmol) の混合物を室温で一晩攪拌した。溶剤を真空中で除去して、油を得た。この油を酢酸エチル (100 mL) に溶解し、炭酸水素ナトリウム (2 x 20 mL、飽和(sat.))、ブライン (10 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を真空中で除去して、固体を得た。この固体をエーテル/ヘキサン (それぞれ 10 mL) 中で一晩スラリー化して、懸濁液を得た。この懸濁液を濾過し、固体をヘキサンで洗浄することによって、白色固体として (3R) - 3 - [7 - (2 - クロロアセチルアミノ) - 1 - オキシソインドリン - 2 - イル] - 3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - N, N - ジメチルプロパンアミドを得た (622 mg, 77% 収率); 融点、116 ~ 118;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.44 (t, J = 7 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.43 (brs, 6H,  $2\text{CH}_3$ ), 2.89 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.04 (dd, J = 6.1, 15.3 Hz, 1H, CHH), 3.12 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.13 (d, J = 16 Hz, 1H, CHH), 3.19 (d, J = 16 Hz, 1H, CHH), 3.44 (dd, J = 9.1, 15 Hz, 1H, CHH), 3.85 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.07 (q, J = 7 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.17 (d, J = 17 Hz, 1H, CHH), 4.43 (d, J = 17 Hz, 1H, CHH), 5.67 (dd, J = 6.2, 9 Hz, 1H, NCH), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H, Ar), 6.91-7.02 (m, 3H, Ar), 7.43 (t, J = 7.9 Hz, 1H, Ar), 8.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Ar), 11.38 (s, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 14.65, 35.41, 36.34, 37.41, 45.92, 48.27, 53.03, 55.85, 64.06, 64.38, 111.26, 112.66, 117.05, 117.76, 118.82, 119.10, 131.79, 132.59, 137.00, 141.76, 148.44, 148.94, 168.90, 169.66, 170.03;  $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5$  に関して算出された分析値: C, 64.71; H, 7.10; N, 11.61。実測値: C, 64.37; H, 6.96; N, 11.53。

20

30

【0166】

#### 実施例 63

(3R) - 3 - {4 - [2 - (ジメチルアミノ) アセチルアミノ] - 1, 3 - ジオキシソインドリン - 2 - イル} - 3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - N, N - ジメチルプロパンアミド 塩化水素

アセトニトリル (150 mL) における (3R) - 3 - [4 - (2 - クロロアセチルアミノ) - 1, 3 - ジオキシソインドリン - 2 - イル] - 3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - N, N - ジメチルプロパンアミド (8.10 g, 16.6 mmol) 及びテトラヒドロフランにおけるジメチルアミン (27 mL, 2 N, 54 mmol) の混合物を室温で一晩攪拌した。溶剤を真空中で除去して、油を得た。この油を酢酸エチル (150 mL) に溶解し、炭酸水素ナトリウム (2 x 50 mL、飽和(sat.))、ブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を真空中で除去して、固体を得た。この固体をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、塩化メチレンにおける 1.5% 酢酸エチル) で精製することによって、白色固体として (3R) - 3 - {4 - [2 - (ジメチルアミノ) アセチルアミノ] - 1, 3 - ジオキシソインドリン - 2 - イル} - 3 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - N, N - ジメチルプロパンアミドを得た (6.3

40

50



g、76%収率)。酢酸エチル(40 mL)におけるこの固体に、エーテルにおける塩化水素(20 mL、1 N)を添加した。この懸濁液を濾過して、エーテルで洗浄することによって、黄色の固体として(3R)-3-{4-[2-(ジメチルアミノ)アセチルアミノ]-1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル}-3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-N,N-ジメチルプロパンアミド 塩化水素を得た(6.4 g、72%収率)；融点、122~124；<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.33 (t, J = 7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.89 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 2.98 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.22 (dd, J = 5.4, 16.5 Hz, 1H, CHH), 3.60 (dd, J = 9.2, 16.5 Hz, 1H, CHH), 3.71 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.97 (q, J = 7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.30 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.62 (dd, J = 5.6, 8.7 Hz, 1H, NCH), 6.86-6.93 (m, 2H, Ar), 7.00 (s, 1H, Ar), 7.65 (t, J = 7.1 Hz, 1H, Ar), 7.84 (t, J = 7.5 Hz, 1H, Ar), 8.17 (d, J = 7.9 Hz, 1H, Ar), 10.49 (s, 1H, CH), 10.64 (s, 1H, NH)；<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 14.72, 34.41, 34.81, 36.59, 43.21, 50.43, 55.53, 57.77, 63.78, 111.79, 112.38, 119.32, 119.45, 119.58, 127.97, 131.90, 131.95, 134.12, 135.77, 147.76, 148.47, 164.28, 167.24, 167.33, 169.15；C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> + HCl + 1.1 H<sub>2</sub>O に関して算出された分析値：C 56.49；H 6.42；N 10.13；Cl 6.41；H<sub>2</sub>O 3.58。実測値：C 56.33；H 6.61；N 9.95；H<sub>2</sub>O 3.51。

【0167】

#### 実施例 6 4

3-(1,3-ジオキソ-4-ピロリルイソインドリン-2-イル)-3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-N,N-ジメチルプロパンアミド

テトラヒドロフラン(13 mL)における3-(1,3-ジオキソ-4-ピロリルイソインドリン-2-イル)-3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)プロパン酸(1.29 g、2.97 mmol)、及びカルボニルジイミダゾール(481 mg、2.97 mmol)の混合物を室温で2時間攪拌した。この混合物に、テトラヒドロフランにおけるジメチルアミン(1.7 mL、2 N、3.4 mmol)を添加し、混合物をさらに2時間攪拌した。水(70 mL)及び塩化メチレン(50 mL)を混合物に加えた。有機層を分離し、ブライン(20 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を真空中で除去して、茶色の固体を得た。この固体をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、1:5

酢酸エチル：塩化メチレン + 0.1% MeOH)で精製することによって、黄色の固体として3-(1,3-ジオキソ-4-ピロリルイソインドリン-2-イル)-3-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-N,N-ジメチルプロパンアミドを得た(750 mg、55%収率)；融点、105~107；<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.43 (t, J = 7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.00 (s, 3H, 2CH<sub>3</sub>), 3.04 (dd, J = 4.9, 16 Hz, 1H, CHH), 3.82 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.91 (dd, J = 10.2, 16.6 Hz, 1H, CHH), 4.09 (q, J = 7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.82 (dd, J = 4.9, 10.2 Hz, 1H, NCH), 6.35 (t, J = 2 Hz, 2H, Ar), 6.77-6.81 (m, 1H, Ar), 7.11-7.15 (m, 4H, Ar), 7.52-7.56 (m, 1H, Ar), 7.63-7.71 (m, 2H, Ar)；<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) 14.65, 34.71, 35.34, 37.02, 51.52, 55.83, 64.32, 110.48, 111.22, 112.76, 120.24, 120.66, 121.35, 122.02, 129.75, 132.00, 134.06, 134.94, 138.23, 148.15, 148.93, 166.19, 167.34, 169.58；C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> + 0.15 H<sub>2</sub>O に関して算出された分析値：C 67.30；H 5.99；N 8.85。実測値：C 67.16；H 5.88；N 8.92。

【0168】

#### 実施例 6 5

2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4-(イミダゾリルメチル)イソインドリン-1,3-ジオン

希釈 H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(20 mL、pH = 2)における4-(アミノメチル)-2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-メチルスルホニル]イソインドリン-1,3-ジオン(1.38 g、3.20 mmol)、グリオキサール(40%、0.46 g、3.20 mmol)及びホルムアルデヒド(37%、0.26 g、3.20 mmol)の混合

物を 80 ~ 90 に加熱した。塩化アンモニウム (0.17 g) を混合物に添加し、混合物を 80 ~ 90 に 2 時間保持した。この混合物を 15 に冷却し、 $K_2CO_3$  で pH 8 まで塩基性にした。この混合物を塩化メチレンで抽出し、塩化メチレン溶液を水 (30 mL)、ブライン (30 mL) で洗浄し、乾燥した。溶剤を除去し、残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル、塩化メチレン：酢酸エチル 97：3) で精製することによって、白色固体として 2 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル] - 4 - (イミダゾリルメチル) イソインドリン - 1, 3 - ジオンを得た (0.5 g、32%)。酢酸エチル (5 mL) におけるこの固体の溶液に、エーテルにおける塩化水素 (2 mL、1 N) を添加した。得られた懸濁液を濾過し、エーテルで洗浄することによって、白色固体として 2 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル] - 4 - (イミダゾリルメチル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン塩酸塩を得た (0.26 g)：融点、126 ~ 128 ;  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 9.19 (s, 1H), 7.93-7.83 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.01-6.92 (m, 2H), 5.89 (s, 2H), 5.83-5.77 (dd, J = 4.5, 10.1 Hz, 1H), 4.40-4.30 (dd, J = 10.4, 14.3 Hz, 1H), 4.21-4.14 (dd, J = 4.7, 14.4 Hz, 1H), 4.03 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.32 (t, J = 6.9 Hz, 3H);  $^{13}C$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 167.57, 166.97, 148.94, 147.86, 136.21, 135.41, 134.21, 133.46, 131.76, 129.37, 127.88, 123.59, 122.20, 120.56, 119.86, 112.43, 111.72, 63.82, 55.51, 52.98, 47.53, 47.03, 41.12, 14.67;  $C_{24}H_{26}N_3O_6SCl + 0.53 H_2O$  に関して算出された分析値：C, 54.44; H, 5.15; N, 7.93; S, 6.06; Cl, 6.69。実測値：C, 54.58; H, 5.11; N, 7.66; S, 6.23; Cl, 6.71。

#### 【0169】

##### 実施例 66

N - ( { 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ] - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } メチル ) アセトアミド 4 - ( アミノメチル ) - 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ] イソインドリン - 1, 3 - ジオン ( 0.92 g、2.13 mmol ) 及び無水酢酸 ( 10 mL ) の攪拌混合物を 40 分間加熱還流した後、室温まで冷却した。過剰の無水酢酸を真空中で除去した。残渣を酢酸エチル ( 50 mL ) に溶解し、2 N 塩化水素 ( 20 mL )、水 ( 20 mL )、ブライン ( 20 mL ) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を真空中で除去し、残渣をクロマトグラフィー ( シリカゲル、塩化メチレン：酢酸エチル 75：25 ) で精製することによって、白色固体として N - ( { 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ] - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } メチル ) アセトアミドを得た ( 0.56 g、55% )：融点、84 ~ 86 ;  $^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.74-7.62 (m, 3H), 7.13-7.09 (m, 2H), 6.85-6.82 (m, 1H), 6.74-6.69 (m, 1H), 5.92-5.86 (dd, J = 4.5, 10.1 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.59-4.49 (dd, J = 10.5, 14.2 Hz, 1H), 4.12 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.81-3.74 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.46 (t, J = 6.9 Hz, 3H);  $^{13}C$  NMR (CDCl<sub>3</sub>) 170.15, 168.58, 167.77, 149.64, 148.54, 138.05, 135.38, 134.39, 132.07, 129.32, 128.21, 122.73, 120.40, 112.41, 111.37, 64.45, 55.88, 54.61, 48.65, 41.55, 39.42, 23.08, 14.62;  $C_{23}H_{26}N_2O_7S$  に関して算出された分析値：C, 58.22; H, 5.52; N, 5.90; S, 6.76。実測値：C, 57.87; H, 5.52; N, 5.65; S, 6.66。

#### 【0170】

##### 実施例 67

2 - クロロ - N - ( { 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ] - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } メチル ) アセトアミド トリエチルアミン ( 0.52 g、5.11 mmol ) を、4 - ( アミノメチル ) - 2 - [

1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ] - イソインドリン - 1 , 3 - ジオン塩酸塩 ( 1 . 0 g 、 2 . 1 3 m m o l ) の攪拌懸濁液に添加した。透明な溶液を 5 まで氷浴で冷却した。モノクロロ酢酸クロライド ( 0 . 3 0 g 、 2 . 5 6 m m o l ) を温度を 5 ~ 9 に保持して添加した。混合物を 5 で 3 0 分間攪拌した後、2 時間室温まで加温した。この混合物を水 ( 2 × 3 0 m L ) 、ブライン ( 3 0 m L ) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を真空中で除去し、残渣をクロマトグラフィー ( シリカゲル、塩化メチレン : 酢酸エチル 7 : 3 ) で精製することによって、2 - クロロ - N - ( { 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } メチル ) アセトアミドを得た ( 1 . 0 g 、 9 2 % ) : <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.84-7.65 (m, 4H), 7.14-7.12 (m, 2H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.94-5.88 (dd, J = 4.6, 10.3 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 4.61-4.51 (dd, J = 10.4, 14.4 Hz, 1H), 4.10 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.80-3.72 (dd, J = 4.6, 14.4 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 1.47 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

【 0 1 7 1 】

#### 実施例 6 8

2 - ( ジメチルアミノ ) - N - ( { 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } メチル ) アセトアミド塩酸塩

ジメチルアミン / メタノール ( 2 . 0 M 、 2 . 9 5 m L ) を、テトラヒドロフランにおける 2 - クロロ - N - ( { 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } メチル ) アセトアミド ( 1 . 0 g 、 1 . 9 6 m m o l ) の攪拌溶液に添加し、混合物を室温で 2 4 時間攪拌した。テトラヒドロフランを真空中で除去し、残渣を塩化メチレン ( 6 0 m L ) に溶解した。塩化メチレン溶液を水 ( 3 0 m L ) 、ブライン ( 3 0 m L ) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を真空中で除去し、残渣をクロマトグラフィー ( シリカゲル、塩化メチレン : 酢酸エチル 9 7 . 5 : 2 . 5 ) で精製することによって、2 - ( ジメチルアミノ ) - N - ( { 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } メチル ) アセトアミドを得た ( 0 . 6 g 、 5 9 % ) 。酢酸エチル ( 1 0 m L ) における上記アミンの攪拌溶液に、エーテル ( 4 m L ) における 1 N 塩化水素を添加した。得られた懸濁液を濾過し、エーテルで洗浄することによって、白色固体として 2 - ( ジメチルアミノ ) - N - ( { 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } メチル ) アセトアミド塩酸塩を得た ( 0 . 5 5 g ) : 融点 1 0 3 ~ 1 0 5 ; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 10.06 (s, 1H), 9.37 (m, 1H), 7.83-7.73 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 6.97-6.92 (m, 2H), 5.82-5.76 (dd, J = 4.1, 10.2 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.38-4.32 (dd, J = 10.3, 14.1 Hz, 1H), 4.19-4.12 (dd, J = 4.4, 14.4 Hz, 1H), 4.05-3.08 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.82 (s, 6H), 1.32 (t, J = 6.9 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 167.60, 167.20, 164.79, 148.88, 147.85, 137.84, 134.69, 133.36, 131.51, 129.59, 127.09, 122.14, 119.79, 112.41, 111.76, 63.84, 57.17, 55.49, 52.98, 47.29, 43.13, 41.09, 37.82, 14.67; C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>SCl + 0.56H<sub>2</sub>O に関して算出された分析値: C, 53.23; H, 5.92; N, 7.45, S, 5.68; Cl, 6.28。実測値: C, 53.22; H, 5.87; N, 7.37; S, 5.64; Cl, 6.52。

【 0 1 7 2 】

#### 実施例 6 9

4 - [ ビス ( メチルスルホニル ) アミノ ] - 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - ( メチルスルホニル ) エチル ] イソインドリン - 1 , 3 - ジオン  
メタンサルホニルクロライド ( 0 . 3 g 、 2 . 6 2 m m o l ) を、塩化メチレン ( 6 0 m L ) における 4 - アミノ - 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 2 - (

メチルスルホニル)エチル]イソインドリン-1,3-ジオン(0.55g、1.31mmol)及びトリエチルアミン(0.4g、3.93mmol)の攪拌懸濁液に添加し、得られた混合物を24時間攪拌した。次に、この混合物を飽和重炭酸ナトリウム(25mL)、1N塩化水素(25mL)、H<sub>2</sub>O(25mL)、ブライン(25mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を真空中で除去した。残渣をメタノール：テトラヒドロフラン(2:1)中でスラリー化して、濾過により単離した後、白色固体として4-[ビス(メチルスルホニル)アミノ]-2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]イソインドリン-1,3-ジオンを得た(0.53g、70%)：融点、277~279；<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.05-7.95 (m, 3H), 7.11-6.92 (m, 3H), 5.78-5.74 (dd, J = 5.5, 9.1 Hz, 1H), 4.31-4.22 (m, 2H), 3.99 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.55 (s, 6H), 2.95 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.0 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 166.11, 165.35, 148.96, 147.88, 138.63, 136.05, 132.60, 129.64, 129.31, 129.27, 125.26, 119.89, 112.33, 111.76, 63.73, 55.46, 53.38, 47.92, 43.50, 43.44, 41.15, 14.61; C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>S<sub>3</sub>に関して算出された分析値：C, 45.95; H, 4.56; N, 4.87; S, 16.74。実測値：C, 45.90; H, 4.40; N, 4.75; S, 16.55。

#### 【0173】

##### 実施例70

2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4-[(メチルスルホニル)アミノ]イソインドリン-1,3-ジオン  
CH<sub>3</sub>CN(120mL)における4-[ビス(メチルスルホニル)アミノ]-2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]イソインドリン-1,3-ジオン(0.8g、1.39mmol)及び2N NaOH(1.59mL、3.18mmol)の混合物を室温で8時間攪拌した。この混合物を6N塩化水素(0.6mL)で中和した後、濃縮した。残渣を塩化メチレン(90mL)に溶解し、水(30mL)、ブライン(30mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を真空中で除去し、得られた固体をエタノール(50mL)中でスラリー化して、濾過による単離後には、白色固体として2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4-[(メチルスルホニル)アミノ]イソインドリン-1,3-ジオンを得た(0.6g、86%)：融点、191~193；<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.31 (s, 1H), 7.85-7.74 (m, 2H), 7.61 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.00-6.91 (m, 2H), 5.80-5.74 (m, 1H), 4.38-4.28 (dd, J = 10.5, 14.3 Hz, 1H), 4.19-4.11 (dd, J = 4.5, 14.3 Hz, 1H), 4.03 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.32 (t, J = 6.9 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 167.43, 166.71, 148.92, 147.87, 136.26, 135.73, 131.91, 129.40, 125.01, 119.79, 118.39, 117.59, 112.41, 111.76, 63.83, 55.48, 53.00, 47.35, 41.06, 40.63, 14.64; C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S<sub>3</sub>+0.05ジダルホンアミド(didulfonyl)に関して算出された分析値：C, 50.56; H, 4.86; N, 5.60; S, 13.12。実測値：C, 50.25; H, 4.81; N, 5.60; S, 13.12。

#### 【0174】

##### 実施例71

N-{2-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-3-ヒドロキシペンチル]-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル}アセトアミド  
DMF(20mL)における5-アミノ-5-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)ペンタン-3-オール塩酸塩(1.15g、3.97mmol)、3-アセトアミドフタル酸無水物(0.82g、3.97mmol)及びトリエチルアミン(0.4g、3.97mmol)を80~90℃で6時間加熱した。次に、この混合物を真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチル(80mL)に溶解し、水(30mL)、ブライン(30mL)で洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を真空中で除去し、残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル、塩化メチレン：酢酸エチル 8:2)で精製することによって、N-{2

- [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ヒドロキシペンチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } アセトアミドを得た ( 1 . 3 5 g 、 7 7 % ) ;  $^1\text{H}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) 9.52 ( s , 1H ) , 8.71 ( d , J = 8.4 Hz , 1H ) , 7.63 ( t , J = 7.6 Hz , 1H ) , 7.48 ( d , J = 7.3 Hz , 1H ) , 7.09-7.07 ( m , 2H ) , 6.83-6.80 ( m , 1H ) , 5.61-5.55 ( J = 3.9 , 11.9 Hz , 1H ) , 4.11 ( q , J = 6.9 Hz , 2H ) , 3.84 ( s , 3H ) , 3.47 ( m , 1H ) , 2.97-2.86 ( m , 1H ) , 2.25 ( s , 3H ) , 2.06-1.95 ( m , 1H ) , 1.78 ( b , 1H ) , 1.62-1.52 ( m , 2H ) , 1.45 ( t , J = 7.0 Hz , 3H ) , 0.95 ( t , J = 7.3 Hz , 3H ) ;  $^{13}\text{C}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) 170.39 , 169.23 , 168.11 , 148.94 , 148.14 , 137.32 , 135.83 , 131.81 , 131.19 , 124.72 , 120.30 , 117.94 , 115.31 , 112.87 , 111.09 , 70.01 , 64.36 , 55.86 , 51.29 , 37.92 , 30.46 , 24.92 , 14.73 , 9.90 .

10

## 【 0 1 7 5 】

## 実施例 7 2

N - { 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - オキソペンチル ] 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } アセトアミド

塩化メチレン ( 3 5 m L ) における N - { 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ヒドロキシペンチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } アセトアミド ( 1 . 3 5 g 、 3 . 0 6 m m o l ) 、 ピリジニウムクロクロメート ( 1 . 3 2 g 、 6 . 1 2 m m o l ) 及びセライト ( 0 . 6 g ) の混合物を 5 時間攪拌した。この混合物をセライトで濾過し、濾液を水 ( 3 0 m L ) 、 ブライン ( 3 0 m L ) で洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を真空中で除去し、残渣をクロマトグラフィー ( シリカゲル、塩化メチレン : 酢酸エチル 9 : 1 ) で精製することによって、白色固体として N - { 2 - [ 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - オキソペンチル ] - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } アセトアミドを得た ( 1 . 0 8 g 、 8 1 % ) : 融点、 1 3 7 ~ 1 3 9 ;  $^1\text{H}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) 9.53 ( s , 1H ) , 8.71 ( d , J = 8.4 Hz , 1H ) , 7.62 ( t , J = 7.6 Hz , 1H ) , 7.45 ( d , J = 7.3 Hz , 1H ) , 7.07-7.04 ( m , 2H ) , 6.83 ( d , J = 8.8 Hz , 1H ) , 5.76-5.70 ( dd , J = 5.2 , 10.1 Hz , 1H ) , 4.12 ( q , J = 6.9 Hz , 2H ) , 4.02-3.90 ( dd , J = 10.1 , 17.9 Hz , 1H ) , 3.83 ( s , 3H ) , 3.26-3.17 ( dd , J = 5.2 , 17.9 Hz , 1H ) , 2.49 ( q , J = 7.3 Hz , 2H ) , 2.26 ( s , 3H ) , 1.46 ( t , J = 6.9 Hz , 3H ) , 1.02 ( t , J = 7.3 Hz , 3H ) ;  $^{13}\text{C}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) 208.03 , 170.02 , 169.15 , 167.86 , 149.12 , 148.33 , 137.34 , 135.76 , 131.39 , 131.22 , 124.64 , 120.00 , 117.87 , 115.29 , 112.50 , 111.27 , 64.38 , 55.89 , 49.94 , 43.51 , 36.10 , 24.92 , 14.71 , 7.52 ;  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$  に関して算出された分析値 : C , 6 5 . 7 4 ; H , 5 . 9 8 ; N , 6 . 3 9 。 実測値 : C , 6 5 . 7 4 ; H , 6 . 3 4 ; N , 6 . 3 8 .

20

30

## 【 0 1 7 6 】

## 実施例 7 3

2 - [ ( 1 R ) - 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ヒドロキシブチル ] - 4 - ( ピロリルメチル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン

D M F ( 2 5 m L ) における ( 4 R ) - アミノ - 4 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) ブタン - 2 - オール塩酸塩 ( 1 . 1 4 g 、 4 . 1 4 m m o l ) 、 3 - ( ピロリルメチル ) フタル酸無水物 ( 0 . 9 4 g 、 4 . 1 4 m m o l ) 及びトリエチルアミン ( 0 . 4 2 g 、 4 . 1 4 m m o l ) の攪拌混合物を 8 0 ~ 9 0 で 1 7 時間加熱した。この混合物を真空中で濃縮し、残渣を酢酸エチル ( 8 0 m L ) に溶解し、水 ( 3 0 m L ) 、 ブライン ( 3 0 m L ) で洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を真空中で除去し、残渣をクロマトグラフィー ( シリカゲル、塩化メチレン : 酢酸エチル 9 : 1 ) で精製することによって、2 - [ ( 1 R ) - 1 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ヒドロキシブチル ] - 4 - ( ピロリルメチル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオンを得た ( 1 . 2 7 g 、 6 8 % ) :  $^1\text{H}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) 7.68 ( d , J = 7.3 Hz , 1H ) , 7.55 ( t , J = 7.7 Hz , 1H ) , 7.12-7.08 ( m , 2H ) , 6.95 ( d , J = 7.9 Hz , 1H ) , 6.83 ( d , J = 8.0 Hz , 1H ) , 6.73-6.72 ( m , 2H ) , 6.23-6.21 ( m , 2H ) , 5.61-5.55 ( dd , 1H ) , 4.13 ( q , J = 7.1 Hz , 2H ) , 3.84 ( s , 3H ) , 3.78 ( m , 1H ) , 2.94-2.83 ( m , 1H ) , 2.16-2.08 ( m , 1H ) , 1.76 ( s ,

40

50

1H), 1.46 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.29 (d, J = 6.2 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 168.86, 168.35, 148.94, 148.11, 138.35, 134.51, 132.43, 132.01, 131.77, 127.04, 122.37, 121.44, 120.55, 113.00, 111.09, 109.11, 64.98, 64.35, 55.87, 51.43, 48.52, 40.03, 23.68, 14.73.

# 【0177】

## 実施例74

2 - [ (1R) - 1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - オキソブチル ] - 4 - (ピロリルメチル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン

塩化メチレン (35 mL) における 2 - [ (1R) - 1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - ヒドロキシブチル ] - 4 - (ピロリルメチル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン (1.26 g, 2.81 mmol)、ピリジニウムクロクロメート (1.21 g, 5.62 mmol)、及びセライト (0.6 g) の混合物を室温で4時間攪拌した。この混合物をセライトで濾過し、濾液を水 (30 mL)、ブライン (30 mL) で洗浄した。濾液の有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を真空中で除去し、残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン：酢酸エチル 6：4) で精製することによって、白色固体として 2 - [ (1R) - 1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - オキソブチル ] - 4 - (ピロリルメチル) イソインドリン - 1, 3 - ジオンを得た (0.83 g, 66%) : 融点、143 ~ 145 ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 7.66 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.10-7.06 (m, 2H), 6.93 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.73-6.71 (m, 2H), 6.22-6.21 (m, 2H), 5.78-5.72 (dd, J = 5.4, 9.8 Hz, 1H), 3.32-3.23 (dd, J = 5.4, 18.0 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.46 (t, J = 6.9 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 205.31, 168.53, 167.83, 149.11, 148.33, 138.31, 134.43, 132.37, 132.04, 131.55, 127.05, 122.34, 121.46, 120.14, 112.59, 111.29, 109.08, 64.39, 55.91, 50.01, 48.53, 44.88, 30.17, 14.72;  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$  に関して算出された分析値 : C, 69.94; H, 5.87; N, 6.27。実測値 : C, 70.01; H, 6.01; N, 6.08。

# 【0178】

## 実施例75

N - { 2 - [ 1 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - ヒドロキシブチル ] - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } アセトアミド

DMF (15 mL) における 4 - アミノ - 4 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) ブタン - 2 - オール 塩酸塩 (1.20 g, 3.80 mmol)、3 - アセトアミドフタル酸無水物 (0.78 g, 3.80 mmol) 及びトリエチルアミン (0.38 g, 3.80 mmol) の攪拌混合物を 80 ~ 90 で7時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、水 (80 mL) 中に注いだ。得られた混合物を EtOAc で抽出した (3 x 30 mL)。合わせた酢酸エチル抽出物を水 (30 mL)、ブライン (30 mL) で洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を真空中で除去し、残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル、塩化メチレン：EtOAc 8：2) で精製することによって、白色固体として N - { 2 - [ 1 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - ヒドロキシブチル ] - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } アセトアミドを得た (1.3 g, 73%) :  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 9.53 (s, 1H), 8.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.08-7.03 (m, 2H), 6.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.57-5.51 (dd, J = 4.2, 11.6 Hz, 1H), 4.78 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.77-3.74 (m, 1H), 2.91-2.81 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.13-1.60 (m, 10H), 1.29 (d, J = 6.1 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 170.38, 169.21, 168.06, 149.70, 147.50, 137.33, 135.84, 131.54, 131.20, 124.71, 120.28, 117.93, 115.31, 115.07, 111.55, 80.45, 64.89, 55.97, 51.35, 39.92, 32.73, 24.91, 24.04, 23.76, 21.02。

# 【0179】

## 実施例76

N - { 2 - [ 1 - (3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - オキソブ

チル] - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル} アセトアミド

塩化メチレン (35 mL) における N - { 2 - [ 1 - ( 3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ヒドロキシブチル ] - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } アセトアミド ( 1.28 g、2.74 mmol )、ピリジニウムクロクロメート ( 1.18 g、5.48 mmol ) 及びセライト ( 0.6 g ) の混合物を室温で 5 時間攪拌した。この混合物をセライトで濾過し、濾液を水 ( 30 mL )、ブライン ( 30 mL ) で洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を真空中で除去し、残渣をクロマトグラフィー ( シリカゲル、塩化メチレン : 酢酸エチル 9 : 1 ) で精製することによって、白色固体として N - { 2 - [ 1 - ( 3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - オキソブチル ] - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル } アセトアミドを得た ( 1.09 g、85% ) : 融点、145 ~ 147 ;  $^1\text{H}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) 9.53 (s, 1H), 8.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.07-7.01 (m, 2H), 6.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.73-5.67 (dd, J = 5.1, 9.8 Hz, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.04-3.93 (dd, J = 10.0, 18.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.28-3.19 (dd, J = 5.1, 18.0 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.97-1.61 (m, 8H);  $^{13}\text{C}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) 205.22, 170.03, 169.15, 167.82, 149.83, 147.70, 137.33, 135.77, 131.23, 124.63, 119.88, 117.87, 115.28, 114.57, 111.72, 80.46, 55.99, 49.94, 44.82, 32.75, 30.14, 24.92, 24.05;  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$  に関して算出された分析値 : C, 67.23; H, 6.08; N, 6.03。実測値 : C, 66.96; H, 6.06; N, 5.89。

【 0180 】

実施例 77

2 - [ 1 - ( 3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - オキソブチル ] - 4 - ピロリルイソインドリン - 1, 3 - ジオン

1, 2 - ジクロロエタン ( 10 mL ) における 2 - [ 1 - ( 3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - オキソブチル ] - 4 - アミノイソインドリン - 1, 3 - ジオン ( 0.41 g、0.97 mmol )、2, 5 - ジメトキシテトラヒドロフラン ( 0.14 g、1.07 mmol ) 及び酢酸 ( 2 mL ) の混合物を 1 時間還流した。この混合物を塩化メチレン ( 25 mL ) で希釈し、水 (  $2 \times 20$  mL )、ブライン ( 20 mL ) で洗浄して、乾燥した。溶剤を除去し、残渣をクロマトグラフィー ( シリカゲル、ヘキサン : 酢酸エチル 6 : 4 ) で精製することによって、白色固体として 2 - [ 1 - ( 3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - オキソブチル ] - 4 - ピロリルイソインドリン - 1, 3 - ジオンを得た ( 0.41 g、91% ) : 融点、142 ~ 144 ;  $^1\text{H}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) 7.72-7.56 (m, 3H), 7.14-7.04 (m, 4H), 6.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.38 (m, 2H), 5.77-5.71 (dd, J = 5.4, 9.8 Hz, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.05-3.94 (dd, J = 9.9, 18.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.30-3.21 (dd, J = 5.4, 18.0 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.98-1.60 (m, 8H);  $^{13}\text{C}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) 205.31, 167.21, 166.14, 149.75, 147.61, 138.35, 135.09, 133.98, 131.34, 129.91, 126.04, 121.31, 120.74, 120.20, 114.72, 111.68, 110.61, 80.38, 55.97, 50.18, 44.72, 32.74, 30.12, 24.03;  $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$  に関して算出された分析値 : C, 71.17; H, 5.97; N, 5.93。実測値 : C, 71.09; H, 6.09; N, 5.80。

【 0181 】

実施例 78

2 - [ 1 - ( 3, 4 - ジメトキシフェニル ) - 3 - オキソブチル ] - 4 - [ ビス ( メチルスルホニル ) アミノ ] イソインドリン - 1, 3 - ジオン

塩化メチレン ( 40 mL ) における 2 - [ 1 - ( 3, 4 - ジメトキシフェニル ) - 3 - オキソブチル ] - 4 - アミノイソインドリン - 1, 3 - ジオン ( 1.02 g、2.77 mmol ) 及びトリエチルアミン ( 1.40 g、13.85 mmol ) の混合物を 5 まで冷却した。メタンスルホニルクロライド ( 1.27 g、11.08 mmol ) を 5 ~ 8 で添加し、得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。この混合物を飽和重炭酸ナトリウム (

20 mL)、1 N塩化水素(20 mL)、水(30 mL)、ブライン(30 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶剤を真空中で除去し、残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル、塩化メチレン：酢酸エチル 9：1)で精製することによって、白色固体として2-[1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-オキソブチル]-4-[ビス(メチルスルホニル)アミノ]イソインドリン-1,3-ジオンを得た(1.18 g、81%)：融点、194～196；<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.02-7.93 (m, 3H), 6.99-6.90 (m, 3H), 5.65 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.71 (s, 6H), 3.56 (s, 6H), 3.53-3.46 (m, 1H), 2.11 (s, 3H)；<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 205.79, 166.58, 165.78, 148.64, 148.32, 138.48, 135.86, 132.68, 131.50, 129.85, 129.15, 125.06, 119.35, 111.58, 110.91, 55.49, 55.39, 49.27, 44.52, 43.53, 43.49, 29.92；C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>S<sub>2</sub> 10  
に関して算出された分析値：C, 50.37；H, 4.61；N, 5.34, S, 12.23。実測値：C, 50.43, H, 4.77；N, 5.16；S, 12.22。



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
C 0 7 D	471/04	(2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 2
C 0 7 D	487/04	(2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 3 8
A 6 1 K	31/4035	(2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 4 0
A 6 1 K	31/4178	(2006.01)	A 6 1 K	31/4035	
A 6 1 K	31/4188	(2006.01)	A 6 1 K	31/4178	
A 6 1 K	31/4245	(2006.01)	A 6 1 K	31/4188	
A 6 1 K	31/4745	(2006.01)	A 6 1 K	31/4245	
A 6 1 K	31/4985	(2006.01)	A 6 1 K	31/4745	
A 6 1 P	1/00	(2006.01)	A 6 1 K	31/4985	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	11/08	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	11/08	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	31/18	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	31/22	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	31/22	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
			A 6 1 P	37/06	
			A 6 1 P	43/00	1 1 1

(31)優先権主張番号 09/708,199

(32)優先日 平成12年11月8日(2000.11.8)

(33)優先権主張国 米国(US)

(74)代理人 100102912

弁理士 野上 敦

(74)代理人 100111464

弁理士 齋藤 悦子

(72)発明者 マン, ホン - ワー

アメリカ合衆国, ニュージャージー州 0 8 8 5 3, ネシャニック ステーション, ベルムダ ド  
ライブ 1 0 2

(72)発明者 ミュラー, ジョージ

アメリカ合衆国, ニュージャージー州 0 8 8 0 7, ブリッジウォーター, ウィンドミル コート  
2 5 0

審査官 鳥居 福代

(56)参考文献 国際公開第 9 7 / 0 2 3 4 5 7 (WO, A 1)

国際公開第 9 8 / 0 2 4 7 6 3 (WO, A 1)

国際公開第 9 7 / 0 0 8 1 4 3 (WO, A 1)

国際公開第 9 9 / 0 0 6 0 4 1 (WO, A 1)

国際公開第 9 8 / 0 0 5 6 3 5 (WO, A 1)

国際公開第 9 7 / 0 2 4 1 1 7 (WO, A 1)

MULLER, G.W. et al., Structural modifications of thalidomide produce analogs with enhanced tumor necrosis factor inhibitory activity, J Med Chem, 1996年, Vol.39, No.17, p.3238-3240  
C.G.WERMUTH 編, 長瀬博 監訳, 最新 創薬化学 上巻, 株式会社 テクノミック, 1998年,

p.243

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D 209/46  
C07D 209/48  
C07D 209/49  
C07D 403/04  
C07D 403/06  
C07D 413/04  
C07D 471/04  
C07D 487/04  
A61K 31/4035  
A61K 31/4178  
A61K 31/4188  
A61K 31/4245  
A61K 31/4745  
A61K 31/4985