(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2012-507541
(P2012-507541A)
(43)公表日　平成24年3月29日(2012.3.29)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
C07D 401/04	(2006.01)	C07D 401/04	CSP	4C063
C07D 401/14	(2006.01)	C07D 401/14		4C084
C07D 417/14	(2006.01)	C07D 417/14		4C086
C07D 413/14	(2006.01)	C07D 413/14		4H050
C07D 405/14	(2006.01)	C07D 405/14		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 138 頁）　最終頁に続く

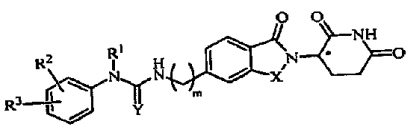
(21)出願番号　特願2011-534656 (P2011-534656)
(86)(22)出願日　平成21年10月26日 (2009.10.26)
(85)翻訳文提出日　平成23年6月28日 (2011.6.28)
(86)国際出願番号　PCT/US2009/062023
(87)国際公開番号　WO2010/053732
(87)国際公開日　平成22年5月14日 (2010.5.14)
(31)優先権主張番号　61/109,475
(32)優先日　平成20年10月29日 (2008.10.29)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　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　０７９０１，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

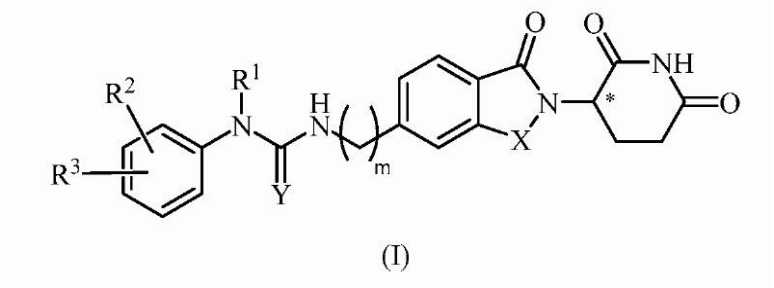
最終頁に続く

(54)【発明の名称】癌の治療に使用するためのイソインドリン化合物

(57)【要約】
本明細書では、イソインドリン化合物、例えば式（Ｉ）の前記化合物、１つ又はそれ以上の前記化合物を含む医薬組成物、及び様々な疾患を治療する、予防する、又は管理するためのそれらの使用方法が提供される。


(I)

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉ：
【化１２７】



(I)

（Ｉ）
（式中、
Ｘは、Ｃ（＝Ｏ）若しくはＣＨ$_2$である；
Ｙは、Ｏ、シアナミド（Ｎ－≡Ｎ）、若しくはアミド（ＮＨ）である；
ｍは、０、１、２、若しくは３の整数である；
Ｒ^{1}は、水素若しくはＣ$_{1-6}$アルキルである；
Ｒ^{2}は、水素、－ＮＯ$_2$、Ｃ$_{1-10}$アルキル、Ｃ$_{0-6}$アルキル－（５～１０員ヘテロアリール）、Ｃ$_{0-6}$アルキル－（５～６員ヘテロシクリル）、Ｃ$_{0-6}$アルキル－ＯＨ、Ｃ$_{0-4}$アルキル－ＮＨ$_2$、－ＮＨＣＯ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－ＯＲ^{21}、若しくは－（ＣＨ$_2$－Ｚ）$_{0-2}$－（５～１０員ヘテロアリール）であり、このとき各ヘテロアリール及びヘテロシクリルは１つ又はそれ以上のＣ$_{1-6}$アルキルで任意に置換されている；
Ｒ^{3}は、水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、Ｃ$_{0-6}$アルキル－（５～１０員ヘテロアリール）、Ｃ$_{0-6}$アルキル－（５～６員ヘテロシクリル）、Ｃ$_{0-6}$アルキル－ＯＨ、Ｃ$_{0-4}$アルキル－ＮＨ$_2$、－ＮＨＣＯ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－ＯＲ^{21}、若しくは－（ＣＨ$_2$－Ｚ）$_{0-2}$－（５～１０員ヘテロアリール）であり、このとき各ヘテロアリール及びヘテロシクリルは１つ又はそれ以上のＣ$_{1-6}$アルキルで任意に置換されている；
Ｒ^{21}は、Ｃ$_{6-10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、５～６員ヘテロシクリル、若しくは－ＣＯ（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$Ｒ^{22}であり、このとき前記アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルは各々１つ又はそれ以上のＣ$_{1-6}$アルキルで任意に置換されている；
Ｒ^{22}は、－ＮＨ$_2$若しくは５～６員ヘテロシクリルである；及び
Ｚは、ＣＨ$_2$、ＮＨ、若しくはＯである；
ただし、Ｒ^{1}が水素である場合は、Ｒ^{2}は水素若しくはＣ$_{1-10}$アルキルではないことを前提とする；
ただし、ＹがＯである場合は、Ｒ^{3}はハロゲンではないことを前提とする；及び
ただし、ＹがＯであり、Ｒ^{3}がハロゲンである場合は、Ｒ^{2}はＣ$_{0-6}$アルキル－（５～６員ヘテロシクリル）であることを前提とする）の化合物又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、若しくは立体異性体。
【請求項２】
Ｒ^{1}は、水素若しくはメチルである、請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
Ｒ^{2}は、水素、アミノ、アセトアミド、ヒドロキシ、ニトロ、アミノメチル、ヒドロキシメチル、２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル、３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル、４－メチルピペラジン－１－イル）メチル、２－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－イル、１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル、２－メチルチアゾール－４－イル、４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル、モルホリノメチル、（ピリジン－４－イル）メチル、（ピリジン－４－イルオキシ）メチル、フェノ

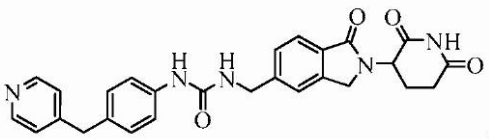
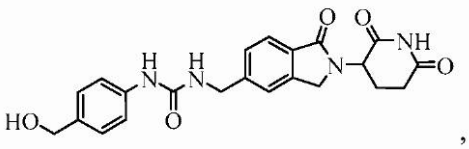
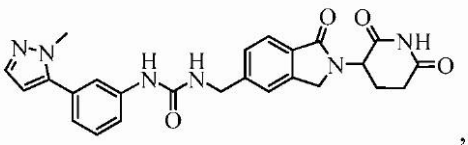
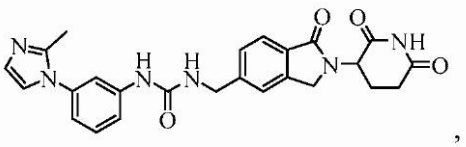
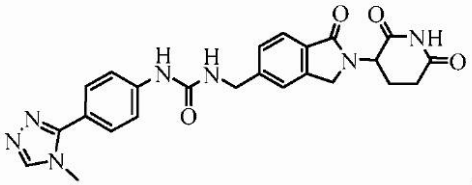
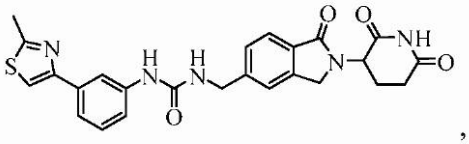
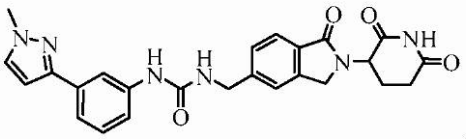
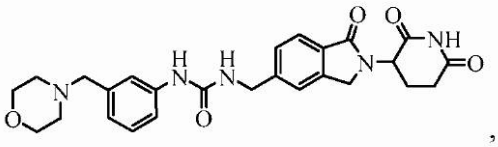
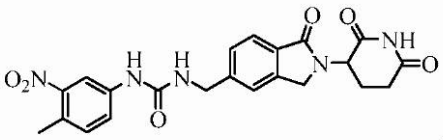
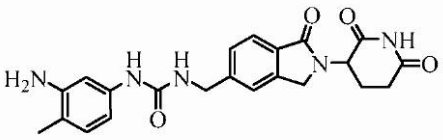
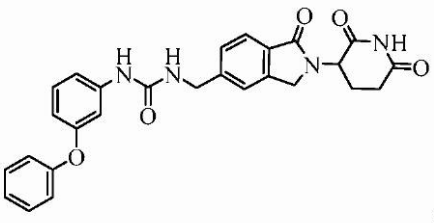
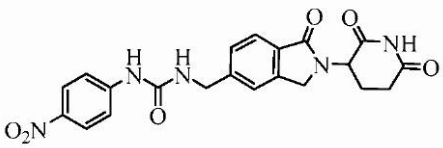
キシ、ピリジン－２－イルオキシ、ピペリジン－４－イルオキシ、２－アミノアセトキシ、又はピペラジン－１－イルアセトキシである、請求項１又は２に記載の化合物。

【請求項４】

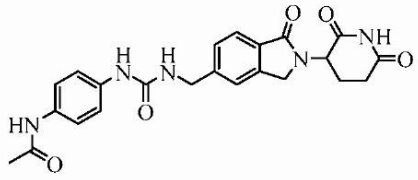
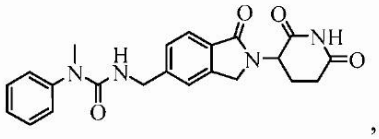
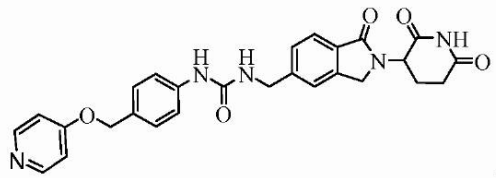
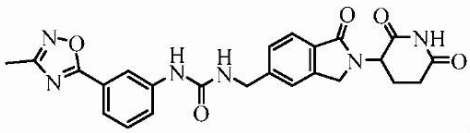
R^3は、水素、アミノ、アセトアミド、ヒドロキシ、ニトロ、アミノメチル、ヒドロキシメチル、２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル、３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル、４－メチルピペラジン－１－イル）メチル、２－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－イル、１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル、２－メチルチアゾール－４－イル、４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル、モルホリノメチル、（ピリジン－４－イル）メチル、（ピリジン－４－イルオキシ）メチル、フェノキシ、ピリジン－２－イルオキシ、ピペリジン－４－イルオキシ、２－アミノアセトキシ、又はピペラジン－１－イルアセトキシである、請求項１から３のいずれかに記載の化合物。

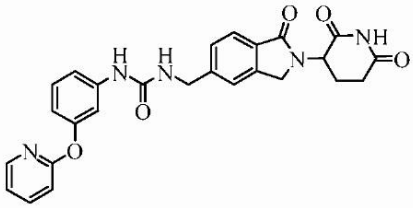
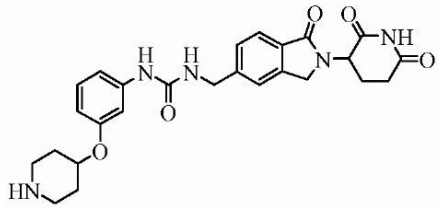
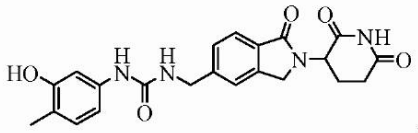
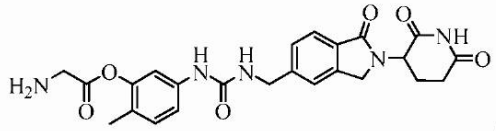
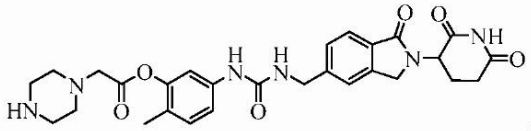
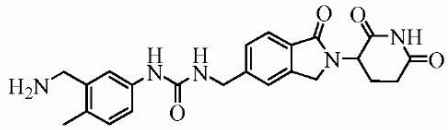
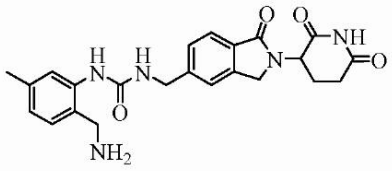
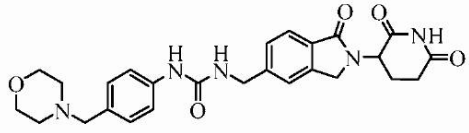
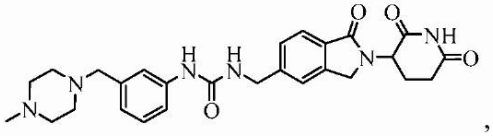
【請求項５】

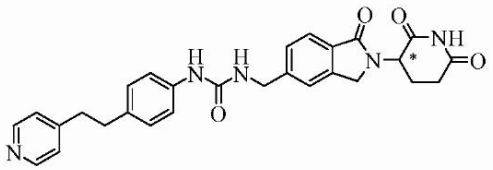
【化１２８】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【化１２９】


,

,

,

,

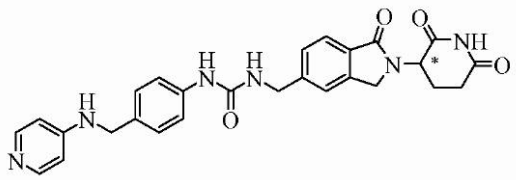
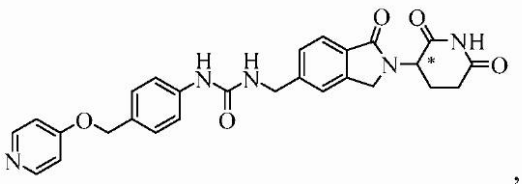
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

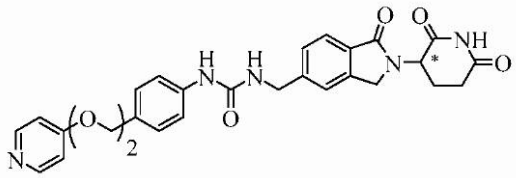
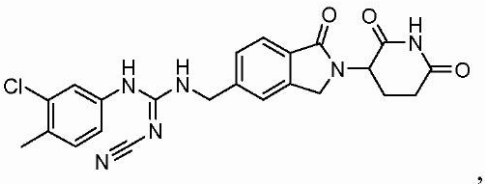
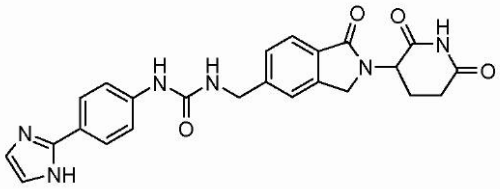
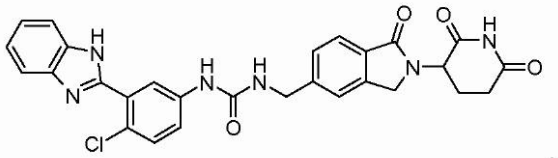
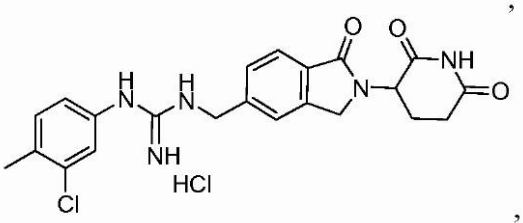
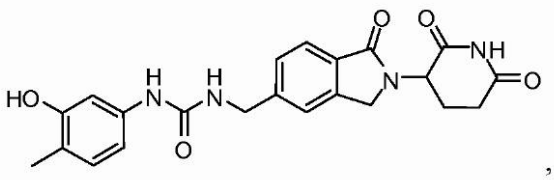
,

,

【化１３０】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

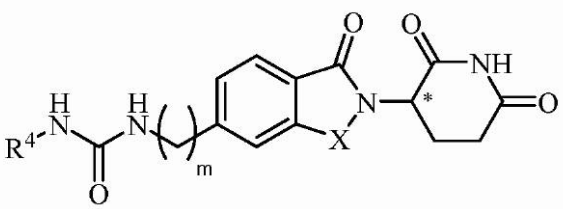
,

である、請求項１に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、及び立体異性体。

【請求項６】

式ＩＩ：

【化１３１】



(II)

（式中、

Ｘは、Ｃ（＝Ｏ）若しくはＣＨ$_2$である；

mは、０、１、２、若しくは３の整数である；

R^4は、C_{3-10}シクロアルキル、５～１０員ヘテロシクリル、５～１０員ヘテロアリール、若しくはC_{0-4}アルキル－$NR^{41}R^{42}$であり、このとき、前記シクロアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールは各々、１つ又はそれ以上のハロゲン、C_{1-6}アルキル、－ＣＯ－$NR^{43}R^{44}$、－ＣＯＯR^{45}、又はC_{0-4}アルキル－C_{6-10}アリールで任意に置換されており、前記アリール自体が１つ又はそれ以上のハロゲンで任意に置換されていてよい；及び

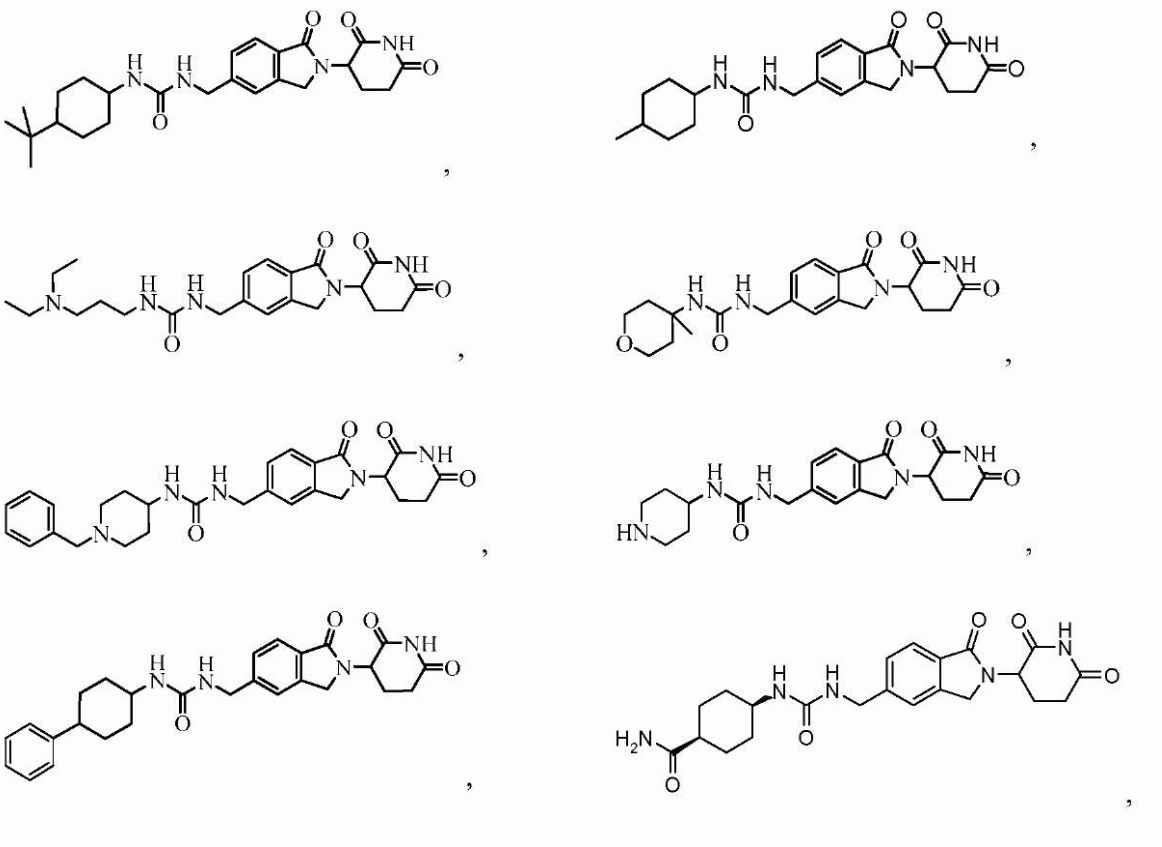
R^{41}、R^{42}、R^{43}、R^{44}、及びR^{45}は、各々独立して水素若しくはC_{1-6}アルキルである）の化合物又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、若しくは立体異性体。

【請求項７】

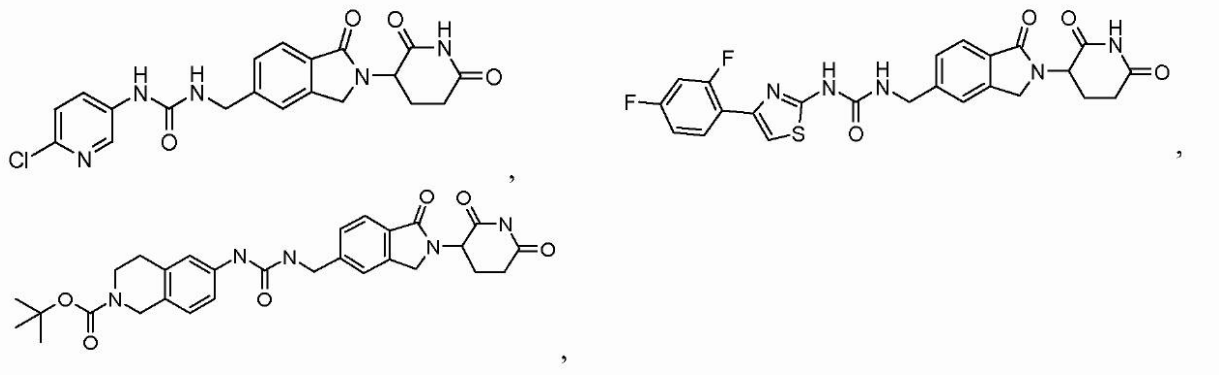
R^4は、３－（Ｎ，Ｎ－ジエチルアミノ）プロピル、４－アセトアミドフェニル、３－（２－アミノアセトキシ）－４－メチルフェニル、３－アミノメチル－４－メチルフェニル、２－アミノメチル－５－メチルフェニル、３－アミノフェニル、３－アミノ－４－メチルフェニル、３－クロロ－４－メチルフェニル、４－ヒドロキシメチルフェニル、３－ヒドロキシ－４－メチルフェニル、３－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール１－イル）フェニル、４－メチル－３－ニトロフェニル、３－（３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）フェニル、４－メチル－３－（２－ピペラジン－１－イルアセトキシ）－フェニル、３－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）フェニル、３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル、３－（２－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル、３－（２－メチルチアゾール－４－イル）フェニル、４－（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）フェニル、３－（モルホリノメチル）フェニル、４－（モルホリノメチル）フェニル、４－ニトロフェニル、フェニル、３－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル、４－（ピリジン－４－イル）メチルフェニル、４（（ピリジン－４－イルオキシ）メチル）フェニル、３－（ピリジン－２－イルオキシ）フェニル、３－フェノキシフェニル、４－ｔｅｒｔ－ブチルシクロヘキシル、シス－４－ｔｅｒｔ－ブチルシクロヘキシル、トランス－４－ｔｅｒｔ－ブチルシクロヘキシル、４－メチルシクロヘキシル、シス－４－メチルシクロヘキシル、トランス－４－メチルシクロヘキシル、１－ベンジルピペリジン－４－イル、４－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル、ピペリジン－４－イル、４－フェニルシクロヘキシル、シス－４－フェニルシクロヘキシル、又はトランス－４－フェニルシクロヘキシルである、請求項６に記載の化合物。

【請求項８】

【化１３２】



【化１３３】

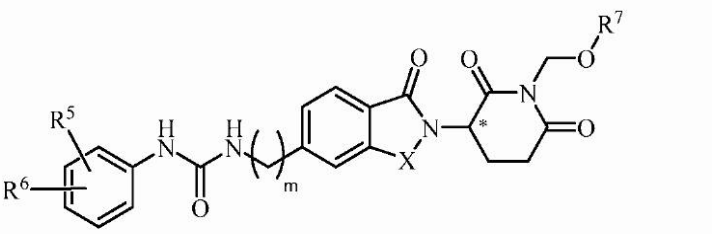


である、請求項６に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、若しくは立体異性体。

【請求項９】

式ＩＩＩ：

【化１３４】



(III)

（式中、

Ｘは、Ｃ（＝Ｏ）若しくはＣＨ$_2$である；

mは、０、１、２、若しくは３の整数である；

R^5及びR^6は、各々独立して：水素、ハロ、C_{1-6}アルキル、オキソ、－NO_2、C_{1-6}アルコキシ、－Z－C_{1-6}アルキル、C_{0-6}アルキル－（５～１０員ヘテロアリール）、C_{0-6}アルキル－（５～６員ヘテロシクリル）、C_{0-6}アルキル－OH、C_{0-4}アルキル－NH_2、－NHCO－C_{1-6}アルキル、－OR^{21}、又は－（CH_2－Y）$_{0-2}$－（５～１０員ヘテロアリール）である（式中、Zは、S若しくはSO_2である；R^{21}は、上記に規定した通りである；上記の各ヘテロアリール及びヘテロシクリルは、１つ又はそれ以上のC_{1-6}アルキルで任意に置換されている；及び上記のアルキル若しくはアルコキシは、ハロゲン；シアノ；ニトロ；アミノ；C_{1-6}アルキリデンジオキシ；それ自体が１つ又はそれ以上のハロゲンで任意に置換されたC_{1-6}アルコキシ；又はそれ自体が１つ又はそれ以上のハロゲンで任意に置換されたC_{1-6}アルキルチオの内の１つ又はそれ以上で任意に置換されてよい）；

R^7は、－COR^{71}若しくは－$PO(OR^{72})(OR^{73})$である；

R^{71}は、C_{1-10}アルキル、C_{6-10}アリール、若しくは５～６員ヘテロシクリルであり、このとき前記アルキル、アリール、ヘテロシクリルは、１つ又はそれ以上のアミノ、C_{1-6}アルキルアミノ、ジ（C_{1-6}アルキル）アミノ、又は－$COOR^{74}$で任意に置換されてよい；及び

R^{72}、R^{73}、及びR^{74}は、各々独立して水素若しくはC_{1-10}アルキルである）の化合物又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、若しくは立体異性体。

【請求項１０】

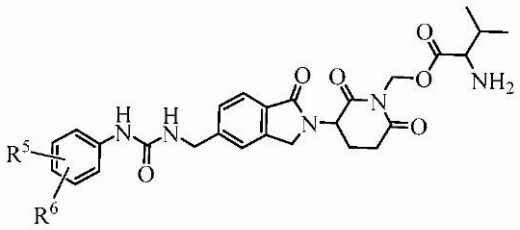
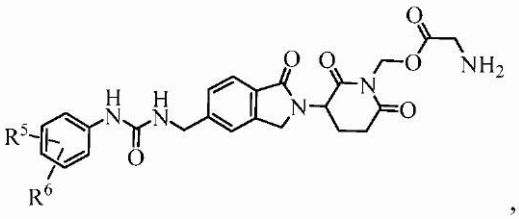
R^5は、フルオロ若しくはクロロである、請求項９に記載の化合物。

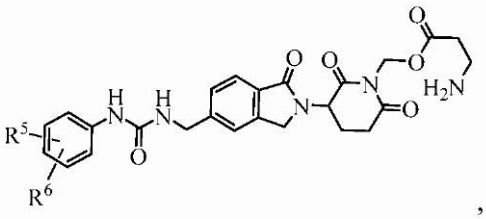
【請求項１１】

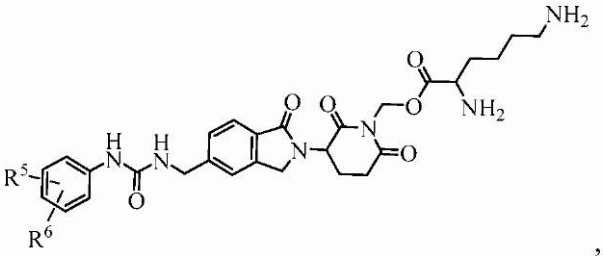
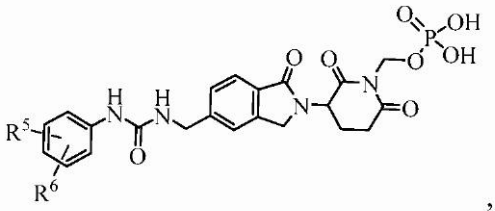
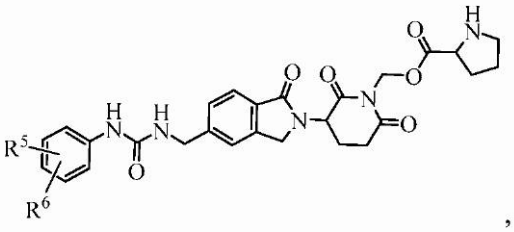
R^6は、フルオロ若しくはクロロである、請求項９又は１０に記載の化合物。

【請求項１２】

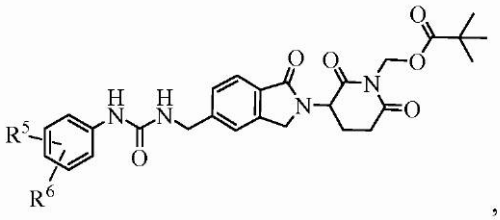
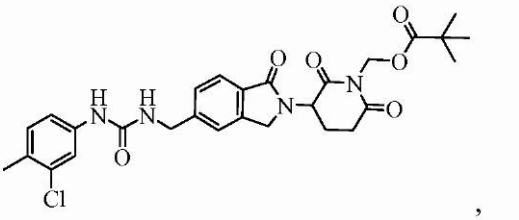
【化１３５】


,

,

,

,

,

,

,

,

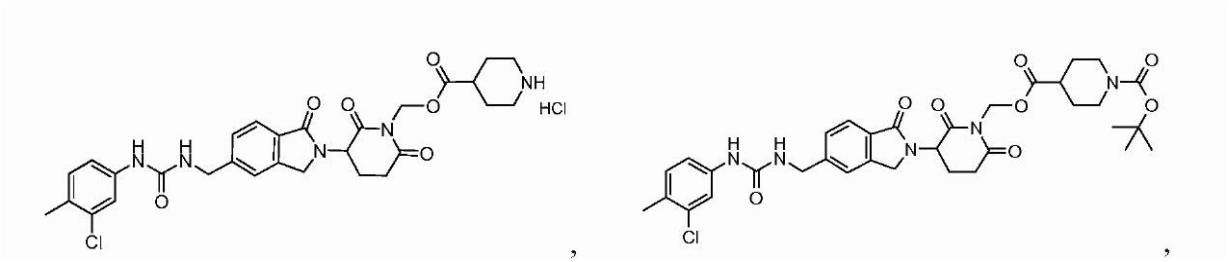
,

,

,

,

,

,

【化１３６】

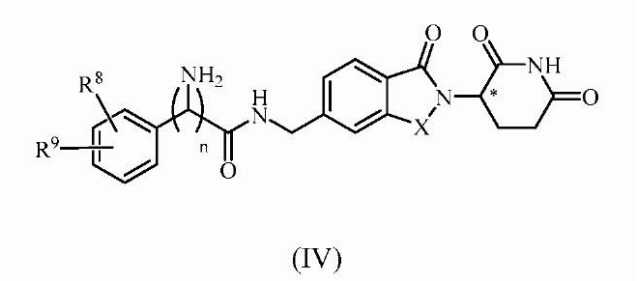


である、請求項９に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、若しくは立体異性体。

【請求項１３】

式ＩＶ：

【化１３７】



(IV)

（式中、

Ｘは、Ｃ（＝Ｏ）若しくはＣＨ$_2$である；

ｍは、０若しくは１の整数である；

Ｒ^{8}は、水素若しくはハロである；及び

Ｒ^{9}は、水素、アミノ、若しくは５～１０員ヘテロアリール若しくはヘテロシクリルである；

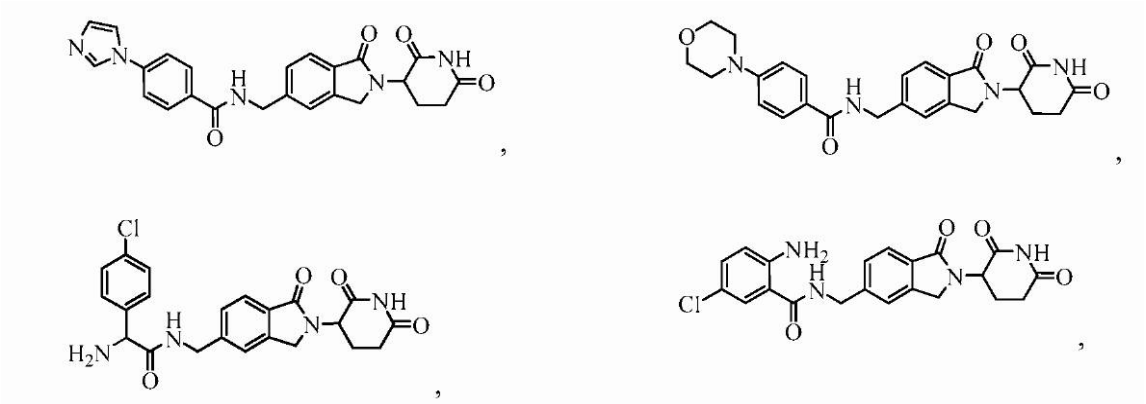
ただし、ｍが０である場合は、Ｒ^{9}は水素ではないことを前提とする）の化合物又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、若しくは立体異性体。

【請求項１４】

ｎは、１である、請求項１３に記載の化合物。

【請求項１５】

【化１３８】

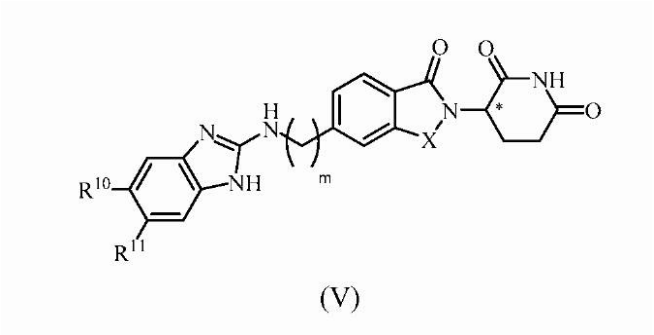


である、請求項１３に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、若しくは立体異性体。

【請求項１６】

式Ｖ：

【化１３９】

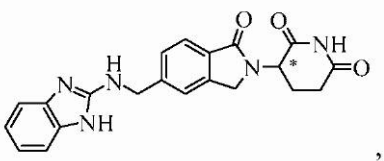
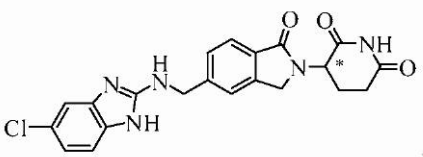
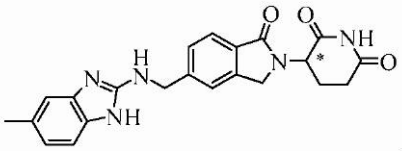
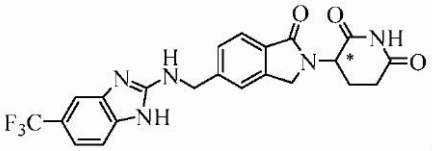
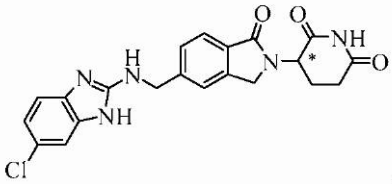
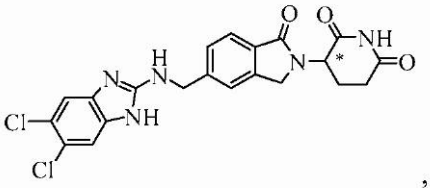


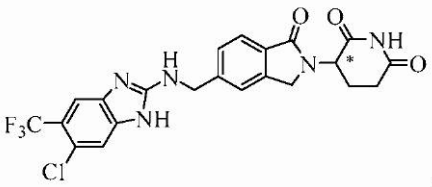
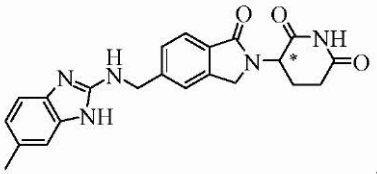
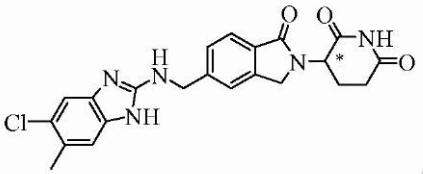
(V)

（式中、
Ｘは、Ｃ（＝Ｏ）若しくはＣＨ$_2$である；
ｍは、０、１、２、若しくは３の整数である；
Ｒ^{10}及びＲ^{11}は、各々独立して水素、ハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、若しくはＣ$_{6-10}$アリールオキシであり、このとき前記アルキル及びアリールは各々１つ又はそれ以上のハロで任意に置換されている）の化合物又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、若しくは立体異性体。

【請求項１７】

【化１４０】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

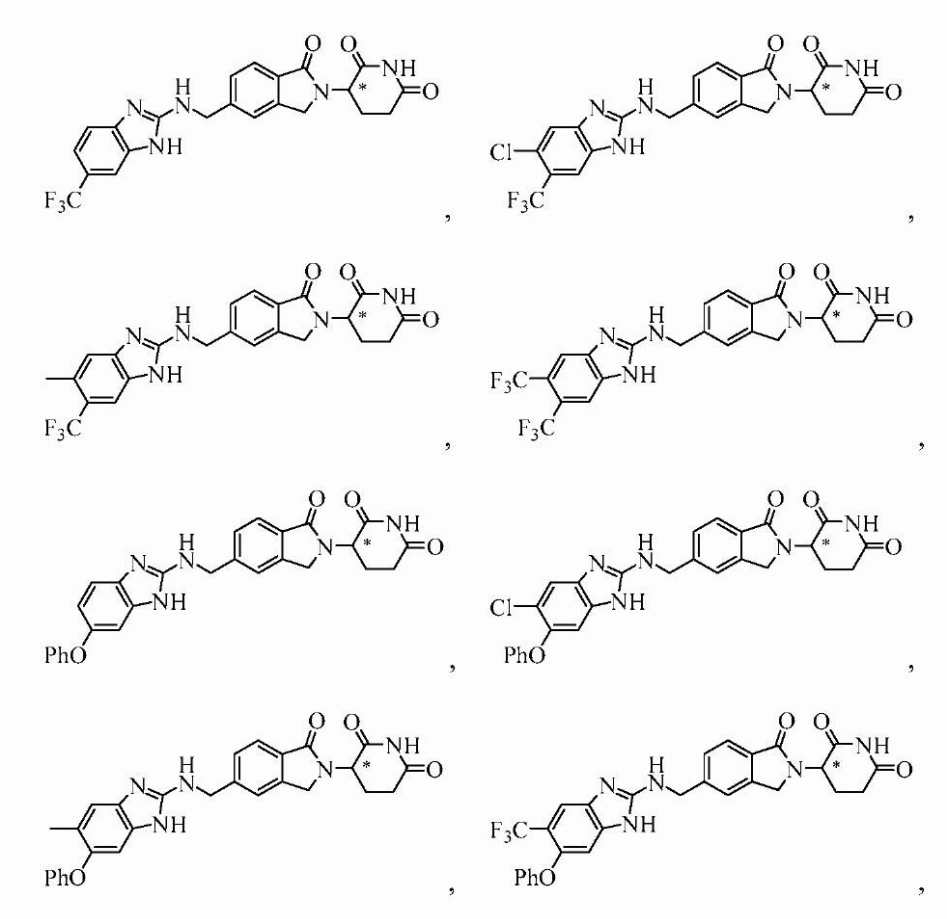
,

,

,

,

【化１４１】

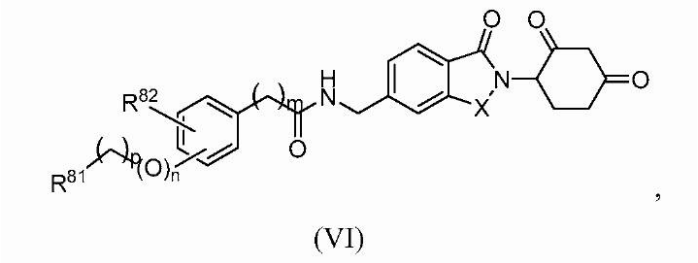


である、請求項１６に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、若しくは立体異性体。

【請求項１８】

式（ＶＩ）：

【化１４２】



(VI)

（式中、

Ｘは、ＣＨ$_2$若しくはＣ＝Ｏである；

ｍ及びｎは、各々独立して０若しくは１である；

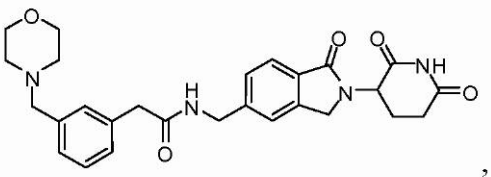
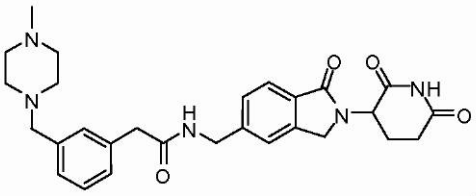
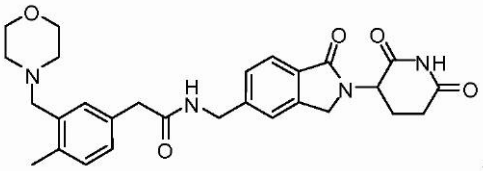
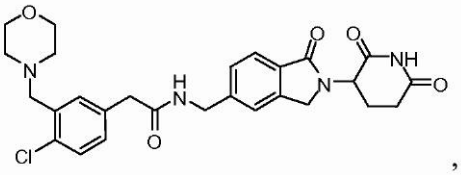
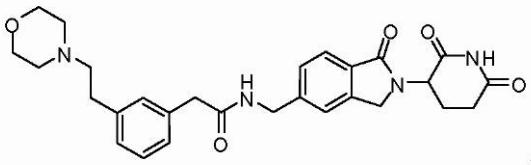
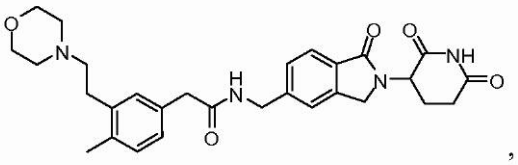
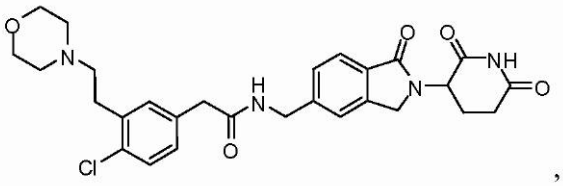
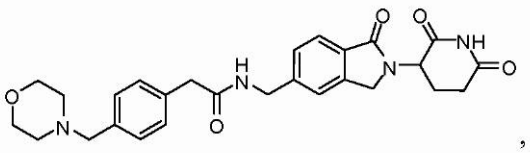
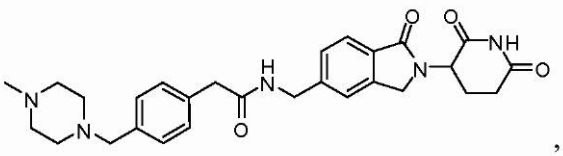
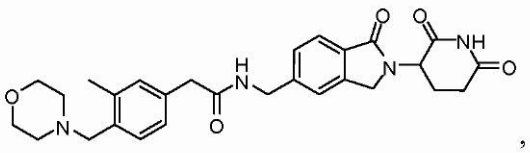
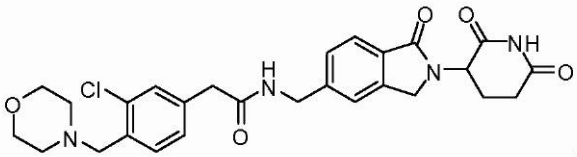
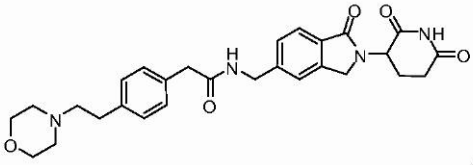
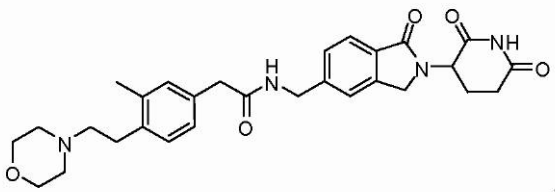
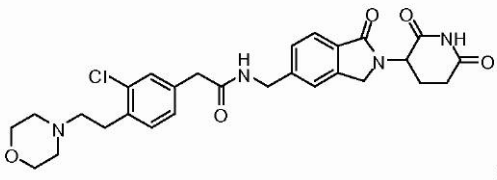
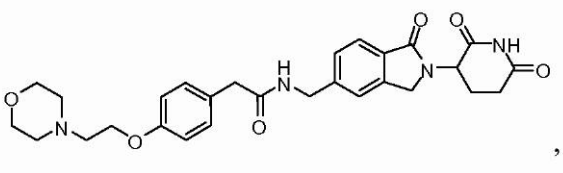
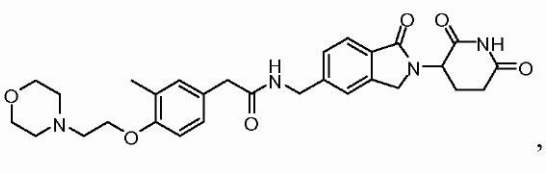
ｐは、０、１、２、若しくは３である；

Ｒ^{81}は、Ｃ$_{1-6}$アルキルで任意に置換された５～６員ヘテロシクリルである；及び

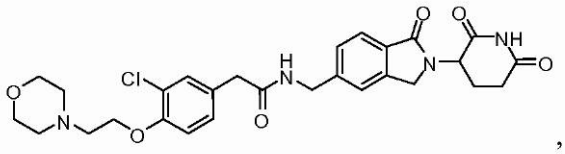
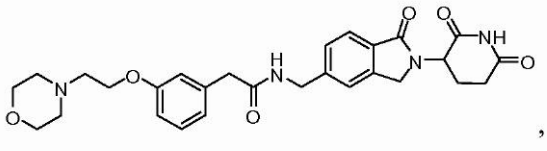
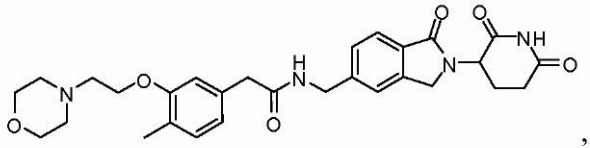
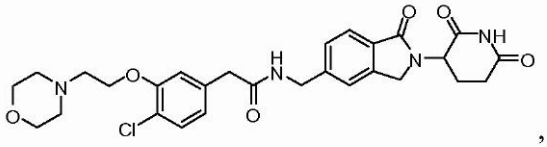
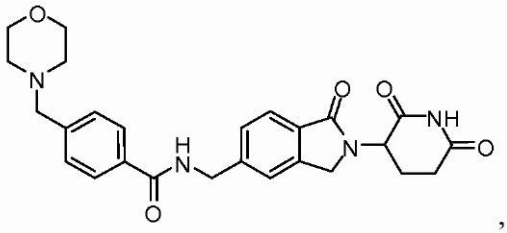
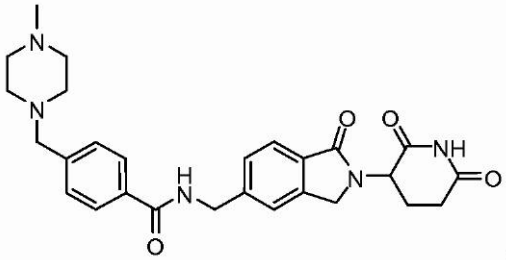
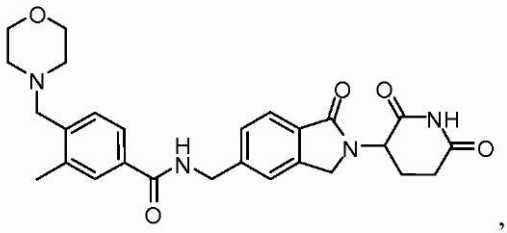
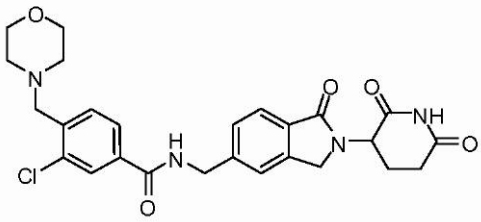
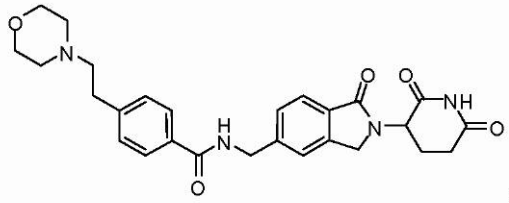
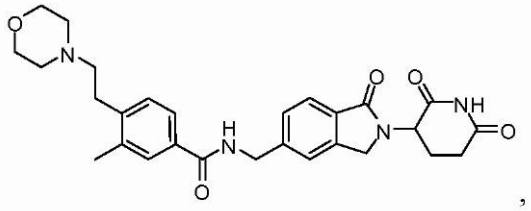
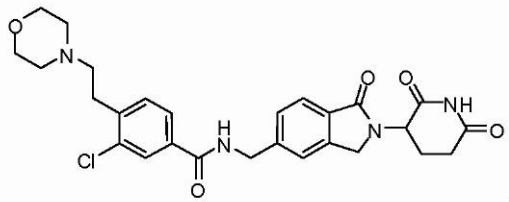
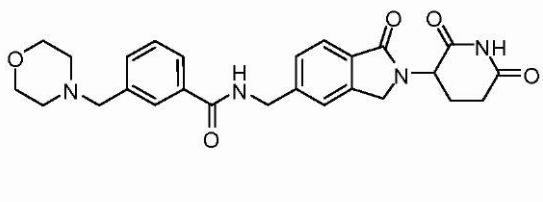
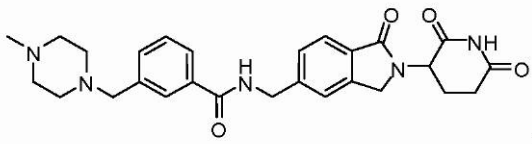
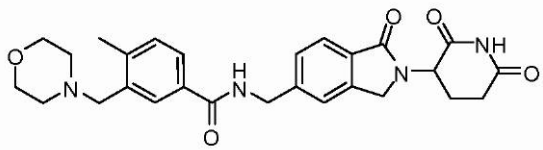
Ｒ^{82}は、水素若しくはハロゲンである）の化合物、又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、若しくは立体異性体。

【請求項１９】

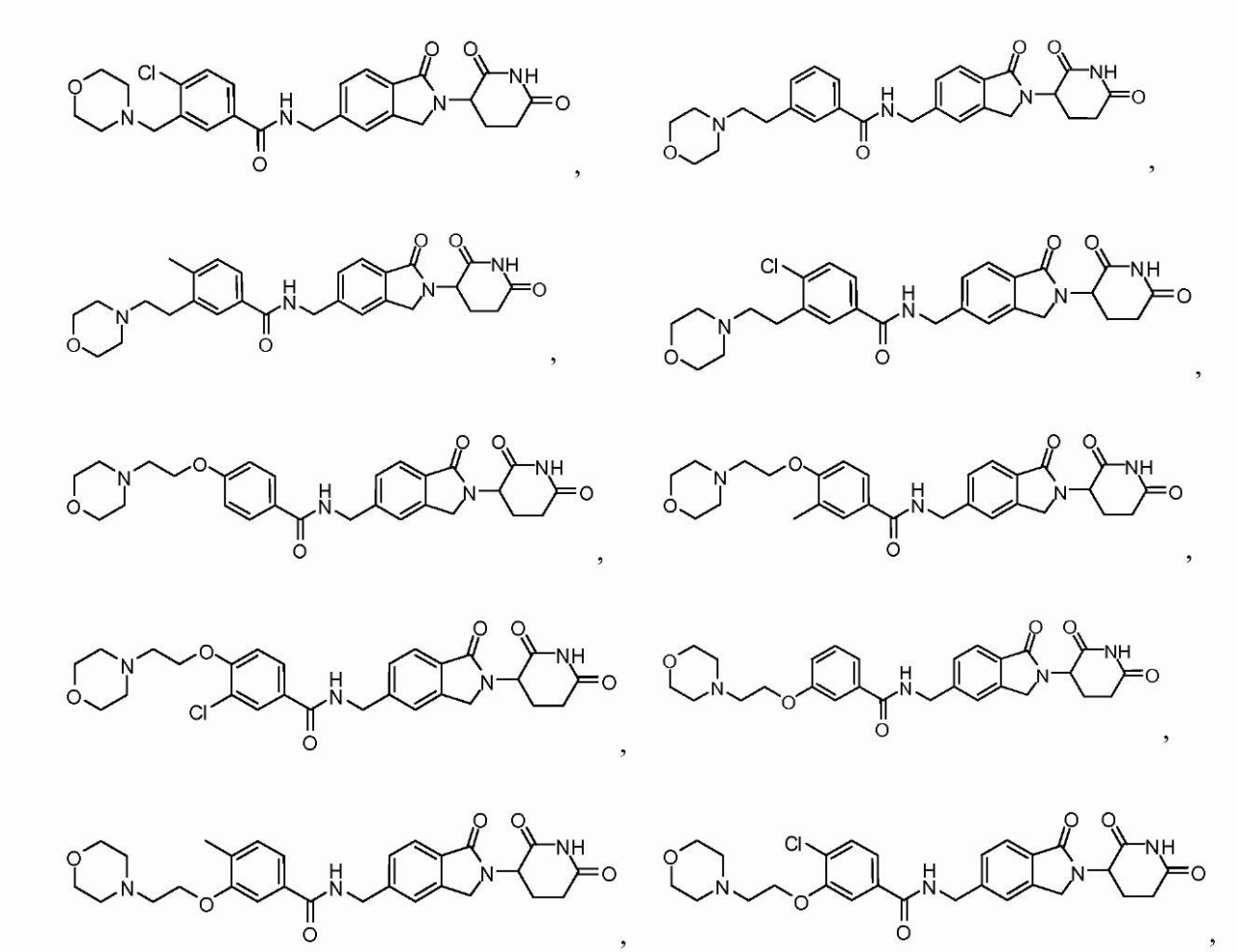
【化１４３】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【化１４４】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【化１４５】

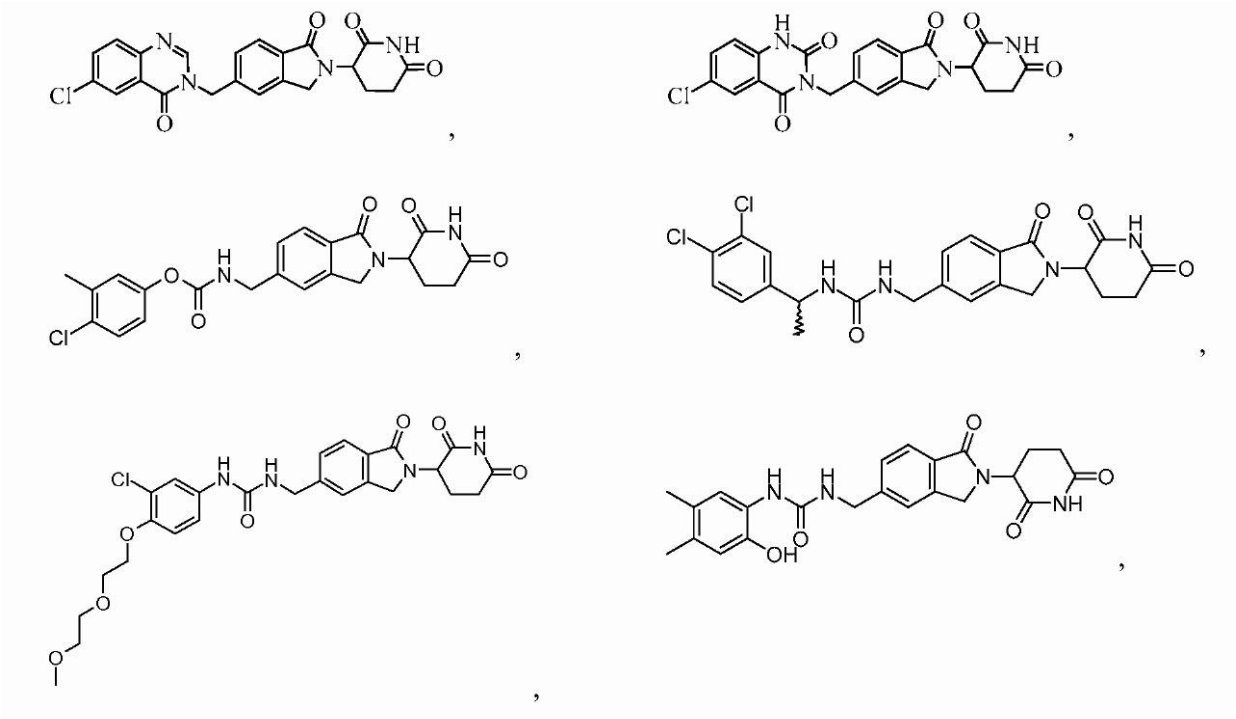


である、請求項１８に記載の化合物、又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、若しくは立体異性体。

【請求項２０】

以下の式：

【化１４６】



の化合物、又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、若しくは立体異性体。

【請求項２１】

請求項１から２０のいずれかに記載の化合物、及び１つ又はそれ以上の医薬上許容される賦形剤若しくは担体を含む医薬組成物。

【請求項２２】

第２治療薬をさらに含む、請求項２１に記載の医薬組成物。

【請求項２３】

前記組成物は、単回用量投与のために調製される、請求項２１又は２２に記載の医薬組成物。

【請求項２４】

前記組成物は、経口、非経口、又は静脈内剤形として調製される、請求項２１から２３のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項２５】

前記経口剤形は、錠剤又はカプセル剤である、請求項２４に記載の医薬組成物。

【請求項２６】

被験者に治療有効量の請求項１～２０のいずれかに記載の化合物を投与する工程を含む疾患又は障害を治療する、管理する、又は予防する方法であって、前記疾患又は障害は、癌、血管新生に関連する障害、疼痛、黄斑変性若しくは関連症候群、皮膚疾患、肺疾患、アスベスト関連障害、寄生虫疾患、免疫不全疾患、ＣＮＳ障害、ＣＮＳ損傷、アテローム動脈硬化症若しくは関連障害、睡眠異常若しくは関連障害、異常血色素症若しくは関連障害、又はＴＮＦα関連障害である方法。

【請求項２７】

前記疾患は、癌である、請求項２６に記載の方法。

【請求項２８】

前記癌は、血液癌若しくは固形癌である、請求項２７に記載の方法。

【請求項２９】

１つ又はそれ以上の追加の活性薬剤の投与をさらに含む、請求項２６から２８のいずれかに記載の方法。

【請求項３０】

前記化合物は、経口又は非経口投与される、請求項２６から２９のいずれかに記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

１．分野

本明細書では、イソインドリン化合物、１つ又はそれ以上のそのような化合物を含む医薬組成物、及び様々な疾患を治療する、予防する、又は管理するためのそれらの使用方法が提供される。

【背景技術】

【０００２】

２．背景

２．１　癌及びその他の疾患の病理生物学

癌は、主として所定の正常組織由来の異常細胞数の増加、これらの異常細胞による隣接組織への侵襲、又は局所リンパ節及び遠隔部位（転移）への悪性細胞のリンパ若しくは血液感染性伝播によって特徴付けられる。臨床試験のデータや分子生物学的研究は、癌は小さな前癌性変化を伴って始まり、所定の条件下では腫瘍に進行する多段階プロセスであることを指摘している。腫瘍性病変は、クローン的に進化し、特に腫瘍細胞が宿主の免疫学的監視を免れる条件下では、侵襲、増殖、転移、及び異形成を増加する能力を発生する可能性がある。Roitt et al, Immunology 17.1-17.12(3rd ed., Mosby, St. Louis, Mo., 1993).

【０００３】

極めて多種多様な癌があり、これらは医学文献において詳細に記載されている。例としては、肺、結腸、直腸、前立腺、乳腺、脳、及び腸の癌が含まれる。癌の発生率は、一般集団が加齢するにつれて、新規な癌が発生するにつれて、及び感受性集団（例、ＡＩＤＳに感染した人々、又は直射日光に過度に曝露した人々）が増大するにつれて上昇し続けている。しかし、癌を治療するための選択肢は限られている。例えば、血液癌（例、多発性骨髄腫）の症例では、特に従来型化学療法が失敗して骨髄移植を選択できない場合、利用可能な選択肢はほとんどない。このため、癌を抱える患者を治療するための新規な方法及び組成物には途方もない需要が存在する。

【０００４】

多数のタイプの癌には、血管新生として公知のプロセスである、新規な血管形成が結び付いている。腫瘍誘導性血管新生に関与する機序の幾つかは解明されている。これらの機序の中で最も直接的であるのは、腫瘍細胞による血管形成特性を備えるサイトカイン類の分泌である。これらのサイトカイン類の例としては、酸性及び塩基性線維芽細胞増殖因子（α、β－ＦＧＦ）、アンジオゲニン、血管内皮成長因子（ＶＥＧＦ）、及びＴＮＦ－αが含まれる。又は、腫瘍細胞は、プロテアーゼ類の産生及びその後の、一部のサイトカイン類（例、β－ＦＧＦ）が貯蔵される細胞外マトリックスの分解を通して血管新生ペプチド類を放出する可能性がある。血管新生は、さらに炎症性細胞（特別にはマクロファージ）の動員及びその後のそれらの血管新生サイトカイン類（例、ＴＮＦ－α、β－ＦＧＦ）の放出を通して間接的に誘導される可能性もある。

【０００５】

様々なその他の疾患及び障害も又、望ましくない血管新生と関連している、又は望ましくない血管新生によって特徴付けられる。例えば、増強された、若しくは無秩序の血管新生は、眼血管新生疾患、脈絡膜血管新生疾患、網膜血管新生疾患、ルベオーシス（隅角の新血管形成）、ウイルス性疾患、遺伝的疾患、炎症性疾患、アレルギー性疾患、及び自己免疫疾患を含むがそれらに限定されない多数の疾患及び医学的状態に関係すると見なされてきた。そのような疾患及び状態の例としては、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、角膜移植拒絶反応、血管新生緑内障、後水晶体線維増殖症、関節炎、及び増殖性硝子体網膜症が含まれるがそれらに限定されない。

【０００６】
従って、血管新生を制御する、又はＴＮＦ－αを含む所定のサイトカイン類の産生を阻害できる化合物は、様々な疾患及び状態の治療及び予防において有用な可能性がある。
【０００７】
２．２　癌を治療する方法
現行癌療法は、患者において腫瘍細胞を根絶するために、手術、化学療法、ホルモン療法及び／又は放射線治療を含む場合がある（例えば、Stockdale, 1998, Medicine, vol. 3, Rubenstein and Federman, eds., Chapter 12, Section IVを参照されたい）。近年では、癌療法は、さらに生物学的療法又は免疫療法も含むことができよう。これらの手法の全ては、患者にとって重大な欠点を提示する。手術は、例えば、患者の健康状態に起因して禁忌となることがある、又は患者にとって受入れ難い場合がある。さらに、手術は、完全に腫瘍組織を切除しない場合がある。放射線療法は、新生物組織が放射線に対して正常組織より高度の感受性を示す場合にのみ有効である。放射線療法は、頻回に重篤な副作用も又誘発することがある。ホルモン療法は、単剤として投与されることは希である。ホルモン療法は有効な可能性があるが、ホルモン療法は他の治療が癌細胞の大部分を除去した後に癌の再発を予防又は遅延させるために使用されることが多い。生物学的療法及び免疫療法は数が制限されており、副作用、例えば発疹若しくは腫脹、発熱、悪寒及び倦怠感を含む流感様症状、消化管の問題、又はアレルギー反応を生じさせることがある。
【０００８】
化学療法に関しては、癌を治療するために様々な化学療法薬が存在する。癌化学療法薬の大多数は、ＤＮＡ合成を阻害することによって、直接的若しくは間接的のいずれかでデオキシリボヌクレオチドトリホスフェート前駆体の生合成を阻害することによって、ＤＮＡ複製及び同時の細胞分割を防止するために機能する。Gilman et al, Goodman and Gilman's:The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Ed.(McGraw Hill, New York).
【０００９】
様々な化学療法薬の利用可能性にもかかわらず、化学療法は多数の欠点を有する。Stockdale, Medicine, vol. 3, Rubenstein and Federman, eds., Chapter. 12, sect. 10, 1998.ほぼ全ての化学療法薬は毒性であり、化学療法は、重度の悪心、骨髄抑制、及び免疫抑制を含む、重大で危険であることが多い副作用を誘発する。さらに、化学療法薬の組み合わせを投与した場合でさえ、多数の腫瘍細胞は化学療法薬に対して耐性である、又は耐性を生じる。実際に、治療プロトコルにおいて使用される特定の化学療法薬に耐性の細胞は、それらの薬剤が特定治療において使用される薬物の機序とは相違する機序によって作用する場合でさえ、他の薬物に対して耐性であることが証明されることが多い。この現象は、多面発現薬（pleiotropic drug）若しくは多剤（multidrug）耐性と呼ばれる。薬物耐性のために、多数の癌は標準化学療法プロトコルに難治性であると判明する、又は難治性になる。
【００１０】
望ましくない血管新生と結び付いた、又は望ましくない血管新生によって特徴付けられるその他の疾患又は状態も又治療するのが困難である。しかし、一部の化合物、例えばプロタミン、ヘパリン及びステロイド剤は、所定の特定疾患の治療において有用であると提案されている。Taylor et al., Nature 297:307(1982)；Folkman et al, Science 221:719(1983);並びに米国特許第５，００１，１１６号及び同第４，９９４，４４３号。
【００１１】
さらに、癌並びに他の疾患及び状態を、特別には標準療法、例えば手術、放射線療法、化学療法薬及びホルモン療法に難治性である疾患のために、従来型療法と結び付いた毒性及び／又は副作用を減少又は回避しながら治療する、予防する、及び管理する有効な方法が特に必要とされている。
【先行技術文献】
【特許文献】

【００１２】
【特許文献１】米国特許第５，００１，１１６号
【特許文献２】米国特許第４，９９４，４４３号
【非特許文献】
【００１３】
【非特許文献１】Roitt et al, Immunology 17.1-17.12(3rd ed., Mosby, St. Louis, Mo., 1993).
【非特許文献２】Stockdale, 1998, Medicine, vol. 3, Rubenstein and Federman, eds., Chapter 12, Section IV
【非特許文献３】Gilman et al, Goodman and Gilman's:The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Ed.(McGraw Hill, New York).
【非特許文献４】Stockdale, Medicine, vol. 3, Rubenstein and Federman, eds., Chapter. 12, sect. 10, 1998.
【非特許文献５】Taylor et al., Nature 297:307(1982)
【非特許文献６】Folkman et al, Science 221:719(1983)
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【００１４】
３．概要
本明細書では、イソインドリン化合物、及びその医薬上許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、若しくは立体異性体が提供される。
【００１５】
本明細書ではさらに、本明細書に提供した化合物、例えば式Ｉの化合物であって、その単一エナンチオマー、エナンチオマーの混合物、若しくはジアステレオマーの混合物；又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグを含む化合物を１つ又はそれ以上の医薬上許容される担体と組み合わせて含む医薬組成物が提供される。
【００１６】
本明細書ではさらに、被験者における様々な疾患を治療する、予防する、又は管理する方法であって、該被験者に治療有効量の本明細書に提供した化合物、例えば、式Ｉの化合物であって、その単一エナンチオマー、エナンチオマーの混合物、若しくはジアステレオマーの混合物、又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグを含む化合物を投与する工程を含む方法が提供される。
【発明を実施するための形態】
【００１７】
４．詳細な説明
４．１　用語の定義
本明細書に記載した本開示の理解を促進するために、以下では多数の用語を規定する。
【００１８】
一般に、本明細書で使用する術語並びに本明細書で記載する有機化学、医薬品化学、及び薬理学における検査方法は、当技術分野において周知であって一般に使用される術語及び検査方法である。他に特に規定されない限り、本明細書で使用する全技術用語及び科学用語は、一般に本開示が属する分野の当業者が一般に理解している意味と同一の意味を有する。
【００１９】
用語「被験者」は、霊長類（例、ヒト）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、又はマウスを含むがそれらに限定されない動物を意味する。用語「被験者」及び「患者」は、例えば、哺乳動物被験者、例えばヒト被験者との言及と本明細書では互換的に使用される。
【００２０】
用語「治療する」、「治療する工程」、及び「治療」は、疾患若しくは障害、又は該疾

患若しくは障害と関連する１つ又はそれ以上の症状の根絶又は改善を意味する。一般に、治療は、該疾患若しくは障害の発現後に行われる。所定の実施形態では、これらの用語は、該疾患若しくは障害の、そのような疾患若しくは障害を抱える被験者への１つ又はそれ以上の予防薬若しくは治療薬の投与の結果として生じる伝播若しくは悪化を最小限に抑えることを意味する。

【００２１】

用語「予防する」、「予防する工程」、及び「予防」は、疾患若しくは障害の、又はその１つ又はそれ以上の症状の発現、再発又は伝播の予防を意味する。一般に、予防は、該疾患若しくは障害の発現前に行われる。

【００２２】

用語「管理する」、「管理する工程」、及び「管理」は、疾患若しくは障害の、又はその１つ又はそれ以上の症状の進行、伝播又は悪化を予防すること、又は緩徐化することを意味する。時々は、被験者が予防薬若しくは治療薬から引き出す有益な作用は、該疾患若しくは障害の治癒を生じさせない。

【００２３】

用語「治療有効量」は、投与されると、治療される障害、疾患、若しくは状態の１つ又はそれ以上の発生を防止するため、又はある程度緩和するために十分である化合物の量を含むことが意図されている。用語「治療有効量」は、さらに研究者、獣医、医師、又は臨床医によっても探求されている、細胞、組織、系、動物、若しくはヒトの生物学的若しくは医学的反応を引き出すために十分である化合物の量を意味する。

【００２４】

用語「IC_{50}」は、そのような反応を測定するアッセイにおいて最大反応を５０％阻害するために必要とされる化合物の量、濃度、又は用量を意味する。

【００２５】

用語「医薬上許容される担体」、「医薬上許容される賦形剤」、「生理学的に許容される担体」、又は「生理学的に許容される賦形剤」は、医薬上許容される材料、組成物、又はビヒクル、例えば液体若しくは固体充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒、若しくは封入材料を意味する。１つの実施形態では、各成分は、医薬製剤の他の成分と適合性であるという意味において「医薬上許容され」、そして合理的ベネフィット／リスク比と釣り合って、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、免疫原性、又は他の問題若しくは合併症を伴わずにヒト及び動物の組織又は器官と接触させて使用するために適合する。Remington:The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins:Philadelphia, PA, 2005;Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th Edition, Rowe et al., Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association:2005;及びHandbook of Pharmaceutical Additives, 3rd Edition, Ash and Ash Eds., Gower Publishing Company:2007;Pharmaceutical Preformulation and Formulation, Gibson Ed., CRC Press LLC:Boca Raton, FL, 2004を参照されたい。

【００２６】

用語「約」若しくは「およそ」は、当業者によって決定される特定の数値であって、部分的に該数値の測定方法又は決定方法に依存した前記特定の数値の許容される誤差を意味する。所定の実施形態では、用語「約」若しくは「およそ」は、１、２、３、又は４標準偏差内を意味する。所定の実施形態では、用語「約」若しくは「およそ」は、所定値若しくは範囲の５０％、２０％、１５％、１０％、９％、８％、７％、６％、５％、４％、３％、２％、１％、０．５％、又は０．０５％内を意味する。

【００２７】

用語「有効成分」及び「活性物質」は、状態、障害、若しくは疾患の１つ又はそれ以上の症状を治療する、予防する、又は改善するために、被験者に単独で、１つ又はそれ以上の医薬上許容される賦形剤と組み合わせて投与される化合物を意味する。本明細書で使用する「有効成分」及び「活性物質」は、本明細書に記載した化合物の光学活性異性体であってよい。

【００２８】
用語「薬物」、「治療薬」、及び「化学療法薬」は、状態、障害、又は疾患の１つ又はそれ以上の症状を治療する、予防する、又は改善するために被験者に投与される化合物、又はその医薬組成物を意味する。
【００２９】
用語「アルキル」は、直鎖状若しくは分枝状飽和一価炭化水素ラジカルを意味し、このとき該アルキルは、１つ又はそれ以上の置換基で任意に置換されてよい。用語「アルキル」は、他に特に規定されない限り、さらに直鎖状及び分枝状アルキル両方を含む。所定の実施形態では、アルキルは、１～２０個（C_{1-20}）、１～１５個（C_{1-15}）、１～１２個（C_{1-12}）、１～１０個（C_{1-10}）、若しくは１～６個（C_{1-6}）の炭素原子を有する直鎖状飽和一価炭化水素ラジカル、又は３～２０個（C_{3-20}）、３～１５個（C_{3-15}）、３～１２個（C_{3-12}）、３～１０個（C_{3-10}）、若しくは３～６個（C_{3-6}）の炭素原子の分枝状飽和一価炭化水素ラジカルである。本明細書で使用する直鎖状C_{1-6}及び分枝状C_{3-6}アルキル基はさらに、「低級アルキル」と呼ばれる。アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル（全イソマー形を含む）、ｎ－プロピル、イソプロピル、ブチル（全イソマー形を含む）、ｎ－ブチル、イソブチル、ｔ－ブチル、ペンチル（全イソマー形を含む）、及びヘキシル（全イソマー形を含む）が含まれるがそれらに限定されない。例えば、C_{1-6}アルキルは、１～６個の炭素原子の直鎖状飽和一価炭化水素ラジカル若しくは３～６個の炭素原子の分枝状飽和一価炭化水素ラジカルを意味する。
【００３０】
用語「アルケニル」は、１個又はそれ以上の、１つの実施形態では、１～５個の炭素－炭素二重結合を含有する直鎖状若しくは分枝状一価炭化水素ラジカルを意味する。アルケニルは、任意に置換された１つ又はそれ以上の置換基であってよい。用語「アルケニル」は、当業者であれば理解するように、「シス」及び「トランス」立体配置、又は、「Ｅ」及び「Ｚ」立体配置を有するラジカルも又含む。本明細書で使用する用語「アルケニル」は、他に特に規定されない限り、直鎖状及び分枝状アルケニル両方を含む。例えば、C_{2-6}アルケニルは、２～６個の炭素原子の直鎖状不飽和一価炭化水素ラジカル若しくは３～６個の炭素原子の分枝状不飽和一価炭化水素ラジカルを意味する。所定の実施形態では、アルケニルは、２～２０個（C_{2-20}）、２～１５個（C_{2-15}）、２～１２個（C_{2-12}）、２～１０個（C_{2-10}）、若しくは２～６個（C_{2-6}）の炭素原子を有する直鎖状一価炭化水素ラジカル、又は３～２０個（C_{3-20}）、３～１５個（C_{3-15}）、３～１２個（C_{3-12}）、３～１０個（C_{3-10}）、若しくは３～６個（C_{3-6}）の炭素原子の分枝状一価炭化水素ラジカルである。アルケニル基の例としては、エテニル、プロペン－１－イル、プロペン－２－イル、アリル、ブテニル、及び４－メチルブテニルが含まれるがそれらに限定されない。
【００３１】
用語「アルキニル」は、１個又はそれ以上の、１つの実施形態では、１～５個の炭素－炭素三重結合を含有する直鎖状若しくは分枝状一価炭化水素ラジカルを意味する。アルキニルは、任意に置換された１つ又はそれ以上の置換基であってよい。用語「アルキニル」は、他に特に規定されない限り、さらに直鎖状及び分枝状アルキニル両方を含む。所定の実施形態では、アルキニルは、２～２０個（C_{2-20}）、２～１５個（C_{2-15}）、２～１２個（C_{2-12}）、２～１０個（C_{2-10}）、若しくは２～６個（C_{2-6}）の炭素原子の直鎖状一価炭化水素ラジカル、又は３～２０個（C_{3-20}）、３～１５個（C_{3-15}）、３～１２個（C_{3-12}）、３～１０個（C_{3-10}）、若しくは３～６個（C_{3-6}）の炭素原子の分枝状一価炭化水素ラジカルである。アルキニル基の例としては、エチニル（－Ｃ≡ＣＨ）及びプロパルギル（－CH_2Ｃ≡ＣＨ）が含まれるがそれらに限定されない。例えば、C_{2-6}アルキニルは、２～６個の炭素原子の直鎖状不飽和一価炭化水素ラジカル若しくは３～６個の炭素原子の分枝状不飽和一価炭化水素ラジカルを意味する。

【００３２】
用語「シクロアルキル」は、環状飽和架橋及び／又は非架橋一価炭化水素ラジカルを意味しており、１つ又はそれ以上の置換基で任意に置換されてよい。所定の実施形態では、シクロアルキルは、３～２０個（C_{3-20}）、３～１５個（C_{3-15}）、３～１２個（C_{3-12}）、３～１０個（C_{3-10}）、若しくは３～７個（C_{3-7}）の炭素原子を有する。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、デカリニル、及びアダマンチルが含まれるがそれらに限定されない。
【００３３】
用語「アリール」は、少なくとも１つの芳香族炭化水素環を含有する単環式芳香族基及び／又は多環式一価芳香族基を意味する。所定の実施形態では、アリールは、６～２０個（C_{6-20}）、６～１５個（C_{6-15}）、若しくは６～１０個（C_{6-10}）の環状原子を有する。アリール基の例としては、フェニル、ナフチル、フルオレニル、アズレニル、アントリル、フェナントリル、ピレニル、ビフェニル、及びテルフェニルが含まれるがそれらに限定されない。アリールは、さらに二環式若しくは三環式炭素環をも意味するが、このとき該環の１つは芳香族であり、他方は飽和、部分不飽和、又は芳香族、例えば、ジヒドロナフチル、インデニル、インダニル、若しくはテトラヒドロナフチル（テトラリニル）であってよい。所定の実施形態では、アリールはさらに１つ又はそれ以上の置換基で任意に置換されてもよい。
【００３４】
用語「アラルキル」若しくは「アリール－アルキル」は、アリールで置換された一価アルキル基を意味する。所定の実施形態では、アルキル及びアリールはどちらも１つ又はそれ以上の置換基で任意に置換されてよい。
【００３５】
用語「ヘテロアリール」は、少なくとも１つの芳香族環を含有する単環式芳香族基及び／又は多環式芳香族基を意味しており、このとき該少なくとも１つの芳香族環はＯ、Ｓ、及びＮから独立して選択される１つ又はそれ以上のヘテロ原子を含有する。ヘテロアリール基の各環は、１又は２個のＯ原子、１又は２個のＳ原子、及び／又は１～４個のＮ原子を含有することができるが、ただし各環内のヘテロ原子の総数は４以下であり、各環は少なくとも１個の炭素原子を含有することを前提とする。ヘテロアリールは、安定性化合物の作製を生じさせる任意のヘテロ原子若しくは炭素原子において主要構造に付着させられてよい。所定の実施形態では、ヘテロアリールは、５～２０個、５～１５個、若しくは５～１０個の環状原子を有する。単環式ヘテロアリール基の例としては、ピロリル、ピラゾリル、ピラゾリニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、フラニル、チエニル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、及びトリアジニルが含まれるがそれらに限定されない。二環式ヘテロアリール基の例としては、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、クロモニル、クマリニル、シノリニル、キノキサリニル、インダゾリル、プリニル、ピロロピリジニル、フロピリジニル、チエノピリジニル、ジヒドロイソインドリル、及びテトラヒドロキノリニルが含まれるがそれらに限定されない。三環式ヘテロアリール基の例としては、カルバゾリル、ベンズインドリル、フェナントロリニル、アクリジニル、フェナントリジニル、及びキサンテニルが含まれるがそれらに限定されない。所定の実施形態では、ヘテロアリールはさらに１つ又はそれ以上の置換基でも任意に置換されてよい。
【００３６】
用語「ヘテロシクリル」若しくは「複素環式」は、少なくとも１つの非芳香族環を含有する単環式非芳香族環系及び／又は多環式環系を意味するが、このとき該１個又はそれ以上の非芳香族環状原子はＯ、Ｓ、又はＮから独立して選択されるヘテロ原子である；及び

残りの環状原子は炭素原子である。所定の実施形態では、ヘテロシクリル若しくは複素環基は、３～２０個、３～１５個、３～１０個、３～８個、４～７個、若しくは５～６個の環状原子を有する。所定の実施形態では、ヘテロシクリルは、縮合環系若しくは架橋関係を含んでいてよく、その中の窒素若しくは硫黄原子は任意に酸化されていてよく、窒素原子は任意に四級化されていてよく、一部の環は部分的若しくは完全飽和、又は芳香族であってよい単環式、二環式、三環式、又は四環式環系である。ヘテロシクリルは、任意のヘテロ原子若しくは炭素原子において主要構造に付着させられてよく、これは安定性化合物の作製を生じさせる。そのような複素環式ラジカルの例としては、アクリジニル、アゼピニル、ベンズイミダゾリル、ベンズインドリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンズイソキサジニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキソリル、ベンゾフラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾピラニル、ベンゾテトラヒドロフラニル、ベンゾテトラヒドロチエニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオピラニル、ベンゾオキサジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、β－カルボリニル、カルバゾリル、クロマニル、クロモニル、シノリニル、クマリニル、デカヒドロイソキノリニル、ジベンゾフラニル、ジヒドロベンゾイソチアジニル、ジヒドロベンズイソキサジニル、ジヒドロフリル、ジヒドロピラニル、ジオキソラニル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジオキソラニル、１，４－ジチアニル、フラノニル、フラニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル、インダゾリル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、イソクロマニル、イソクマリニル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリジニル、イソチアゾリル、イソキサゾリジニル、イソキサゾリル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、オキサジアゾリル、オキサゾリジノニル、オキサゾリジニル、オキサゾロピリジニル、オキサゾリル、オキシラニル、ペリミジニル、フェナントリジニル、フェナトロリニル、フェナルサジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、４－ピペリドニル、プテリジニル、プリニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリドピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、テトラゾリル、チアジアゾロピリミジニル、チアジアゾリル、チアモルホリニル、チアゾリジニル、チアゾリル、チエニル、トリアジニル、トリアゾリル、及び１，３，５－トリチアニルが含まれるがそれらに限定されない。所定の実施形態では、複素環はさらに１つ又はそれ以上の置換基でも任意に置換されてよい。

【００３７】

用語「ハロゲン」、「ハライド」又は「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素及び／又はヨウ素を意味する。

【００３８】

用語「光学的に活性である」及び「エナンチオマー的に活性である」とは、約５０％以上、約７０％以上、約８０％以上、約９０％以上、約９１％以上、約９２％以上、約９３％以上、約９４％以上、約９５％以上、約９６％以上、約９７％以上、約９８％以上、約９９％以上、約９９．５％以上又は約９９．８％以上のエナンチオマー過剰を有する分子の集合を意味する。

【００３９】

光学活性化合物を記載する際には、接頭辞のR及びSは、そのキラル中心の周囲で分子の絶対配置を表示するために使用される。（＋）及び（－）は、化合物の旋光性、すなわち、偏光面が光学活性化合物によって回転させられる方向を表示するために使用される。接頭辞（－）は、化合物が左旋性である、すなわち、化合物が偏光面を左に、又は反時計

回りに回転させることを示している。接頭辞（＋）は、化合物が右旋性である、すなわち、化合物が偏光面を右に、又は時計回りに回転させることを示している。しかし、旋光性の記号（＋）及び（－）は、分子の絶対配置、Ｒ及びＳには関連していない。

【００４０】

用語「溶媒和物」は、さらに非共有結合分子間力によって結合された化学量論量又は非化学量論量の溶媒を含む、本明細書に提供した化合物又はその塩を意味する。溶媒が水である場合、溶媒和物は水和物である。

【００４１】

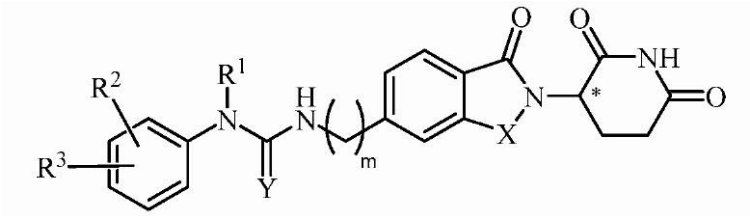
４．２　化合物

本明細書では、イソインドリン化合物、そのような化合物を１つ又はそれ以上含む医薬組成物、及び様々な疾患を治療する、予防する、又は管理するためのそれらの使用方法が提供される。

【００４２】

１つの実施形態では、式Ｉ：

【化１】



(I)

（式中、

Ｘは、Ｃ（＝Ｏ）若しくはＣＨ$_2$である；

Ｙは、Ｏ、シアナミド（Ｎ－≡Ｎ）、若しくはアミド（ＮＨ）である；

ｍは、０、１、２、若しくは３の整数である；

Ｒ^{1}は、水素若しくはＣ$_{1-6}$アルキルである；

Ｒ^{2}は、水素、－ＮＯ$_2$、Ｃ$_{1-10}$アルキル、Ｃ$_{0-6}$アルキル－（５～１０員ヘテロアリール）、Ｃ$_{0-6}$アルキル－（５～６員ヘテロシクリル）、Ｃ$_{0-6}$アルキル－ＯＨ、Ｃ$_{0-4}$アルキル－ＮＨ$_2$、－ＮＨＣＯ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－ＯＲ^{21}、若しくは－（ＣＨ$_2$－Ｚ）$_{0-2}$－（５～１０員ヘテロアリール）であり、このとき各ヘテロアリール及びヘテロシクリルは１つ又はそれ以上のＣ$_{1-6}$アルキルで任意に置換されている；

Ｒ^{3}は、水素、ハロゲン、－ＮＯ$_2$、Ｃ$_{0-6}$アルキル－（５～１０員ヘテロアリール）、Ｃ$_{0-6}$アルキル－（５～６員ヘテロシクリル）、Ｃ$_{0-6}$アルキル－ＯＨ、Ｃ$_{0-4}$アルキル－ＮＨ$_2$、－ＮＨＣＯ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－ＯＲ^{21}、若しくは－（ＣＨ$_2$－Ｚ）$_{0-2}$－（５～１０員ヘテロアリール）であり、このとき各ヘテロアリール及びヘテロシクリルは１つ又はそれ以上のＣ$_{1-6}$アルキルで任意に置換されている；

Ｒ^{21}は、Ｃ$_{6-10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、５～６員ヘテロシクリル、若しくは－ＣＯ（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$Ｒ^{22}であり、このとき該アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルは各々１つ又はそれ以上のＣ$_{1-6}$アルキルで任意に置換されている；

Ｒ^{22}は、－ＮＨ$_2$若しくは５～６員ヘテロシクリルである；及び

Ｚは、ＣＨ$_2$、ＮＨ、若しくはＯである；

ただし、Ｒ^{1}が水素である場合は、Ｒ^{2}は水素若しくはＣ$_{1-10}$アルキルではないことを前提とする；

ただし、ＹがＯである場合は、Ｒ^{3}はハロゲンではないことを前提とする；及び

ただし、ＹがＯであり、Ｒ^{3}がハロゲンである場合は、Ｒ^{2}はＣ$_{0-6}$アルキル－（５～６員ヘテロシクリル）であることを前提とする）の化合物又はその医薬上許容される塩

、溶媒和物、プロドラッグ、若しくは立体異性体が提供される。

【００４３】

所定の実施形態では、ＸはＣＨ$_2$である。所定の実施形態では、ＸはＣ（＝Ｏ）である。

【００４４】

所定の実施形態では、ＹはＯである。所定の実施形態では、Ｙはシアナミドである。所定の実施形態では、Ｙはアミドである。

【００４５】

所定の実施形態では、ＺはＣＨ$_2$である。所定の実施形態では、ＺはＮＨである。所定の実施形態では、ＺはＯである。

【００４６】

所定の実施形態では、ｍは０である。所定の実施形態では、ｍは１である。所定の実施形態では、ｍは２である。所定の実施形態では、ｍは３である。

【００４７】

所定の実施形態では、Ｒ^{1}は水素である。所定の実施形態では、Ｒ^{1}は、本明細書に記載した１、２、若しくは３個の置換基Ｑで任意に置換されたＣ$_{1-6}$アルキルである。所定の実施形態では、Ｒ^{1}はメチルである。

【００４８】

所定の実施形態では、Ｒ^{2}は水素である。所定の実施形態では、Ｒ^{2}はハロゲンである。所定の実施形態では、Ｒ^{2}はニトロである。所定の実施形態では、Ｒ^{2}はＣ$_{1-10}$アルキルである。所定の実施形態では、Ｒ^{2}はＣ$_{0-6}$アルキル－（５～１０員ヘテロアリール）であり、このとき該ヘテロアリールは１つ又はそれ以上のＣ$_{1-6}$アルキルで任意に置換されている。所定の実施形態では、Ｒ^{2}はＣ$_{0-6}$アルキル－（５～６員ヘテロアリール）であり、このとき該ヘテロシクリルは１つ又はそれ以上のＣ$_{1-6}$アルキルで任意に置換されている。所定の実施形態では、Ｒ^{2}はＣ$_{0-6}$アルキル－ＯＨである。所定の実施形態では、Ｒ^{2}はＣ$_{0-4}$アルキル－ＮＨ$_2$である。所定の実施形態では、Ｒ^{2}は－ＮＨＣＯ－Ｃ$_{1-6}$アルキルである。所定の実施形態では、Ｒ^{2}は－ＯＲ^{21}（式中、該Ｒ^{21}は本明細書に記載した通りである）である。所定の実施形態では、Ｒ^{2}は、又は－（ＣＨ$_2$－Ｙ）$_{0-2}$－（５～１０員ヘテロアリールであり、このとき該ヘテロアリールは１つ又はそれ以上のＣ$_{1-6}$アルキルで任意に置換されている。所定の実施形態では、Ｒ^{2}は、水素、アミノ、アセトアミド、ヒドロキシ、ニトロ、アミノメチル、ヒドロキシメチル、２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル、３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル、４－メチルピペラジン－１－イル）メチル、２－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－イル、１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル、２－メチルチアゾール－４－イル、４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル、モルホリノメチル、（ピリジン－４－イル）メチル、（ピリジン－４－イルオキシ）メチル、フェノキシ、ピリジン－２－イルオキシ、ピペリジン－４－イルオキシ、２－アミノアセトキシ、又は２－ピペラジン－１－イルアセトキシである。

【００４９】

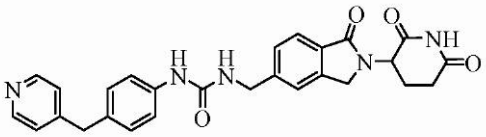
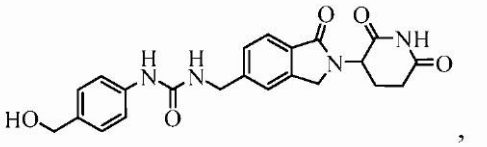
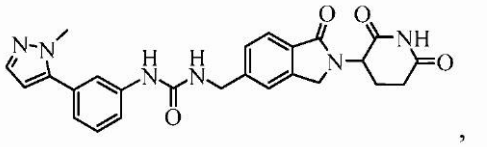
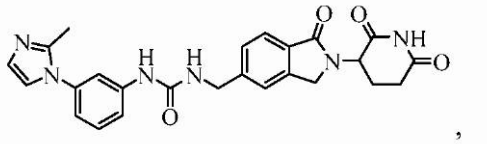
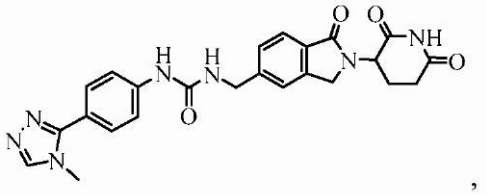
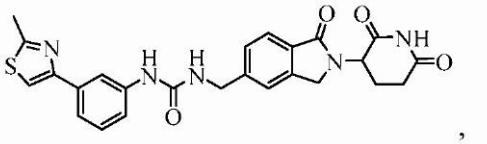
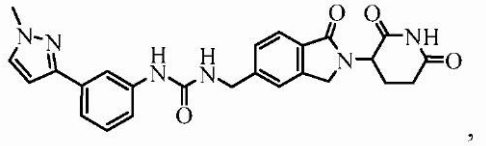
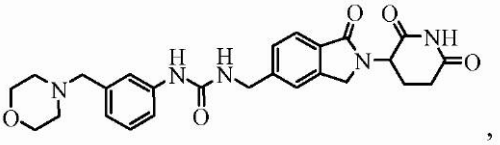
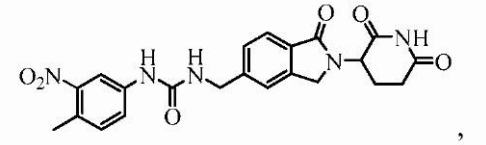
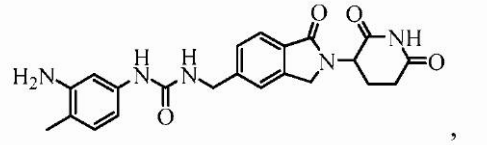
所定の実施形態では、Ｒ^{3}は水素である。所定の実施形態では、Ｒ^{3}はニトロである。所定の実施形態では、Ｒ^{3}は、Ｃ$_{0-6}$アルキル－（５～１０員ヘテロアリール）であり、このとき該ヘテロアリールは１つ又はそれ以上のＣ$_{1-6}$アルキルで任意に置換されている。所定の実施形態では、Ｒ^{3}は、Ｃ$_{0-6}$アルキル－（５～６員ヘテロアリール）であり、このとき該ヘテロシクリルは１つ又はそれ以上のＣ$_{1-6}$アルキルで任意に置換されている。所定の実施形態では、Ｒ^{3}は、Ｃ$_{0-6}$アルキル－ＯＨである。所定の実施形態では、Ｒ^{3}は、Ｃ$_{0-4}$アルキル－ＮＨ$_2$である。所定の実施形態では、Ｒ^{3}は、－ＮＨＣＯ－Ｃ$_{1-6}$アルキルである。所定の実施形態では、Ｒ^{3}は、－ＯＲ^{21}であり、このときＲ^{21}は本明細書に記載した通りである。所定の実施形態では、Ｒ^{3}は、又は－（ＣＨ$_2$－Ｙ）$_{0-2}$－（５～１０員ヘテロアリール）であり、このとき該ヘテロアリールは１つ又はそれ以上のＣ$_{1-6}$アルキルで任意に置換されている。所定の実施形態では、

R^3は、水素、アミノ、アセトアミド、ヒドロキシ、ニトロ、メチル、アミノメチル、ヒドロキシメチル、２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル、３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル、４－メチルピペラジン－１－イル）メチル、２－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－イル、１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル、２－メチルチアゾール－４－イル、４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル、モルホリノメチル、（ピリジン－４－イル）メチル、（ピリジン－４－イルオキシ）メチル、フェノキシ、ピリジン－２－イルオキシ、ピペリジン－４－イルオキシ、２－アミノアセトキシ、又はピペラジン－１－イルアセトキシである。

【００５０】

１つの実施形態では、本化合物は：

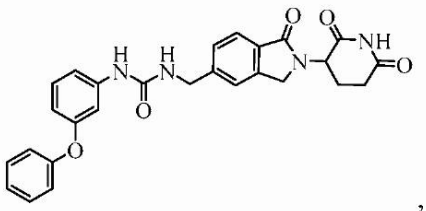
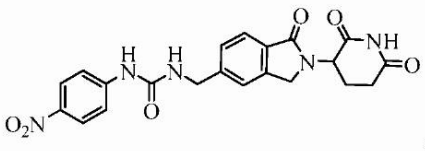
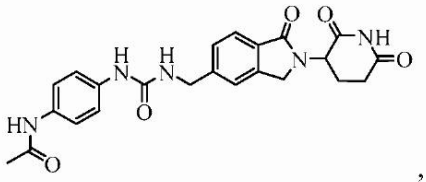
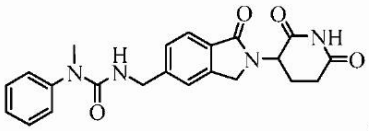
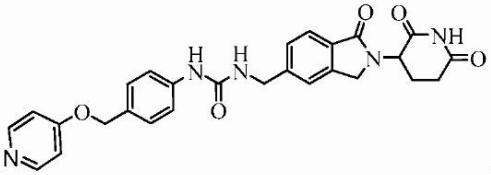
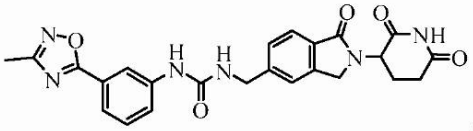
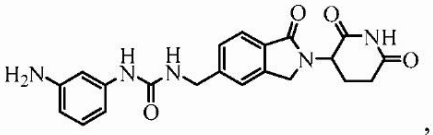
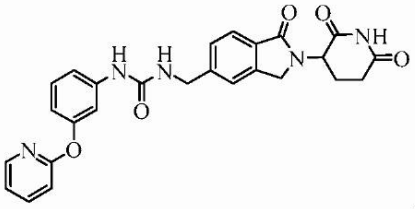
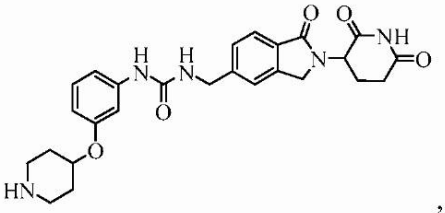
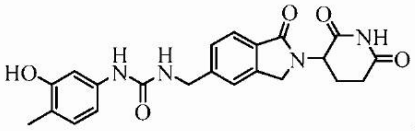
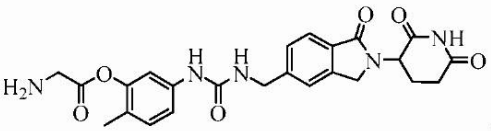
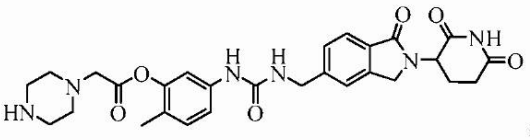
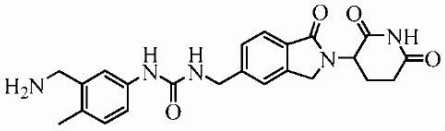
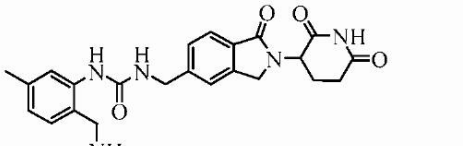
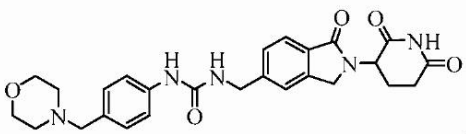
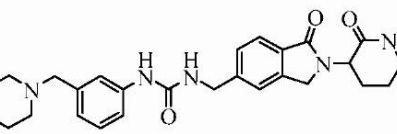
【化２】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

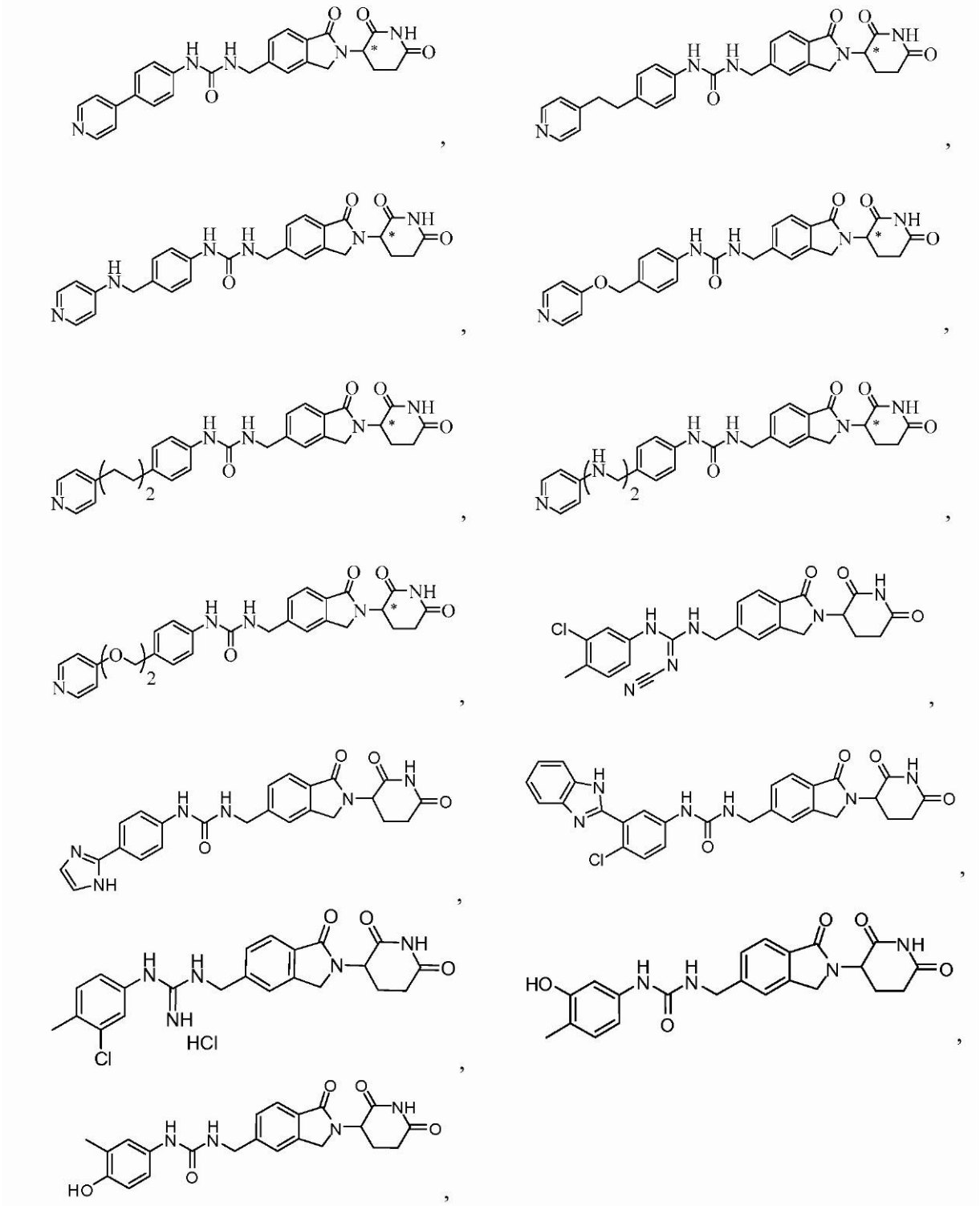
【化３】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【化４】

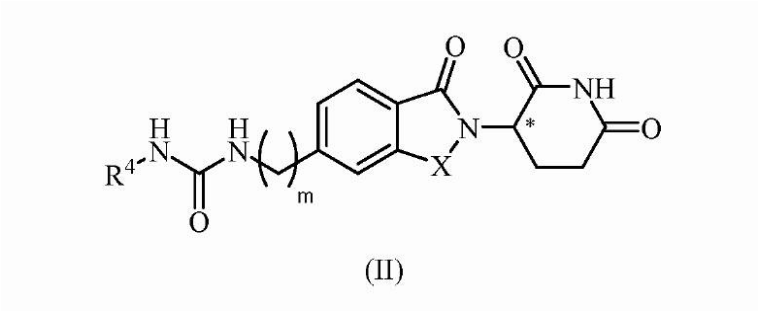


又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、及び立体異性体である。

【００５１】

又別の実施形態では、本明細書では式ＩＩ：

【化５】



(II)

（式中、
Ｘは、Ｃ（＝Ｏ）若しくはＣＨ$_2$である；
ｍは、０、１、２、若しくは３の整数である；
Ｒ^{4}は、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、５～１０員ヘテロシクリル、５～１０員ヘテロアリール、若しくはＣ$_{0-4}$アルキル－ＮＲ^{41}Ｒ^{42}であり、このとき、該シクロアルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールは各々、１つ又はそれ以上のハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、－ＣＯ－ＮＲ^{43}Ｒ^{44}、－ＣＯＯＲ^{45}、又はＣ$_{0-4}$アルキル－Ｃ$_{6-10}$アリールで任意に置換されており、該アリール自体が１つ又はそれ以上のハロゲンで任意に置換されていてよい；及び
Ｒ^{41}、Ｒ^{42}、Ｒ^{43}、Ｒ^{44}、及びＲ^{45}は、各々独立して水素若しくはＣ$_{1-6}$アルキルである）の化合物又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、若しくは立体異性体が提供される。

【００５２】
所定の実施形態では、ＸはＣＨ$_2$である。所定の実施形態では、ＸはＣ（＝Ｏ）である。

【００５３】
所定の実施形態では、ｍは０である。所定の実施形態では、ｍは１である。所定の実施形態では、ｍは２である。所定の実施形態では、ｍは３である。

【００５４】
所定の実施形態では、Ｒ^{4}は、１つ又はそれ以上の（Ｃ$_{1-6}$）アルキル若しくはＣ$_{0-4}$アルキル－Ｃ$_{6-10}$アリールで任意に置換されたＣ$_{3-10}$シクロアルキルである。所定の実施形態では、Ｒ^{4}は、１つ又はそれ以上の（Ｃ$_{1-6}$）アルキル若しくはＣ$_{0-4}$アルキル－Ｃ$_{6-10}$アリールで任意に置換された５～１０員ヘテロシクリルである。所定の実施形態では、Ｒ^{4}は、Ｃ$_{0-4}$アルキル－ＮＲ^{41}Ｒ^{42}（式中、Ｒ^{41}及びＲ^{42}は各々本明細書に記載した通りである）である。

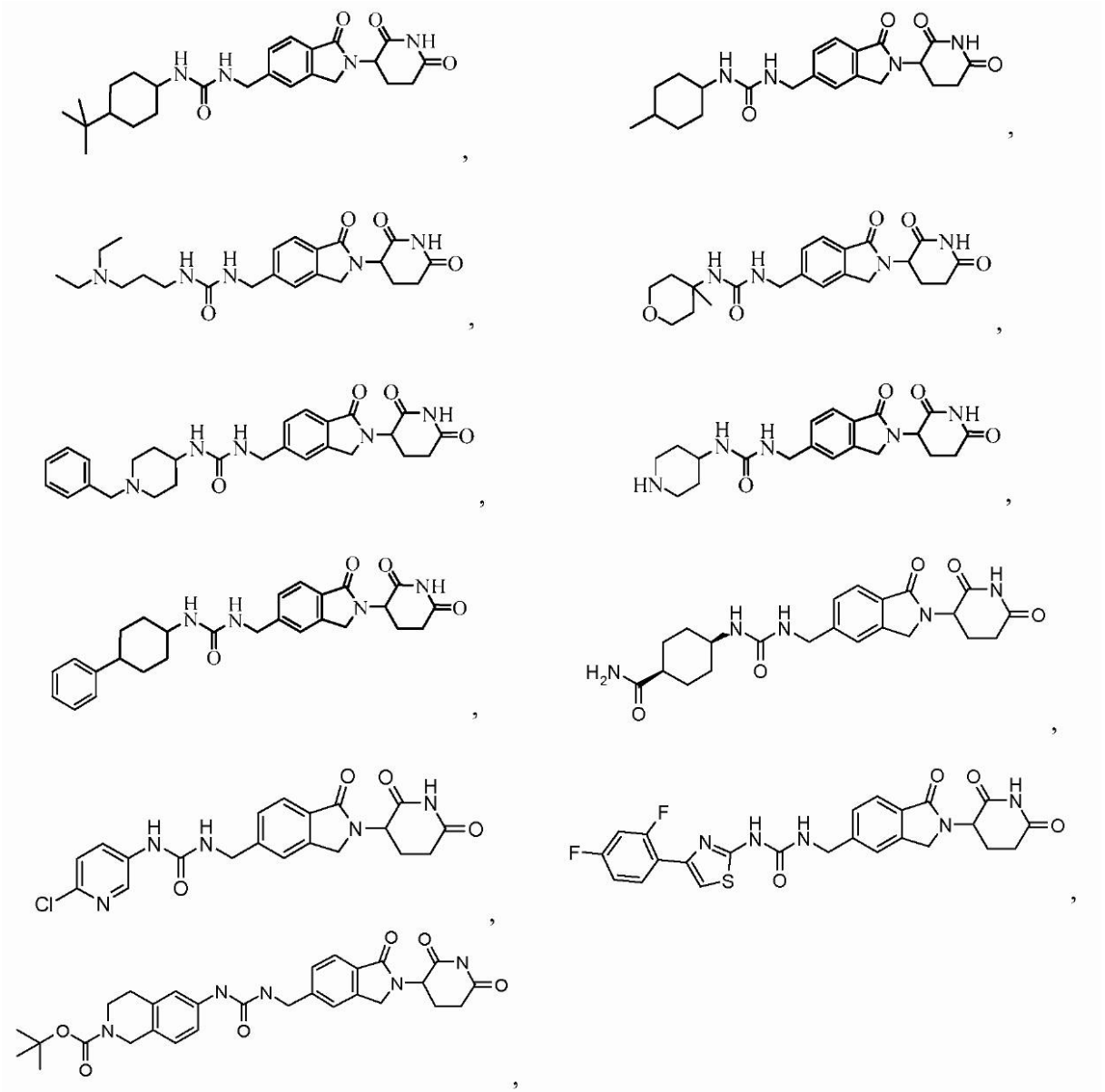
【００５５】
所定の実施形態では、Ｒ^{4}は、３－（Ｎ，Ｎ－ジエチルアミノ）プロピル、４－アセトアミドフェニル、３－（２－アミノアセトキシ）－４－メチルフェニル、３－アミノメチル－４－メチルフェニル、２－アミノメチル－５－メチルフェニル、３－アミノフェニル、３－アミノ－４－メチルフェニル、３－クロロ－４－メチルフェニル、４－ヒドロキシメチルフェニル、３－ヒドロキシ－４－メチルフェニル、３－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール１－イル）フェニル、４－メチル－３－ニトロフェニル、３－（３－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）フェニル、４－メチル－３－（２－ピペラジン－１－イルアセトキシ）－フェニル、３－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）フェニル、３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル、３－（２－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル、３－（２－メチルチアゾール－４－イル）フェニル、４－（４－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）フェニル、３－（モルホリノメチル）フェニル、４－（モルホリノメチル）フェニル、４－ニトロフェニル、フェニル、３－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル、４－（ピリジン－４－イル）メチルフェニル、４（（ピリジン－４－イルオキシ）メチル）フェニル、３－（ピリジン－２－イルオキシ）フェニル、３－フェノキシフェニル、４－ｔｅｒｔ－ブチ

ルシクロヘキシル、シス－４－ｔｅｒｔ－ブチルシクロヘキシル、トランス－４－ｔｅｒｔ－ブチルシクロヘキシル、４－メチルシクロヘキシル、シス－４－メチルシクロヘキシル、トランス－４－メチルシクロヘキシル、１－ベンジルピペリジン－４－イル、４－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル、ピペリジン－４－イル、４－フェニルシクロヘキシル、シス－４－フェニルシクロヘキシル、又はトランス－４－フェニルシクロヘキシルである。

【００５６】

１つの実施形態では、本化合物は：

【化６】

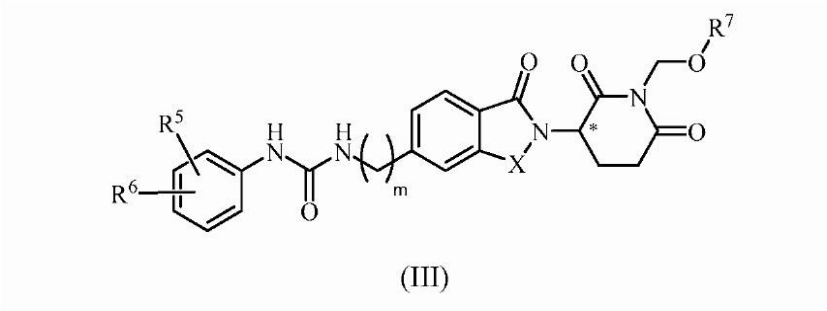


又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、若しくは立体異性体である。

【００５７】

さらに又別の実施形態では、本明細書では式ＩＩＩ：

【化７】



(III)

（式中、
Ｘは、Ｃ（＝Ｏ）若しくはＣＨ$_2$である；
ｍは、０、１、２、若しくは３の整数である；
Ｒ^{5}及びＲ^{6}は、各々独立して：水素、ハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、オキソ、－ＮＯ$_2$、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、－Ｚ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{0-6}$アルキル－（５～１０員ヘテロアリール）、Ｃ$_{0-6}$アルキル－（５～６員ヘテロシクリル）、Ｃ$_{0-6}$アルキル－ＯＨ、Ｃ$_{0-4}$アルキル－ＮＨ$_2$、－ＮＨＣＯ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－ＯＲ^{21}、又は－（ＣＨ$_2$－Ｙ）$_{0-2}$－（５～１０員ヘテロアリール）である（式中、Ｚは、Ｓ若しくはＳＯ$_2$である；Ｒ^{21}は、上記に規定した通りである；上記の各ヘテロアリール及びヘテロシクリルは、１つ又はそれ以上のＣ$_{1-6}$アルキルで任意に置換されている；及び上記のアルキル若しくはアルコキシは、ハロゲン；シアノ；ニトロ；アミノ；Ｃ$_{1-6}$アルキリデンジオキシ；それ自体が１つ又はそれ以上のハロゲンで任意に置換されたＣ$_{1-6}$アルコキシ；又はそれ自体が１つ又はそれ以上のハロゲンで任意に置換されたＣ$_{1-6}$アルキルチオの内の１つ又はそれ以上で任意に置換されてよい）；
Ｒ^{7}は、－ＣＯＲ^{71}若しくは－ＰＯ（ＯＲ^{72}）（ＯＲ^{73}）である；
Ｒ^{71}は、Ｃ$_{1-10}$アルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、若しくは５～６員ヘテロシクリルであり、このとき該アルキル、アリール、ヘテロシクリルは、１つ又はそれ以上のアミノ、Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノ、ジ（Ｃ$_{1-6}$アルキル）アミノ、又は－ＣＯＯＲ^{74}で任意に置換されてよい；及び
Ｒ^{72}、Ｒ^{73}、及びＲ^{74}は、各々独立して水素若しくはＣ$_{1-10}$アルキルである）の化合物又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、若しくは立体異性体が提供される。

【００５８】
所定の実施形態では、ＸはＣＨ$_2$である。所定の実施形態では、ＸはＣ（＝Ｏ）である。

【００５９】
所定の実施形態では、ｍは０である。所定の実施形態では、ｍは１である。所定の実施形態では、ｍは２である。所定の実施形態では、ｍは３である。

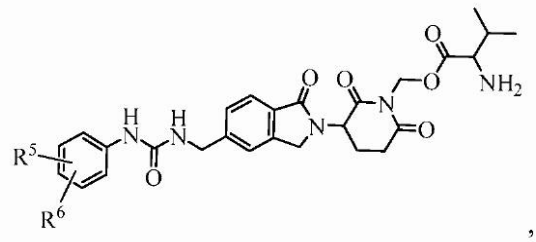
【００６０】
所定の実施形態では、Ｒ^{5}は水素である。所定の実施形態では、Ｒ^{5}はハロである。所定の実施形態では、Ｒ^{5}は、フルオロ若しくはクロロである。

【００６１】
所定の実施形態では、Ｒ^{6}は水素である。所定の実施形態では、Ｒ^{6}はハロである。所定の実施形態では、Ｒ^{6}は、フルオロ若しくはクロロである。

【００６２】
所定の実施形態では、Ｒ^{7}は、－ＣＯＲ^{41}（式中、該Ｒ^{41}は本明細書に記載した通りである）である。所定の実施形態では、Ｒ^{7}は、－ＰＯ（ＯＲ^{42}））（ＯＲ^{43}）（式中、Ｒ^{42}及びＲ^{43}は、各々本明細書に記載した通りである）である。

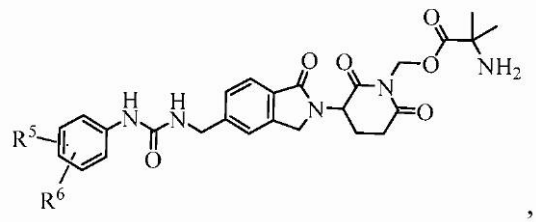
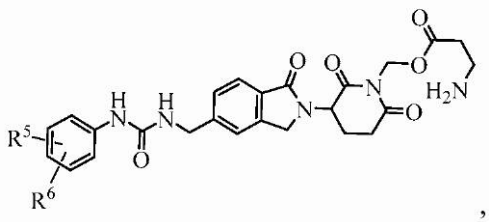
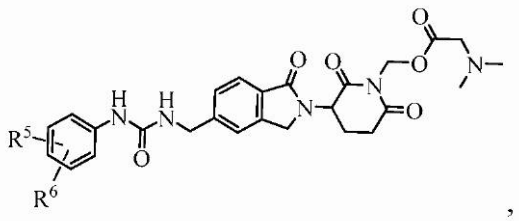
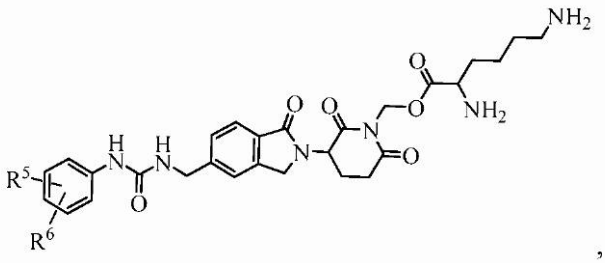
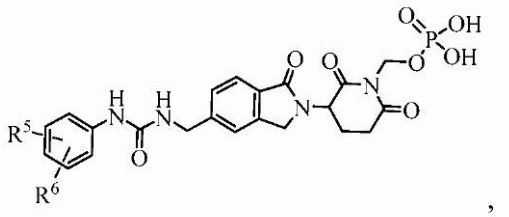
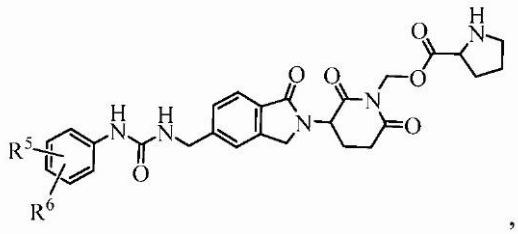
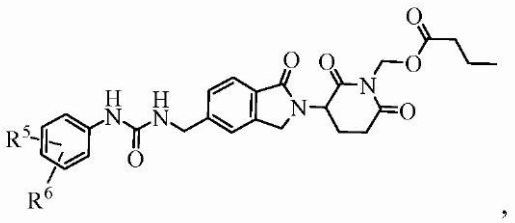
【００６３】
１つの実施形態では、本化合物は：

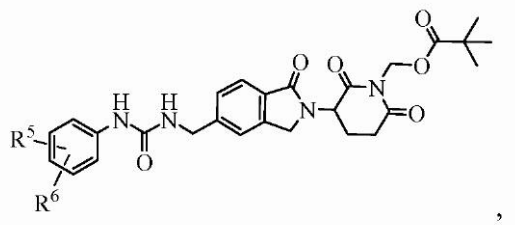
【化８】

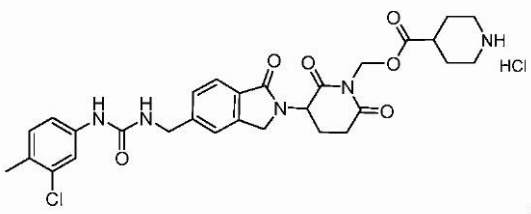
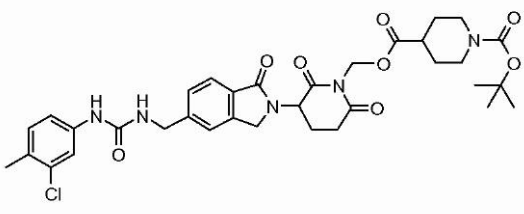
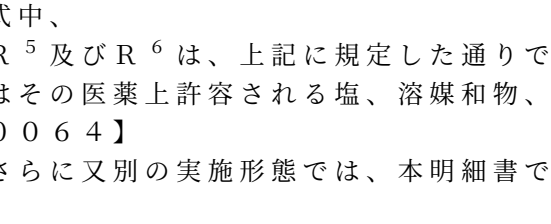
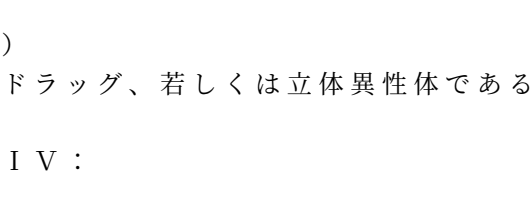

,

,

【化９】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

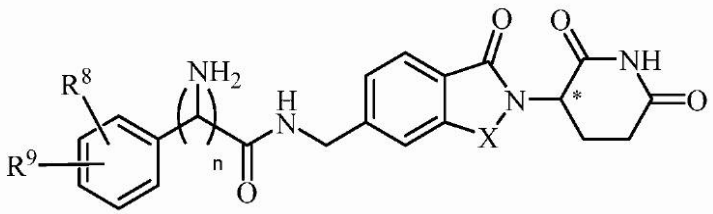
,

,

,

,

,

（式中、
Ｒ５及びＲ６は、上記に規定した通りである）
又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、若しくは立体異性体である。

【００６４】

さらに又別の実施形態では、本明細書では式ＩＶ：

【化１０】



(IV)

（式中、
Ｘは、Ｃ（＝Ｏ）若しくはＣＨ$_2$である；
ｍは、０若しくは１の整数である；
Ｒ^{8}は、水素若しくはハロである；及び
Ｒ^{9}は、水素、アミノ、若しくは５～１０員ヘテロアリール若しくはヘテロシクリルである；
ただし、ｍが０である場合は、Ｒ^{9}は水素ではないことを前提とする）の化合物又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、若しくは立体異性体が提供される。

【００６５】
所定の実施形態では、ＸはＣＨ$_2$である。所定の実施形態では、ＸはＣ（＝Ｏ）である。

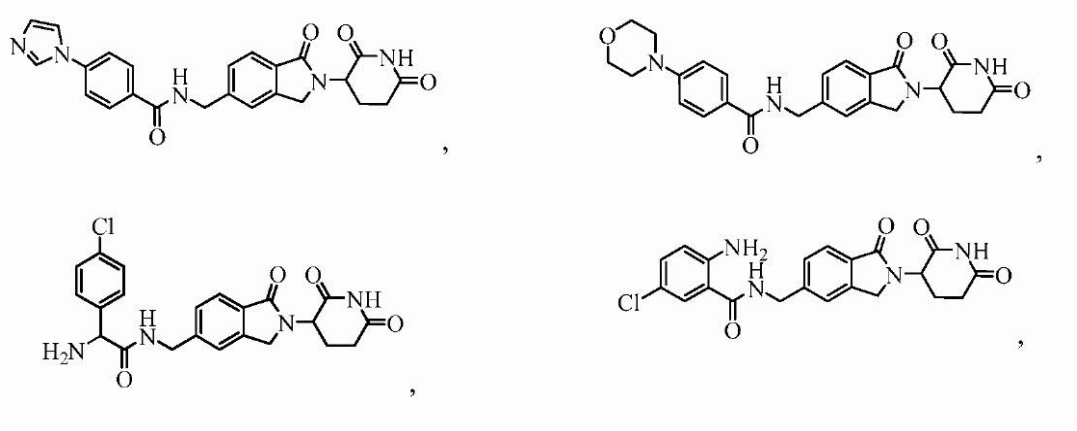
【００６６】
所定の実施形態では、ｎは０である。所定の実施形態では、ｎは１である。

【００６７】
所定の実施形態では、Ｒ^{8}は水素である。所定の実施形態では、Ｒ^{8}はハロである。所定の実施形態では、Ｒ^{8}は、フルオロ若しくはクロロである。

【００６８】
所定の実施形態では、Ｒ^{9}は水素である。所定の実施形態では、Ｒ^{9}はアミノである。所定の実施形態では、Ｒ^{9}は、５～１０員ヘテロアリールである。所定の実施形態では、Ｒ^{9}は、５～１０員ヘテロシクリルである。

【００６９】
１つの実施形態では、本化合物は：

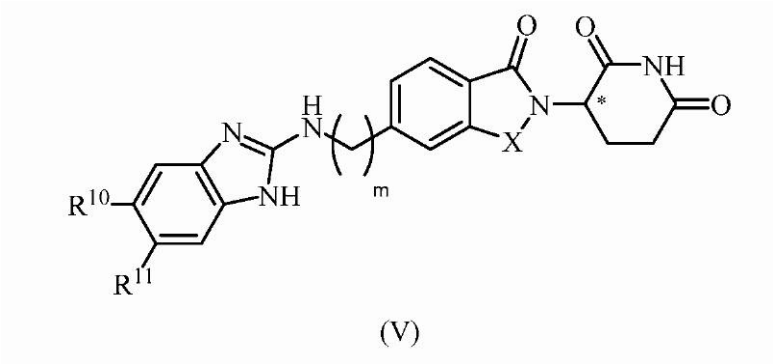
【化１１】



又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、若しくは立体異性体である。

【００７０】
さらに又別の実施形態では、本明細書では式Ｖ：

【化１２】



(V)

（式中、
Ｘは、Ｃ（＝Ｏ）若しくはＣＨ$_2$である；
ｍは、０、１、２、若しくは３の整数である；
Ｒ^{10}及びＲ^{11}は、各々独立して水素、ハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、若しくはＣ$_{6-10}$アリールオキシであり、このとき該アルキル及びアリールは各々１つ又はそれ以上のハロで任意に置換されている）の化合物又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、若しくは立体異性体が提供される。

【００７１】

所定の実施形態では、ＸはＣＨ$_2$である。所定の実施形態では、ＸはＣ（＝Ｏ）である。

【００７２】

所定の実施形態では、ｍは０である。所定の実施形態では、ｍは１である。所定の実施形態では、ｍは２である。所定の実施形態では、ｍは３である。

【００７３】

所定の実施形態では、Ｒ^{10}は水素である。所定の実施形態では、Ｒ^{10}はハロである。所定の実施形態では、Ｒ^{10}は、フルオロ若しくはクロロである。所定の実施形態では、Ｒ^{10}は、１つ又はそれ以上のハロで任意に置換されたＣ$_{1-6}$アルキルである。所定の実施形態では、Ｒ^{10}は、１つ又はそれ以上のハロで任意に置換されたＣ$_{6-10}$アリールオキシである。

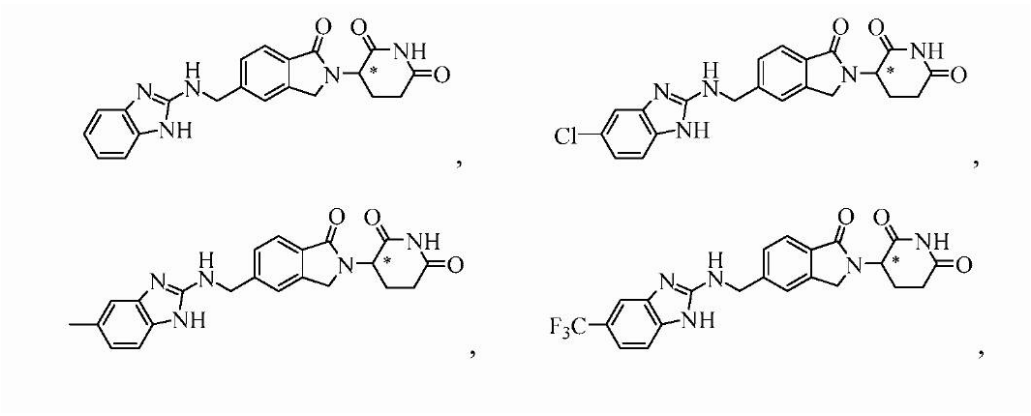
【００７４】

所定の実施形態では、Ｒ^{11}は水素である。所定の実施形態では、Ｒ^{11}はハロである。所定の実施形態では、Ｒ^{11}は、フルオロ若しくはクロロである。所定の実施形態では、Ｒ^{11}は、１つ又はそれ以上のハロで任意に置換されたＣ$_{1-6}$アルキルである。所定の実施形態では、Ｒ^{11}は、１つ又はそれ以上のハロで任意に置換されたＣ$_{6-10}$アリールオキシである。

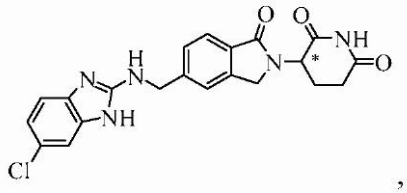
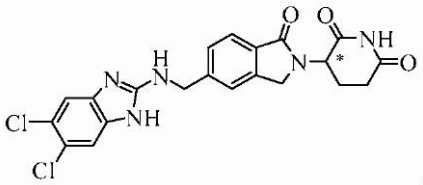
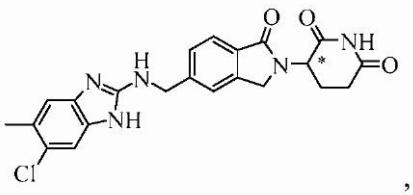
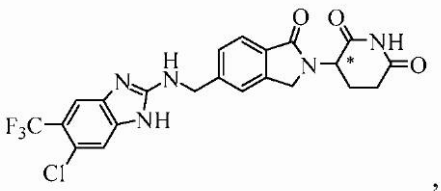
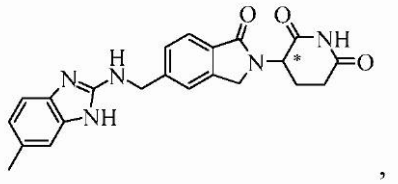
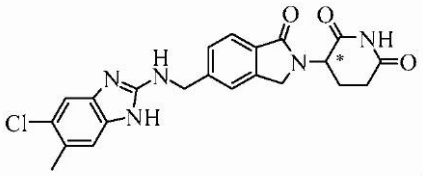
【００７５】

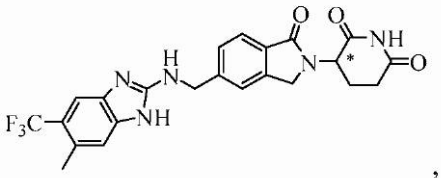
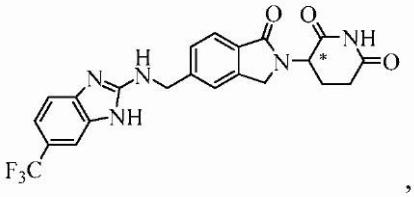
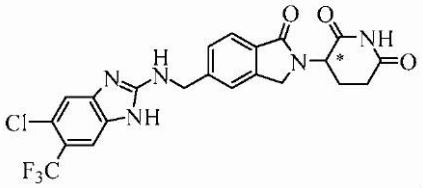
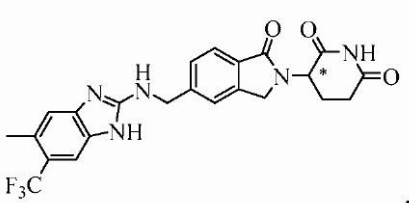
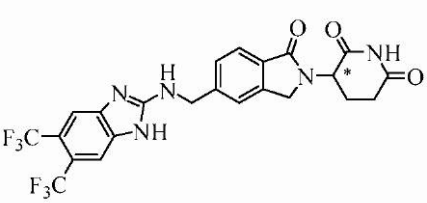
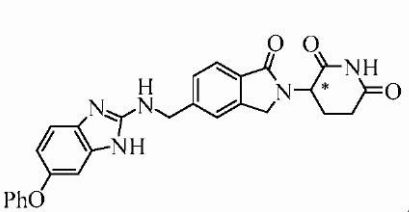
１つの実施形態では、本化合物は：

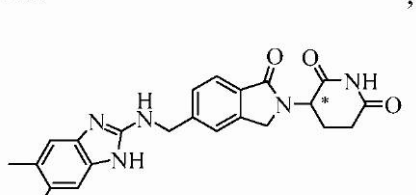
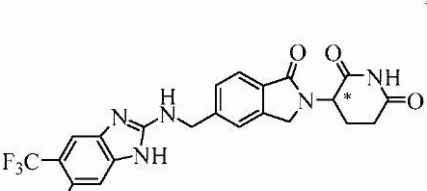
【化１３】



【化１４】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

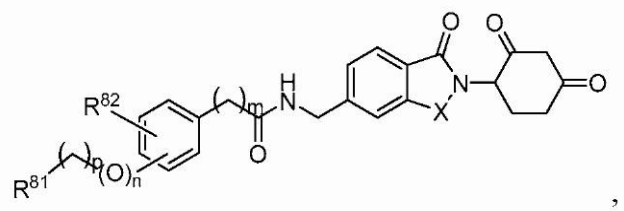
,

,

,

又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、若しくは立体異性体である。

【００７６】

さらに又別の実施形態では、本明細書では式ＶＩ：

【化１５】



(VI)

（式中、

Ｘは、ＣＨ$_2$若しくはＣ＝Ｏである；

ｍ及びｎは、各々独立して０若しくは１である；

ｐは、０、１、２、若しくは３である；

Ｒ^{81}は、Ｃ$_{1-6}$アルキルで任意に置換された５～６員ヘテロシクリルである；及び

Ｒ^{82}は、水素若しくはハロゲンである）の化合物、又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、若しくは立体異性体が提供される。

【００７７】

１つの実施形態では、ＸはＣＨ$_2$である。又別の実施形態では、ＸはＣ＝Ｏである。

【００７８】

１つの実施形態では、ｍは０である。又別の実施形態では、ｍは１である。又別の実施形態では、ｎは０である。又別の実施形態では、ｎは１である。

【００７９】

１つの実施形態では、ｐは０である。又別の実施形態では、ｐは１である。又別の実施形態では、ｐは２である。又別の実施形態では、ｐは３である。

【００８０】

１つの実施形態では、Ｒ^{81}は、５員複素環である。又別の実施形態では、５員複素環は、Ｃ$_{1-6}$アルキルで置換されている。又別の実施形態では、Ｒ^{81}は、６員複素環である。又別の実施形態では、６員複素環は、Ｃ$_{1-6}$アルキルで置換されている。

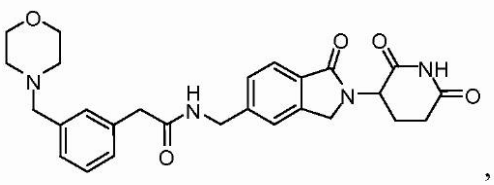
【００８１】

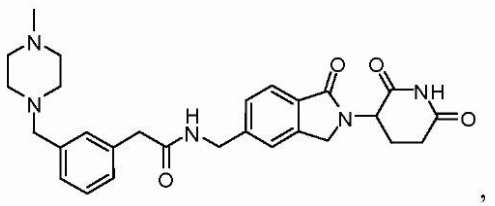
１つの実施形態では、Ｒ^{82}は水素である。又別の実施形態では、Ｒ^{82}はハロゲンである。

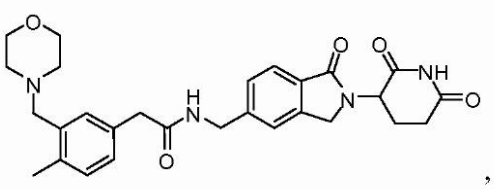
【００８２】

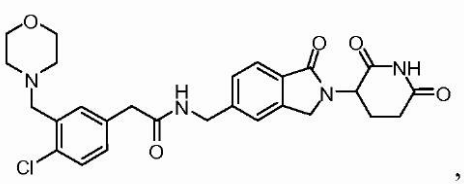
１つの実施形態では、本化合物は：

【化１６】

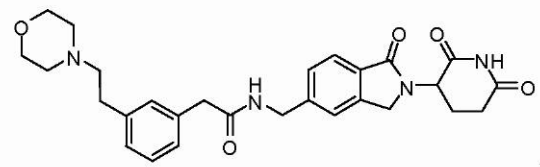
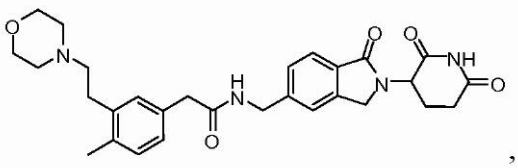
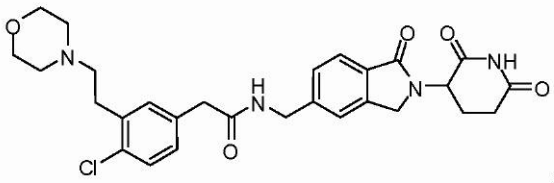
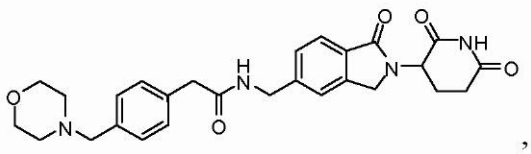
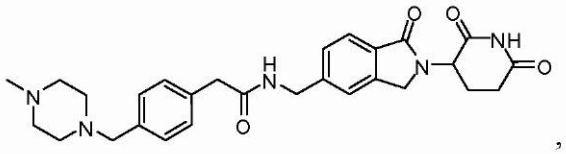
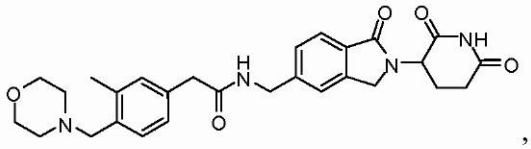
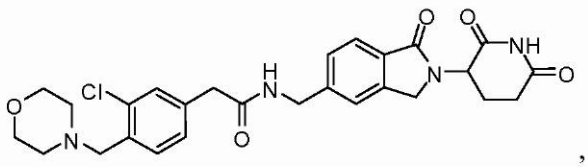
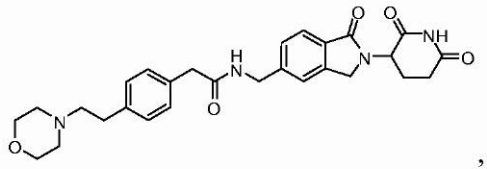


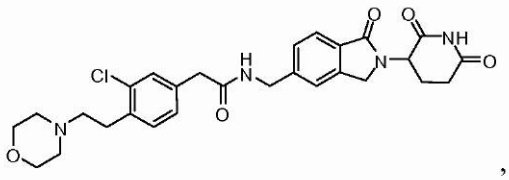
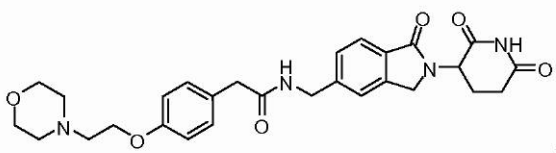
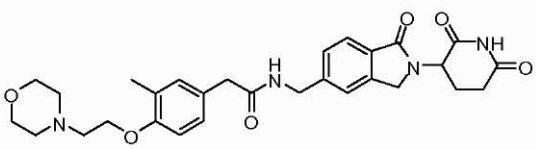
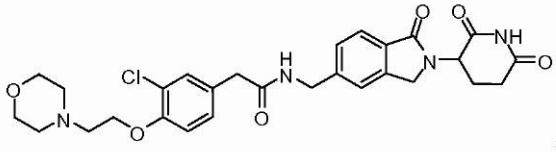
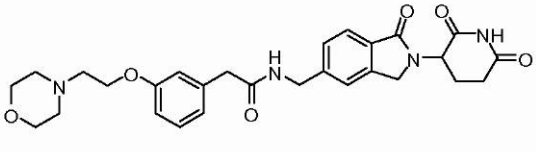
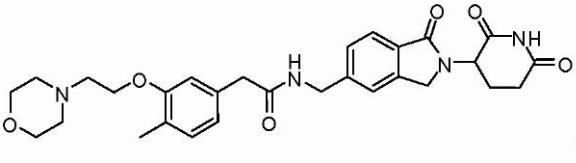
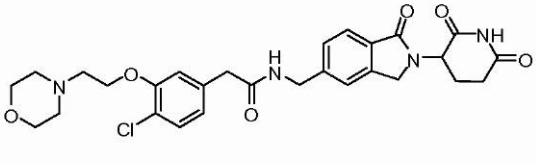






【化１７】

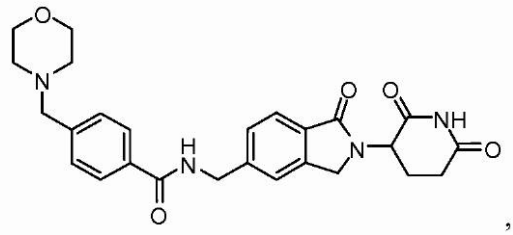
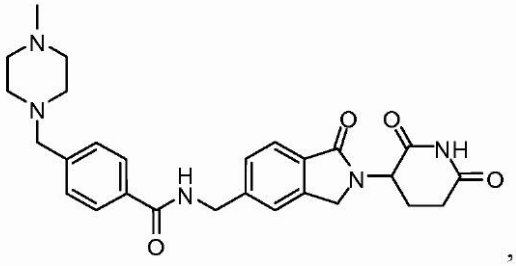
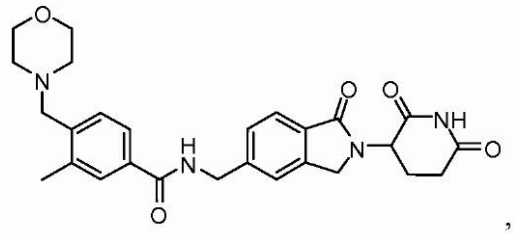
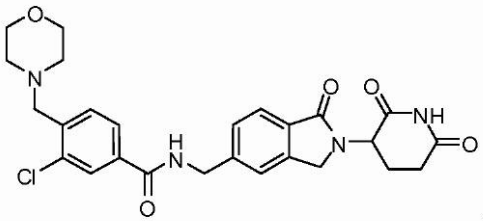
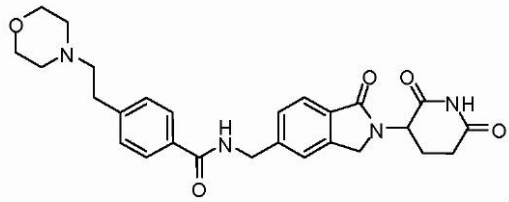
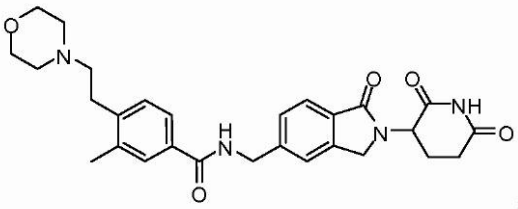
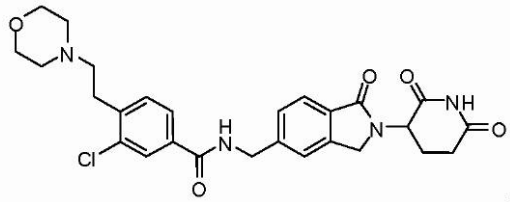
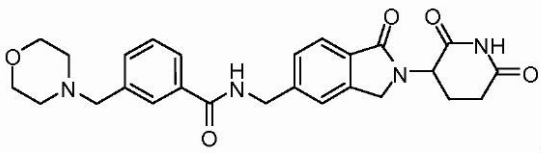
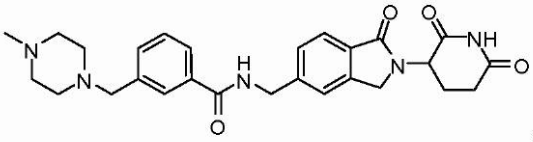
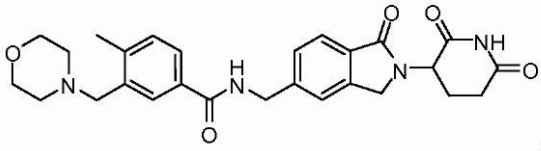
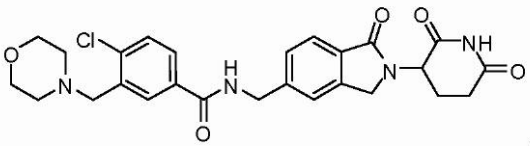
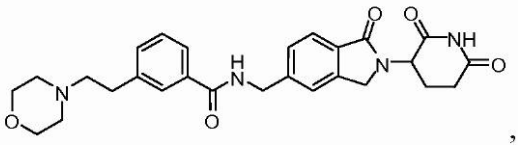
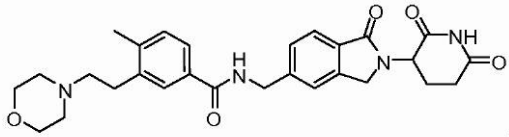
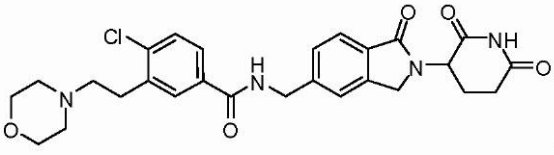

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

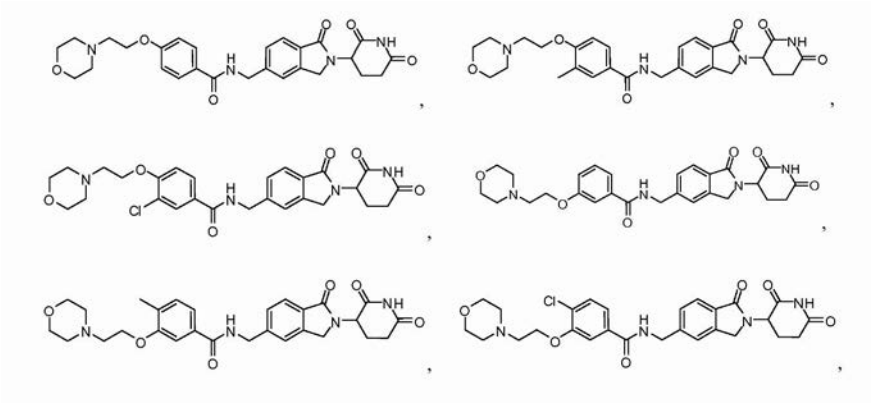
,

,

【化１８】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【化１９】

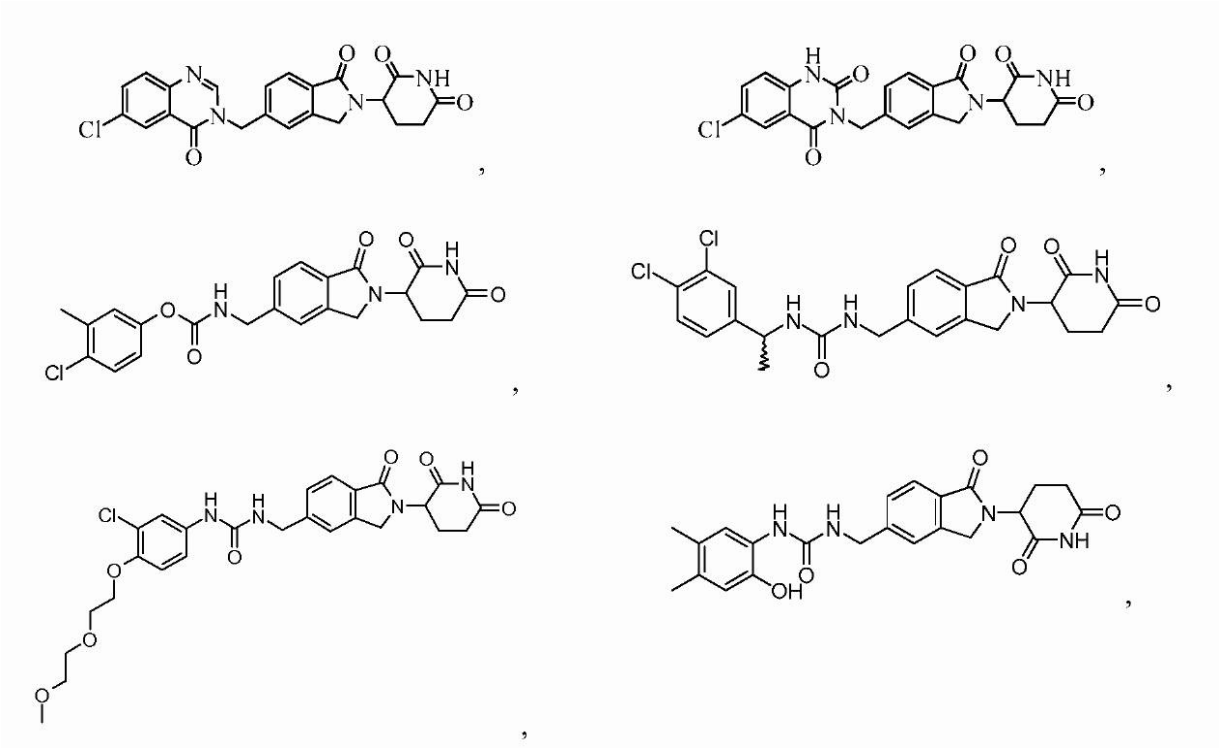


又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、若しくは立体異性体である。

【００８３】

さらに又別の実施形態では、本明細書では以下の式：

【化２０】



の化合物、又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、若しくは立体異性体が提供される。

【００８４】

本明細書に提供した化合物は、特定の立体化学配置が規定されていない限り、全ての可能性ある立体異性体を含むことが企図されている。本明細書に提供した化合物がアルケニル若しくはアルケニレン基を含有する場合は、該化合物は幾何学的シス／トランス（又はＺ／Ｅ）異性体の１つ又は混合物として存在してよい。構造的異性体が低エネルギー障壁によって相互交換可能である場合は、本化合物は単一互変異性体又は互変異性体の混合物として存在してよい。これは、例えば、イミノ、ケト、若しくはオキシム基を含有する化合物内で陽子互変異性；又は芳香族部分を含有する化合物内のいわゆる原子価互変異性の形態を取ることができる。その後には、単一化合物が１つより多いタイプの異性化を示すことができる。

【００８５】

本明細書に提供した化合物は、エナンチオマー的に純粋、例えば単一エナンチオマー若

しくは単一ジアステレオマーであってよい、若しくは立体異性体混合物、例えばエナンチオマーの混合物、ラセミ混合物、又はジアステレオマー混合物であってよい。従って、当業者であれば、その（Ｒ）形にある化合物にある投与は、インビボ（生体内）でエピマー化を受ける化合物については、その（Ｓ）形にある化合物の投与と同等であることを認識できるであろう。個別エナンチオマーを調製／単離するための従来技術は、適切な光学純粋前駆体からの合成、アキラル出発材料からの非対称性合成、若しくはエナンチオマー混合物の分解、例えば、キラルクロマトグラフィー、再結晶化、分解、ジアステレオマー塩形成、又はその後に分離が行われるジアステレオマー付加化合物への誘導体化が含まれる。

【００８６】

本明細書に提供した化合物が酸性若しくは塩基性成分を含有する場合は、該化合物は、医薬上許容される塩として提供することができる（Berge et al., J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19;及び「Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use,」 Stahl and Wermuth, Ed.;Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002を参照されたい）。

【００８７】

医薬上許容される塩の調製において使用するために適切な酸には、酢酸、２，２－ジクロロ酢酸、アシル化アミノ酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、Ｌ－アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、４－アセトアミド安息香酸、ホウ酸、（＋）－カンファー酸、カンファースルホン酸、（＋）－（１Ｓ）－カンファー－１０－スルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カプリル酸、桂皮酸、クエン酸、シクラミン酸、シクロヘキサンスルファミン酸、ドデシル硫酸、エタン－１，２－ジスルホン酸、エタンスルホン酸、２－ヒドロキシ－エタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクタル酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸、Ｄ－グルコン酸、Ｄ－グルクロン酸、Ｌ－グルタミン酸、α-オキソグルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、（＋）－Ｌ－乳酸、（±）－ＤＬ-乳酸、ラクトビオン酸、ラウリン酸、マレイン酸、（－）－Ｌ－リンゴ酸、マロン酸、（±）－ＤＬ－マンデリン酸、メタンスルホン酸、ナフタレン－２－スルホン酸、ナフタレン－１，５－ジスルホン酸、１－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、オロチン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモン酸、過塩素酸、リン酸、Ｌ－ピログルタミン酸、サッカリン酸、サリチル酸、４－アミノ－サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、（＋）－Ｌ－酒石酸、チオシアン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、ウンデシレン酸、及びバレリアン酸が含まれるがそれらに限定されない。

【００８８】

医薬上許容される塩の調製において使用するのに適切な塩基には、無機塩基、例えばマグネシウムヒドロキシド、カルシウムヒドロキシド、カリウムヒドロキシド、ジンクヒドロキシド、若しくはナトリウムヒドロキシド；及び有機塩基、例えば第１級、第２級、第３級、及び第４級の脂肪族及び芳香族アミン類、例えば、Ｌ－アルギニン、ベネタミン、ベンザチン、コリン、デアノール、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、ジメチルアミン、ジプロピルアミン、ジイソプロピルアミン、２－（ジエチルアミノ）－エタノール、エタノールアミン、エチルアミン、エチレンジアミン、イソプロピルアミン、Ｎ－メチル－グルカミン、ヒドラバミン、１Ｈ－イミダゾール、Ｌ－リシン、モルホリン、４－（２－ヒドロキシエチル）－モルホリン、メチルアミン、ピペリジン、ピペラジン、プロピルアミン、ピロリジン、１－（２－ヒドロキシエチル）－ピロリジン、ピリジン、キヌクリジン、キノリン、イソキノリン、第２級アミン類、トリエタノールアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、Ｎ－メチル－Ｄ－グルカミン、２－アミノ－２－（ヒドロキシメチル）－１，３－プロパンジオール、及びトロメタミンが含まれるがそれらに限定されない。

【００８９】

本明細書に提供した化合物は、さらに該化合物の機能的誘導体であり、インビボで親化合物に容易に転換可能であるプロドラッグとして提供することもできる。プロドラッグは

有用であることが多いが、それは一部の状況では親化合物より容易に投与できる場合があるからである。該プロドラッグは、例えば、経口投与によって生体内利用可能であるが、他方親化合物は生体内利用可能ではない。該プロドラッグは、さらに親化合物に比して医薬組成物中の増強された溶解度を有する場合もある。プロドラッグは、酵素的プロセス及び代謝性加水分解を含む様々な機序によって親化合物に転換させることができる。Harper, Progress in Drug Research 1962, 4, 221-294;Morozowich et al. in 「Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs,」 Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1977;「Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application,」 Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1987;「Design of Prodrugs,」 Bundgaard, Elsevier, 1985;Wang et al., Curr. Pharm. Design 1999, 5, 265-287;Pauletti et al., Adv. Drug. Delivery Rev. 1997, 27, 235-256;Mizen et al., Pharm. Biotech. 1998, 11, 345-365;Gaignault et al., Pract. Med. Chem. 1996, 671-696;Asgharnejad in 「Transport Processes in Pharmaceutical Systems,」 Amidon et al., Ed., Marcell Dekker, 185-218, 2000;Balant et al., Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 1990, 15, 143-53;Balimane and Sinko, Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 183-209;Browne, Clin. Neuropharmacol. 1997, 20, 1-12;Bundgaard, Arch. Pharm. Chem. 1979, 86, 1-39;Bundgaard, Controlled Drug Delivery 1987, 17, 179-96;Bundgaard, Adv. Drug Delivery Rev. 1992, 8, 1-38;Fleisher et al., Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 115-130;Fleisher et al., Methods Enzymol. 1985, 112, 360-381;Farquhar et al., J. Pharm. Sci. 1983, 72, 324-325;Freeman et al., J. Chem. Soc, Chem. Commun. 1991, 875-877;Friis and Bundgaard, Eur. J. Pharm. Sci. 1996, 4, 49-59;Gangwar et al., Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs, 1977, 409-421;Nathwani and Wood, Drugs 1993, 45, 866-94;Sinhababu and Thakker, Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 241-273;Stella et al., Drugs 1985, 29, 455-73;Tan et al., Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 117-151;Taylor, Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 131-148;Valentino and Borchardt, Drug Discovery Today 1997, 2, 148-155;Wiebe and Knaus, Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 63-80;及びWaller et al., Br. J. Clin. Pharmac. 1989, 28, 497-507を参照されたい。

【００９０】

４．３　治療、予防及び管理方法

１つの実施形態では、本明細書では、様々な疾患若しくは障害を治療する、予防する、及び／又は管理する方法であって、単一エナンチオマー、エナンチオマーの混合物、若しくはそのジアステレオマーの混合物、又はそれらの医薬上許容される塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグを含む本明細書に提供した化合物を使用する方法が提供される。特定の理論によって限定されなくても、本明細書に提供した化合物は、血管新生を制御する、又はＴＮＦ－α、ＩＬ－１β、ＩＬ－１２、ＩＬ－１８、ＧＭ－ＣＳＦ、及び／又はＩＬ－６を含むがそれらに限定されない所定のサイトカインの産生を阻害することができる。特定の理論によって限定されなくても、本明細書に提供した化合物は、ＩＬ－１０を含む所定の他のサイトカインの産生を刺激することができ、さらにＴ細胞活性化のための共刺激シグナルとして機能することができ、サイトカイン、例えばＩＬ－１２及び／又はＩＦＮ－γなどであるがそれらに限定されないサイトカインの産生増加を生じさせる。さらに、本明細書に提供した化合物は、ＮＫ細胞及び抗体媒介性細胞傷害性（ＡＤＣＣ）の作用を増強することができる。さらに、本明細書に提供した化合物は、免疫調節性及び／又は細胞傷害性であってよく、そこで化学療法薬として有用な可能性がある。結果として、特定の理論によって限定されなくても、本明細書に提供した化合物が有するそのような特性の一部又は全部は、様々な疾患若しくは障害を治療する、管理する、及び／又は予防する際にそれらを有用にさせる可能性がある。１つの実施形態では、本明細書に提供した化合物は、細胞傷害性である。

【００９１】

本明細書に提供した方法を用いて治療可能な疾患若しくは障害には、癌、血管新生と結

び付いた障害、複合性局所疼痛症候群（ＣＲＰＳ）を含む疼痛、黄斑変性症（ＭＤ）及び関連症候群、皮膚疾患、肺疾患、アスベスト関連障害、寄生虫症、免疫不全疾患、ＣＮＳ障害、ＣＮＳ傷害、アテローム性動脈硬化症及び関連障害、睡眠異常及び関連障害、異常血色素症及び関連障害（例、貧血症）、ＴＮＦ－α及びその他のサイトカイン関連障害、並びに他の様々な疾患及び障害が含まれるがそれらに限定されない。

【００９２】

癌及び前癌状態の例としては、例えばMuller et al.への米国特許第６，２８１，２３０号明細書及び第５，６３５，５１７号明細書、並びに２００４年１１月４日に公開された米国特許出願公開第２００４／０２２０１４４Ａ１号明細書（Treatment of Myelodysplastic Syndrome）；２００４年２月１２日に公開された第２００４／００２９８３２Ａ１号明細書（Treatment of Various Types of Cancer）；及び２００４年５月６日に公開された第２００４／００８７５４６号明細書（Treatment of Myeloproliferative Diseases）を含むZeldisへの様々な米国特許出願公開が含まれるがそれらに限定されない。例としては、２００４年５月５日に出願された国際出願ＰＣＴ／ＵＳ０４／１４００４号明細書に記載されたものも含まれる。これらの参考文献は全部が、参照により本明細書に全体として組み込まれる。

【００９３】

癌の例としては、皮膚の癌、例えば黒色腫；リンパ節癌；乳癌；子宮頸癌；子宮癌；消化器癌；肺癌；卵巣癌；前立腺癌；結腸癌；直腸癌；口腔癌；脳腫瘍；頭頸部癌；咽喉癌；精巣癌；甲状腺癌；腎臓癌；膵臓癌；骨肉腫；脾臓癌；肝臓癌；膀胱癌；喉頭癌；鼻腔癌；及びＡＩＤＳ関連癌が含まれるがそれらに限定されない。本明細書に提供した化合物は、血液及び骨髄の癌、例えば多発性骨髄腫並びに急性及び慢性白血病、例えばリンパ芽細胞性、骨髄性、リンパ球性、及び骨髄球性白血病を治療するために有用である。本明細書に提供した化合物は、原発性若しくは転移性いずれかの腫瘍を治療する、予防する、又は管理するために使用できる。

【００９４】

癌のその他の例としては、進行性悪性腫瘍、アミロイドーシス、神経芽細胞腫、髄膜種、血管周囲細胞腫、多発性脳転移、多形性膠芽腫、膠芽細胞腫、脳幹神経膠腫、予後不良悪性脳腫瘍、悪性神経膠腫、再発性悪性神経膠腫、未分化星状細胞腫、未分化希突起神経膠腫、神経内分泌腫瘍、直腸腺癌、デュークス（Dukes）Ｃ＆Ｄ結腸直腸癌、切除不能な結腸直腸癌、転移性肝細胞癌、カポジ（Kaposi）肉腫、karotype急性骨髄芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、ホジキン（Hodgkin）リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、皮膚Ｂ細胞リンパ腫、びまん性大型Ｂ細胞リンパ腫、軽度濾胞性リンパ腫、転移性黒色腫（眼黒色腫を含むがそれには限定されない局所性黒色腫）、悪性中皮腫、悪性胸膜滲出、中皮腫症候群、腹膜癌、乳頭漿液癌、婦人科肉腫、軟部組織肉腫、強皮症、皮膚血管炎、ランゲルハンス細胞組織球症、平滑筋肉腫、進行性化骨性線維異形成、ホルモン抵抗性前立腺癌、切除された高リスク軟部組織肉腫、切除不能な肝細胞癌、ワルデンシュトレーム（Waldenstrom）マクログロブリン血症、くすぶり型骨髄腫、不活性骨髄腫、ファローピウス管癌、アンドロゲン非依存性前立腺癌、アンドロゲン依存性ＩＶ期非転移性前立腺癌、ホルモン非感受性前立腺癌、化学療法非感受性前立腺癌、甲状腺乳頭癌、濾胞性甲状腺癌、甲状線髄様癌、及び平滑筋腫が含まれるがそれらに限定されない。所定の実施形態では、癌は、転移性である。所定の実施形態では、癌は、化学療法又は放射線療法に難治性又は抵抗性である。

【００９５】

又別の実施形態では、本明細書では、様々な形態の白血病、例えば参照により全体として組み込まれる２００６年２月９日に公開された米国特許出願公開第２００６／００３０５９４号明細書に開示された、再発した、難治性若しくは抵抗性である白血病を含む、例えば慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病及び急性骨髄芽球性白血病を治療する、予防する、又は管理する方法が提供される。用語「白血病」は、造血組織の悪性新生物を意味する。白血病には、慢性リンパ球性白

血病、慢性骨髄球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病及び急性骨髄芽球性白血病が含まれるがそれらに限定されない。白血病は、再発し、従来療法に対して難治性若しくは抵抗性である可能性がある。用語「再発した」は、療法後に白血病の寛解を有していた患者が骨髄中の白血病細胞の復帰及び正常血球の減少を有する状況を意味する。用語「難治性若しくは抵抗性」は、患者が、集中治療を受けた後でさえ、骨髄中に残留白血病細胞を有する状況を意味する。

【００９６】

さらに別の実施形態では、本明細書では非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）を含む様々なタイプのリンパ腫を治療する、予防する、又は管理する方法も提供される。用語「リンパ腫」は、細網系及びリンパ系において発生する不均質な新生物群を意味する。「ＮＨＬ」は、リンパ節、骨髄、脾臓、肝臓及び消化管を含む、免疫系の部位におけるリンパ球様細胞の悪性モノクローナル増殖を意味する。ＮＨＬの例としては、マントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）、リンパ球性リンパ腫、中分化リンパ球性リンパ腫、中間リンパ球性リンパ腫（ＩＬＬ）、びまん性低分化リンパ球性リンパ腫（ＰＤＬ）、中心細胞性リンパ腫、びまん性小分割細胞性リンパ腫（ＤＳＣＣＬ）、濾胞性リンパ腫、及び顕微鏡下で視認可能な任意のタイプのマントル細胞リンパ腫（結節性、びまん性、芽球性及びmentle zoneリンパ腫）が含まれるがそれらに限定されない。

【００９７】

望ましくない血管新生と関連する、又は望ましくない血管新生を特徴とする疾患及び障害の例としては、炎症性疾患、自己免疫疾患、ウイルス性疾患、遺伝的疾患、アレルギー性疾患、細菌性疾患、眼新生血管疾患、脈絡膜新生血管疾患、網膜新生血管疾患、及びルベオーシス（隅角新血管形成）が含まれるがそれらに限定されない。望ましくない血管新生と結び付いた、又は望ましくない血管新生を特徴とする疾患及び障害の特定の例としては、子宮内膜症、クローン（Ｃｒｏｈｎ）病、心不全、進行性心不全、腎機能障害、内毒素血症、毒素性ショック症候群、変形性関節症、レトロウイルス複製、消耗、髄膜炎、シリカ誘導性線維症、アスベスト誘導性線維症、獣医学障害、悪性腫瘍関連性高カルシウム血症、脳卒中、循環性ショック、歯周炎、歯肉炎、大球性貧血、難治性貧血、及び５ｑ－欠失症候群が含まれるがそれらに限定されない。

【００９８】

疼痛の例としては、参照により本明細書に組み込まれる２００５年９月１５日に公開された米国特許出願公開第２００５／０２０３１４２号明細書に記載された疼痛が含まれるがそれらに限定されない。特定タイプの疼痛には、侵害受容性疼痛、神経因性疼痛、侵害受容性疼痛と神経因性疼痛の混合疼痛、内臓痛、偏頭痛、頭痛、及び術後疼痛が含まれるがそれらに限定されない。

【００９９】

侵害受容性疼痛の例としては、化学火傷若しくは熱傷、皮膚の切り傷、皮膚の打撲傷、変形性関節症、関節リウマチ、腱炎、及び筋筋膜疼痛が含まれるがそれらに限定されない。

【０１００】

神経因性疼痛の例としては、ＣＲＰＳのＩ型、ＣＲＰＳのＩＩ型、反射性交感神経性ジストロフィー（ＲＳＤ）、反射性神経血管ジストロフィー、反射性ジストロフィー、交感神経依存性疼痛症候群、灼熱痛、骨のズデック（Sudeck）萎縮症、疼痛性ジストロフィー、肩手症候群、外傷後ジストロフィー、三叉神経痛、ヘルペス後神経痛、癌性疼痛、幻肢痛、線維筋痛、慢性疲労症候群、脊髄損傷痛、中心脳卒中後疼痛、神経根障害、糖尿病性神経障害、脳卒中後疼痛、梅毒性神経障害、及びその他の疼痛性神経因性状態、例えばビンクリスチン及びベルケイドなどの薬物によって誘導される状態が含まれるがそれらに限定されない。本明細書で使用する用語「複合局所性疼痛症候群」、「ＣＲＰＳ」及び「ＣＲＰＳ及び関連症候群」は、以下の：特発性若しくは誘発性のいずれであっても、異痛症（通常は有痛性ではない刺激への有痛性反応）及び痛覚過敏症（通常は軽度の有痛性に過ぎない刺激への過剰な反応）を含む疼痛；誘発事象（例、足首の捻挫後の数年間の激痛）

に対して不釣り合いな疼痛；単一末梢神経分布には限定されない局所疼痛；及び栄養性皮膚変化（毛髪及び爪の発育異常及び皮膚潰瘍）と結び付いた自律神経調節異常（例、浮腫、血流の変化及び多汗症）の内の１つ又はそれ以上を特徴とする慢性疼痛障害を意味する。

【０１０１】

ＭＤ及び関連症候群の例としては、参照により本明細書に組み込まれる２００４年５月１３日に公開された米国特許出願公開第２００４／００９１４５５号明細書に記載されたものが含まれるがそれらに限定されない。特定の例としては、萎縮性（乾性）ＭＤ、滲出性（湿性）ＭＤ、加齢性黄斑変性（ＡＲＭ）、脈絡膜新生血管疾患（ＣＮＶＭ）、網膜色素上皮剥離（ＰＥＤ）、及び網膜色素上皮（ＲＰＥ）の萎縮症が含まれるがそれらに限定されない。

【０１０２】

皮膚疾患の例としては、参照により本明細書に組み込まれる２００５年９月２９日に公開された米国特許出願公開第２００５／０２１４３２８Ａ１号明細書に記載された疼痛が含まれるがそれらに限定されない。特定の例としては、角化症及び関連症状、表皮、座瘡、及び皺の異常増殖を特徴とする皮膚疾患若しくは障害が含まれるがそれらに限定されない。本明細書で使用する用語「角化症」は、角質層の限局性増殖の存在によって特徴付けられる、紫外線角膜炎、肢漏性角化症、角化棘細胞腫、毛包性角化症、掌蹠角皮症（ＰＰＫ、手掌足底角化症）、毛孔性角化症、及びスタッコ角化症を含むがそれらに限定されない、表皮上の任意の病変を意味する。用語「毛孔性角化症」はさらに又、老人性角化症、老年性角化症、老年性ゆうぜい、老年性扁平ゆうぜい、日光性角化症、角皮症又は角化腫を意味する。用語「脂漏性角化症」は、さらに脂漏性いぼ、老人性いぼ、又は基底細胞乳頭腫をも意味する。角化症は、以下の症状：粗野な外観、鱗、紅斑性丘疹、プラーク、露出した表面（例、顔面、手、耳、首、脚及び胸部）上の針状体若しくは小結節、皮角と呼ばれるケラチンの突出部、過角化症、毛細血管拡張症、弾性線維症、色素性黒子、表皮肥厚症、錯角化症、異常角化症、乳頭腫、基底細胞の色素沈着過度、細胞異型、有糸分裂像、異常細胞間接着、高密度炎症性浸潤及び扁平上皮細胞癌の低い有病率の内の１つ又はそれ以上によって特徴付けられる。

【０１０３】

表皮の異常増殖を特徴とする皮膚疾患若しくは障害の例としては、パピローマウイルスと結び付いた感染症、ヒ素角化症、レーザー・トレラ（Leser-Trelat）徴候、いぼ状ジスケラトーマ（ＷＤ）、小棘性束毛症（ＴＳ）、変異性紅斑角皮症（ＥＫＶ）、胎児魚鱗癬（harlequin ichthyosis）、指結節、皮膚メラニン棘細胞腫、汗孔角化症、乾癬、扁平上皮細胞癌、融合性及び網状乳頭腫（ＣＲＰ）、先端線維性軟ゆう、皮角、カウデン病（多発性過誤腫症候群）、黒色丘疹性皮膚症（ＤＰＮ）、表皮母斑症候群（ＥＮＳ）、尋常性魚鱗癬、伝染性軟属腫、結節性痒疹、及び黒色表皮肥厚症（ＡＮ）を含むがそれらに限定されない上皮の異常増殖の存在を特徴とする任意の状態、疾患若しくは障害が含まれるがそれらに限定されない。

【０１０４】

肺疾患の例としては、参照により本明細書に組み込まれる２００５年１０月２７日に公開された米国特許出願公開第２００５／０２３９８４２Ａ１号明細書に記載された疾患が含まれるがそれらに限定されない。特定の例としては、肺高血圧及び関連障害が含まれる。肺高血圧及び関連障害の例としては：原発性肺高血圧（ＰＰＨ）；続発性肺高血圧（ＳＰＨ）；家族性ＰＰＨ；散発性ＰＰＨ；毛細血管前肺高血圧；肺動脈性高血圧（ＰＡＨ）；肺動脈高血圧；特発性肺高血圧；血栓性肺動脈症（ＴＰＡ）；網生成肺動脈症；機能クラスＩ～ＩＶ型肺高血圧；並びに左心室機能不全、僧帽弁疾患、収縮性心内膜炎、大動脈狭窄症、心筋症、縦隔線維症、肺静脈還流異常、肺静脈閉塞性疾患、膠原血管病、先天性心疾患、ＨＩＶウイルス感染症、薬物及び毒物、例えばフェンフルラミン、先天性心疾患、肺静脈高血圧、慢性閉塞性肺疾患、間質性肺疾患、睡眠呼吸障害、肺胞低換気症候群、高高度への長期的曝露、新生児肺疾患、肺胞毛細血管異形成、鎌状赤血球病、その他の凝

固障害、慢性血栓塞栓症、結合組織病、全身性及び皮膚性ループスを含むループス、住血吸虫症、サルコイドーシス又は肺毛細管血管腫症と結び付いた、関連する、若しくは続発性の肺高血圧が含まれるがそれらに限定されない。

【０１０５】

アスベスト関連障害の例としては、参照により本明細書に組み込まれる２００５年５月１２日に公開された米国特許出願公開第２００５／０１００５２９号明細書に記載された障害が含まれるがそれらに限定されない。特定の例としては、中皮腫、石綿症、悪性胸膜滲出、良性滲出性滲出、胸膜プラーク、肋膜石灰化、びまん性胸膜肥厚、円形無気肺、線維性塊、及び肺癌が含まれるがそれらに限定されない。

【０１０６】

寄生虫症の例としては、参照により本明細書に組み込まれる２００６年７月１３日に公開された米国特許出願公開第２００６／０１５４８８０号明細書に記載された疾患が含まれるがそれらに限定されない。寄生虫症には、ヒト細胞内寄生体、例えば、熱帯熱マラリア原虫（P. falcifarium）、卵形マラリア原虫（P. ovale）、三日熱マラリア原虫（P. vivax）、四日熱マラリア原虫（P. malariae）、熱帯リーシューマニア（L. donovari）、小児リーシューマニア（L. infantum）、エチオピアリーシューマニア（L. aethiopica）、メジャーリーシューマニア（L. major）、熱帯リーシューマニア（L. tropica）、メキシコリーシューマニア（L. mexicana）、ブラジルリーシューマニア（L. braziliensis）、トキソプラスマ原虫（T. Gondii）、バベシア・ミクロチ（B. microti）、B. divergens、大腸菌（B. coli）、コリネバクテリウム・パルヴム（C. parvum）、サイクロスポーラ・カエタネンシス（C. cayetanensis）、赤痢アメーバ（E. histolytica）、人球虫性下痢病原虫（I. belli）、マンソン住血吸虫（S. mansonii）、ビルハルツ住血吸虫（S. haematobium）、トリパノソーマ種（Trypanosoma ssp.）、トキソプラスマ種（Toxoplasma ssp.）、及び回施糸状虫（O. volvulus）などであるがそれらに限定されないヒト細胞内寄生体によって誘発される疾患及び傷害が含まれる。非ヒト細胞内寄生体、例えばバベシア・ボビス（Babesia bovis）、バベシア・カニス（Babesia canis）、バネシア・ギブソニ（Banesia Gibsoni）、ベスノチア・ダーリンジ（Besnoitia darlingi）、Cytauxzoon felis、アイメリア種（Eimeria ssp.）、ハモンジア種（Hammondia ssp.）、及びタイレリア種（Theileria ssp.）を含むがそれらに限定されない非ヒト細胞内寄生体によって誘発されるその他の疾患及び障害も又含まれる。特定の例としては、マラリア、バベシア症、トリパノソーマ症、リーシューマニア症、トキソプラスマ症、髄膜脳炎、角膜炎、アメーバ症、ランブル鞭毛虫症、クリプトスポリジウム症、イソスポーラ症、サイクロスポーラ症、微胞子虫症、回虫症、鞭虫症、十二指腸虫症、糞線虫症、トキソカラ症、旋毛虫症、リンパ系糸状虫症、回旋糸状虫症、フィラリア症、住血吸虫症、及び動物住血吸虫によって誘発される皮膚炎が含まれるがそれらに限定されない。

【０１０７】

免疫不全疾患の例としては、参照により本明細書に組み込まれる２００６年８月２４日に公開された米国特許出願公開第２００６／０１８８４７５号明細書に記載された疾患が含まれるがそれらに限定されない。特定の例としては、アデノシンデアミナーゼ欠損症、正常若しくは上昇したＩｇ値を備える抗体欠損症、血管拡張性失調症、不全リンパ球症候群、後天性免疫グロブリン血症、高ＩｇＭを備えるＩｇ欠乏症、Ｉｇ重鎖遺伝子欠失、ＩｇＡ欠乏症、胸腺腫を備える免疫不全症、細網異形成症、ネゼロフ（Nezelof）症候群、選択的ＩｇＧサブクラス欠損症、乳児一過性低ガンマグロブリン血症、ウィスコット・アルドリッヒ（Wistcott-Aldrich）症候群、伴性無ガンマロブリン血症、Ｘ結合重症複合型免疫不全症が含まれるがそれらに限定されない。

【０１０８】

ＣＮＳ障害の例としては、参照により本明細書に組み込まれる２００５年６月３０日に公開された米国特許出願公開第２００５／０１４３３４４Ａ１号明細書に記載された障害が含まれるがそれらに限定されない。特定の例としては、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病（Alzheimer Disease）、パーキンソン病（Parkinson Disease）、ハンチントン

病（Huntington’s Disease）、多発性硬化症、その他の神経免疫学障害、例えばトゥーレット症候群（Tourette Syndrome）、せん妄、若しくは短期間に渡って発生する意識障害、及び健忘障害、又は他の中枢神経系機能障害の非存在下で発生する離散性記憶障害が含まれるがそれらに限定されない。

【０１０９】

ＣＮＳ損傷及び関連症候群の例としては、参照により本明細書に組み込まれる２００６年６月８日に公開された米国特許出願公開第２００６／０１２２２２８号明細書に記載された疾患が含まれるがそれらに限定されない。特定の例としては、原発性脳損傷、続発性脳損傷、外傷性脳損傷、局所性脳損傷、びまん性軸索損傷、頭部損傷、脳震盪、脳震盪後症候群、脳挫傷及び脳裂傷、硬膜下血腫、表皮血腫、外傷後てんかん、慢性植物状態、完全ＳＣＩ、不完全ＳＣＩ、急性ＳＣＩ、亜急性ＳＣＩ、慢性ＳＣＩ、中心性脊髄症候群、ブラウン・セカール（Brown-Sequard）症候群、前方脊髄症候群、脊髄円錐症候群、馬尾症候群、神経原性ショック、脊髄ショック、意識レベルの変化、頭痛、悪心、嘔吐、物忘れ、めまい、複視、かすみ目、情動不安定、睡眠障害、被刺激性、集中力欠如、神経過敏、行動障害、認知障害、及び発作が含まれるがそれらに限定されないＣＮＳ損傷／障害が含まれるがそれらに限定されない。

【０１１０】

その他の疾患若しくは障害には、ウイルス性、遺伝性、アレルギー性、及び自己免疫性疾患が含まれるがそれらに限定されない。特定の例としては、ＨＩＶ、肝炎、成人呼吸窮迫症候群、骨吸収性疾患、慢性肺炎症性疾患、皮膚炎、嚢胞性線維症、敗血症性ショック、敗血症、内毒素ショック、血行動態ショック、敗血症候群、虚血後再潅流、髄膜炎、乾癬、線維性疾患、悪液質、移植片対宿主疾患、移植片拒絶反応、自己免疫疾患、リウマチ様脊椎炎、クローン病（Crohn’s disease）、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、多発性硬化症、全身性紅斑性エリテマトーデス、ハンセン病におけるＥＮＬ（癩性結節性紅斑）、放射線損傷、癌、喘息、又は過酸素肺胞傷害が含まれるがそれらに限定されない。

【０１１１】

アテローム性動脈硬化症及び関連状態の例としては、参照により本明細書に組み込まれる２００２年５月９日に公開された米国特許出願公開第２００２／００５４８９９号明細書に記載された疾患が含まれるがそれらに限定されない。特定の例としては、血管インターベンション、例えば血管形成術、ステント留置術、アテレクトミー及び移植術などの後の再狭窄を含む、アテローム性動脈硬化症を含む状態のあらゆる形態が含まれるがそれらに限定されない。血管インターベンションの全ての形態は、本開示によって企図されており、心血管及び腎臓系の疾患を含む、例えば、腎血管形成術、経皮的冠動脈インターベンション（ＰＣＩ）、経皮経管冠動脈形成術（ＰＴＣＡ）、経皮経管頸動脈形成術（ＰＴＡ）、冠動脈バイパス移植術、ステント留置術を伴う血管形成術、腸骨、大腿若しくは膝窩動脈の経皮経管末梢動脈インターベンション、及び含浸させた人工移植片を用いた外科的インターベンションを含むがそれらに限定されない。以下の表では、治療が必要になる可能性がある全身主要動脈の一覧を提供しており、それらの全部が本開示に企図されている。

【表１】

動脈	血液供給される身体領域
腋窩動脈	肩及び腋窩
上腕動脈	上腕
腕頭動脈	頭部、頸部、及び腕
腹腔動脈	左胃、脾、及び肝動脈に枝分かれする
総頸動脈	頸部
総腸骨動脈	外腸骨動脈及び内腸骨動脈に枝分かれする
冠動脈	心臓
大腿深動脈	大腿
指動脈	指
足背動脈	足
外頸動脈	頸部及び外部頭部領域
外腸骨動脈	大腿動脈
大腿動脈	大腿
胃動脈	胃
肝動脈	肝臓、胆嚢、膵臓、及び十二指腸
下腸間膜動脈	下行結腸、直腸、及び骨盤壁
内頸動脈	頸部及び内部頭部領域
内腸骨動脈	直腸、膀胱、外生殖器、臀部筋、子宮及び膣
左胃動脈	食道及び胃
正中仙骨動脈	仙骨
卵巣動脈	卵巣
手掌弓動脈	手
腓骨動脈	ふくらはぎ
膝窩動脈	膝
後頸骨動脈	ふくらはぎ
肺動脈	肺
橈骨動脈	前腕
腎動脈	腎臓
脾臓動脈	胃、膵臓及び脾臓
鎖骨下動脈	肩
上腸間膜動脈	膵臓、小腸、上行結腸及び横行結腸
精巣動脈	精巣
尺骨動脈	前腕

【０１１２】

睡眠異常及び関連症候群の例としては、参照により本明細書に組み込まれる２００５年１０月６日に公開された米国特許出願公開第２００５／０２２２２０９Ａ１号明細書に記載された疾患が含まれるがそれらに限定されない。特定の例としては、いびき、睡眠時無呼吸、不眠症、発作性睡眠、不穏下肢症候群、夜驚症、夢遊病、睡眠時摂食症（sleep ea

ting）、及び慢性神経学的若しくは炎症性状態と結び付いた睡眠障害が含まれるがそれらに限定されない。慢性神経学的若しくは炎症性状態には、複合局所性疼痛症候群、慢性腰痛症、筋骨格系疼痛、関節炎、神経根症、癌関連痛、線維筋痛症、慢性疲労症候群、内臓痛、膀胱痛、慢性膵炎、（糖尿病性、ヘルペス後、外傷性若しくは炎症性）神経障害、及び神経変性障害、例えばパーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、ハンチントン病、運動緩慢；筋硬直；パーキンソン振戦；パーキンソン歩行；運動凍結；うつ病；長期記憶欠損、ルービンスタイン・テービ（Rubinstein-Taybi）症候群；認知症；姿勢不安定；運動不足病；シンヌクレイン障害；多系統萎縮症；線条体黒質変性症；オリーブ橋小脳萎縮症；シャイ・ドレーガー（Shy-Drager）症候群；パーキンソン特徴を備える運動ニューロン病；レーヴィー小体（Lewy body）認知症；タウ（Tau）病理障害；進行性核上性麻痺；皮質基底核変性症；前頭側頭葉型認知症；アミロイド病理障害；軽度認識障害；パーキンソン症候群を伴うアルツハイマー病；ウィルソン病（Wilson disease）；ハレルフォルデン・スパッツ（Hallervorden-Spatz）病； Chediak-Hagashi病；ＳＣＡ－３脊髄小脳失調症；Ｘ連鎖型ジストニアパーキンソン症候群；プリオン病；多動性障害；舞踏病；バリスムス；ジストニア振戦；筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）；ＣＮＳ外傷及びミオクローヌスが含まれるがそれらに限定されない。

【０１１３】

異常血色素症及び関連障害の例としては、参照により本明細書に組み込まれる２００５年６月３０日に公開された米国特許出願公開第２００５／０１４３４２０Ａ１号明細書に記載された障害が含まれるがそれらに限定されない。特定の例としては、異常血色素症、鎌状赤血球貧血、及びＣＤ３４＋細胞の分化に関連する任意の他の障害が含まれるがそれらに限定されない。

【０１１４】

ＴＮＦ－α及びその他のサイトカイン関連障害には、どちらも本明細書に全体として参照により組み込まれる国際公開第９８／０３５０２号パンフレット及び国際公開第９８／５４１７０号パンフレットに記載された障害が含まれるがそれらに限定されない。特定の例としては：内毒素血症若しくは毒素性ショック症候群；悪液質；成人呼吸窮迫症候群；骨吸収性疾患、例えば関節炎；高カルシウム血症；移植片対宿主反応；大脳マラリア；炎症；腫瘍増殖；慢性肺炎症性疾患；再潅流障害；心筋梗塞；脳卒中；循環性ショック；関節リウマチ；クローン病；ＨＩＶ感染及びＡＩＤＳ；その他の障害、例えば関節リウマチ、リウマチ様脊椎炎、変形性関節症及びその他の関節炎状態、敗血性ショック、敗血症、内毒素性ショック、移植片対宿主疾患、消耗、クローン病、潰瘍性大腸炎、多発性硬化症、全身性紅斑性エリテマトーデス、ハンセン病におけるＥＮＬ、ＨＩＶ、ＡＩＤＳ、及びＡＩＤＳにおける日和見感染症；ｃＡＭＰ関連障害、例えば敗血性ショック、敗血症、内毒素性ショック、血行動態ショック及び敗血症症候群、虚血後再潅流傷害、マラリア、マイコバクテリア感染症、髄膜炎、乾癬、うっ血性心不全、線維症、悪液質、移植片拒絶、発癌性若しくは癌性状態、喘息、自己免疫疾患、放射線損傷、及び過酸素肺胞傷害；ウイルス感染症、例えばヘルペスウイルスによって誘発される感染症；ウイルス性結膜炎又はアトピー性皮膚炎が含まれるがそれらに限定されない。

【０１１５】

所定の実施形態では、様々な免疫学的用途における、本明細書に全体として参照により組み込まれる２００７年３月１日に公開された米国特許出願公開第２００７／００４８３２７号明細書に開示されているような、特別には、ワクチンアジュバントとして、特に抗癌ワクチンアジュバントとしての本明細書に提供した化合物の使用も又含まれている。本開示のこの態様はさらに又、ワクチンと組み合わせて、癌若しくは感染性疾患を治療又は予防するための本明細書に提供した化合物の使用、及び免疫調節化合物、例えばアレルギー反応の減少若しくは脱感作などの他の様々な使用に関連する。

【０１１６】

治療対象の状態、障害、若しくは疾患、及び被験者の状態に依存して、本明細書に提供した化合物は、経口、非経口（例、筋肉内、腹腔内、静脈内、ＩＣＶ（脳室内）、嚢内注

射若しくは注入、皮下注射、若しくは移植）、吸入、経鼻、経膣、経直腸、舌下及び／又は局所（例、経皮若しくは局所）投与経路によって投与することができ、各投与経路のために適切に、単独で、又は適切な用量単位で医薬上許容されるビヒクル、担体、希釈剤、賦形剤、若しくはそれらの混合物と一緒に調製することができる。

【０１１７】

用量は、１日当たり適切な間隔で投与される１、２、３、４、５、６、又はそれ以上の分割用量の形態にあってよい。用量若しくは分割用量は、１用量単位当たり約０．１～約１，０００ｍｇ、約０．１～約５００ｍｇ、若しくは約０．５～約１００ｍｇの有効成分を含有する用量単位の形態で投与することができ、そして患者の状態が必要とする場合は、該用量は、代替方法によって、連続注入として投与することができる。

【０１１８】

所定の実施形態では、適切な用量レベルは、約０．０１～約１００ｍｇ／ｋｇ（患者の体重）／日（ｍｇ／ｋｇ／日）、約０．０１～約５０ｍｇ／ｋｇ／日、約０．０１～約２５ｍｇ／ｋｇ／日、約０．０５～約１０ｍｇ／ｋｇ／日であり、これは単回投与又は複数回投与で投与することができる。適切な用量レベルは、約０．０１～約１００ｍｇ／ｋｇ／日、約０．０５～約５０ｍｇ／ｋｇ／日、又は約０．１～約１０ｍｇ／ｋｇ／日であってよい。この範囲内で、用量は、約０．０１～約０．１、約０．１～約１．０、約１．０～約１０、又は約１０～約５０ｍｇ／ｋｇ／日であってよい。

【０１１９】

経口投与のためには、本医薬組成物は、治療対象の患者の症状に合わせて用量調整を行うために、１．０～１，０００ｍｇの有効成分、特別には約１、約５、約１０、約１５、約２０、約２５、約５０、約７５、約１００、約１５０、約２００、約２５０、約３００、約４００、約５００、約６００、約７５０、約８００、約９００、及び約１，０００ｍｇの有効成分を含有する錠剤の形態で提供することができる。本組成物は、１日当たり１回、２回、３回、及び４回を含む、１～４回／日のレジメンで投与されてよい。

【０１２０】

しかし、任意の特定患者のための特定の用量レベル及び投与頻度は変動してよく、使用される特定化合物の活性、その化合物の代謝安定性及び作用の長さ、年齢、体重、全身健康状態、性別、食習慣、投与様式及び時間、排泄速度、複合薬、特定状態の重症度、並びに療法を受ける宿主に依存するであろうことは理解されるであろう。

【０１２１】

４．４　第２活性薬剤

本明細書に提供した化合物は、さらに又、本明細書に提供した化合物が有用である様々な疾患若しくは障害を治療する、予防する、及び／又は管理する際に有用である他の治療薬と組み合わせることができる、又は組み合わせて使用することができる。所定の組み合わせは、そのような疾患若しくは障害に結び付いた、特定タイプの疾患若しくは障害、並びに状態及び症状の治療において相乗的に作用できると考えられる。単一エナンチオマー、エナンチオマーの混合物、若しくはそれらのジアステレオマーの混合物、又はそれらの医薬上許容される塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグを含む本明細書に提供した化合物は、所定の第２活性薬剤と結び付いた有害作用を緩和するためにも作用することができ、その逆も又同様である。

【０１２２】

本明細書で使用する用語「組み合わせて」は、１つより多い治療薬の使用を含む。しかし、用語「組み合わせて」の使用は、治療薬がある状態、障害、若しくは障害を抱える被験者に投与される順序若しくは経路を制限しない。第１治療薬（例、治療薬、例えば本明細書に提供した化合物）は、治療対象の被験者への第２治療薬の前（例、５分、１５分、３０分、４５分、１時間、２時間、４時間、６時間、１２時間、２４時間、４８時間、７２時間、９６時間、１週間、２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、８週間、若しくは１２週間前）に、同時に、又は後（例、５分、１５分、３０分、４５分、１時間、２時間、４時間、６時間、１２時間、２４時間、４８時間、７２時間、９６時間、１週間、２

週間、３週間、４週間、５週間、６週間、８週間、若しくは１２週間後）に投与することができる。

【０１２３】

特定活性薬剤のために使用される特定投与経路の適合性は、活性薬剤自体（例、それが血流に進入する前に分解せずに経口投与できるかどうか）及び治療される疾患に依存するであろう。所定の実施形態では、本明細書に提供した化合物の投与経路は、経口である。所定の実施形態では、本明細書に提供した第２活性薬剤若しくは成分の投与経路は、Physicians’ Desk Reference, 1755-1760(56th ed., 2002)に記載された投与経路である。

【０１２４】

１つの実施形態では、第２活性薬剤は、静脈内若しくは皮下で１日１回若しくは２回、約１～約１，０００mg、約５～約５００mg、約１０～約３５０ｍｇ、又は約５０～約２００mgの量で投与される。第２活性薬剤の特定量は、使用される特定薬剤、治療若しくは管理される疾患のタイプ、疾患の重症度及び病期、並びに本明細書に提供した化合物及び患者に同時に投与される任意の追加の活性薬剤の量に依存するであろう。

【０１２５】

所定の実施形態では、手術、化学療法、放射線療法、ホルモン療法、生物学的療法及び免疫療法を含むがそれらに限定されない従来療法と結び付いている有害作用若しくは望ましくない作用を減少させる、治療する、及び／又は予防する方法が本明細書では提供される。本明細書に提供した化合物及びその他の有効成分は、患者に、従来療法と結び付いている有害作用の発生の前に、発生中に、又は発生後に投与することができる。

【０１２６】

本明細書に提供した化合物が１つ又はそれ以上の治療薬と同時期に使用される場合は、そのような他の薬剤を含有する医薬組成物を本明細書に提供した化合物に加えて利用することができるが、必要とはされない。従って、本明細書に提供した医薬組成物は、本明細書に提供した化合物に加えて、１つ又はそれ以上の他の治療薬をさらに含有する医薬組成物を含む。

【０１２７】

１つ又はそれ以上の第２有効成分若しくは活性薬剤は、本明細書に提供した方法及び組成物において使用できる。第２活性薬剤は、高分子（例、タンパク質）又は低分子（例、合成無機、有機金属、若しくは有機分子）であってよい。

【０１２８】

高分子活性薬剤の例としては、造血増殖因子、サイトカイン、並びにモノクローナル及びポリクローナル抗体が含まれるがそれらに限定されない。活性薬剤の特定の例は、抗ＣＤ４０モノクローナル抗体（例えば、ＳＧＮ－４０、Ｈｅｒｃｅｐｔｉｎ（登録商標）、リツキシマブなど）；ヒストンデアセチラーゼ阻害剤（例えば、ＳＡＨＡ及びＬＡＱ８２４など）；熱ショックタンパク質９０阻害剤（例えば、１７－ＡＡＧなど）；インスリン様成長因子１受容体キナーゼ阻害剤；血管内皮成長因子受容体キナーゼ阻害剤（例えば、ＰＴＫ７８７など）；インスリン成長因子受容体阻害剤；リゾホスファチド酸アシルトランスフェラーゼ阻害剤；ＩκＢキナーゼ阻害剤；ｐ３８ＭＡＰＫ阻害剤；ＥＧＦＲ阻害剤（例えば、ゲフィチニブ及びエルロチニブＨＣｌなど）；ＨＥＲ－２抗体（例えば、トラスツズマブ（Ｈｅｒｃｅｐｔｉｎ（登録商標））及びパーツズマブ（Ｏｍｎｉｔａｒｇ（商標））など；ＶＥＧＦＲ抗体（例えば、ベバシズマブ（Ａｖａｓｔｉｎ（商標））など；ＶＥＧＦＲ阻害剤（例えば、ｆｌｋ－１特異的キナーゼ阻害剤、ＳＵ５４１６及びｐｔｋ７８７／ｚｋ２２２５８４など）；Ｐ１３Ｋ阻害剤（例えば、ワートマニンなど）；Ｃ－Ｍｅｔ阻害剤（例えば、ＰＨＡ－６６５７５２など）；モノクローナル抗体（例えば、リツキシマブ（Ｒｉｔｕｘａｎ（登録商標））、トシツモマブ（Ｂｅｘｘａｒ（登録商標））、エドレコロマブ（Ｐａｎｏｒｅｘ（登録商標））及びＧ２５０など）、及び抗ＴＮＦ－α抗体である。低分子活性薬剤の例としては、低分子抗癌剤及び抗生物質（例、クラリスロマイシン）が含まれるがそれらに限定されない。

【０１２９】

本明細書に提供した化合物と組み合わせることのできる特定第２活性化合物は、治療される、予防される、又は管理される特定適応に依存して変動する。

【０１３０】

例えば、癌の治療、予防又は管理のためには、第２活性薬には：セマキサニブ；シクロスポリン；エタネルセプト；ドキシサイクリン；ボルテゾミブ；アシビシン；アクラルビシン；アコダゾールヒドロクロライド；アクロニン；アゾゼレシン；アルデスロイキン；アルトレタミン；アンボマイシン；アメタントロンアセテート；アムサクリン；アナストロゾール；アントラマイシン；アスパラギナーゼ；アスペルリン；アザシチジン；アゼテパ；アゾトマイシン；バチマスタット；ベンゾデパ；ビカルタミド；ビサントレンヒドロクロライド；ビスナフィドジメシレート；ビゼレシン；ブレオマイシンスルフェート；ブレキナルナトリウム；ブロピリミン；ブスルファン；カクチノマイシン；カルステロン；カラセミド；カルベチマー；カルボプラチン；カルムスチン；カルビシンヒドロクロライド；カルゼレシン；セデフィンゴール；セレコキシブ；クロラムブシル；シロレマイシン；シスプラチン；クラドリビン；クリスナトールメシレート；シクロホスファミド；シタラビン；ダカルバジン；ダクチノマイシン；ダウノルビシンヒドロクロライド；デシタビン；デキソルマプラチン；デザグアニン；デザグアニンメシレート；ジアジコン；ドセタキセル；ドキソルビシン；ドキソルビシンヒドロクロライド；ドロロキシフェン；ドロロキシフェンシトレート；ドロモスタノロンプロピオネート；ズアゾマイシン；エダトレキセート；エフロルニチンヒドロクロライド；エルサミトルシン；エンロプラチン；エンプロメート；エピプロピジン；エピルビシンヒドロクロライド；エルブロゾール；エソルビシンヒドロクロライド；エストラムスチン；エストラムスチンホスフェートナトリウム；エタニダゾール；エトポシド；エトポシドホスフェート；エトプリン；ファドロゾールヒドロクロライド；ファザラビン；フェンレチニド；フロクスウリジン；フルダラビンホスフェート；フルオロウラシル；フルロシタビン；フォスキドン；フォストリエシンナトリウム；ゲムシタビン；ゲムシタビンヒドロクロライド；ヒドロキシウレア；イダルビシンヒドロクロライド；イフォスファミド；イルモホシン；イプロプラチン；イリノテカン；イリノテカンヒドロクロライド；ランレオチドアセテート；レトロゾール；ロイプロリドアセテート；リアロゾールヒドロクロライド；ロメトレキソールナトリウム；ロムスチン；ロソキサントロンヒドロクロライド；マソプロコール；メイタンシン；メクロレタミンヒドロクロライド；メゲストロールアセテート；メレンゲストロールアセテート；メルファラン；メノガリル；メルカプトプリン；メトトレキセート；メトトレキセートナトリウム；メトプリン；メツレデパ；ミチンドミド；ミトカルシン；ミトクロミン；ミトギリン；ミトマルシン；ミトマイシン；ミトスパー；ミトタン；ミトキサントロンヒドロクロライド；ミコフェノール酸；ノコダゾール；ノガラマイシン；オルマプラチン；オキシスラン；パクリタキセル；ペガスパルガーゼ；ペリオマイシン；ペンタムスチン；ペプロマイシンスルフェート；パーホスファミド；ピポブロマン；ピポスルファン；ピロキサントロンヒドロクロライド；プリカマイシン；プロメスタン；ポルフィマーナトリウム；ポルフィロマイシン；プレドニムスチン；プロカルバジンヒドロクロライド；ピューロマイシン；ピューロマイシンヒドロクロライド；ピラゾフリン；リボプリン；サフィンゴール；サフィンゴールヒドロクロライド；セムスチン；シムトラゼン；スパルフォセートナトリウム；スパルソマイシン；スピロゲルマニウムヒドロクロライド；スピロムスチン；スピロプラチン；ストレプトニグリン；ストレプトゾシン；スロフェニル；タリソマイシン；テコガランナトリウム；タキソテール；テガフール；テロキサントロンヒドロクロライド；テモポルフィン；テニポシド；テロキシロン；テストラクトン；チアミプリン；チオグアニン；チオテパ；チアゾフリン；チラパザミン；トレミフェンシトレート；トレストロンアセテート；トリシリビンホスフェート；トリメトレキセート；トリメトレキセートグルクロネート；トリプトレリン；ツブロゾールヒドロクロライド；ウラシルマスタード；ウレデパ；バプレオチド；ベルテポルフィン；ビンブラスチンスルフェート；ビンクリスチンスルフェート；ビンデシン；ビンデシンスルフェート；ビネピジンスルフェート；ビングリシネートスルフェート；ビンロイロシンスルフェート；ビノレルビンタートレート；

ビンロシジンスルフェート；ビンゾリジンスルフェート；ボロゾール；ゼニプラチン；ジノスタチン；及びゾルビシンヒドロクロライドが含まれるがそれらに限定されない。

【０１３１】

その他の第２薬剤には：２０－エピ－１，２５－ジヒドロキシビタミンＤ３；５－エチニルウラシル；アビラテロン；アクラルビシン；アシルフルベン；アデシペノール；アドゼレシン；アルデスロイキン；ＡＬＬ－ＴＫアンタゴニスト；アルトレタミン；アンバムスチン；アミドックス；アミホスチン；アミノレブリン酸；アムルビシン；アムサクリン；アナグレリド；アナストロゾール；アンドログラホリド；血管新生阻害剤；アンタゴニストＤ；アンタゴニストＧ；アンタレリックス；抗神経化形態形成タンパク質１；前立腺癌用抗アンドロゲン；抗エストロゲン；抗新生物薬；アンチセンスオリゴヌクレオチド；アフィジコリングリシネート；アポトーシス遺伝子調節因子；アポトーシス調節因子；アプリン酸；アラ－ＣＤＰ－ＤＬ－ＰＴＢＡ；アルギニンデアミナーゼ；アスラクリン；アタメスタン；アトリムスチン；アキシナスタチン１；アキシナスタチン２；アキシナスタチン３；アザセトロン；アザトキシン；アザチロシン；バッカチンＩＩＩ誘導体；バラノール；バチマスタット；ＢＣＲ／ＡＢＬアンタゴニスト；ベンゾクロリン類；ベンゾイルスタウロスポリン；βラクタム誘導体；βアレチン；βクラマイシンＢ；ベツリン酸；ｂＦＧＦ阻害剤；ビカルタミド；ビサントレン；ビサジリジニルスペルミン；ビスナフィド；ビストラテンＡ；ビゼレシン；ブレフレート；ブロピリミン；ブドチタン；ブチオニンスルホキシミン；カルシポトリオール；カルホスチンＣ；カンプトテシン誘導体；カペシタビン；カルボキサミド－アミド－トリアゾール；カルボキシアミドトリアゾール；ＣａＲｅｓｔ　Ｍ３；ＣＡＲＮ　７００；軟骨由来阻害剤；カルゼレシン；カゼインキナーゼ阻害剤（ＩＣＯＳ）；カスタノスペルミン；セクロピンＢ；セトロレリクス；クロルルン類；クロロキノキサリンスルホンアミド；シカプロスト；シス－ポルフィリン；クラドリビン；クロミフェンアナログ；クロトリマゾール；コリスマイシンＡ；コリスマイシンＢ；コンブレタスタチンＡ４；コンブレタスタチンアナログ；コナゲニン；クラムベシジン８１６；クリスナトール；クリプトフィシン８；クリプトフィシンＡ誘導体；クラシンＡ；シクロペンタントラキノン類；シクロプラタム；シペマイシン；シタラビンオクホスフェート；細胞溶解因子；シトスタチン；ダクリキシマブ；デシタビン；デヒドロジデムニンＢ；デスロレリン；デキサメタゾン；デキシホスファミド；デクスラゾキサン；デクスベラパミル；ジアジクオン；ジデミンＢ；ジドックス；ジエチルノルスペルミン；ジヒドロ－５－アザシチジン；ジヒドロタキソール；ジオキサマイシン；ジフェニルスピロムスチン；ドセタキセル；ドコサノール；ドラセトロン；ドキシフルリジン；ドキソルビシン；ドロロキシフェン；ドロナビノール；デュロカルマイシンＳＡ；エブセレン；エコムスチン；エデルホシン；エドレコロマブ；エフロルニチン；エレメン；エミテフル；エピルビシン；エプリステリド；エストラムスチンアナログ；エストロゲンアゴニスト；エストロゲンアゴニスト；エタニダゾール；エトポシドホスフェート；エキセメスタン；ファドロゾール；ファザラビン；フェンレチニド；フィルグラスチム；フィナステリド；フラボピリドール；フレゼラスチン；フルアステロン；フルダラビン；フルオロダウノルニシンヒドロクロライド；フォルフェニメクス；フォルメスタン；フォストリエシン；フォテムスチン；ガドリニウムテキサフィリン；ガリウムニトレート；ガロシタビン；ガニレリクス；ゲラチナーゼ阻害剤；ゲムシタビン；グルタチオン阻害剤；ヘプスルファム；ヘレグリン；ヘキサメチレンビスアセタミド；ヒペリシン；イバンドロン酸；イダルビシン；イドキシフェン；イドラマントン；イルモフォシン；イロマスタット；イマチニブ（Ｇｌｅｅｖｅｃ（登録商標）；イミキモド；免疫刺激性ペプチド；インスリン様成長因子１受容体阻害剤；インターフェロンアゴニスト；インターフェロン類；インターロイキン類；イオベングアン；ヨードドキソルビシン；イポメアノール、４－；イロプラクト；イルソグラジン；イソベンガゾール；イソホモハリコンドリンＢ；イタセトロン；ジャスプラキノリド；カハラリドＦ；ラメラリン－Ｎトリアセテート；ランレオチド；レイナマイシン；レノグラスチム；レンチナンスルフェート；レプトールスタチン；レトロゾール；白血病阻害因子；白血球αインターフェロン；ロイプロリド＋エストロゲン＋プロゲステロン；

ロイプロレリン；レバミソール；リアロゾール；直鎖状ポリアミンアナログ；脂溶性ジサッカリドペプチド；脂溶性白金化合物；リソクリナミド７；ロバプラチン；ロムブリシン；ロメトレキソール；ロニダミン；ロソキサントロン；ロキソリビン；ルルトテカン；ルテニウムテキサフィリン；リソフィリン；溶解性ペプチド；マイタインシン；マノスタチンＡ；マリマスタット；マソプロコール；マスピン；マトリリシン阻害剤；マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤；メノガリル；メルバロン；メテレリン；メチオニナーゼ；メトクロプラミド；ＭＩＦ阻害剤；ミフェプリストン；ミルテホシン；ミリモスチム；ミトグアゾン；ミトラクトール；マイトマイシンアナログ；ミトナフィド；ミトトキシン線維芽細胞成長因子－サポリン；ミトキサントロン；モファロテン；モルグラモスチム；Ｅｒｂｉｔｕｘ（登録商標）、ヒト絨毛性ゴナドトロピン；モノホスホリル脂質Ａ＋myobacterium細胞壁骨格；モピダモール；マスタード抗癌剤；ミカペルオキシドＢ；マイコバクテリア細胞壁抽出物；ミリアポロン；Ｎ－アセチルジナリン；Ｎ－置換ベンズアミド類；ナファレリン；ナグレスチプ；ナロキソン＋ペンタゾシン；ナパビン；ナフテルピン；ナルトグラスチム；ネダプラチン；ネモルビシン；ネリドロン酸；ニルタミド；ニサマイシン；一酸化窒素調節因子；ニトロキシド抗酸化物質；ニトルリン；オブリメルセン（Ｇｅｎａｓｅｎｓｅ（登録商標））；Ｏ６－ベンジルグアニン；オクトレオチド；オキセノン；オリゴヌクレオチド；オナプリストン；オンダンセトロン；オンダンセトロン；オラシン；経口サイトカイン誘導因子；オルマプラチン；オサテロン；オキサリプラチン；オキサウノマイシン；パクリタキセル；パクリタキセルアナログ；パクリタキセル誘導体；パラウアミン；パルミトイルリゾキシン；パミドロン酸；パナキシトリオール；パノミフェン；パラバクチン；パゼリプチン；ペガスパルガーゼ；ペルデシン；ペントサンポリスルフェートナトリウム；ペントスタチン；ペントロゾール；ペルフルブロン；ペルホスファミド；ペリリルアルコール；フェナジノマイシン；フェニルアセテート；ホスファターゼ阻害剤；ピシバニル；ピロカルピンヒドロクロライド；ピラルビシン；ピリトレキシム；プラセチンＡ；プラセチンＢ；プラスミノーゲンアクチベーター阻害剤；白金錯体；白金化合物；白金－トリアミン錯体；ポルフィマーナトリウム；ポルフィロマイシン；プレドニゾン；プロピルビス－アクリドン；プロスタグランジンＪ２；プロテアソーム阻害剤；プロテインＡ系免疫調節因子；プロテインキナーゼＣ阻害剤；プロテインキナーゼＣ阻害剤；ミクロアルガル；プロテインチロシンホスファターゼ阻害剤；プリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害剤；プルプリン類；ピラゾロアクリジン；ピリドキシル化ヘモグロビンポリオキシエチレンコンジュゲート；ｒａｆアンタゴニスト；ラルチトレキセド；ラモセトロン；ｒａｓファルネシルプロテイントランスフェラーゼ阻害剤；ｒａｓ阻害剤；ｒａｓ－ＧＡＰ阻害剤；脱メチル化レテリプチン；レニウムＲｅ１８６エチドロネート；リゾキシン；リボザイム類；ＲＩＩレチナミド；ロヒツキン；ロムルチド；ロキニメックス；ルビギノンＢ１;ルボキシル；サフィンゴール；サイントピン；ＳａｒＣＮＵ；サルコフィトールＡ；サルグラモスチム；Ｓｄｉ１ミメティック；セムスチン；老化由来阻害因子１；センスオリゴヌクレオチド；シグナル伝達阻害剤；シゾフィラン；ソブゾキサン；ナトリウムボロカプテート；ナトリウムフェニルアセテート；ソルベロール；ソマトメジン結合タンパク質；ソネルミン；スパルフォシン酸；スピカマイシンＤ；スピロムスチン；スプレノペンチン；スポンジスタチン１；スクアラミン；スチピアミド；ストロメリシン阻害剤；スルフモシン；超活性血管作用性腸内ペプチドアンタゴニスト；スラジスタ；スラミン；スワインソニン；タリムスチン；タモキシフェンメチオジド；タウロムスチン；タザロテン；テコガランナトリウム；テガフール；テルラピリリウム；テロメラーゼ阻害剤；テモポルフィン；テニポシド；テトラクロロデカオキシド；テトラゾミン；サリブラスチン；チオコラリン；トロンボポエチン；トロンボポエチンミメティック；チマルファシン；チモポエチン受容体アゴニスト；チモトリナン；恒常性刺激ホルモン；スズエチルエチオプルプリン；チラパザミン；チタノセンビクロライド；トプセンチン；トレミフェン；翻訳阻害剤；トレチノイン；トリアセチルウリジン；トリシリビン；トリメトレキセート；トリプトレリン；トロピセトロン；ツロステリド；チロシンキナーゼ阻害剤；チルホスチン；ＵＢＣ阻害剤；ウベニメクス；尿生殖洞由来成長阻害因子；ウロキナーゼ受容

体アンタゴニスト；バプレオチド；バリオリンＢ；ベラレゾール；ベラミン；ベルジン類；ベルテポルフィン；ビノレルビン；ビンキサルチン；ビタキシン；ボロゾール；ザノテロン；ゼニプラチン；ジラスコルブ；及びジノスタチンスチマラマーが含まれるがそれらに限定されない。

【０１３２】

特定の第２活性薬剤の例としては、２－メトキシエストラジオール、テロメスタチン、多発性骨髄腫細胞におけるアポトーシスの誘導因子（例えば、ＴＲＡＩＬなど）、スタチン類、セマキサニブ、シクロスポリン、エタネルセプト、ドキシサイクリン、ボルテゾミブ、オブリメルセン（Ｇｅｎａｓｅｎｓｅ（登録商標））レミケード、ドセタキセル、セレコキシブ、メルファラン、デキサメタゾン（Ｄｅｃａｒｏｎ（登録商標））、ステロイド類、ゲムシタビン、シスプラチナム、テモゾロミド、エトポシド、シクロホスファミド、テモダール、カルボプラチン、プロカルバジン、グリアデル、タモキシフェン、トポテカン、メトトレキセート、Ａｒｉｓａ（登録商標）、タキソール、タキソテール、フルオロウラシル、ロイコボリン、イリノテカン、Ｘｅｒｏｄａ（登録商標）、ＣＰＴ－１１、インターフェロンα、ペグ化インターフェロンα（例、ＰＥＧ　ＩＮＴＲＯＮ－Ａ）、カペシタビン、シスプラチン、チオテパ、フルダラビン、カルボプラチン、リポソームダウノルビシン、シタラビン、ドキセタキソール、パクリタキセル、ビンブラスチン、ＩＬ－２、ＧＭ－ＣＳＦ、ダカルバジン、ビノレルビン、ゾレドロン酸、パルミトロネート、ビアキシン、ブスルファン、プレドニゾン、ビスフォスフォネート、アーセニックトリオキシド、ビンクリスチン、ドキソルビシン（Ｄｏｘｉｌ（登録商標））、パクリタキセル、ガンシクロビル、アドリアマイシン、エストラムスチンナトリウムホスフェート（Ｅｍｃｙｔ（登録商標））、スリンダク、及びエトポシドが含まれるがそれらに限定されない。

【０１３３】

同様に、治療、予防、又は管理対象の適応による特定の第２薬剤の例は、それらの全体が本明細書に全体として組み込まれる下記の参考文献において見出すことができる：米国特許第６，２８１，２３０号明細書及び第５，６３５，５１７号明細書；米国特許出願第１０／４１１，６４９号明細書、同第１０／４８３，２３１号明細書、同第１０，４１１，６５６号明細書、同第１０／６９３，７９４号明細書、同第１０／６９９，１５４号明細書、及び同第１０／９８１，１８９号明細書；並びに米国特許仮出願第６０／５５４，９２３号明細書、同第６０／５６５，１７２号明細書、同第６０／６２６，９７５号明細書、同第６０／６３０，５９９号明細書、同第６０／６３１，８７０号明細書、及び同第６０／５３３，８６２号明細書。

【０１３４】

疼痛の治療、予防及び／又は管理のために使用できる第２活性薬剤の例としては、疼痛を治療若しくは予防するために使用される従来型治療薬、例えば、抗うつ薬、抗痙攣剤、降圧薬、抗不安薬、カルシウムチャネルブロッカー、筋弛緩薬、非麻薬性鎮痛薬、オピオイド鎮痛薬、抗炎症薬、cox-2阻害剤、免疫調節薬、αアドレナリン作動性受容体アゴニスト若しくはアンタゴニスト、免疫抑制剤、コルチコステロイド剤、高圧酸素、ケタミン、その他の麻酔薬、ＮＭＤＡアンタゴニスト、及び例えばPhysician’s Desk Reference 2003の中に見いだされる他の治療薬が含まれるがそれらに限定されない。特定の例としては、サリチルサンアセテート（Ａｓｐｉｒｉｎ（登録商標））、セレコキシブ（Ｃｅｌｅｂｒｅｘ（登録商標））、Ｅｎｂｒｅｌ（登録商標））、ケタミン、ガバペンチン（Ｎｅｕｒｏｎｔｉｎ（登録商標））、フェニトイン（Ｄｉｌａｎｔｉｎ（登録商標））、カルバマゼピン（Ｔｅｇｒｅｔｏｌ（登録商標））、オクスカルバゼピン（Ｔｒｉｌｅｐｔａｌ（登録商標））、バルプロ酸（Ｄｅｐａｋｅｎｅ（登録商標））、モルフィンスルフェート、ヒドロモルホン、プレドニゾン、グリセオフルビン、ペントニウム、アレンドロネート、ジフェンヒドラミド、グアンエチジン、ケトロラク（Ａｃｕｌａｒ（登録商標））、チロカルシトニン、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）、クロニジン（Ｃａｔａｐｒｅｓｓ（登録商標））、ブレチリウム、ケタンセリン、レセルピン、ドロペリドール、アトロピン、フェントラミン、ブピバカイン、リドカイン、アセタミノフェン、ノルトリプチ

リン（Ｐａｍｅｌｏｒ（登録商標））、アミトリプチリン（Ｅｌａｖｉｌ（登録商標））、イミプラミン（Ｔｏｆｒａｎｉｌ（登録商標））、ドキセピン（Ｓｉｎｅｑｕａｎ（登録商標））、クロミプラミン（Ａｎａｆｒａｎｉｌ（登録商標））、フルオキセチン（Ｐｒｏｚａｃ（登録商標））、セルトラリン（Ｚｏｌｏｆｔ（登録商標））、ネファゾドン（Ｓｅｒｚｏｎ（登録商標））、ベンラファキシン（Ｅｆｆｅｘｏｒ（登録商標））、トラゾドン（Ｄｅｓｙｒｅｌ（登録商標））、ブプロピオン（Ｗｅｌｌｂｕｔｒｉｎ（登録商標））、メキシレチン、ニフェジピン、プロプラノロール、トラモドール、ラモトリジン、ジコノチド、ケタミン、デキストロメトルファン、ベンゾジアゼピン類、バクロフェン、チザニジン及びフェノキシベンザミンが含まれるがそれらに限定されない。

【０１３５】

ＭＤ及び関連症候群の治療、予防及び／又は管理のために使用できる第２活性薬剤の例としては、ステロイド、感光剤、インテグリン、抗酸化剤、インターフェロン、キサンチン誘導体、成長ホルモン、神経栄養因子、新血管形成調節因子、抗ＶＥＧＦ抗体、プロスタグランジン、抗生物質、フィトエストロゲン、抗炎症性化合物若しくは抗血管新生化合物、又はそれらの組み合わせが含まれるがそれらに限定されない。特定の例としては、ベルテポルフィン、プルリチン、血管新生抑制ステロイド、ｒｈｕＦａｂ、インターフェロン－２α、ペントキシフィリン、スズエチルエチオプルプリン、モテキサフィンリュテニウム、９－フルオロ－１１，２１－ジヒドロキシ－１６、１７－１－メチルエチリジン－ビス（オキシ）プレグナ－１，４－ジエン－３，２０－ジオン、ラタノプロスト（米国特許第６，２２５，３４８号明細書を参照）、テトラサイクリン及びその誘導体、リファマイシン及びその誘導体、マクロライド類、メトロニダゾール（米国特許第許６，３２８，３６９号明細書及び第６，０１５，８０３号明細書）、ゲニスタイン、ゲニスチン、６’－Ｏ－Ｍａｌゲニスチン、６’－Ｏ－Ａｃゲニスチン、ダイゼイン、ダイズィン、６’－Ｏ－Ｍａｌダイズィン、６’－Ｏ－Ａｃダイズィン、グリシテイン、グリシチン、６’－Ｏ－Ｍａｌグリシチン、ビオカニンＡ、ホルモノネチン（米国特許第６，００１，３６８号明細書）、トリアムシノロンアセトミド、ｓデキサメタゾン（米国特許第５，７７０，５８９号明細書）、サリドマイド、グルタチオン（米国特許第５，６３２，９８４号明細書）、塩基性線維芽細胞成長因子（ｂＦＧＦ）、脳由来神経栄養因子（ＢＤＮＦ）、プラスミノーゲンアクチベーター因子２型（ＰＡＩ－２）、ＥＹＥ１０１（Ｅｙｅｔｅｃｈ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ社）、ＬＹ３３３５３１（Ｅｌｉ Ｌｉｌｌｙ社）、ミラバント（Ｍｉｒａｖａｎｔ）、及びＲＥＴＩＳＥＲＴ（登録商標）インプラント（Ｂａｕｓｃｈ ＆ Ｌｏｍｂ社）が含まれるがそれらに限定されない。上記に引用した参考文献は全部が、参照により本明細書に全体として組み込まれる。

【０１３６】

皮膚疾患の治療、予防及び／又は管理のために使用できる第２活性薬剤の例としては、角質溶解薬、レチノイド類、α-ヒドロキシ酸、抗生物質、コラーゲン、ボツリヌス毒素、インターフェロン、及び免疫調節薬が含まれるがそれらに限定されない。特定の例としては、５－フルオロウラシル、マソプロコール、トリクロロ酢酸、サリチル酸、乳酸、アンモニウムラクテート、ウレア、トレチノイン、イソトレチノイン、抗生物質、コラーゲン、ボツリヌス毒素、インターフェロン、コルチコステロイド、トランスレチノイン酸及びコラーゲン類、例えばヒト胎盤コラーゲン、Ｄｅｒｍａｌｏｇｅｎ（登録商標）、ＡｌｌｏＤｅｒｍ（登録商標）、Ｆａｓｃｉａ（登録商標）、Ｃｙｍｅｔｒａ（登録商標）、Ａｕｔｏｌｏｇｅｎ（登録商標）、Ｚｙｄｅｒｍ（登録商標）、Ｚｙｐｌａｓｔ（登録商標）、Ｒｅｓｏｐｌａｓｔ（登録商標）、及びＩｓｏｌａｇｅｎ（登録商標）が含まれるがそれらに限定されない。

【０１３７】

肺高血圧及び関連障害の治療、予防及び／又は管理のために使用できる第２活性薬剤の例としては、抗凝固薬、利尿薬、強心グリコシド類、カルシウムチャネルブロッカー、血管拡張剤、プロスタサイクリンアナログ、エンドセリンアンタゴニスト、ホスホジエステラーゼ阻害剤（例、ＰＤＥ Ｖ阻害剤）、エンドペプチダーゼ阻害剤、脂質低下剤、トロ

ンボキサン阻害剤、及び肺動脈圧を低下させるために公知の他の治療薬が含まれるがそれらに限定されない。特定の例としては、ワルファリン（Ｃｏｕｍａｄｉｎ（登録商標））、利尿薬、強心グリコシド、ジゴキシン－酸素、ジルチアゼム、ニフェジピン、血管拡張剤、例えばプロスタサイクリン（例、プロスタグランジンＩ２（ＰＧＩ２）、エポプロステノール（ＥＰＯ、Ｆｌｏｒａｎ（登録商標））、トレプロスチニル（Ｒｅｍｏｄｕｌｉｎ（登録商標））、一酸化窒素（ＮＯ）、ボセンタン（Ｔｒａｃｌｅｅｒ（登録商標））、アムロジピン、エポプロステノール（Ｆｌｏｒａｎ（登録商標））、トレプロスチニル（Ｒｅｍｏｄｕｌｉｎ（登録商標））、プロスタサイクリン、タダラフィル（Ｃｉａｌｉｓ（登録商標））、シムバスタチン（Ｚｏｃｏｒ（登録商標））、オマパトリラート（Ｖａｎｌｅｖ（登録商標））、イルベサルタン（Ａｖａｐｒｏ（登録商標））、プラバスタチン（Ｐｒａｖａｃｈｏｌ（登録商標））、ジゴキシン、Ｌ－アルギニン、イロプロスト、ベータプロスト、及びシルデナフィル（Ｖｉａｇｒａ（登録商標））が含まれるがそれらに限定されない。

【０１３８】

アスベスト関連障害の治療、予防及び／又は管理のために使用できる第２活性薬剤の例としては、アントラサイクリン、白金、アルキル化剤、オブリメルセン（Ｇｅｎａｓｅｎｓｅ（登録商標））、シスプラチナム、シクロホスファミド、テモダール、カルボプラチン、プロカルバジン、グリアデル、タモキシフェン、トポテカン、メトトレキセート、タキソテール、イリノテカン、カペシタビン、シスプラチン、チオテパ、フルダラビン、カルボプラチン、リポソームダウノルビシン、シタラビン、ドキセタキソール、パクリタキセル、ビンブラスチン、ＩＬ－２、ＧＭ－ＣＳＦ、ダカルバジン、ビノレルビン、ゾレドロン酸、パルミトロネート、ビアキシン、ブスルファン、プレドニゾン、ビスフォスフォネート、アーセニックトリオキシド、ビンクリスチン、ドキソルビシン（Ｄｏｘｉｌ（登録商標））、パクリタキセル、ガニシクロビル、アドリアマイシン、ブレオマイシン、ヒアルロニダーゼ、ミトマイシンＣ、メパクリン、チオテパ、テトラサイクリン及びゲムシタビンが含まれるがそれらに限定されない。

【０１３９】

寄生虫症の治療、予防及び／又は管理のために使用できる第２活性薬剤の例としては、クロロキン、キニン、キニジン、ピリメタミン、スルファジアジン、ドキシサイクリン、クリンダマイシン、メフロキン、ハロファントリン、プリマキン、ヒドロキシクロロキン、プログアニル、アトバコン、アジスロマイシン、スラミン、ペンタミジン、メラルソプロール、ニフルチモックス、ベンズニダゾール、アムホテリシンＢ、五価アンチモン化合物（例、ナトリウムスチボグルクロネート）、インターフェロンγ、イトラコナゾール、デッドプロマスチゴートとＢＣＧの組み合わせ、ロイコボリン、コルチコステロイド剤、スルホンアミド、スピラマイシン、ＩｇＧ（血清学）、トリメトプリム、及びスルファメトキサゾールが含まれるがそれらに限定されない。

【０１４０】

免疫不全障害の治療、予防及び／又は管理のために使用できる第２活性薬剤の例としては、以下が含まれるがそれらに限定されない：抗生物質（治療用又は予防用）、例えばアンピシリン、クラリスロマイシン、テトラサイクリン、ペニシリン、セファロスポリン類、ストレプトマイシン、カナマイシン、及びエリスロマイシンが含まれるがそれらに限定されない；抗ウイルス薬、例えばアマンタジン、リマンタジン、アシクロビル、及びリバビリンが含まれるがそれらに限定されない；免疫グロブリン；血漿；免疫学的増強剤、例えば、レバミソール及びイソプリノシンが含まれるがそれらに限定されない；生物剤、例えばガンマグロブリン、伝達因子、インターロイキン類、及びインターフェロン類が含まれるがそれらに限定されない；ホルモン類、例えば胸腺ホルモンが含まれるがそれらに限定されない；並びに他の免疫薬、例えばＢ細胞刺激剤（例、ＢＡＦＦ／ＢｌｙＳ）、サイトカイン類（例、ＩＬ－２、ＩＬ－４、及びＩＬ－５）、成長因子（例、ＴＧＦ－α）、抗体類（例、抗ＣＤ－４０及びＩｇＭ）、非メチル化ＣｐＧモチーフを含有するオリゴヌクレオチド類、及びワクチン類（例、ウイルス及び腫瘍ペプチドワクチン類）が含まれる

がそれらに限定されない。

【０１４１】

ＣＮＳ障害の治療、予防及び／又は管理のために使用できる第２活性薬剤の例としては以下が含まれるがそれらに限定されない：ドーパミンアゴニスト若しくはアンタゴニスト、例えばレボドパ、Ｌ－ＤＯＰＡ、コカイン、α-メチル－チロシン、レセルピン、テトラベナジン、ベンゾトロピン、パルギリン、フェノドルパムメシレート、カベルゴリン、プラミペキソールジヒドロクロライド、ロピノロール、アマンタジンヒドロクロライド、セレギリンヒドロクロライド、カルビドーパ、ペルゴリドメシレート、シネメット（Ｓｉｎｅｍｅｔ）ＣＲ、及びＳｙｍｍｅｔｒｅｌ（登録商標）が含まれるがそれらに限定されない；ＭＡＯ阻害剤、例えばイプロニアジド、クロルギリン、フェネルジン及びイソカルボキサジドが含まれるがそれらに限定されない；ＣＯＭＴ阻害剤、例えばトルカポン及びエンタカポンが含まれるがそれらに限定されない；コリンエステラーゼ阻害剤、例えばフィソスチグミンサリクレート、フィソスチグミンスルフェート、フィソスチグミンブロミド、ネオスチグミンブロミド、ネオスチグミンメチルスルフェート、アンベノニムクロライド、エドロホニウムクロライド、タクリン、プラリドキシムクロライド、オビドキシムクロライド、トリメドキシムブロミド、ジアセチルモノキシム、エンドロホニウム、ピリドスチグミン、及びデメカリウムが含まれるがそれらに限定されない；抗炎症薬、例えば、ナプロキセンナトリウム、ジクロフェナクナトリウム、セレコキシブ、スリンダク、オキサプロジン、ジフルニサル、エトドラク、メロキシカム、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナブメトン、レフェコキシブ、メトトレキセート、レフルノミド、スルファサラジン、金塩、Ｒｈｏ－Ｄ免疫グロブリン、マイコフェニレートモフェチル、シクロスポリン、アザチオプリン、タクロリムス、バシリキシマブ、ダクリズマブ、サリチル酸、アセチルサリチル酸、メチルサリチレート、ジフルニサル、サルサレート、オルサラジン、スルファサラジン、アセトアミノフェン、インドメタシン、スリンダク、メフェナミン酸、メクロフェナメートナトリウム、トルメチン、ケトロラク、ジクロフェナク、フルビンプロフェン、オキサプロジン、ピロキシカム、メロキシカム、アンピロキシカム、ドロキシカム、ピボキシカブ、テノキシカム、フェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、アンチピリン、アミノピリン、アパゾン、ジロイトン、オーロチオグルコース、チオリンゴ酸金ナトリウム、オーラノフィン、メトトレキセート、コルチシン、アロプリノール、プロベネシド、スルフィンピラゾン及びベンズブロマロン若しくはベタメタゾン及びその他のグルココルチコイド類が含まれるがそれらに限定されない；並びに制吐薬、例えばメトクロプロミド、ドンペリドン、プロクロルペラジン、プロメタジン、クロルプロマジン、トリメトベンズアミド、オンダンセトロン、グラニセトロン、ヒドロキシジン、アセチルロイシンモノエタノールアミン、アリザプリド、アザセトロン、ベンズキナミド、ビエタナウチン（bietanautine）、ブロモプリド、ブクリジン、クレボプリド、シクリジン、ジメンヒドリネート、ジフェニドール、ドラセトロン、メクリジン、メタラタール、メトピマジン、ナビロン、オキシペルンジル、ピパマジン、スコポラミン、スルピリド、テトラヒドロカンナビノール、チエチルペラジン、チオプロペラジン、トロピセトロン、及びそれらの混合物が含まれるがそれらに限定されない。

【０１４２】

ＣＮＳ障害及び関連症候群の治療、予防及び／又は管理のために使用できる第２活性薬剤の例としては、免疫調節薬、免疫抑制薬、降圧薬、抗痙攣薬、抗線維素溶解薬、抗血小板薬、抗精神病薬、抗うつ薬、ベンゾジアゼピン類、ブスピロン、アマンタジン、並びにＣＮＳ損傷／障害及び関連症候群を抱える患者において使用される他の公知若しくは従来型薬剤が含まれるがそれらに限定されない。特定の例としては、以下が含まれるがそれらに限定されない：ステロイド剤（例、グルココルチコイド類、例えばメチルプレドニゾロン、デキサメタゾン及びベタメタゾンが含まれるがそれらに限定されない）；抗炎症薬、例えばナプロキセンナトリウム、ジクロフェナクナトリウム、ジクロフェナクカリウム、セレコキシブ、スリンダク、オキサプロジン、ジフルニサル、エトドラク、メロキシカム、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナブメトン、レフェコキシブ、メトトレキセート、

レフルノミド、スルファサラジン、金塩、Ｒｈｏ－Ｄ免疫グロブリン、ミコフェニレートモフェチル、シクロスポリン、アザチオプリン、タクロリムス、バシリキシマブ、ダクリズマブ、サリチル酸、アセチルサリチル酸、メチルサリチレート、ジフルニサル、サルサレート、オルサラジン、スルファサラジン、アセトアミノフェン、インドメタシン、スリンダク、メフェナミン酸、メクロフェナメートナトリウム、トルメチン、ケトロラク、ジクロフェナク、フルルビンプロフェン、オキサプロジン、ピロキシカム、メロキシカム、アンピロキシカム、ドロキシカム、ピボキシカム、テノキシカム、フェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、アンチピリン、アミノピリン、アパゾン、ジロイトン、オーロチオグルコース、チオリンゴ酸金ナトリウム、オーラノフィン、メトトレキセート、コルチシン、アロプリノール、プロベネシド、スルフィンピラゾン及びベンズブロマロンを含む；ｃＡＭＰアナログ、例えばｄｂ－ｃＡＭＰを含むがそれには限定されない；１－トレオ－メチルフェニデート、ｄ－トレオーメチルフェニデート、ｄｌ－トレオーメチルフェニデート、１－エリスロ－メチルフェニデート、ｄ－エリスロ－メチルフェニデート、ｄｌ－エリスロ－メチルフェニデート及びそれらの混合物を含むメチルフェニデート薬を含む薬剤；並びに利尿薬、例えばマンニトール、フロセミド、グリセロール、及びウレアなどであるがそれらには限定されない。

【０１４３】

睡眠異常及び関連症候群の治療、予防及び／又は管理のために使用できる第２活性薬剤の例としては、三環系抗うつ剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、抗てんかん薬（ガバペンチン、プレガバリン、カルバマゼピン、オクスカルバゼピン、レベチラセタム、トピラメート）、抗関節炎薬、ナトリウムチャネル遮断薬、選択的炎症メディエーター阻害剤、オピオイド剤、第２免疫調節薬、複合材、及び睡眠療法で使用される他の公知若しくは従来型薬剤が含まれるがそれらに限定されない。特定の例としては、Ｎｅｕｒｏｎｔｉｎ（登録商標）、オキシコンチン、モルヒネ、トピラメート、アミトリプチン、モルトリプチン、カルバマゼピン、レボドパ、Ｌ－ドーパ、コカイン、α-メチル－チロシン、レセルピン、テトラベナジン、ベンゾトロピン、パルギリン、フェノドルパムメシレート、カルベルゴリン、プラミペキソールジヒドロクロライド、ロピノロール、アマンタジンヒドロクロライド、セレギリンヒドロクロライド、カルビドーパ、ペルゴリドメシレート、Ｓｉｎｅｍｅｔ　ＣＲ（登録商標）、シンメトレル、イプロニアジド、クロルギリン、フェネルジン、イソカルボキサジド、トルカポン、エンタカポン、フィソスチグミンサリクレート、フィソスチグミンスルフェート、フィソスチグミンブロミド、メオスチグミンブロミド、ネオスチグミンメチルスルフェート、アンベノニムクロライド、エドロホニウムクロライド、タクリン、プラリドキシムクロライド、オビドキシムクロライド、トリメドキシムブロミド、ジアセチルモノキシム、エンドロホニウム、ピリドスチグミン、デメカリウム、ナプロキセンナトリウム、ジクロフェナクナトリウム、ジクロフェナクカリウム、セレコキシブ、スリンダク、オキサプロジン、ジフルニサル、エトドラク、メロキシカム、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナブメトン、レフェコキシブ、メトトレキセート、レフルノミド、スルファサラジン、金塩、Ｒｈｏ－Ｄ免疫グロブリン、マイコフェニレートモフェチル、シクロスポリン、アザチオプリン、タクロリムス、バシリキシマブ、ダクリズマブ、サリチル酸、アセチルサリチル酸、メチルサリチレート、ジフルニサル、サルサレート、オルサラジン、スルファサラジン、アセトアミノフェン、インドメタシン、スリンダク、メフェナミン酸、メクロフェナメートナトリウム、トルメチン、ケトロラク、ジクロフェナク、フルビンプロフェン、オキサプロジン、ピロキシカム、メロキシカム、アンピロキシカム、ドロキシカム、ピボキシカム、テノキシカム、フェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、アンチピリン、アミノピリン、アパゾン、ジロイトン、オーロチオグルコース、チオリンゴ酸金ナトリウム、オーラノフィン、メトトレキセート、コルチシン、アロプリノール、プロベネシド、スルフィンピラゾン、ベンズブロマロン、ベタメタゾン及びその他のグルココルチコイド、メトクロプロミド、ドンペリドン、プロクロルペラジン、プロメタジン、クロルプロマジン、トリメトベンズアミド、オンダンセトロン、グラニセトロン、ヒドロキシジン、アセチルロイシンモノエタノールアミン、アリザプ

リド、アザセトロン、ベンズキナミド、ビエタナウチン、ブロモプリド、ブクリジン、クレボプリド、シクリジン、ジメンヒドリネート、ジフェニドール、ドラセトロン、メクリジン、メタラタール、メトピマジン、ナビロン、オキシペルンジル、ピパマジン、スコポラミン、スルピリド、テトラヒドロカンナビノール、チエチルペラジン、チオプロペラジン、トロピセトロン、及びそれらの混合物が含まれるがそれらに限定されない。

【０１４４】

異常血色素症及び関連障害の治療、予防及び／又は管理のために使用できる第２活性薬剤の例としては：インターロイキン類、例えばＩＬ－２（組換えＩＬ－ＩＩ（「ｒＩＬ２」）及びカナリア痘ＩＬ－２）、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２、及びＩＬ－１８を含む）；インターフェロン類、例えばインターフェロンα－２ａ、インターフェロンα－２ｂ、インターフェロンα－ｎ１、インターフェロンα－ｎ３、インターフェロンβ－Ｉａ、及びインターフェロンγ－Ｉｂ；並びにＧ－ＣＳＦ；ヒドロキシウレア；ブチレート類若しくはブチレート誘導体；亜酸化窒素；ＨＭＯＸＩＮ（商標）（ＮＩＰＲＩＳＡＮ（商標）；米国特許第５，８００，８１９号明細書を参照）；Ｇａｒｄｏｓチャネルアンタゴニスト、例えばクロトリマゾール及びトリアリールメタン誘導体；デフェロキサミン；プロテインＣ；並びに血液、若しくは代用血液、例えばＨｅｍｏｓｐａｎ（商標）若しくはＨｅｍｏｓｐａｎ（商標）ＰＳ（Ｓａｎｇａｒｔ社）の輸血が含まれるがそれらに限定されない。

【０１４５】

所与の用量は、薬物の吸収、不活性化及び排泄速度並びに当業者には公知の他の因子に依存するであろう。用量値は、さらに緩和対象の状態の重症度に伴って変動するであろうことも留意されたい。さらに、任意の特定被験者については、特定用量レジメン及び投与スケジュールが個々の必要及び組成物を投与する又は投与を監督する人物の専門的判定に従って経時的に調整されなければならないことも理解されたい。

【０１４６】

本明細書に提供した化合物対第２有効成分の重量比は、各成分の有効量に左右される。一般に、各々の有効量が使用される。そこで、例えば、本明細書に提供した化合物がＰＰＡＲアゴニストと組み合わされる場合は、本明細書に提供した化合物対ＰＰＡＲアゴニストの重量比は、一般には約１，０００：１～約１：１，０００又は約２００：１～約１：２００の範囲に及ぶ。本明細書に提供した化合物と他の有効成分の組み合わせは、一般には上記の範囲内に含まれるが、各場合において、各有効成分の有効量が使用されなければならない。

【０１４７】

４．５　サイクリング療法

所定の実施形態では、本明細書に提供した予防薬若しくは治療薬は、患者に周期的に投与される。サイクリング療法は、ある期間に渡る１つの活性剤の投与、その後にある期間に渡る休止が続き、この連続的投与の繰り返す工程を含む。サイクリング療法は、１つ又はそれ以上の療法への耐性の発生を減少させ、該療法の１つの副作用を回避若しくは減少させ、及び／又は該治療の有効性を改善する。

【０１４８】

所定の実施形態では、本明細書に提供した化合物は、約１若しくは２週間の休止期間を含む４～６週間のサイクルで単回若しくは分割用量で毎日投与される。本開示は、さらに投与サイクルの頻度、数、及び長さの増加を許容する。所定の実施形態では、本明細書に提供した化合物は、単独で投与される場合に典型的であるより多数のサイクルに渡って投与される。所定の実施形態では、本明細書に提供した化合物は、第２有効成分が投与されない患者において用量規定毒性を典型的には誘発するであろうサイクル数より多いサイクル数に渡り投与される。

【０１４９】

１つの実施形態では、本明細書に提供した化合物は、３若しくは４週間に渡り約０．１ｍｇ～約５００ｍｇ／日の用量で毎日及び連続的に投与され、その後に１若しくは２週間の中断が続く。他の実施形態では、用量は、約１ｍｇ～約３００ｍｇ、約０．１ｍｇ～約

１５０ｍｇ、約１ｍｇ～約２００ｍｇ、約１０ｍｇ～約１００ｍｇ、約０．１ｍｇ～約５０ｍｇ、約１ｍｇ～約５０ｍｇ、約１０ｍｇ～約５０ｍｇ、約２０ｍｇ～約３０ｍｇ、又は約１ｍｇ～約２０ｍｇであってよく、その後に中断が続く。

【０１５０】

１つの実施形態では、本明細書に提供した化合物及び第２有効成分は、経口投与され、本明細書に提供した化合物の投与は４～６週間のサイクル中に、第２有効成分の３０～６０分前に行われる。又別の実施形態では、本明細書に提供した化合物及び第２有効成分との組み合わせは、各サイクルに約９０分間にわたる静脈内注入によって投与される。所定の実施形態では、該組み合わせ治療芽患者に投与される間のサイクル数は、約１～約２４サイクル、約２～約１６サイクル、又は約４～約３サイクルである。

【０１５１】

４．６　医薬組成物及び剤形

医薬組成物は、個別の単位剤形の調製において使用できる。本明細書に提供した医薬組成物及び剤形は、本明細書に提供した化合物、又はその医薬上許容される塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグを含む。本明細書に提供した医薬組成物及び剤形は、１つ又はそれ以上の賦形剤をさらに含むことができる。

【０１５２】

本明細書に提供した医薬組成物及び剤形は、１つ又はそれ以上の追加の有効成分をさらに含むことができる。任意の第２、若しくは追加の有効成分の例は、上記のセクション４．４に開示されている。

【０１５３】

本明細書に提供した単位剤形は、患者への経口、粘膜（例、鼻腔、舌下、経膣、経口腔、若しくは経直腸）、非経口（例、皮下、静脈内、ボーラス注射、筋肉内、若しくは動脈内）、局所（例、点眼剤若しくは他の眼科用製剤）、経皮性若しくは経皮的投与に適合する。剤形の例としては；錠剤；カプレット剤；カプセル剤、例えば軟質弾性ゼラチンカプセル；カシェ剤；トローチ剤；ロゼンジ剤；分散剤；坐剤；散剤；エアロゾル剤（例、鼻腔スプレー若しくは吸入剤）；ゲル剤；患者への経口若しくは粘膜投与に適合する懸濁剤（例、水性若しくは非水性懸濁液、水中油型エマルジョン、若しくは油中水型エマルジョン）、液剤、及びエリキシル剤を含む液体剤形；患者への非経口投与に適合する液体剤形；局所投与に適合する点眼剤若しくは他の眼科用製剤；並びに患者への非経口投与するために適合する液体剤形を提供するために再構成できる無菌固体（例、結晶若しくは非晶質固体）が含まれるがそれらに限定されない。

【０１５４】

本明細書に提供した剤形の組成、形状、及びタイプは、典型的にはそれらの使用に依存して変動するであろう。例えば、疾患の短期治療に使用される剤形は、それが含む１つ又はそれ以上の有効成分を同一疾患の長期治療において使用される剤形よりも大量に含有する可能性がある。同様に、非経口剤形は、それが含む１つ又はそれ以上の有効成分を同一疾患を治療するために使用される経口剤形よりも少量で含有する可能性がある。本開示に含まれる特定の剤形が相互に相違するこれらやその他の方法は、当業者には容易に明白であろう。例えば、Remington’s Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA(1990)を参照されたい。

【０１５５】

所定の実施形態では、本明細書に提供した医薬組成物及び剤形は、１つ又はそれ以上の賦形剤を含む。適切な賦形剤は製薬学の当業者であれば周知であるが、適切な賦形剤の非限定的例は本明細書に提供されている。医薬組成物若しくは剤系内に組み入れるために適合する特定の賦形剤は、外在系が患者に投与される方法を含むがそれには限定されない、当業者には周知の様々な因子に左右される。例えば、経口剤形、例えば錠剤は非経口剤形に使用するためには適さない賦形剤を含有することができる。特定の賦形剤の適合性も又、剤形内の特定有効成分に依存する可能性がある。例えば、一部の有効成分の分解は、一部の賦形剤、例えば乳糖によって、又は水に曝露された場合に促進されることがある。第

１級若しくは第２級アミン類を含む有効成分は、そのような促進分解に特に感受性である。結果として、本開示は、単糖類若しくは二糖類以外の乳糖を、たとえあっても、少量しか含有しない医薬組成物及び剤形を含む。本明細書で使用する用語「無乳糖」は、たとえあっても、存在する乳糖の量が有効成分の分解速度を実質的に増加させるには不十分であることを意味している。

【０１５６】

本明細書に提供した無乳糖組成物は、当業者には周知のそして例えば米国薬局方（ＵＳＰ）25-NF20(2002)に列挙されている賦形剤を含むことができる。一般に、無乳糖組成物は、有効成分、結合剤／充填剤、及び潤滑剤を医薬上適合する、及び医薬上許容される量で含む。所定の実施形態では、本明細書に提供した無乳糖剤形は、有効成分、微結晶セルロース、α化デンプン、及びマグネシウムステアレートを含む。

【０１５７】

本開示は、有効成分を含む無水医薬組成物及び剤形を含むが、これは水が一部の化合物の分解を促進する可能性があるためである。例えば、水（例、５％）の添加は、特性、例えば保管寿命若しくは調製物の経時的安定性を決定するために長期保管を模擬する手段として製薬分野において広汎に認められている。例えば、Jens T. Carstensen, Drug Stability:Principles & Practice, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80を参照されたい。実際に、水及び熱は一部の化合物の分解を促進する。そこで、水が調製物に及ぼす作用は極めて重要であるが、それは水分及び／又は湿気は一般に調製物の製造、取扱、包装、保管、輸送、及び使用中に遭遇するからである。

【０１５８】

本明細書に提供した無水医薬組成物及び剤形は、無水若しくは低水分含有成分及び低水分若しくは低湿度条件を使用して調製できる。所定の実施形態では、乳糖及び第１級若しくは第２級アミンを含む少なくとも１つの有効成分を含む医薬組成物及び剤形は、製造する工程、包装する工程、及び／又保管中に水分及び／又は湿気との実質的接触が予想される場合は無水である。

【０１５９】

無水医薬組成物は、その無水の性質が維持されるように調製及び保管されなければならない。所定の実施形態では、無水組成物は、それらを適切な規定キット内に包含できるように水への曝露を防止することが公知の材料を用いて包装される。適切なパッケージングの例としては、密封シールされたホイル、プラスチック、単位用量容器（例、バイアル）、ブリスターパック、及びストリップパックが含まれるがそれらに限定されない。

【０１６０】

本開示は、有効成分が分解するであろう速度を低下させる１つ又はそれ以上の化合物を含む医薬組成物及び剤形をさらに含む。本明細書では「安定剤」と呼ばれるそのような化合物には、酸化防止剤、例えばアスコルビン酸、ｐＨ緩衝剤、又は塩緩衝剤が含まれるがそれらに限定されない。賦形剤の量及びタイプと同様に、剤形内の有効成分の量及び特定のタイプは、因子、例えばそれが患者に投与されるべき経路などであるがそれには限定されない因子に依存して相違してよい。所定の実施形態では、本明細書に提供した剤形は、約０．１０～約５００ｍｇの量で本明細書に提供した化合物を含む。所定の実施形態では、本明細書に提供した剤形は、本明細書に提供した化合物を約０．１、１、２、５、７．５、１０、１２．５、１５、１７．５、２０、２５、５０、１００、１５０、２００、２５０、３００、３５０、４００、４５０、又は５００ｍｇを含む。

【０１６１】

所定の実施形態では、本剤形は、第２活性薬剤を約１～約１，０００mg、約５～約５００mg、約１０～約３５０ｍｇ、又は約５０～約２００mgの量で含む。当然ながら、第２活性薬剤の特定量は、使用される特定薬剤、治療若しくは管理される疾患のタイプ、並びに本明細書に提供した化合物及び患者に同時に投与される任意の追加の活性薬剤の量に依存するであろう。

【０１６２】

４．６．１　経口剤形

経口投与に適合する本明細書に提供した医薬組成物は、離散剤形、例えば錠剤（例、チュワブル錠剤）、カプレット剤、カプセル剤、及び液剤（例、風味付けシロップ）が含まれるがそれらに限定されない剤形で提示できる。そのような剤形は、規定量の有効成分を含有し、当業者には周知の製薬方法によって調製できる。一般には、Remington’s Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA(1990)を参照されたい。

【０１６３】

所定の実施形態では、本明細書に提供した経口剤形は、密着した混合物中の有効成分を従来型製薬配合技術に従って少なくとも１つの賦形剤と組み合わせる工程によって調製される。賦形剤は、投与のための所望の調製方法に依存して極めて様々な形態を取ることができる。例えば、経口液対若しくはエアロゾル剤形で使用するために適合する賦形剤には、水、グリコール、油、アルコール、フレーバー剤、保存料、及び着色剤が含まれるがそれらに限定されない。固体経口剤形（例、散剤、錠剤、カプセル剤、及びカプレット剤）において使用するために適合する賦形剤の例としては、デンプン、糖類、微結晶セルロース、希釈剤、顆粒形成剤、潤滑剤、結合材、及び崩壊剤が含まれるがそれらに限定されない。それらの投与の容易さのために、錠剤及びカプセル剤は、最も有益な経口単位剤形を表しており、その場合には固体賦形剤が使用される。所望であれば、錠剤は標準水性若しくは非水性技術によってコーティングすることができる。そのような剤形は、任意の製薬方法によって調製できる。一般に、医薬組成物及び剤形は、有効成分を液体担体、微細固体担体、又はその両方と一様及び密接に混合する工程、及びその後に必要であれば生成物を所望の形状に成形する工程によって調製される。

【０１６４】

例えば、錠剤は、圧縮若しくは成型によって調製できる。圧縮錠剤は、適切な機械で、任意に賦形剤と混合された自由流動形、例えば粉末若しくは顆粒形ある有効成分を圧縮する工程によって調製できる。成型錠剤は、不活性液体希釈剤で湿潤させた粉状化合物の混合物を適切な機械で成型する工程によって製造できる。

【０１６５】

本明細書に提供した経口剤形において使用できる賦形剤の例としては、結合剤、充填剤、崩壊剤、及び潤滑剤が含まれるがそれらに限定されない。医薬組成物及び剤形において使用するために適合する結合剤には、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、若しくは他のデンプン類、ゼラチン、天然若しくは合成ゴム、例えばアカシア、ナトリウムアルギネート、アルギン酸、その他のアルギネート類、粉状トラガント、グアールゴム、セルロース及びその誘導体（エチルセルロース、セルロースアセテート、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ナトリウムカルボキシメチルセルロース）、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、α化デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（例、Ｎｏ．２２０８、２９０６、２９１０）、微結晶セルロース、及びそれらの混合物が含まれるがそれらに限定されない。

【０１６６】

微結晶セルロースの適切な例としては、ＡＶＩＣＥＬ－ＰＨ－１０１（商標）、ＡＶＩＣＥＬ－ＰＨ－１０３（商標）、ＡＶＩＣＥＬ　ＲＣ－５８１（商標）、ＡＶＩＣＥＬ－ＰＨ－１０５（商標）（ＦＭＣ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ社、Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｖｉｓｃｏｓｅ　Ｄｉｖｉｓｉｏｎ、ペンシルベニア州マーカスフック（Ｍａｒｃｕｓ　Ｈｏｏｋ，ＰＡ）から入手可能）として販売されている材料が含まれるがそれらに限定されない。特定の結合剤は、ＡＶＩＣＥＬ　ＲＣ－５８１として販売されている微結晶セルロースとナトリウムカルボキシメチルセルロースの混合物である。適切な無水若しくは低水分賦形剤若しくは添加物には、ＡＶＩＣＥＬ－ＰＨ－１０３（商標）及びＳｔａｒｃｈ　１５００ＬＭが含まれる。

【０１６７】

本明細書に提供した医薬組成物及び剤形において使用するために適合する充填剤の例としては、タルク、カルシウムカーボネート（例、顆粒若しくは粉末）、微結晶セルロース

、粉状セルロース、デキストレート、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、デンプン、α化デンプン、及びそれらの混合物が含まれるがそれらに限定されない。所定の実施形態では、本明細書に提供した医薬組成物中の結合剤若しくは充填剤は、医薬組成物若しくは剤形の約５０～約９９重量％で存在する。

【０１６８】

崩壊剤は、本明細書に提供した組成物中において、水性環境に曝露させられると崩壊する錠剤を提供するために使用される。過剰な崩壊剤を含有する錠剤は保管中に崩壊する可能性があるが、含有量が少なすぎる錠剤は、所望の速度又は所望の条件下で崩壊しない可能性がある。そこで、本明細書に提供した固体形香剤系を形成するためには、有効成分の遊離を有害に変化させるほど過剰でも過小でもない十分量の崩壊剤が使用されなければならない。使用される崩壊剤の量は、調製物のタイプに基づいて変動し、当業者であれば容易に認識できる。所定の実施形態では、本明細書に提供した医薬組成物は、約０．５～約１５重量％の崩壊剤、又は約１～約５重量％の崩壊剤を含む。

【０１６９】

本明細書に提供した医薬組成物及び剤形において使用できる崩壊剤には、寒天、アルギン酸、カルシウムカーボネート、微結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスピボドン、ポラクリリンカリウム、グリコール酸デンプンナトリウム、ジャガイモ若しくはタピオカデンプン、その他のデンプン類、α化デンプン、他のデンプン類、クレイ、その他のアルギン類、その他のセルロース類、ガム類、及びそれらの混合物が含まれるがそれらに限定されない。

【０１７０】

本明細書に提供した医薬組成物及び剤形において使用できる潤滑剤には、カルシウムステアレート、マグネシウムステアレート、鉱油、軽油、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、その他のグリコール類、ステアリン酸、ナトリウムラウリルスルフェート、タルク、硬化植物油（例、落花生油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油、及び大豆油）、ジンクステアレート、エチルオレエート、エチルラウレート、寒天、及びそれらの混合物が含まれるがそれらに限定されない。追加の潤滑剤には、例えば、Ｓｙｌｏｉｄ（登録商標）シリカゲル（ＡＥＲＯＳＩＬ２００、Ｗ．Ｒ．Ｇｒａｃｅ社、メリーランド州バルチモア（Ｂａｌｔｉｍｏｒｅ，ＭＤ））、合成シリカの凝固エアロゾル（Ｄｅｇｕｓｓａ社、テキサス州プラノ（Ｐｌａｎｏ，ＴＸ））、ＣＡＢ－Ｏ－ＳＩＬ（登録商標）（焼成シリカジオキシド生成物、Ｃａｂｏｔ社、マサチューセッツ州ボストン（Ｂｏｓｔｏｎ，ＭＡ））、及びそれらの混合物が含まれるがそれらに限定されない。仮に使用される場合、潤滑剤は、典型的にはそれらが組み入れられる医薬組成物若しくは剤形の約１重量％未満の量で使用される。

【０１７１】

本明細書に提供した固体経口剤形は、本明細書に提供した化合物、無水乳糖、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸、無水コロイド状シリカ、及びゼラチンを含む。

【０１７２】

４．６．２　制御放出剤形

本明細書に提供した有効成分は、制御放出手段によって、又は当業者には周知の送達デバイスによって投与することができる。例としては、各々が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第３，８４５，７７０号明細書；同第３，９１６，８９９号明細書；同第３，５３６，８０９号明細書；同第３，５９８，１２３号明細書；並びに同第４，００８，７１９号明細書、同第５，６７４，５３３号明細書、同第５，０５９，５９５号明細書、同第５，５９１，７６７号明細書、同第５，１２０，５４８号明細書、同第５，０７３，５４３号明細書、同第５，６３９，４７６号明細書、同第５，３５４，５５６号明細書、及び同第５，７３３，５６６号明細書に記載されているものが含まれるがそれらに限定されない。そのような剤形は、例えば、ヒドロプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリックス、ゲル、透過性膜、浸透圧系、多層コーティング、微粒子、リポソーム、ミ

クロスフェア、又は様々な比率で所望の放出プロファイルを提供するためのそれらの組み合わせを用いて、１つ又はそれ以上の有効成分の緩徐若しくは制御放出を使用できる。当業者には公知の、本明細書に記載したものを含む適切な制御放出調製物は、本明細書に提供した有効成分とともに使用するために容易に選択できる。そこで本開示は、経口投与に適合する単位剤形、例えば制御放出に適応させられた錠剤、カプセル剤、ゲルキャップ剤、及びカプレット剤を含むがそれらに限定されない。

【０１７３】

据えての制御放出型医薬組成物は、それらの非制御対応物によって達成されるものに比して薬物療法を改善するという共通の目標を有する。理想的には、薬物療法における最適に設計された制御放出型製剤の使用は、最少の薬剤物質が最少時間量で該状態を治癒若しくは制御するために使用されることを特徴とする。制御放出型調製物の利点には、薬物の活性延長、投与頻度減少、及び患者コンプライアンスの増加が含まれる。さらに、制御放出型調製物は、作用若しくは他の特性、例えば薬物の血中濃度の開始時間に影響を及ぼすために使用できるので、そこで副作用（例、有害副作用）の発生に影響を及ぼすことができる。

【０１７４】

大多数の制御放出型調製物は、ある量の、所望の治療作用を即時に生成させる薬物（有効成分）を最初に放出させ、この治療若しくは予防作用のレベルを長期間にわたって維持するための他の量の薬物を徐々に、及び連続的に放出するように設計される。身体内での薬物のこの一定レベルを維持するために、薬物は、身体から代謝及び排出される薬物の量を元に戻す速度で剤形から放出されなければならない。有効成分の制御放出は、ｐＨ、温度、酵素、水、又はその他の生理学的条件若しくは化合物を含むがそれらに限定されない様々な条件によって刺激することができる。

【０１７５】

４．６．３　非経口剤形

非経口剤形は、皮下、静脈内（ボーラス注射を含む）、筋肉内、及び動脈内を含まれるがそれらに限定されない様々な経路によって患者に投与することができる。それらの投与は、典型的には汚染物質に対する患者の自然防御を回避するが、非経口剤形は、好ましくは無菌である、又は患者への投与前に滅菌することができる。非経口剤形の例としては、注射用溶液、注射用の医薬上許容されるビヒクル中に溶解若しくは懸濁させることのできる乾燥生成物、注射用懸濁液、及びエマルジョンが含まれるがそれらに限定されない。

【０１７６】

本明細書に提供した非経口剤形を提供するために使用できる適切なビヒクルは、当業者には周知である。例としては以下が含まれるがそれらに限定されない：ＵＳＰ注射用水；水性ビヒクル、例えばナトリウムクロライド注射液、リンゲル（Ｒｎｇｅｒ）注射液、デキストロース注射液、デキストロース及びナトリウムクロライド注射液、及び乳酸加リンゲル注射液が含まれるがそれらに限定されない；水混和性ビヒクル、例えばエチルアルコール、ポリエチレングリコール、及びポリプロピレングリコールが含まれるがそれらに限定されない；並びに非水性ビヒクル、例えばコーン油、綿実油、落花生油、ゴマ油、エチルオレエート、イソプロピルミリステート、及びベンジルベンゾエートが含まれるがそれらに限定されない。

【０１７７】

本明細書に開示した１つ又はそれ以上の有効成分の溶解度を増加させる化合物も又本明細書に提供した非経口剤形内に組み入れることができる。例えば、シクロデキストリン及びその誘導体は、本明細書に提供した免疫調節化合物及びその誘導体の溶解度を上昇させるために使用できる。例えば、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第５，１３４，１２７号明細書を参照されたい。

【０１７８】

４．６．４　局所及び粘膜剤形

本明細書に提供した局所及び粘膜剤形には、スプレー剤、エアロゾル剤、液剤、エマル

ジョン、懸濁液、点眼剤若しくはその他の眼科用製剤、又は当業者には公知の他の形態が含まれるがそれらに限定されない。例えば、Remington‘s Pharmaceutical Sciences, 16th and 18th eds., Mack Publishing, Easton PA(1980 & 1990)、及びIntroduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia(1985)を参照されたい。口腔内の粘膜組織を治療するために適合する剤形は、うがい薬又は経口ゲル剤として調製できる。

【０１７９】

本開示によって含まれる局所及び粘膜剤形を提供するために使用できる適切な賦形剤（例、担体及び希釈剤）及びその他の材料は製薬学の分野の当業者であれば周知であり、所定の医薬組成物若しくは剤形が適用される特定組織に依存する。その事実を考慮に入れると、典型的な賦形剤には、水、アセトン、エタノール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブタン－１，３－ジオール、イソプロピルミリステート、イソプロピルパルミテート、鉱油、並びに非毒性及び医薬上許容される液剤、エマルジョン若しくはゲルを形成するためのそれらの混合物が含まれるがそれらに限定されない。モイスチャライザー若しくは保湿剤も又、所望であれば医薬組成物及び剤形に加えることができる。そのような追加の成分の例は、当分野において周知である。例えば、Remington’s Pharmaceutical Sciences, 16th and 18th eds., Mack Publishing, Easton PA(1980 & 1990)を参照されたい。

【０１８０】

医薬組成物若しくは剤形のｐＨも又、１つ又はそれ以上の有効成分の送達を改善するために調整できる。同様に、溶媒担体の極性、そのイオン強度、又は等張性は送達を改善するために調整できる。ステアレート類などの化合物も又、送達を改善するために１つ又はそれ以上の有効成分の親水性若しくは親油性を有益に変化させるために医薬組成物若しくは剤形に加えることができる。これに関連して、ステアレート類は、調製物のための脂質ビヒクルとして、乳化剤若しくは界面活性剤として、及び送達強化剤若しくは浸透強化剤として機能できる。有効成分の様々な炎、水和物若しくは溶媒和物は、結果として生じる組成物の特性をさらに調整するために使用できる。

【０１８１】

４．７　キット

本明細書に提供した化合物は、さらに当業者には周知の包装材料を使用して製造品として提供することもできる。例えば、米国特許第５，３２３，９０７号明細書；同第５，０５２，５５８号明細書；及び同第５，０３３，２５２号明細書を参照されたい。医薬包装材料の例としては、ブリスターパック、ボトル、チューブ、吸入器、ポンプ、バッグ、バイアル、容器、シリンジ、及び選択され調製物並びに投与及び治療の所定様式に適合する任意の包装材料が含まれるがそれらに限定されない。

【０１８２】

本明細書では、さらに開業医が使用した場合に、適切な量の有効成分の被験者への投与を単純化できるキットも含まれる。所定の実施形態では、本明細書に提供したキットは、容器及び、単一エナンチオマー、エナンチオマー対の混合物、個別ジアステレオマー、若しくはそれらのジアステレオマーの混合物；又はそれらの医薬上許容される塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグを含む本明細書に提供した化合物の剤形を含む。

【０１８３】

所定の実施形態では、本キットは、単一エナンチオマー、エナンチオマー対の混合物、個別ジアステレオマー、若しくはそれらのジアステレオマーの混合物；又はそれらの医薬上許容される塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグを含む本明細書に提供した化合物の剤形を含む容器を本明細書に記載した１つ又はそれ以上の他の治療薬を含む容器中に含む。本明細書に提供したキットは、追加の有効成分、例えばオブリメルセン（Ｇｅｎａｓｅｎｓｅ（登録商標））、メルファラン、Ｇ－ＣＳＦ、ＧＭ－ＣＳＦ、ＥＰＯ、トポテカン、ダカルバジン、イリノテカン、タキソテール、ＩＦＮ、ＣＯＸ－２阻害剤、ペントキシフィリン、シプロフロキサン、デキサメタゾン、ＩＬ２、ＩＬ８、ＩＬ１８、Ａｒａ－Ｃ、

ビノレルビン、イソトレチオニン、１３－シス－レチノイン酸、若しくはそれらの薬物学的に活性な変異体若しくは誘導体、又はそれらの組み合わせをさらに含むことができる。追加の有効成分の例としては、本明細書に開示した有効成分が含まれるがそれらに限定されない。

【０１８４】

本明細書に提供したキットは、有効成分を投与するために使用されるデバイスをさらに含むことができる。そのようなデバイスの例としては、シリンジ、無針注射器、ドリップバッグ、パッチ、及び吸入器が含まれるがそれらに限定されない。本明細書に提供したキットは、有効成分の投与のためのコンドームをさらに含むことができる。

【０１８５】

本明細書に提供したキットは、１つ又はそれ以上の有効成分を投与するために使用できる医薬上許容されるビヒクルをさらに含むことができる。例えば、有効成分が非経口投与のために再構成されなければならない固体形で提供される場合は、キットは、非経口投与に適合する微粒子を含まない無菌溶液を形成するために有効成分を溶解させることのできる適切なビヒクルの密封容器を含むことができる。医薬上許容されるビヒクルの例としては以下が含まれるがそれらに限定されない：ＵＳＰ注射用水、ナトリウムクロライド注射液、リンゲル注射液、デキストロース注射液、デキストロース及びナトリウムクロライド注射液、及び乳酸加リンゲル注射液を含むがそれらに限定されない；水性ビヒクル；水混和性ビヒクル、例えばエチルアルコール、ポリエチレングリコール、及びポリプロピレングリコールが含まれるがそれらに限定されない；並びに非水性ビヒクル、例えばコーン油、綿実油、落花生油、ゴマ油、エチルオレエート、イソプロピルミリステート、及びベンジルベンゾエートが含まれるがそれらに限定されない。

【０１８６】

本開示は、以下の非限定的な実施例によってより詳細に理解されるであろう。

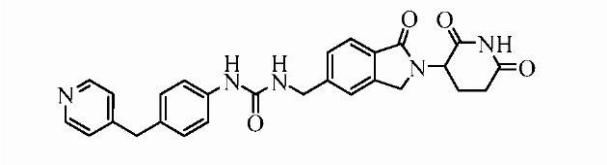
【実施例】

【０１８７】

５．実施例

５．１　１－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－（４－ピリジン－４－イルメチル－フェニル）－ウレア

【化２１】



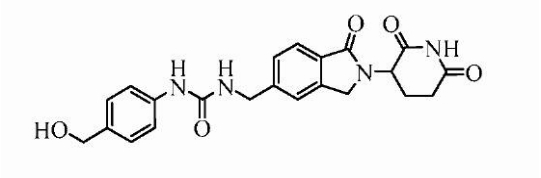
ＤＭＦ（２ｍＬ）中の３－（５－アミノメチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル）－ピペリジン－２，６－ジオンメタンスルホン酸塩（０．１８ｇ、０．５ｍｍｏｌ）の懸濁液にＣＤＩ（８１ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）を加えた。この混合液を室温で一晩攪拌した。４－ピリジン－４－イルメチル－フェニルアラニン（９２ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）をこの混合液に加え、この混合液を室温で４時間に渡り攪拌した。次に温度を４０℃に上昇させ、混合液をこの温度で８時間に渡り攪拌した。この混合液を室温に冷却させ、水（５ｍＬ）を加え、１０分間に渡り攪拌した。この懸濁液を濾過し、固体を水（２０ｍＬ）、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）、及びCH_3CN（２０ｍＬ）で洗浄すると、生成物がオフホワイトの固体として得られた（１００ｍｇ、収率４１％）：ＨＰＬＣ：Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｙｍｍｅｔｒｙ　C_{18}、５μｍ、３．９×１５０ｍｍ、１ｍＬ／分、２４０ｎｍ、５分間で５％勾配１００％、CH_3CN／０．１％ H_3PO_4、４．６９分間（９４％）；ｍｐ：２９０～２９２℃；^1H ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ　１．９３－２．０６（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．２９－２．４４（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．５４－２．６８（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．８２－３．０２（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），３．

８８（ｓ，２Ｈ，CH_2），４．２４－４．５４（ｍ，４Ｈ，CH_2，CH_2），５．１０（ｄｄ，Ｊ＝５．０，１３．７Ｈｚ，１Ｈ，ＮＣＨ），６．７０（ｓ，１Ｈ，ＮＨ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ，Ａｒ），７．２２（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，２Ｈ，Ａｒ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ，Ａｒ），７．３９－７．４８（ｍ，１Ｈ，Ａｒ），７．５１（ｓ，１Ｈ，Ａｒ），７．６９（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），８．４０－８．５２（ｍ，２Ｈ，Ａｒ），８．５９（ｓ，１Ｈ，ＮＨ），１０．９８（ｓ，１Ｈ，ＮＨ）；^{13}Ｃ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ ２２．４９，３１．２０，４０．６３，４２．７６，４７．１２，５１．５６，１１８．０３，１２１．８３，１２２．９１，１２３．９９，１２６．８６，１２９．０６，１３０．２７，１３２．０８，１３８．７５，１４２．３６，１４４．８７，１４９．４２，１５５．２２，１６３．８７，１６７．９３，１７０．９８，１７２．８５；ＬＣＭＳ MH^+＝４８４；$C_{27}H_{25}N_5O_4$＋１．５H_2Oに対する分析計算値：Ｃ，６３．５２；Ｈ，５．５３；Ｎ，１３．７２；Ｓ，６．５５；実測値；Ｃ，６３．６８；Ｈ，５．２４；Ｎ，１３．７９。

【０１８８】

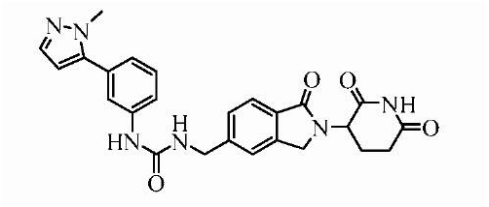
５．２ １－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－（４－ヒドロキシメチル－フェニル）－ウレア

【化２２】



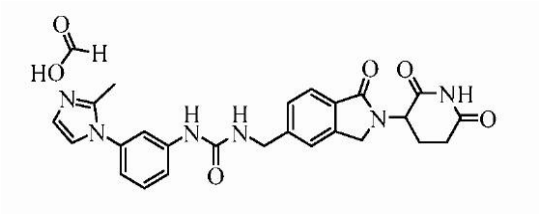
ＤＭＦ（２ｍＬ）中の３－（５－アミノメチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル）－ピペリジン－２，６－ジオンメタンスルホン酸塩（０．１８ｇ、０．５ｍｍｏｌ）の懸濁液にＣＤＩ（８１ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）を加えた。この混合液を室温で一晩攪拌した。４－アミノ－ベンジルアルコール（６２ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）をこの混合液に加え、この混合液を室温で４時間に渡り攪拌した。次に温度を４０℃に上昇させ、混合液をこの温度で８時間に渡り攪拌した。この混合液を室温に冷却させ、水（５ｍＬ）を加え、１０分間に渡り攪拌した。この懸濁液を濾過し、固体を水（２０ｍＬ）、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）、及びCH_3CN（２０ｍＬ）で洗浄すると、赤みがかった固体が得られた（１００ｍｇ、収率４１％）：この固体をＩＳＣＯシリカゲルカラム上でメタノール及びＤＣＭを溶出液と使用して精製すると生成物が白色固体として得られた（３０ｍｇ、収率１５％）：ＨＰＬＣ：Ｗａｔｅｒｓ Ｓｙｍｍｅｔｒｙ C_{18}、５μｍ、３．９×１５０ｍｍ、１ｍＬ／分、２４０ｎｍ、５分間で５％勾配１００％、CH_3CN／０．１％ H_3PO_4、４．９９分間（９７％）；ｍｐ：３０９～３１１℃；^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－J_6）δ １．９２－２．１０（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．２０－２．４７（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．５４－２．６９（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．８０－３．０７（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），４．１９－４．５４（ｍ，６Ｈ，CH_2，CH_2，CH_2），４．９４－５．０５（ｍ，１Ｈ，ＯＨ），５．１１（ｄｄ，Ｊ＝５．１，１３．２Ｈｚ，１Ｈ，ＣＨＮ），６．７０（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ，ＮＨ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ，Ａｒ），７．２８－７．４０（ｍ，２Ｈ，Ａｒ），７．３９－７．４８（ｍ，１Ｈ，Ａｒ），７．５２（ｓ，１Ｈ，Ａｒ），７．６９（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），８．５７（ｓ，１Ｈ，ＮＨ），１０．９８（ｓ，１Ｈ，ＮＨ）；^{13}Ｃ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－J_6）δ ２２．４９，３１．１８，４２．７７，４７．１２，５１．５６，６２．６７，１１７．４９，１２１．８９，１２２．９３，１２６．９１，１２７．０５，１３０．２９，１３５．２２，１３８．９９，１４２．３８，１４４．８８，１５５．２５，１６７．９５，１７０．９９，１７２．８５；ＬＣＭＳ MH^+＝４２３；$C_{22}H_{22}N_4O_5$＋０．４H_2Oに対する分析計算値：Ｃ，６１．５０；Ｈ，５．３５；Ｎ，１３．０４；Ｓ，６．５５；実測値；Ｃ，６１．２１；Ｈ，５．０５；Ｎ，

１２．８０。
【０１８９】
５．３　１－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－［３－（２－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－イル）－フェニル］－ウレア
【化２３】



アセトニトリル（５ｍＬ）中の５－（３－イソシアナト－フェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール（０．２２ｇ、１．１ｍｍｏｌ）及び３－（５－アミノメチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル）－ピペリジン－２，６－ジオンメタンスルホン酸塩（０．４０ｇ、１．１ｍｍｏｌ）の混合液にＴＥＡ（０．３１ｍＬ、２．２ｍｍｏｌ）を室温で加え、この混合液を２２時間保持した。水（２５ｍＬ）をこの混合液に加え、この混合液を室温で３時間に渡り攪拌した。この懸濁液を濾過し、固体を水（２０ｍＬ）、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）、及び水（２０ｍＬ）で洗浄すると、固体が得られた。この固体を分取ＨＰＬＣで精製すると、生成物が白色固体として得られた（１２２ｍｇ、収率２４％）：ＨＰＬＣ：Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｙｍｍｅｔｒｙ　$Ｃ_{18}$、５μｍ、３．９×１５０ｍｍ、１ｍＬ／分、２４０ｎｍ、３０／７０ CH_3CN／０．１％ H_3PO_4、３．３４分間（９９．８％）；ｍｐ：２６０～２６２℃；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ　１．８８－２．１０（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．２７－２．４７（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．５５－２．６６（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．８０－３．０２（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），３．８４（ｓ，３Ｈ，CH_3），４．３０（ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ，１Ｈ，ＣＨＨ），４．４０－４．５０（ｍ，３Ｈ，ＣＨＨ，CH_2），５．１１（ｄｄ，Ｊ＝５．２，１３．３Ｈｚ，１Ｈ，ＮＣＨ），６．３５（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），６．８３（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ，ＮＨ），７．０６（ｄｔ，Ｊ＝１．４，７．６Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．３１－７．３８（ｍ，１Ｈ，Ａｒ），７．４０－７．４８（ｍ，３Ｈ，Ａｒ），７．５３（ｄ，Ｊ＝０．４Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．６３（ｔ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．７０（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），８．８２（ｓ，１Ｈ，ＮＨ），１０．９８（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ，ＮＨ）；^{13}Ｃ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ　２２．４８，３１．１９，３７．４５，４２．７８，４７．１１，５１．５５，１０５．５５，１１７．６２（ＨＭＱＣにより２炭素），１２１．１８，１２１．８７，１２２．９３，１２６．８７，１２９．０８，１３０．２９，１３０．５１，１３７．８６，１４０．７３，１４２．３８，１４２．８２，１４４．７６，１５５．２１，１６７．９４，１７０．９８，１７２．８４；ＬＣＭＳ　MH^+＝４７３；$C_{25}H_{24}N_6O_4$に対する分析計算値：Ｃ，６３．５５；Ｈ，５．１２；Ｎ，１７．７９；実測値：Ｃ，６３．３６；Ｈ，５．１７；Ｎ，１７．７２。
【０１９０】
５．４　１－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－［３－（２－メチル－イミダゾール－１－イル）－フェニル］－ウレア；ギ酸

【化２４】

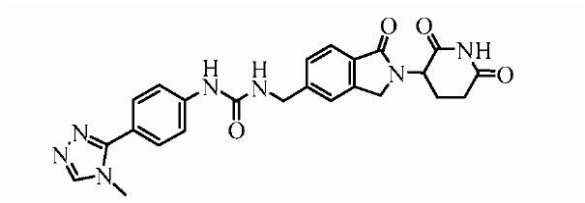


ＤＭＦ（５ｍＬ）中の３－（５－アミノメチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル）－ピペリジン－２，６－ジオンメタンスルホン酸塩（０．４０ｇ、１．１ｍｍｏｌ）及びＣＤＩ（０．１９ｇ、１．２ｍｍｏｌ）の混合液を室温で１８時間に渡り攪拌した。この混合液に３－（２－メチル－イミダゾール－１－イル）－フェニルアラニン（０．１９ｇ、１．１ｍｍｏｌ）を室温で加え、混合液を６０℃で２４時間に渡り攪拌した。この混合液に水（２５ｍＬ）及びエーテル（２０ｍＬ）を加えた。この混合液を室温で２時間に渡り攪拌した。この懸濁液を濾過し、固体を水（２０ｍＬ）、エチルアセテート（２０ｍＬ）、及び水（２０ｍＬ）で洗浄すると、固体が得られた。この固体を分取ＨＰＬＣで精製すると、生成物が白色固体として得られた（１００ｍｇ、収率２０％）：ＨＰＬＣ：Ｗａｔｅｒｓ Ｓｙｍｍｅｔｒｙ C_{18}、５μｍ、３．９×１５０ｍｍ、１ｍＬ／分、２４０ｎｍ、５分間で５％勾配９５％、CH_3CN／０．１％ H_3PO_4、４．４８分間（９６．８％）；ｍｐ：２１８～２２０℃；^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ １．８９－２．１２（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．２５－２．２９（ｍ，３Ｈ，CH_3），２．３０－２．４６（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．５４－２．６８（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．７８－３．０４（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），４．３１（ｄ，Ｊ＝１７．４Ｈｚ，１Ｈ，ＣＨＨ），４．３８－４．５３（ｍ，３Ｈ，ＣＨＨ，CH_2），５．１１（ｄｄ，Ｊ＝５．１，１３．２Ｈｚ，１Ｈ，ＮＣＨ），６．８９（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），６．９２－７．０５（ｍ，２Ｈ，Ａｒ，ＮＨ），７．２３（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．３２－７．４０（ｍ，２Ｈ，Ａｒ），７．４１－７．４９（ｍ，１Ｈ，Ａｒ），７．５２（ｓ，１Ｈ，Ａｒ），７．５７－７．６５（ｍ，１Ｈ，Ａｒ），７．６９（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），８．１８（ｓ，１Ｈ，ＨＣＯＯＨ），９．０３（ｓ，１Ｈ，ＮＨ），１０．９８（ｓ，１Ｈ，ＮＨ）；^{13}Ｃ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ １３．６０，２２．４９，３１．２０，４２．７７，４７．１２，５１．５８，１１４．２２，１１６．８９，１１７．６１，１２０．６８，１２１．８８，１２２．９３，１２６．８９，１２７．１３，１２９．６３，１３０．３０，１３７．９０，１４１．５０，１４２．３８，１４３．４３，１４４．６９，１５５．１６，１６３．４４，１６７．９３，１７０．９８，１７２．８５；ＬＣＭＳ MH^+＝４７３；$C_{25}H_{24}N_6O_4$＋ＨＣＯＯＨ＋１．５H_2Oに対する分析計算値：Ｃ，５７．２４；Ｈ，５．３６；Ｎ，１５．４０；実測値：Ｃ，５７．４３；Ｈ，５．１１；Ｎ，１５．５７．

【０１９１】

５．５ １－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－［４－（４－メチル－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル）－フェニル］－ウレア

【化２５】



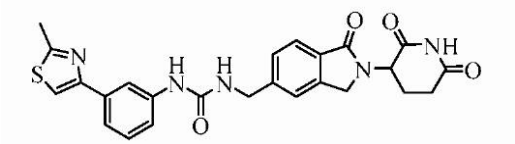
ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の４－（４－メチル－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル）－フェニルアラニン（０．３１ｇ、１．７７ｍｍｏｌ）の攪拌懸濁液に４０℃でＣＤＩ（０．３２ｇ、１．９４ｍｍｏｌ）を加えた。この混合液を１５分間に渡り攪拌し、

その後に３－（５－アミノメチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル）－ピペリジン－２，６－ジオンメタンスルホン酸塩（０．６５ｇ、１．７７ｍｍｏｌ）を加えた。加熱を１．５時間後に停止し、混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を分取ＨＰＬＣによって精製すると、生成物が白色固体として得られた（０．１３ｇ、収率１５％）：ＨＰＬＣ、Ｗａｔｅｒｓ Ｓｙｍｍｅｔｒｙ C_{18}、５μｍ、３．９×１５０ｍｍ、１ｍＬ／分、２４０ｎｍ、１４／８６ CH_3CN／０．１％ H_3PO_4、４．７０分間（９３．９％）；ｍｐ、２４８～２５０℃；^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ １．９３－２．０６（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．２９－２．４６（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．５５－２．７０（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．８２－３．０２（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），３．７２（ｓ，３Ｈ，CH_3），４．２４－４．５５（ｍ，４Ｈ，CH_2，CH_2），５．１１（ｄｄ，Ｊ＝４．９，１３．２Ｈｚ，１Ｈ，ＮＣＨ），６．９５（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ，ＮＨ），７．４１－７．８１（ｍ，７Ｈ，ＡｒＨ），８．５１（ｓ，ｌＨ，ＡｒＨ），９．０２（ｓ，１Ｈ，ＮＨ），１０．９９（ｓ，１Ｈ，ＮＨ）；^{13}Ｃ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ ２２．４９，３１．２０，３１．９４，４２．７９，４７．１３，５１．５８，１１７．５０，１１９．４９，１２１．８８，１２２．９４，１２６．９１，１２８．８０，１３０．３２，１４１．８４，１４２．３９，１４４．７２，１４５．７６，１５３．０８，１５５．１２，１６７．９５，１７０．９９，１７２．８５；ＬＣ／ＭＳ MH^+＝４７４；$C_{24}H_{23}N_7O_4$に対する分析計算値：Ｃ，６０．８８；Ｈ，４．９０；Ｎ，２０．７１．実測値：Ｃ，５８．２８；Ｈ，４．６７；Ｎ，１９．４９（注意：この分析は基準から離れており、ＨＰＬＣ及び^{1}Ｈ ＮＭＲはどちらも６％の不純物を示した）。

【０１９２】

５．６ １－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－［３－（２－メチル－チアゾール－４－イル）－フェニル］－ウレア

【化２６】



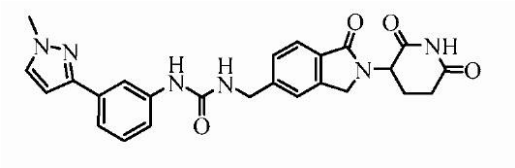
アセトニトリル（５ｍＬ）中の４－（３－イソシアナト－フェニル）－２－メチル－チアゾール（０．２５ｇ、１．２ｍｍｏｌ）及び３－（５－アミノメチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル）－ピペリジン－２，６－ジオンメタンスルホン酸塩（０．４３ｇ、１．２ｍｍｏｌ）の混合液にＴＥＡ（０．３３ｍＬ、２．３ｍｍｏｌ）を室温で加え、この混合液を３時間維持した。水（２５ｍＬ）をこの混合液に加え、この混合液を室温で３時間に渡り攪拌した。この懸濁液を濾過し、固体を水（２０ｍＬ）、エチルアセテート（２０ｍＬ）、及び水（２０ｍＬ）で洗浄すると、固体が得られた。この固体を分取ＨＰＬＣで精製すると、生成物が白色固体として得られた（１６０ｍｇ、収率２８％）：ＨＰＬＣ：Ｗａｔｅｒｓ Ｓｙｍｍｅｔｒｙ C_{18}、５μｍ、３．９×１５０ｍｍ、１ｍＬ／分、２４０ｎｍ、３０／７０ CH_3CN／０．１％ H_3PO_4、５．９３分間（９９．４％）；ｍｐ：２５２～２５４℃；^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ １．９２－２．０６（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．２７－２．４７（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．５４－２．６６（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．７１（ｓ，３Ｈ，CH_3），２．８１－３．０１（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），４．３１（ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ，１Ｈ，ＣＨＨ），４．３８－４．５３（ｍ，３Ｈ，ＣＨＨ，CH_2），５．１１（ｄｄ，Ｊ＝５．１，１３．２Ｈｚ，１Ｈ，ＮＣＨ），６．７４（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ，ＮＨ），７．２０－７．３２（ｍ，１Ｈ，Ａｒ），７．４０（ｄｄｄ，Ｊ＝１．１，２．３，８．１Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．４６（ｄｑ，Ｊ＝１．４，７．６Ｈｚ，２Ｈ，Ａｒ），７．５３（ｓ，１Ｈ，Ａｒ），７．７０（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．８１（ｓ，１Ｈ，Ａｒ），８．０２（ｔ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），８．７９（ｓ，１Ｈ，ＮＨ

），１０．９８（ｓ，１Ｈ，ＮＨ）；^{13}Ｃ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１８．９１，２２．５１，３１．１８，４２．７９，４７．１２，５１．５６，１１３．５５，１１５．５５，１１７．２８，１１８．８６，１２１．８６，１２２．９４，１２６．８９，１２９．０１，１３０．２９，１３４．５８，１４０．８２，１４２．３９，１４４．９０，１５３．８９，１５５．２１，１６５．２９，１６７．９５，１７０．９９，１７２．８５；ＬＣＭＳ　ＭＨ$^+$＝４９０；Ｃ$_{25}$Ｈ$_{23}$Ｎ$_5$Ｏ$_4$Ｓに対する分析計算値：Ｃ，６１．３４；Ｈ，４．７４；Ｎ，１４．３１；Ｓ，６．５５；実測値：Ｃ，６１．０９；Ｈ，４．６０；Ｎ，１４．１９；Ｓ，６．４９．

【０１９３】

５．７　１－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－［３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－フェニル］－ウレア

【化２７】

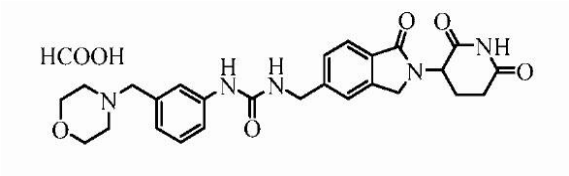


アセトニトリル（５ｍＬ）中の３－（３－イソシアナト－フェニル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール（０．２５ｇ、１．２５ｍｍｏｌ）及び３－（５－アミノメチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル）－ピペリジン－２，６－ジオンメタンスルホン酸塩（０．４６ｇ、１．２５ｍｍｏｌ）の攪拌懸濁液に室温でＴＥＡ（０．３５ｍＬ、２．５１ｍｍｏｌ）を加えた。この混合液を４時間に渡り攪拌し、次に１ＮＨＣｌ（１０ｍＬ）を加え、これを１０分間に渡り攪拌した。この固体を分取ＨＰＬＣで精製すると、生成物がオフホワイトの固体として得られた（０．２２ｇ、収率３８％）：ＨＰＬＣ、Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｙｍｍｅｔｒｙ　Ｃ$_{18}$、５μｍ、３．９×１５０ｍｍ、１ｍＬ／分、２４０ｎｍ、２５／７５　ＣＨ$_3$ＣＮ／０．１％　Ｈ$_3$ＰＯ$_4$、５．９９分間（９９．９％）；ｍｐ、２３２～２３４℃；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１．９３－２．０７（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．２９－２．４６（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．５５－２．６８（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．８２－３．０１（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），３．８７（ｓ，３Ｈ，ＣＨ$_3$），４．２４－４．５５（ｍ，４Ｈ，ＣＨ$_2$，ＣＨ$_2$），５．１１（ｄｄ，Ｊ＝５．０，１３．３Ｈｚ，１Ｈ，ＮＣＨ），６．５７（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ，ＡｒＨ），６．７３（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ，ＮＨ），７．１８－７．３７（ｍ，３Ｈ，ＡｒＨ），７．４６（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ，ＡｒＨ），７．５３（ｓ，１Ｈ，ＡｒＨ），７．６５－７．７７（ｍ，２Ｈ，ＡｒＨ），７．８９（ｓ，１Ｈ，ＡｒＨ），８．７１（ｓ，１Ｈ，ＮＨ），１０．９８（ｓ，１Ｈ，ＮＨ）；^{13}Ｃ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　２２．５１，３１．１８，３８．６０，４２．７９，４７．１３，５１．５８，１０２．３３，１１４．３１，１１６．７７，１１８．１６，１２１．８６，１２２．９３，１２６．８９，１２８．８５，１３０．２９，１３２．１７，１３３．８５，１４０．６６，１４２．３９，１４４．９１，１５０．０３，１５５．２２，１６７．９５，１７０．９９，１７２．８５；ＬＣ／ＭＳ　ＭＨ$^+$＝４７３；Ｃ$_{25}$Ｈ$_{24}$Ｎ$_6$Ｏ$_4$＋０．５Ｈ$_2$Ｏに対する分析計算値：Ｃ，６２．３６；Ｈ，５．２３；Ｎ，１７．４５．実測値：Ｃ，６２．０６；Ｈ，５．１９；Ｎ，１７．２８。

【０１９４】

５．８　１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－３－（３－（モルホリノメチル）フェニル）ウレアホルメート

【化２８】

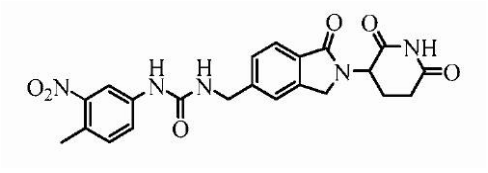


アセトニトリル（１０ｍＬ）中の３－（５－アミノメチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル）－ピペリジン－２，６－ジオンヒドロクロライド（０．３７ｇ、１．００ｍｍｏｌ）及び４－（３－イソシアナトベンジル）－モルホリン（０．２２ｇ、１．００ｍｍｏｌ）の攪拌混合液にＴＥＡ（０．２８ｍＬ、２．００ｍｍｏｌ）を室温の窒素雰囲気下で加えた。２時間後、追加の４－（３－イソシアナトベンジル）モルホリン（０．２２ｇ、１．００ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（０．２８ｍＬ、２．００ｍｍｏｌ）を加えた。１２時間後、望ましくない固体を濾過し、濾液を濃縮させた。残留物はアセトニトリル中に溶解させ、分取ＨＰＬＣによって精製した（勾配：CH_3CN＋０．１％ギ酸／H_2O＋０．１％ギ酸：５分間に渡り１０／９０から１０分間で１００／０へ、５分間に渡り１００／０）。溶媒を蒸発させた後、残留物をエーテル（２０ｍＬ）中で１時間に渡り粉砕した。生成物を次に濾過によって単離し、インバキュオ（ｉｎ ｖａｃｕｏ）で乾燥させると生成物がベージュ色の固体として得られた（０．１６ｇ、収率３０％）：ＨＰＬＣ：Ｗａｔｅｒｓ Ｓｙｍｍｅｔｒｙ C_{18}、５μｍ、３．９×１５０ｍｍ、１ｍＬ／分、２４０ｎｍ、勾配：CH_3CN／０．１％ H_3PO_4：１０分間で１０／９０から９０／１０へ、９０／１０（５分間）：４．６４分間（９５．８４％）；ｍｐ：１９８～２００℃；^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ １．８３－２．１２（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．２１－２．４７（ｍ，５Ｈ，ＣＨＨ，CH_2，CH_2），２．５４－２．６９（ｍ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．７９－３．０３（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），３．３８（ｓ，２Ｈ，CH_2），３．５２－３．７２（ｍ，４Ｈ，CH_2，CH_2），４．３１（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ，ＣＨＨ），４．３７－４．５５（ｍ，３Ｈ，ＣＨＨ，CH_2），５．１１（ｄｄ，Ｊ＝５．１，１３．２Ｈｚ，１Ｈ，ＣＨ），６．８３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），６．９９（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ，ＮＨ），７．１５（ｔ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．３２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．３９（ｓ，１Ｈ，Ａｒ），７．４４（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．５２（ｓ，１Ｈ，Ａｒ），７．６９（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），８．２９（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ，ＨＣＯＯ），８．９０（ｓ，１Ｈ，ＮＨ），１０．９８（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ，ＮＨ）；^{13}Ｃ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ ２２．５１，３１．２０，４２．７３，４７．１２，５１．５６，５３．２０，６２．６９，６６．１７，１１６．４２，１１８．１３，１２１．７２，１２１．８３，１２２．９０，１２６．８６，１２８．３４，１３０．２５，１３８．２４，１４０．４８，１４２．３６，１４４．９９，１５５．３１，１６４．３０，１６７．９５，１７０．９８，１７２．８５；ＬＣＭＳ：MH^+＝４９２；$C_{27}H_{31}N_5O_7$＋３H_2Oに対する分析計算値：Ｃ，５４．８２；Ｈ，６．３０；Ｎ，１１．８４；実測値：Ｃ，５５．１２；Ｈ，６．１２；Ｎ，１１．７２．

【０１９５】

５．９ １－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－３－（４－メチル－３－ニトロフェニル）ウレア

【化２９】



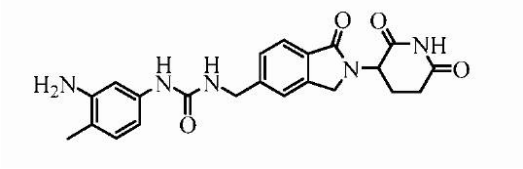
アセトニトリル（２０ｍＬ）中の３－（５－アミノメチル－１－オキソ－１，３－ジヒ

ドロ－イソインドール－２－イル）－ピペリジン－２，６－ジオンヒドロクロライド（１．００ｇ、２．７０ｍｍｏｌ）及び４－メチル－３－ニトロフェニルイソシアネート（０．４８ｍＬ、２．７０ｍｍｏｌ）の攪拌混合液にＴＥＡ（０．７５ｍＬ、５．４０ｍｍｏｌ）を室温の窒素雰囲気下で加えた。２時間後、１Ｎ ＨＣｌ（２０ｍＬ）を加え、固体を濾過によって単離し、水（３×２０ｍＬ）で洗浄した。粗生成物を１２時間に渡りＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）中で粉砕した。生成物を濾過によって単離し、インバキュオで乾燥させると生成物が黄色の固体として得られた（０．７４ｇ、収率６１％）：ＨＰＬＣ：Ｗａｔｅｒｓ Ｓｙｍｍｅｔｒｙ C_{18}、５μｍ、３．９×１５０ｍｍ、１ｍＬ／分、２４０ｎｍ、勾配：CH_3CN／０．１％ H_3PO_4：１０分間で１０／９０から９０／１０へ、９０／１０（５分間）：７．９４分間（９６．７９％）；ｍｐ：２３０～２３２℃；^1H ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ １．８７－２．０８（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．２６－２．４８（ｍ，３Ｈ，ＣＨＨ，CH_3），２．６０（ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．７９－３．０７（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），４．３１（ｄ，Ｊ＝１７．４Ｈｚ，１Ｈ，ＣＨＨ），４．３８－４．５５（ｍ，３Ｈ，ＣＨＨ，CH_2），５．１１（ｄｄ，Ｊ＝５．０，１３．３Ｈｚ，１Ｈ，ＣＨ），６．９２（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ，ＮＨ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．４５（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．４９－７．６０（ｍ，２Ｈ，Ａｒ），７．７０（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），８．２６（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），９．０７（ｓ，１Ｈ，ＮＨ），１０．９９（ｓ，１Ｈ，ＮＨ）；^{13}C ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ １８．９５，２２．４９，３１．２０，４２．８２，４７．１２，５１．５６，１１２．７４，１２１．９２，１２２．４５，１２２．９４，１２４．７１，１２６．９２，１３０．３３，１３２．８４，１３９．４６，１４２．３８，１４４．５９，１４８．７２，１５５．０２，１６７．９３，１７０．９８，１７２．８５；ＬＣＭＳ：MH^+＝４５２；$C_{22}H_{21}N_4O_6$に対する分析計算値：Ｃ，５８．５３；Ｈ，４．６９；Ｎ，１５．５１；実測値：Ｃ，５８．２３；Ｈ，４．５８；Ｎ，１５．３４。

【０１９６】

５．１０ １－（３－アミノ－４－メチルフェニル）－３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）ウレア

【化３０】



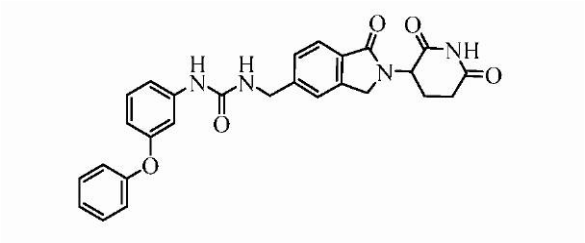
ＤＭＦ（５０ｍＬ）中の１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－３－（４－メチル－３－ニトロフェニル）ウレア（０．３０ｇ、０．６６ｍｍｏｌ）の溶液にＰｄ－Ｃ（０．１０ｇ、１０重量％）を加えた。この反応混合液を５５ｐｓｉでＰａｒｒ式攪拌器を用いて水素化した。１６時間後、混合液はセライトパッドに通して濾過し、これを追加のＤＭＦ（２０ｍＬ）で洗浄した。濾液を次に蒸発させ、残留物を３時間に渡り水（１００ｍＬ）中で攪拌した。固体を濾過し、追加の水（５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させた。緑色の粗生成物をＤＭＦ（１００ｍＬ）中に溶解させ、脱色炭素を加え、反応混合液を３時間に渡り攪拌した。混合液は次にセライトパッドに通して濾過し、これを追加のＤＭＦ（５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を次に蒸発させ、残留物を４時間に渡り水（１００ｍＬ）中で攪拌した。固体を濾過し、追加の水（５０ｍＬ）で洗浄し、インバキュオで乾燥させた。この固体はエーテルを用いて２時間に渡り粉砕し、生成物を濾過によって単離すると、生成物が青色がかった緑色固体として得られた（０．２２ｇ、収率７９％）：ＨＰＬＣ：Ｗａｔｅｒｓ Ｓｙｍｍｅｔｒｙ C_{18}、５μｍ、３．９×１５０ｍｍ、１ｍＬ／分、２４０ｎｍ、勾配：CH_3CN／０．１％ H_3PO_4：１０分間で１０／９０から９０／１０へ、９０／１０（５分間）：４．５０分間（９６．７４％）；ｍｐ：２２８～２３０℃；^1H ＮＭＲ（ＤＭ

ＳＯ－ｄ$_6$）δ　１．８２－２．１０（ｍ，４Ｈ，ＣＨＨ，ＣＨ$_3$），２．２５－２．４７（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．５９（ｄ，Ｊ＝１８．３Ｈｚ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．７７－３．０２（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），４．３０（ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ，１Ｈ，ＣＨＨ），４．３５－４．５３（ｍ，３Ｈ，ＣＨ$_2$，ＣＨＨ），４．９３（ｂｒ．ｓ．，２Ｈ，ＮＨ$_2$），５．１１（ｄｄ，Ｊ＝５．０，１２．９Ｈｚ，１Ｈ，ＣＨ），６．５１（ｄｄ，Ｊ＝１．９，７．９Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），６．５８（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ，ＮＨ），６．７５（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ，Ａｒ），７．４３（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．５０（ｓ，１Ｈ，Ａｒ），７．６９（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），８．２３（ｓ，１Ｈ，ＮＨ），１０．９８（ｓ，１Ｈ，ＮＨ）；^{13}Ｃ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１６．７５，２２．４９，３１．２０，４２．７４，４７．１０，５１．５６，１０４．１６，１０６．５７，１１４．５９，１２１．８６，１２２．９０，１２６．８９，１２９．７９，１３０．２５，１３８．７５，１４２．３６，１４５．０６，１４６．１２，１５５．２２，１６７．９５，１７０．９８，１７２．８５；ＬＣＭＳ：ＭＨ$^+$＝４２２；Ｃ$_{22}$Ｈ$_{23}$Ｎ$_5$Ｏ$_4$＋０．１Ｈ$_2$Ｏ＋０．５Ｅｔ$_2$Ｏに対する分析計算値：Ｃ，６２．６２；Ｈ，６．１７；Ｎ，１５．２１；実測値：Ｃ，６２．３０；Ｈ，５．８９；Ｎ，１４．８９。

【０１９７】

５．１１　１－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－（３－フェノキシ－フェニル）－ウレア

【化３１】



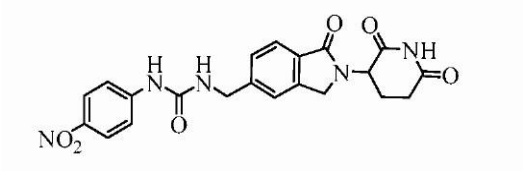
ＴＥＡ（０．２０ｇ、２．００ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（１０ｍＬ）中の３－（５－アミノメチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル）－ピペリジン－２，６－ジオンメタンスルホネート（０．３７ｇ、１．００ｍｍｏｌ）及び１－イソシアナト－３－フェノキシ－ベンゼン（０．２１２ｇ、１．００ｍｍｏｌ）の攪拌混合液に室温の窒素雰囲気下で加えた。３時間後、１Ｎ　ＨＣｌ（１０ｍＬ）を加え、この混合物を１０分間に渡り攪拌した。固体は濾過によって単離し、水（２０ｍＬ）及びアセトニトリル（１０ｍＬ）で洗浄した。粗生成物を最少量のＤＭＦ中に溶解させ、生成物は水（約３０ｍＬ）の緩徐な添加によって沈降させた。固体は濾過によって収集し、Ｅｔ$_2$Ｏで洗浄し、１８時間に渡りインバキュオで乾燥させると、生成物が白色固体として得られた（４２２ｍｇ、８７％）：ＨＰＬＣ：Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｙｍｍｅｔｒｙ　Ｃ$_{18}$、５μｍ、３．９×１５０ｍｍ、１ｍＬ／分、２４０ｎｍ、３５／６５　ＣＨ$_3$ＣＮ／０．１％Ｈ$_3$ＰＯ$_4$、３．７６分間（９９．３％）；ｍｐ：２２４～２２６℃；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１．９９（ｓ，４Ｈ，ＣＨ，ＣＨ$_3$），２．２９－２．４６（ｍ，１Ｈ，ＣＨ），２．５５－２．６６（ｍ，１Ｈ，ＣＨ），２．８０－３．０１（ｍ，１Ｈ，ＣＨ），４．１８－４．５６（ｍ，４Ｈ，ＣＨ$_2$，ＣＨ$_2$），５．１０（ｄｄ，Ｊ＝４．９，１３．２Ｈｚ，１Ｈ，ＣＨ），６．７１（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ，ＮＨ），７．２３－７．３６（ｍ，１Ｈ，Ａｒ），７．３６－７．４８（ｍ，２Ｈ，Ａｒ），７．５１（ｓ，１Ｈ，Ａｒ），７．６９（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），８．５５（ｓ，１Ｈ，ＮＨ），９．７５（ｓ，１Ｈ，ＮＨ），１０．６７－１１．２７（ｍ，１Ｈ，ＮＨ）；^{13}Ｃ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　２２．４９，２３．８２，３１．１８，４２．７７，４７．１２，５１．５６，１１８．１２，１１９．５７，１２１．８５，１２２．９１，１２６．８８，１３０．２６，１３３．１８，１３５．７０，１４２．３６，１４

４．９４，１５５．２９，１６７．６７，１６７．９５，１７０．９８，１７２．８５；ＬＣＭＳ：ＭＨ$^{+}$＝４８５；$C_{27}H_{24}N_4O_5$に対する分析計算値：Ｃ，６６．９３；Ｈ，４．９９；Ｎ，１１．５６．実測値：Ｃ，６７．０３；Ｈ，４．７２；Ｎ，１１．４１。

【０１９８】

５．１２　１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－３－（４－ニトロフェニル）ウレア

【化３２】

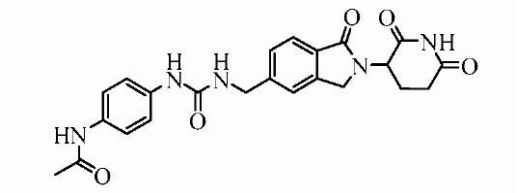


ＴＥＡ（０．２０ｇ、２．０ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（１０ｍＬ）中の３－（５－アミノメチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル）－ピペリジン－２，６－ジオンメタンスルホネート（０．３７ｇ、１．０ｍｍｏｌ）及び１－イソシアナト－４－ニトロベンゼン（１６４ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）の攪拌混合液に窒素雰囲気下で加えた。この混合液を室温で３時間に渡り攪拌すると、その間に混合液は懸濁液として残留した。１Ｎ ＨＣｌ溶液（１０ｍＬ）を加え、この混合液を１０分間に渡り攪拌した。固体は濾過によって単離し、追加の水（２０ｍＬ）及びアセトニトリル（１０ｍＬ）で洗浄した。この固体を最少量のＤＭＦ中に溶解させ、生成物は水（約３０ｍＬ）の緩徐な添加によって沈降させた。固体は濾過によって収集し、Et_2Oで洗浄して残留黄色の大部分を取り除いた。残留した固体を真空オーブン中で一晩乾燥させると、生成物がオフホワイトの固体として得られた（３３０ｍｇ、７５％）：ＨＰＬＣ：Ｗａｔｅｒｓ Ｓｙｍｍｅｔｒｙ C_{18}、５μｍ、３．９×１５０ｍｍ、１ｍＬ／分、２４０ｎｍ、３０／７０ CH_3CN／０．１％ H_3PO_4、６．１５分間（９７．１％）；ｍｐ：２７２～２７４℃；^1H ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ １．８４－２．１３（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．２４－２．４４（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．５５－２．６６（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．７７－３．０２（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），４．１６－４．５５（ｍ，４Ｈ，CH_2，CH_2），５．１１（ｄｄ，Ｊ＝４．７，１３．０Ｈｚ，１Ｈ，ＣＨ），７．０７（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ，ＮＨ），７．３７－７．８３（ｍ，５Ｈ，Ａｒ），８．１５（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ，Ａｒ），９．４８（ｓ，１Ｈ，ＮＨ），１０．９８（ｓ，１Ｈ，ＮＨ）；^{13}C ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ ２２．４８，３１．１７，４２．８３，４７．１１，５１．５７，１１６．９７，１２１．９４，１２２．９６，１２５．０９，１２６．９３，１３０．３８，１４０．４８，１４２．４１，１４４．２６，１４７．０４，１５４．５１，１６７．９１，１７０．９８，１７２．８５；ＬＣＭＳ：ＭＨ$^{+}$＝４３８；$C_{21}H_{19}N_5O_6$＋０．５H_2Oに対する分析計算値：Ｃ，５６．５０；Ｈ，４．５２；Ｎ，１５．６９；実測値：Ｃ，５６．４５；Ｈ，４．３１；Ｎ，１５．７１。

【０１９９】

５．１３　Ｎ－（４－｛３－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－ウレイド｝－フェニル）－アセトアミド

【化３３】



工程１：１－（４－アミノ－フェニル）－３－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－ウレアの調製。ＥｔＯＨ（２ｍＬ）中の１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－３－（４－ニトロフェニル）ウレア（１５０ｍｇ、０．３４３ｍｍｏｌ）の攪拌混合液に水（２ｍＬ）中のナトリウムジチオナイト（５９７ｍｇ、３．４３ｍｍｏｌ）を加えた。生じた混合液を６０℃へ２０分間加熱すると、その時点にＬＣ－ＭＳはニトロ出発材料の完全消失を示した。反応混合液を分離ランからの粗生成物と結合し、インバキュオで濃縮させた。残留物を最少のＤＭＦ中に溶解させ、質量誘発収集装置を装備したＣ－１８分取ＨＰＬＣ上でクロマトグラフィーにかけた。所望の画分を結合してインバキュオで濃縮させると、１－（４－アミノ－フェニル）－３－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－ウレアが浅黄色固体として得られた（９０ｍｇ、４０％（２回の個別ランからの結合平均収率）：ｍｐ：＞４００℃；ＬＣＭＳ：MH^+＝４０８。

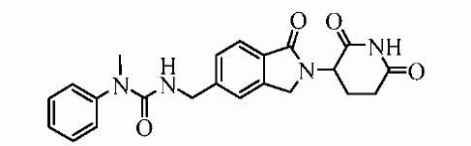
【０２００】

工程２：Ｎ－（４－｛３－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－ウレイド｝－フェニル）－アセトアミドの調製。１－（４－アミノ－フェニル）－３－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－ウレア（６４ｍｇ、０．１５７ｍｍｏｌ）を室温の酢酸無水物（５ｍＬ）中で２時間に渡り攪拌した。揮発性物質をインバキュオで除去し、残留物を最少量のＤＭＦ中に溶解させ、Ｃ－１８分取ＨＰＬＣカラム上で精製した。所望の画分を結合し、インバキュオで濃縮させると生成物が浅黄色の固体として得られた（３７ｍｇ、収率５２％）：ＨＰＬＣ：Ｗａｔｅｒｓ Ｓｙｍｍｅｔｒｙ C_{18}、５μｍ、３．９×１５０ｍｍ、１ｍＬ／分、２４０ｎｍ、１７／８３、CH_3CN／０．１％ H_3PO_4、５．１９分間（９７．４％）；ｍｐ：２６５～２６７℃；^1H ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ １．９９（ｓ，４Ｈ，ＣＨ，CH_3），２．２９－２．４６（ｍ，１Ｈ，ＣＨ），２．５５－２．６６（ｍ，１Ｈ，ＣＨ），２．８０－３．０１（ｍ，１Ｈ，ＣＨ），４．１８－４．５６（ｍ，４Ｈ，CH_2，CH_2），５．１０（ｄｄ，Ｊ＝４．９，１３．２Ｈｚ，１Ｈ，ＣＨ），６．７１（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ，ＮＨ），７．２３－７．３６（ｍ，１Ｈ，Ａｒ），７．３６－７．４８（ｍ，２Ｈ，Ａｒ），７．５１（ｓ，１Ｈ，Ａｒ），７．６９（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），８．５５（ｓ，１Ｈ，ＮＨ），９．７５（ｓ，１Ｈ，ＮＨ），１０．６７－１１．２７（ｍ，１Ｈ，ＮＨ）；^{13}C ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ ２２．４９，２３．８２，３１．１８，４２．７７，４７．１２，５１．５６，１１８．１２，１１９．５７，１２１．８５，１２２．９１，１２６．８８，１３０．２６，１３３．１８，１３５．７０，１４２．３６，１４４．９４，１５５．２９，１６７．６７，１６７．９５，１７０．９８，１７２．８５；ＬＣＭＳ：MH^+＝４５０；$C_{23}H_{23}N_5O_5$＋１．０H_2Oに対する分析計算値：Ｃ，５９．０９；Ｈ，５．３９；Ｎ，１４．９８；実測値：Ｃ，５８．７５；Ｈ，４．９９；Ｎ，１４．５９。

【０２０１】

５．１４ ３－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－１－メチル－１－フェニル－ウレア

【化３４】



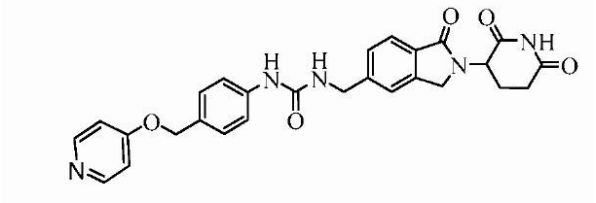
CH_3CN（１０ｍＬ）中の３－（５－アミノメチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロ

－イソインドール－２－イル）－ピペリジン－２，６－ジオンメタンスルホン酸塩（０．１８ｇ、０．５ｍｍｏｌ）の懸濁液にＤＩＰＥＡ（０．４ｍＬ、２．５ｍｍｏｌ）及びＮ－メチルフェニルカルバミッククロライド（１７８ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）を加えた。この混合液を室温で一晩攪拌した。この懸濁液を濾過し、固体を水（２０ｍＬ）、エチルアセテート（２０ｍＬ）、及びCH_3CN（２０ｍＬ）で洗浄すると、生成物が白色固体として得られた（２００ｍｇ、収率４７％）：ＨＰＬＣ：Ｗａｔｅｒｓ Ｓｙｍｍｅｔｒｙ C_{18}、５μｍ、３．９×１５０ｍｍ、１ｍＬ／分、２４０ｎｍ、３０／７０ CH_3CN／０．１％ H_3PO_4、３．５６分間（９６％）；ｍｐ：１６８～１７０℃；^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ １．８９－２．０７（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．３０－２．４７（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．５５－２．６９（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．７９－３．０１（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），３．１８（ｓ，３Ｈ，CH_3），４．２２－４．５８（ｍ，４Ｈ，CH_2，CH_2），５．１１（ｄｄ，Ｊ＝５．０，１３．３Ｈｚ，１Ｈ，ＮＣＨ），６．６８（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ，ＮＨ），７．１６－７．３５（ｍ，３Ｈ，Ａｒ），７．３６－７．４４（ｍ，３Ｈ，Ａｒ），７．４６（ｓ，１Ｈ，Ａｒ），７．６６（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），１０．９８（ｓ，１Ｈ，ＮＨ）；^{13}Ｃ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ ２２．５１，３１．２１，３７．１４，４３．７６，４７．１０，５１．５５，１２１．８５，１２２．７１，１２５．７８，１２６．５４，１２６．８６，１２９．２３，１３０．０４，１４２．１９，１４４．０２，１４５．４１，１５６．７４，１６８．０２，１７１．０２，１７２．８６；ＬＣＭＳ MH^+＝４０７；$C_{22}H_{22}N_4O_4$＋０．５H_2Oに対する分析計算値：：Ｃ，６３．６０；Ｈ，５．５８；Ｎ，１３．４９；Ｓ，６．５５；実測値；Ｃ，６３．６１；Ｈ，５．５１；Ｎ，１３．４８。

【０２０２】

５．１５　１－ビフェニル－４－イル－３－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－ウレア

【化３５】



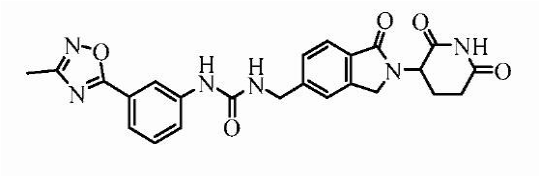
ＤＭＦ（２ｍＬ）中の３－（５－アミノメチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル）－ピペリジン－２，６－ジオンメタンスルホン酸塩（０．３７ｇ、１ｍｍｏｌ）の懸濁液にＣＤＩ（１６２ｍｇ、１ｍｍｏｌ）を加えた。この混合液を室温で一晩攪拌した。４－フェニルアラニン（１６９ｍｇ、１ｍｍｏｌ）をこの混合液に加え、混合液を室温で４時間に渡り攪拌した。次に温度を４０℃に上昇させ、混合液をこの温度で８時間に渡り攪拌した。この混合液を室温へ冷却した。この懸濁液を濾過し、濾液をCH_3CN（５ｍＬ）に加え、生じた懸濁液を濾過した。収集した固体をＤＭＦから再結晶化させると、生成物が白色固体として得られた（３０ｍｇ、収率１５％）：ＨＰＬＣ：Ｗａｔｅｒｓ Ｓｙｍｍｅｔｒｙ C_{18}、５μｍ、３．９×１５０ｍｍ、１ｍＬ／分、２４０ｎｍ、５０／５０ CH_3CN／０．１％ H_3PO_4、２．７８分間（９５％）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ ２．０２（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ，ＣＨＨ），２．２８－２．４７（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．６０（ｄ，Ｊ＝１８．５Ｈｚ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．８２－３．０４（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），４．２３－４．５９（ｍ，４Ｈ，CH_2，CH_2），５．１１（ｄｄ，Ｊ＝４．９，１３．２Ｈｚ，１Ｈ，ＮＣＨ），６．７３－６．８３（ｍ，１Ｈ，ＮＨ），７．２２－７．３５（ｍ，１Ｈ，Ａｒ），７．３７－７．６６（ｍ，１０Ｈ，Ａｒ），７．７０（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），８．７５（ｓ，１Ｈ，ＮＨ），１０．９８（ｓ，１Ｈ，ＮＨ）；^{13}Ｃ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ

２２．５１，３１．２０，４２．８０，４７．１３，５１．５８，１１８．０９，１２１．８９，１２２．９４，１２５．９９，１２６．６４，１２６．８５，１２８．８２，１３０．３０，１３２．８６，１３９．９３，１４２．４０，１４４．８１，１５５．１８，１６７．９５，１７０．９９，１７２．８５；ＬＣＭＳ　ＭＨ$^{+}$＝４２３。

【０２０３】

５．１６　１－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－［３－（３－メチル－［１，２，４］オキサジアゾール－５－イル）－フェニル］－ウレア

【化３６】

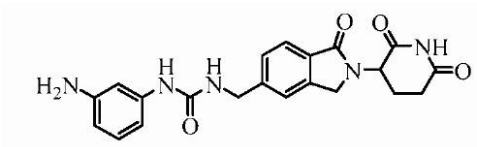


アセトニトリル（５ｍＬ）中の３－（３－メチル－［１，２，４］オキサジアゾール－５－イル）－フェニルアラニン（０．２２ｇ、１．０９ｍｍｏｌ）及び３－（５－アミノメチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル）－ピペリジン－２，６－ジオンメタンスルホン酸塩（０．４０ｇ、１．０９ｍｍｏｌ）の攪拌混合液に室温でＴＥＡ（０．３１ｍＬ、２．１９ｍｍｏｌ）を加えた。この混合液を３時間に渡り攪拌し、次に１Ｎ　ＨＣｌ（１０ｍＬ）を加え、これを１０分間に渡り攪拌した。この混合液を分取ＨＰＬＣで精製すると、生成物が白色固体として得られた（０．１０ｇ、収率１９％）：ＨＰＬＣ，Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｙｍｍｅｔｒｙ　C_{18}、５μｍ、３．９×１５０ｍｍ、１ｍＬ／分、２４０ｎｍ、３０／７０　CH_3CN／０．１％　H_3PO_4、４．３７分間（９９．３％）；ｍｐ、２４２～２４４℃；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ　１．９２－２．０７（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．３０－２．４６（ｍ，４Ｈ，CH_3，ＣＨＨ），２．５５－２．６７（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．８２－３．０２（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），４．２４－４．５６（ｍ，４Ｈ，CH_2，CH_2），５．１１（ｄｄ，Ｊ＝５．１，１３．２Ｈｚ，１Ｈ，ＮＣＨ），６．９１（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ，ＮＨ），７．３９－７．８０（ｍ，６Ｈ，ＡｒＨ），８．３７（ｓ，１Ｈ，ＡｒＨ），９．０５（ｓ，１Ｈ，ＮＨ），１０．９８（ｓ，１Ｈ，ＮＨ）；^{13}Ｃ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ　１１．２５，２２．４９，３１．２０，４２．８３，４７．１２，５１．５８，１１６．３７，１２０．２４，１２１．９３，１２１．９６，１２２．９４，１２３．７７，１２６．９４，１２９．９０，１３０．３３，１４１．４１，１４２．３９，１４４．６８，１５５．１０，１６７．６１，１６７．９３，１７０．９９，１７２．８５，１７４．８６．ＬＣ／ＭＳ　ＭＨ＝４７５；$C_{24}H_{22}N_6O_5$＋０．４H_2Oに対する分析計算値：Ｃ，５９．８５；Ｈ，４．７７；Ｎ，１７．４５；実測値：Ｃ，５９．５３；Ｈ，４．６８；Ｎ，１７．３０。

【０２０４】

５．１７　１－（３－アミノフェニル）－３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）ウレア

【化３７】



工程１：アセトニトリル（２０ｍＬ）中の３－（５－アミノメチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル）－ピペリジン－２，６－ジオンヒドロクロライド（０．７４ｇ、２．００ｍｍｏｌ）及び３－ニトロフェニルイソシアネート（０．３３ｇ、２．００ｍｍｏｌ）の攪拌混合液にＴＥＡ（０．５６ｍＬ、４．００ｍｍｏｌ）を室温の窒素雰囲気下で加えた。１２時間後、固体を濾過し、分取ＨＰＬＣによって精製し

た（勾配：CH_3CN／H_2O：５分間に渡り１５／８５から１０分間で１００／０、５分間に渡り１００／０）。溶媒を蒸発させた後、残留物をエーテル（２０ｍＬ）中で１時間に渡り粉砕した。生成物は次に濾過によって単離し、インバキュオで乾燥させると１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－３－（３－ニトロフェニル）ウレアが黄色固体として得られた（０．３４ｇ、収率３９％）。

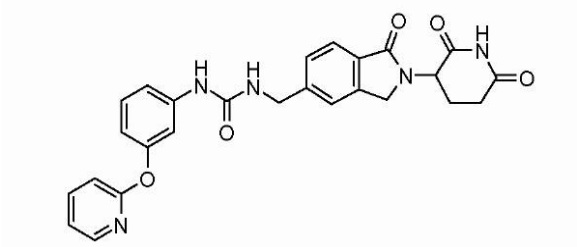
【０２０５】

工程２：ＤＭＦ（８０ｍＬ）中の１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－３－（３－ニトロフェニル）ウレア（０．３３ｇ、０．８０ｍｍｏｌ）の溶液にＰｄ－Ｃ（０．１０ｇ、＜１０重量％）を加えた。この反応混合液を５５ｐｓｉでＰａｒｒ式攪拌器を用いて水素化した。１２時間後、混合液はセライトパッドに通して濾過し、これを追加のＤＭＦ（５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を次に蒸発させ、残留物を３時間に渡り水（１５０ｍＬ）中で攪拌した。固体を濾過し、追加の水（５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させた。粗生成物をＤＭＦ（５０ｍＬ）中に溶解させ、脱色炭素を加え、反応混合液を１２時間に渡り攪拌した。混合液は次にセライトパッドに通して濾過し、これを追加のＤＭＦ（５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を次に蒸発させ、残留物を３時間に渡り水（１００ｍＬ）中で攪拌した。固体を濾過し、追加の水（５０ｍＬ）で洗浄し、インバキュオで乾燥させると生成物が黄色固体として得られた（０．２４ｇ、収率７７％）：ＨＰＬＣ：Ｘ－Ｔｅｒｒａ　ＲＰ１８、３．９×１５０ｍｍ、５μｍ、１ｍＬ／分、２４０ｎｍ：CH_3CN／０．１％（HCO_2）NH_4：１５／８５：７．９５分間（９５．２７％）；ｍｐ：２３３～２３５℃；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ　１．７８－２．０８（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．３８（ｑｄ，Ｊ＝４．５，１３．２Ｈｚ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．５９（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．７９－３．０６（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），４．１８－４．３６（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），４．３６－４．６０（ｍ，３Ｈ，ＣＨＨ，CH_2），４．９１－５．３６（ｍ，３Ｈ，NH_2，ＣＨ），６．１５（ｄｄｄ，Ｊ＝０．９，２．１，７．９Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），６．４８－６．５８（ｍ，１Ｈ，Ａｒ），６．６３（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ，ＮＨ），６．７６（ｔ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），６．８５（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．４４（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．５１（ｓ，１Ｈ，Ａｒ），７．６９（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），８．３２（ｓ，１Ｈ，ＮＨ），１０．９８（ｓ，１Ｈ，ＮＨ）；^{13}Ｃ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ２２．５１，３１．２０，４２．７３，４７．１２，５１．５８，１０３．７８，１０６．２０，１０７．７９，１２１．８６，１２２．９１，１２６．８９，１２８．８９，１３０．２６，１４０．９２，１４２．３８，１４４．９９，１４８．４４，１５５．１６，１６７．９５，１７０．９９，１７２．８５；ＬＣＭＳ：MH^+＝４０８；$C_{21}H_{21}N_5O_4$に対する分析計算値：Ｃ，６１．９１，Ｈ，５．２０，Ｎ，１７．１９；実測値：Ｃ，６２．４０，Ｈ，５．６７，Ｎ，１５．５９。

【０２０６】

５．１８　１－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－［３－（ピリジン－２－イルオキシ）－フェニル］－ウレア

【化３８】



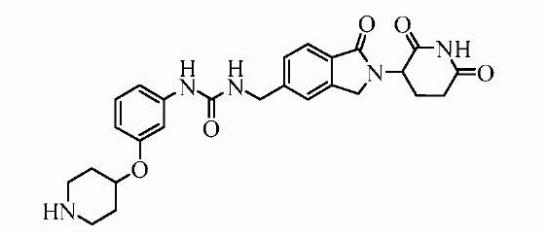
３－（５－アミノメチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル

）－ピペリジン－２，６－ジオンメタンスルホネート（１．１１ｇ、３．０ｍｍｏｌ）及び１，１’－カルボニルジイミダゾール（５３５ｍｇ、３．３ｍｍｏｌ）を無水ＤＭＦ（２０ｍＬ）中に懸濁させ、この混合液を室温で２４時間に渡り攪拌した。攪拌しながら、一部分の反応混合液（６．７ｍＬ、約１ｍｍｏｌ）は、３－（ピリジン－２－イルオキシ）－フェニルアラニン（２０５ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）を含有するバイアルへ移した。生じた混合液を室温で一晩攪拌し、反応の進行をＬＣＭＳによって監視した。４８時間後に、追加の３－（ピリジン－２－イルオキシ）－フェニルアラニン（３７ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）をこの反応混合液に移し、さらに２４時間に渡り攪拌を継続した。この反応混合液を酸性酸及び水で酸性化した。揮発性物質をインバキュオで除去し、残留物をＤＭＦ中に溶解させ、Ｃ－１８分取ＨＰＬＣによって精製すると、１－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－［３－（ピリジン－２－イルオキシ）－フェニル］－ウレアが白色固体として得られた（３１０ｍｇ、収率６４％）：ＨＰＬＣ：Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｙｍｍｅｔｒｙ　C_{18}、５μｍ、３．９×１５０ｍｍ、１ｍＬ／分、２４０ｎｍ、３０／７０　CH_3CN／０．１％　H_3PO_4、４．８１分間（９８．６％）；ｍｐ：２９８～３００℃；^1H　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ　１．８４－２．０６（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．１９－２．４４（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．５４－２．６８（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．７９－３．０５（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），４．０８－４．６０（ｍ，４Ｈ，CH_2，CH_2），５．１０（ｄｄ，Ｊ＝５．１，１３．２Ｈｚ，１Ｈ，ＣＨ），６．６４（ｄｄ，Ｊ＝１．４，８．０Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），６．８１（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ，ＮＨ），６．９９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．０７－７．１８（ｍ，２Ｈ，Ａｒ），７．２４（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．３３（ｔ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．４３（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．５０（ｓ，１Ｈ，Ａｒ），７．６８（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．７８－７．９７（ｍ，１Ｈ，Ａｒ），８．１６（ｄｄ，Ｊ＝１．５，４．９Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），８．８２（ｓ，１Ｈ，ＮＨ），１０．９７（ｓ，１Ｈ，ＮＨ）；^{13}C　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ　２２．４９，３１．１８，４２．７３，４７．１２，５１．５６，１１０．２３，１１１．５１，１１３．５４，１１３．６８，１１８．９９，１２１．８５，１２２．９３，１２６．８６，１２９．５６，１３０．２９，１４０．１０，１４１．７９，１４２．３９，１４４．７７，１４７．５２，１５４．３７，１５５．０９，１６３．０３，１６７．９３，１７０．９９，１７２．８５；ＬＣＭＳ：ＭＨ＝４８６；$C_{26}H_{23}N_5O_5$＋０．３H_2Oに対する分析計算値：Ｃ，６３．６１；Ｈ，４．８５；Ｎ，１４．２７．実測値：Ｃ，６３．６２；Ｈ，４．６２；Ｎ，１４．１８。

【０２０７】

５．１９　１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－３－（３－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル）ウレア

【化３９】

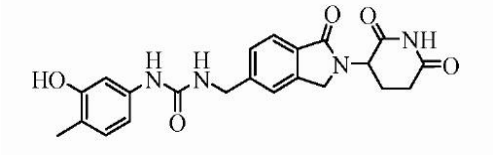


セクション５．１５に記載した方法を使用して、本生成物は３－（ピペリジン－４－イルオキシ）アニリン及び３－（５－アミノメチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル）－ピペリジン－２，６－ジオンメタンスルホン酸塩から調製する。

【０２０８】

５．２０　１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－３－（３－ヒドロキシ－４－メチルフェニル）ウレア

【化４０】



工程１：セクション５．１５に記載した方法を使用して、１－（３－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－４－メチルフェニル）－３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）ウレアは、３－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－４－メチルアニリン及び３－（５－アミノメチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル）－ピペリジン－２，６－ジオンメタンスルホン酸塩から調製する。

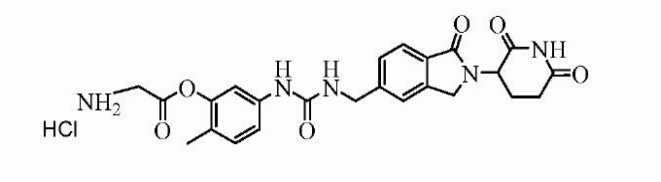
【０２０９】

工程２：ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の１－（３－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－４－メチルフェニル）－３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）ウレア（０．５４ｇ、１．０ｍｍｏｌ）及びセシウムフルオライド（０．１５ｇ、１．０ｍｍｏｌ）の混合液を７０℃へ８時間に渡り加熱する。この混合液を冷却し、水（１０ｍＬ）で希釈する。固体沈降物を濾過し、水（１０ｍＬ）ですすぎ洗い、真空下で乾燥させると本生成物が得られる。

【０２１０】

５．２１　５－（３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）ウレイド）－２－メチルフェニル２－アミノアセテートヒドロクロライド

【化４１】



工程１：セクション５．１５に記載した方法を使用して、５－（３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）ウレイド）－２－メチルフェニル２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）アセテートは、５－アミノ－２－メチルフェニル２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）アセテート及び３－（５－アミノメチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル）－ピペリジン－２，６－ジオンメタンスルホン酸塩から調製する。

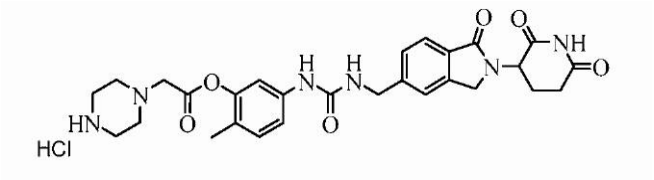
【０２１１】

工程２：ＤＣＭ（５０ｍＬ）中の５－（３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）ウレイド）－２－メチルフェニル２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）アセテート（０．５８ｇ、１．０ｍｍｏｌ）の混合液にエーテル（１ｍＬ）中の２Ｍ ＨＣｌを加え、この混合液を２４時間に渡り攪拌する。固体沈降物を濾過し、ＤＣＭ（１０ｍＬ）ですすぎ洗い、真空下で乾燥させると本生成物が得られる。

【０２１２】

５．２２　５－（３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）ウレイド）－２－メチルフェニル２－（ピペラジン－１－イル）アセテートヒドロクロライド

【化４２】



工程１：セクション５．１５に記載した方法を使用して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（５－（３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）ウレイド）－２－メチルフェノキシ）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－カルボキシレートは、ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（５－アミノ－２－メチルフェノキシ）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－カルボキシレート及び３－（５－アミノメチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル）－ピペリジン－２，６－ジオンメタンスルホン酸塩から調製する。

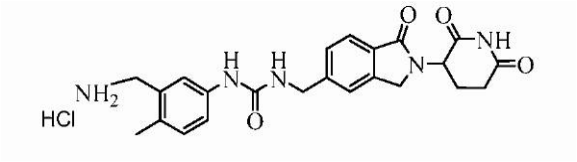
【０２１３】

工程２：メチレンクロライド（５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（５－（３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）ウレイド）－２－メチルフェノキシ）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（０．６５ｇ、１．０ｍｍｏｌ）の混合液にエーテル（１ｍＬ）中の２Ｍ ＨＣｌが加えられ、この混合液は２４時間に渡り攪拌される。固体沈降物を濾過し、ＤＣＭ（１０ｍＬ）ですすぎ洗い、真空下で乾燥させると本生成物が得られる。

【０２１４】

５．２３　１－（３－（アミノメチル）－４－メチルフェニル）－３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）ウレア

【化４３】



工程１：セクション５．１５に記載した方法を使用して、１－（３－シアノ－４－メチルフェニル）－３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）ウレアは、５－アミノ－２－メチルベンゾニトリル及び３－（５－アミノメチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル）－ピペリジン－２，６－ジオンメタンスルホン酸塩から調製する。

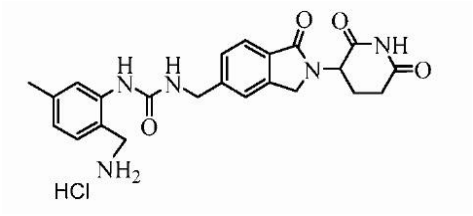
【０２１５】

工程２：酢酸（１５ｍＬ）中の１－（３－シアノ－４－メチルフェニル）－３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）ウレア（０．５４ｇ、１．０ｍｍｏｌ）、酸化白金（０．１ｇ）、及びイソプロパノール（２ｍＬ）中の５～６Ｍ ＨＣｌの混合液を４８時間に渡り５０ｐｓｉの水素下で水素化する。この混合液をセライトに通して濾過し、濾液を真空下で蒸発させ、残留物を分取ＨＰＬＣによって精製すると本生成物が得られる。

【０２１６】

５．２４　１－（２－（アミノメチル）－５－メチルフェニル）－３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）ウレア

【化４４】



工程１：セクション５．１５に記載した方法を使用して、１－（２－シアノ－５－メチルフェニル）－３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）ウレアは、２－アミノ－４－メチルベンゾニトリル及び３－（５－アミノメチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル）－ピペリジン－２，６－ジオンメタンスルホン酸塩から調製する。

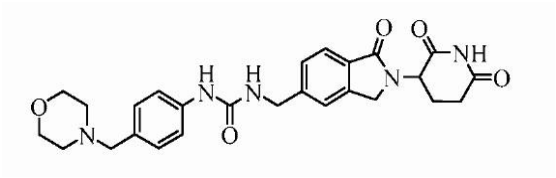
【０２１７】

工程２：酢酸（１５ｍＬ）中の１－（２－シアノ－５－メチルフェニル）－３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）ウレア（０．５４ｇ、１．０ｍｍｏｌ）、酸化白金（０．１ｇ）、及びイソプロパノール（２ｍＬ）中の５～６Ｍ ＨＣｌの混合液を４８時間に渡り５０ｐｓｉの水素下で水素化する。この混合液をセライトに通して濾過し、濾液を真空下で蒸発させ、残留物を分取ＨＰＬＣによって精製すると本生成物が得られる。

【０２１８】

５．２５　１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－３－（４－（モルホリノメチル）フェニル）ウレア

【化４５】

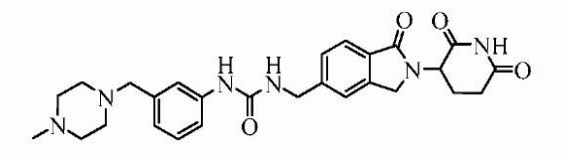


セクション５．１５に記載した方法を使用して、本生成物は４－（モルホリノメチル）アニリン及び３－（５－アミノメチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル）－ピペリジン－２，６－ジオンメタンスルホン酸塩から調製する。

【０２１９】

５．２６　１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－３－（３－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）フェニル）ウレア

【化４６】

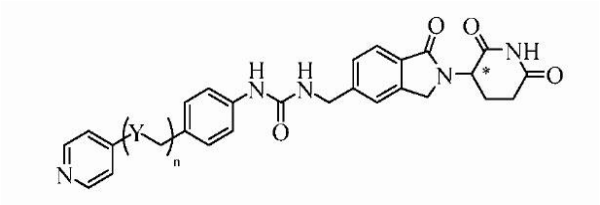


セクション５．１５に記載した方法を使用して、本生成物は、３－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）アニリン及び３－（５－アミノメチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル）－ピペリジン－２，６－ジオンメタンスルホン酸塩から調製する。

【０２２０】

５．２７　イソインドリン化合物

【化４７】

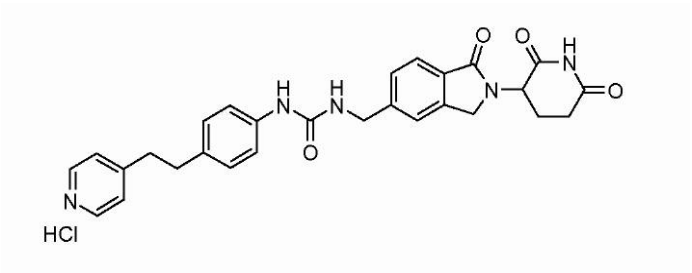


上記に示したイソインドリン化合物は、セクション５．１５に記載した方法を使用して作製される。

【０２２１】

５．２８　１－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－［４－（２－ピリジン－４－イル－エチル）－フェニル］－ウレア塩酸塩

【化４８】



工程１：４－［２－（４－ニトロ－フェニル）－ビニル］－ピリジンの調製

１－ヨード－４－ニトロベンゼン（４９８ｍｇ、２ｍｍｏｌ）及び４－ビニルピリジン（２６２ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ）のCH_3CN溶液にＴＥＡ（３５０μＬ、２．５ｍｍｏｌ）及び$Pd(OAc)_2$（０．４５ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）を加えた。この混合液をキャップをしたＰｙｒｅｘ（登録商標）試験管に入れて１００℃へ４８時間に渡り加熱した。これをその後室温に冷却し、１Ｎ ＨＣｌ（２０ｍＬ）でクエンチし、減圧下で濃縮させた。この混合液を濾過し、固体をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）中に取り上げ、１Ｎ ＮａＯＨ（３０ｍＬ）で洗浄した。有機相を濃縮し、Na_2SO_4の上方に通して乾燥させて濃縮させると、４－［２－（４－ニトロ－フェニル）－ビニル］－ピリジンが黄色固体として得られた（１６０ｍｇ、３７％）。

【０２２２】

工程２：４－（２－ピリジン－４－イル－エチル）－フェニルアラニンの調製

４－［２－（４－ニトロ－フェニル）－ビニル］－ピリジン（１６０ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ溶液（３０ｍＬ）にパラジウム炭素（ｐａｌｌａｄｉｕｍ ｏｎ ｃａｒｂｏｎ）（０．１ｇ、５０重量％）を加えた。この懸濁液を５０ｐｓｉで２時間に渡り水素化した。この混合液をセライトパッドの上方に通して濾過した。濾液を濃縮させると４－（２－ピリジン－４－イル－エチル）－フェニルアラニンが黄色固体として得られた（１４０ｍｇ、１００％）。

【０２２３】

工程３：１－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－［４－（２－ピリジン－４－イル－エチル）－フェニル］－ウレア塩酸塩の調製

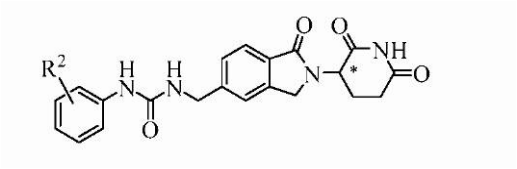
ＤＭＦ（２ｍＬ）中の３－（５－アミノメチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル）－ピペリジン－２，６－ジオンメタンスルホン酸塩（０．３７ｇ、１ｍｍｏｌ）の懸濁液にカルボニルジイミダゾール（１６２ｍｇ、１ｍｍｏｌ）を加えた。この混合液を室温で一晩攪拌した。４－ピリジン－４－イルエチル－フェニルアラニン（１４０ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）を混合液に加え、この混合液を４０℃で一晩、次に８０℃で１．５時間に渡り攪拌した。この混合液を室温に冷却させ、水（５ｍＬ）を加え、

１０分間に渡り攪拌した。この懸濁液を濾過し、濾液を濃縮して分取ＨＰＬＣによって精製した。精製後に生じた固体を１Ｎ ＨＣｌとともに攪拌し、濾過し、濾液を濃縮させると１－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－［４－（２－ピリジン－４－イル－エチル）－フェニル］－ウレア塩酸塩がオフホワイトの固体として得られた（３０ｍｇ、収率８％）。ＨＰＬＣ：Ｗａｔｅｒｓ Ｓｙｍｍｅｔｒｙ C_{18}、５μｍ、３．９×１５０ｍｍ、１ｍＬ／分、２４０ｎｍ、５分間で５％勾配９５％、CH_3CN／０．１％ H_3PO_4，：t_R＝４．７０分間（９２％）；ｍｐ：＞４００℃；^1H ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ １．８９－２．０６（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．３７（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ，ＣＨＨ），２．５５－２．６７（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．８２－３．０１（ｍ，３Ｈ，CH_2，ＣＨＨ），３．１２（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ，CH_2），４．２０－４．５３（ｍ，５Ｈ，CH_2，CH_2），５．１１（ｄｄ，Ｊ＝４．８，１３．３Ｈｚ，１Ｈ，ＮＣＨ），６．８９（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ，ＮＨ），７．０７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ，Ａｒ），７．３２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ，Ａｒ），７．４４（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．５１（ｓ，１Ｈ，Ａｒ），７．６９（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．８３（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ，Ａｒ），８．７１－８．７８（ｍ，２Ｈ，Ａｒ），８．８０（ｓ，１Ｈ，ＮＨ），１０．９８（ｓ，１Ｈ，ＮＨ）．^{13}C ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ ２２．４４，３１．１３，３４．２５，３６．５２，４２．６４，４７．０５，５１．４９，１１７．５９，１２１．７８，１２２．８４，１２６．５６，１２６．７８，１２８．４９，１３０．１９，１３２．３９，１３８．５９，１４２．１２，１４２．２８，１４４．８６，１５５．２４，１６７．８６，１７０．９１，１７２．７８；ＬＣＭＳ ＭＨ＝４９８；$C_{28}H_{27}N_5O_4$＋１．５５ＨＣｌ＋０．７５H_2O＋０．１５CH_3CNに対する分析計算値：Ｃ，５６．７８；Ｈ，５．２９；Ｎ，１１．６４；Ｃｌ，８．８７；実測値：Ｃ，５６．４７；Ｈ，５．１５；Ｎ，１１．９９；Ｃｌ，８．８５。

【０２２４】

５．２９ イソインドリン化合物

【化４９】

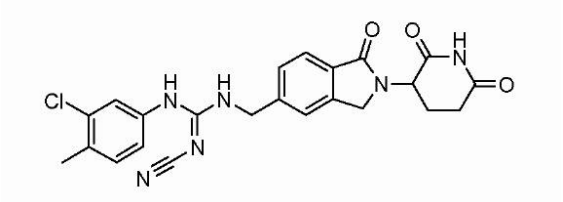


上記に示したこれらのイソインドリン化合物は、セクション５．１５に記載した方法を使用して作製される。

【０２２５】

５．３０ Ｎ’’－（３－クロロ－４－メチル－フェニル）－Ｎ’－［２－（２．６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－Ｎ－シアノ－グアニジン

【化５０】



工程１：（３－クロロ－４－メチル－フェニル）－カルバミン酸フェニルエステルの調製。２－クロロ－４－アミノトルエン（２８２ｍｇ、２ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１０ｍＬ）中に溶解させた。この混合液をナトリウムハイドライド（１２８ｍｇ、３．２ｍｍｏｌ）に加え、室温で１５分間に渡り攪拌した。ジフェニルＮ－シアノ－カルボンイミデート（

７１５ｍｇ、３．０ｍｍｏｌ）を加え、この混合液を加熱して４時間還流させた。この反応混合液を室温冷却させ、飽和NH_4Cl（１０ｍＬ）によってクエンチし、濾過し、固体をオーブン内で乾燥させると（３－クロロ－４－メチル－フェニル）－カルバミン酸フェニルエステルが固体として得られた（０．５ｇ、８７％）。

【０２２６】

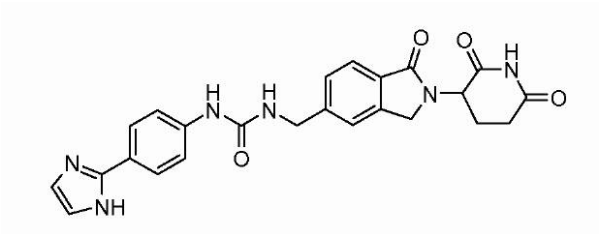
工程２：Ｎ’’－（３－クロロ－４－メチル－フェニル）－Ｎ’－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－Ｎ－シアノ－グアニジンの調製

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の３－（５－アミノメチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル）－ピペリジン－２，６－ジオンメタンスルホン酸塩（０．１８ｇ、０．５ｍｍｏｌ）の懸濁液に（３－クロロ－４－メチル－フェニル）－カルバミン酸フェニルエステル（１４３ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（８３μＬ、０．５ｍｍｏｌ）を加えた。この混合液を１００℃で４時間に渡り攪拌した。この混合液を減圧下で濃縮してＤＭＦを除去し、メタノール及びメチレンクロライドを使用して溶出したシリカゲルカラム上で精製すると、Ｎ’’－（３－クロロ－４－メチル－フェニル）－Ｎ’－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－Ｎ－シアノ－グアニジンが白色固体として得られた（４０ｍｇ、収率１７％）。ＨＰＬＣ：Ｗａｔｅｒｓ Ｓｙｍｍｅｔｒｙ C_{18}、５μｍ、３．９×１５０ｍｍ、１ｍＬ／分、２４０ｎｍ、５０／５０、CH_3CN／０．１％ H_3PO_4，：t_R＝３．０６分間（９６．５％）；ｍｐ：３２５～３２７℃；^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ １．９３－２．０９（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．２５－２．３２（ｍ，３Ｈ，CH_3），２．３３－２．４５（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．５５－２．６７（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．８２－３．０１（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），４．２７－４．５７（ｍ，４Ｈ，CH_2，CH_2），５．１１（ｄｄ，Ｊ＝５．１，１３．２Ｈｚ，１Ｈ，ＮＣＨ），７．１３（ｄｄ，Ｊ＝２．３，８．１Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．３２（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，２Ｈ，Ａｒ），７．４３（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．５１（ｓ，１Ｈ，Ａｒ），７．７１（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．８５（ｓ，１Ｈ，ＮＨ），９．２０（ｓ，１Ｈ，ＮＨ），１０．９９（ｓ，１Ｈ，ＮＨ）．^{13}Ｃ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ １８．９８，２２．４９，３１．２０，４４．７０，４７．１５，５１．５８，１１６．８８，１２１．９８，１２２．９４，１２４．３３，１２６．９７，１３０．５２，１３１．４１，１３２．０８，１３３．１０，１３６．４６，１４２．３６，１４２．９７，１５８．１５，１６７．８６，１７０．９８，１７２．８６．；ＬＣ－ＭＳ：４６５；$C_{23}H_{21}ClN_6O_3$＋０．６H_2O＋０．２ＥｔＯＡｃに対する分析計算値：Ｃ，５７．９４；Ｈ，４．８６；Ｎ，１７．０３；実測値：Ｃ，５７．６６；Ｈ，４．８１；Ｎ，１７．１０。

【０２２７】

５．３１ １－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－［４－（ピリジン－２－イルオキシ）－フェニル］－ウレア

【化５１】



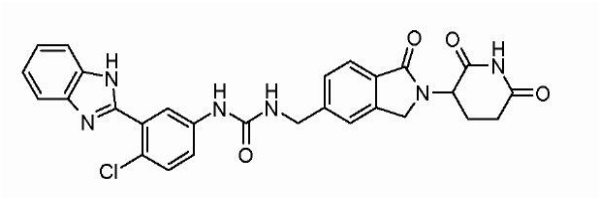
ＤＭＦ（５ｍＬ）中の３－（５－アミノメチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル）－ピペリジン－２，６－ジオンメタンスルホン酸塩（０．４０ｇ、１．１ｍｍｏｌ）及びＣＤＩ（０．１９ｇ、１．２ｍｍｏｌ）の混合液を室温で１８時

間に渡り攪拌した。この混合液に４－（１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－フェニルアラニン（０．１７ｇ、１．１ｍｍｏｌ）を室温で加え、混合液を６０℃で１日間攪拌した。この混合液に水（２５ｍＬ）及びエチルアセテート（２０ｍＬ）を加えた。この混合液を室温で２時間に渡り攪拌した。この懸濁液を濾過し、固体を水（２０ｍＬ）、エチルアセテート（２０ｍＬ）、及び水（２０ｍＬ）で洗浄すると、固体が得られた。この固体を分取ＨＰＬＣによって精製すると１－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－［４－（１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－フェニル］－ウレアが白色固体として得られた（１５０ｍｇ、収率３０％）：ＨＰＬＣ：Ｗａｔｅｒｓ Ｓｙｍｍｅｔｒｙ C_{18}、５μｍ、３．９×１５０ｍｍ、１ｍＬ／分、２４０ｎｍ、５分間で５／９５勾配９５／５、CH_3CN／０．１％ H_3PO_4、４．４１分間（９５．９％）；ｍｐ：１９０－１９２°Ｃ；^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ １．９１－２．０８（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．２７－２．４７（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．５４－２．６６（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．８１－３．０１（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），４．３１（ｄ，Ｊ＝１７．４Ｈｚ，１Ｈ，ＣＨＨ），４．３８－４．５２（ｍ，３Ｈ，ＣＨＨ，CH_2），５．１１（ｄｄ，Ｊ＝５．０，１３．３Ｈｚ，１Ｈ，ＮＣＨ），６．７８（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ，ＮＨ），７．３３－７．７６（ｍ，９Ｈ，Ａｒ），８．１７（ｓ，１Ｈ，ＨＣＯＯＨ），８．６７（ｓ，１Ｈ，ＮＨ），１０．９９（ｓ，１Ｈ，ＮＨ）；^{13}Ｃ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ ２２．４１，３１．１０，４２．６９，４７．０２，５１．４９，１１４．１７（ｂｒ），１１７．８０，１２１．７９，１２２．８４，１２４．５５，１２６．８１，１２６．９８，１３０．１９，１３５．４６，１３８．５５，１４２．３１，１４４．８３，１５５．１４，１６３．１９（ＨＣＯＯＨ），１６７．８８，１７０．９２，１７２．７７；ＬＣＭＳ ＭＨ＝４５９；$C_{24}H_{22}N_6O_4$＋２H_2O＋０．７ＨＣＯＯＨ＋０．３ＤＭＦに対する分析計算値：Ｃ，５６．０４；Ｈ，５．４２；Ｎ，１６．０８；実測値：Ｃ，５５．８４；Ｈ，５．３４；Ｎ，１６．１１。

【０２２８】

５．３２　１－［３－（１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル）－４－クロロ－フェニル］－３－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－ウレア

【化５２】



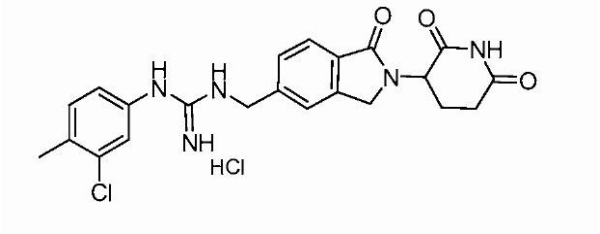
ＤＭＦ（５ｍＬ）中の３－（５－アミノメチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル）－ピペリジン－２，６－ジオンメタンスルホン酸塩（０．４０ｇ、１．１ｍｍｏｌ）及びＣＤＩ（０．２１ｇ、１．３ｍｍｏｌ）の混合液を室温で１８時間に渡り攪拌した。この混合液に３－（１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル）－４－クロロ－フェニルアラニン（０．３２ｇ、１．３ｍｍｏｌ）を室温で加え、混合液を１００℃で１８時間に渡り攪拌した。この混合液に水（２５ｍＬ）及びエーテル（２０ｍＬ）を加えた。この混合液を室温で２時間に渡り攪拌した。この溶媒をデカンテーションした。この固体を分取ＨＰＬＣによって精製すると１－［３－（１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル）－４－クロロ－フェニル］－３－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－ウレアが白色固体として得られた（１３０ｍｇ、収率２２％）：ＨＰＬＣ：Ｗａｔｅｒｓ Ｓｙｍｍｅｔｒｙ C_{18}、５μｍ、３．９×１５０ｍｍ、１ｍＬ／分、２４０ｎｍ、２０／８０ CH_3CN／０．１％ H_3PO_4、４．４４分間（９９．２％）；ｍｐ：２７５～２７７℃；^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ １．９０－２．１０（ｍ，１Ｈ，Ｃ

ＨＨ），２．２３－２．４６（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．５４－２．６８（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．８０－３．０２（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），４．３１（ｄ，Ｊ＝１７．４Ｈｚ，１Ｈ，ＣＨＨ），４．３７－４．５１（ｍ，３Ｈ，ＣＨＨ，CH_2），５．１１（ｄｄ，Ｊ＝５．０，１３．３Ｈｚ，１Ｈ，ＮＣＨ），６．８９（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ，ＮＨ），７．２３（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，２Ｈ，Ａｒ），７．４０－７．７６（ｍ，７Ｈ，Ａｒ），８．０７（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），９．０２（ｓ，１Ｈ，ＮＨ），１０．９８（ｓ，１Ｈ，ＮＨ），１２．６４（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ，ＮＨ）；^{13}Ｃ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ ２２．３９，３１．１０，４２．７５，４７．０２，５１．４８，１１１．６２，１１８．８８，１２０．１１，１２０．６２，１２１．５５，１２１．８３，１２２．５６，１２２．８５，１２６．８５，１２９．７９，１３０．２３，１３０．３５，１３４．５６，１３９．５６，１４２．２９，１４３．００，１４４．５８，１４９．１２，１５４．９６，１６２．９６，１６７．８６，１７０．９１，１７２．７６；ＬＣＭＳ ＭＨ＝５４３，５４５；$C_{28}H_{23}N_6O_4Cl+3H_2O$に対する分析計算値：Ｃ，５６．３３；Ｈ，４．９０；Ｎ，１４．０８；実測値：Ｃ，５６．７３；Ｈ，４．６７；Ｎ，１４．０９。

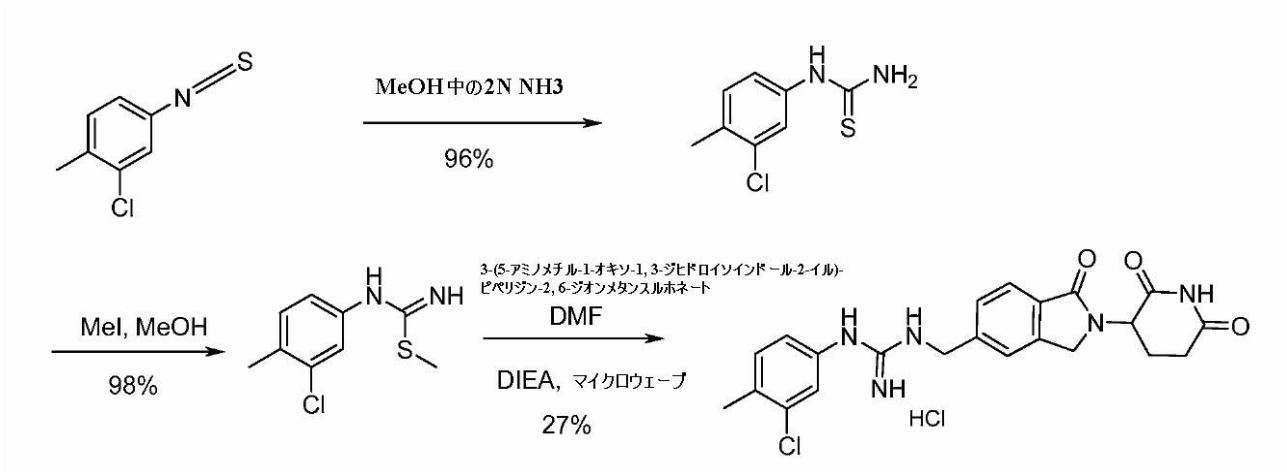
【０２２９】

５．３３ Ｎ－（３－クロロ－４－メチル－フェニル）－Ｎ’－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－グアニジンヒドロクロライド

【化５３】



【化５４】



ＭｅＯＨ中の２Ｎ NH_3

３－（５－アミノメチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロイソインドール－２－イル）－ピペリジン－２，６－ジオンメタンスルホネート

ＤＩＥＡ、マイクロウェーブ

工程１：３－クロロ－４－メチル－フェニル）－チオウレア

無水アセトニトリル（１０ｍＬ）中の２－クロロ－４－イソチオシアナト－１－メチル－ベンゼン（２ｇｍ、１０．８９ｍｍｏｌ）の溶液にＭｅＯＨ（２Ｎ、６ｍＬ）中のNH_3の溶液を加え、この混合液を室温で２時間に渡り攪拌した。水を反応混合液に加えると、沈降物が形成された。反応スラリーをインバキュオで約１／４の容量に濃縮し、濾過に

よって白色固体を収集し、真空オーブン内で乾燥させると２．１ｇｍ（グラム）（収率９６％）の３－クロロ－４－メチル－フェニル）－チオウレアが白色固体として得られたので、これをそれ以上精製せずに使用した。ＬＣＭＳ：ＭＨ＝２０１。

【０２３０】

工程２：１－（３－クロロ－４－メチル－フェニル）－２－メチル－イソチオウレアヒドロクロライド

ＭｅＯＨ（１５ｍＬ）中の３－クロロ－４－メチル－フェニル）－チオウレア（２．１ｇｍ、１０．４６ｍｍｏｌ）のスラリーにメチルヨーダイド（２．５ｍＬ、４０ｍｍｏｌ）を加え、この混合液を室温で４時間に渡り攪拌した。この反応混合液を乾燥させて残留物に濃縮し、少量のジクロロメタンを加え、揮発性物質をインバキュオで取り除いた。このプロセスを２回以上繰り返すと褐色の泡が得られるので、これを真空オーブン内で一晩乾燥させると３．５ｇｍ（収率９８％）の粗生成物（２×）が得られた。１－（３－クロロ－４－メチル－フェニル）－２－メチル－イソチオウレアヒドロクロライド。この材料は高度に吸湿性であることが見いだされたので、将来使用するためにデシケーター内に保管した。ＬＣＭＳ：ＭＨ＝２１５。

【０２３１】

工程３：Ｎ－（３－クロロ－４－メチル－フェニル）－Ｎ’－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－グアニジンヒドロクロライド

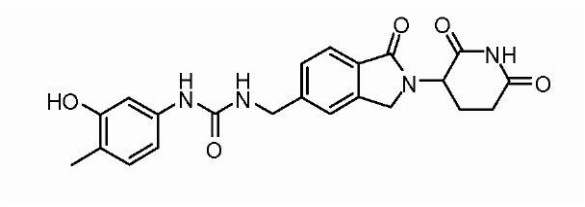
攪拌棒を装備したマイクロウェーブ用バイアル中で、１－（３－クロロ－４－メチル－フェニル）－２－メチル－イソチオウレアヒドロクロライド（５９７ｍｇ、１．７４ｍｍｏｌ）、３－（５－アミノメチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル）－ピペリジン－２，６－ジオンメタンスルホネート（５６０ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ）、及びＤＩＥＡ（１．１ｍＬ、６．０６ｍｍｏｌ）を無水ＤＭＦ（５ｍＬ）と結合した。バイアルをシールし、マイクロウェーブ内で３０分間に渡り１２０℃で照射した。この反応混合液に追加の１００ｍｇの３－（５－アミノメチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル）－ピペリジン－２，６－ジオンメタンスルホネートを加え、この反応液を３０分間に渡り１２０℃で照射した。このプロセスは１－（３－クロロ－４－メチル－フェニル）－２－メチル－イソチオウレアヒドロクロライド出発原料の全部が消費されるまで２回以上繰り返したが、それはこの原料がＬＣＭＳ上の所望の生成物と共溶出することが見いだされたからである。この反応混合液を酢酸で酸性化し、揮発性物質をインバキュオで蒸発させた。残留物は最少量のＤＭＦ中に溶解させ、濾過し、Ｃ－１８分取ＨＰＬＣによって精製した。所望の生成物を含有する結合した分画に、１Ｎ ＨＣｌを加え、溶媒をインバキュオで除去した。得られた白色固体を最少量の水中に溶解させて凍結乾燥させると、１８０ｍｇ（収率２７％）のＮ－（３－クロロ－４－メチル－フェニル）－Ｎ’－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－グアニジンヒドロクロライドが得られた：ＨＰＬＣ：Ｗａｔｅｒｓ Ｓｙｍｍｅｔｒｙ C_{18}、５μｍ、３．９×１５０ｍｍ、１ｍＬ／分、２４０ｎｍ、２０／８０ CH_3CN／０．１％ H_3PO_4、３．７３分間（９７．４％）；ｍｐ：＞４００℃；^1H ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ １．９１－２．０９（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．３３（ｓ，３Ｈ，CH_3），２．４１（ｄｄ，Ｊ＝４．３，１３．２Ｈｚ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．５４－２．６８（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．８０－３．０５（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），４．２１－４．５６（ｍ，２Ｈ，CH_2），４．６６（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ，CH_2），５．１３（ｄｄ，Ｊ＝４．９，１３．２Ｈｚ，１Ｈ，ＣＨ），７．１４（ｄｄ，Ｊ＝１．９，８．１Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．３４（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．４２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．５１（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．６１（ｓ，１Ｈ，Ａｒ），７．７６（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．９８（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ，ＮＨ），８．６２（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ，ＮＨ），１０．１６（ｓ，１Ｈ，ＮＨ），１１．００（ｓ，１Ｈ，ＮＨ）；^{13}C ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ ２１．０４，２４．１

９，３２．９５，４６．３３，４９．８５，５４．０３，１２４．１３，１２５．４８，１２５．７９，１２７．２８，１２９．１７，１３２．５７，１３４．２０，１３５．８２，１３５．９５，１３６．６４，１４３．１７，１４４．６８，１５６．８４，１７０．９４，１７３．００，１７５．８２；ＬＣＭＳ：ＭＨ＝４４０，４４２；$C_{22}H_{23}Cl_2N_5O_3$＋２．３H_2O＋１．９ＨＣｌ＋０．２ＨＣＯＯＨに対する分析計算値：Ｃ，４４．７２；Ｈ，５．０５；Ｎ，１１．７４；Ｃｌ，２３．１９；実測値：Ｃ，４４．５５；Ｈ，４．７１；Ｎ，１１．４８；Ｃｌ，２２．９２。

【０２３２】

５．３４　１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－３－（３－ヒドロキシ－４－メチルフェニル）ウレア

【化５５】



工程１：ＤＭＦ（３０ｍＬ）中の２－メチル－５－ニトロフェノール（３．０ｇ、１９．６ｍｍｏｌ）ＴＢＳ－Ｃｌ（３．０ｇ、１９．６ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（２．２ｇ、２１．６ｍｍｏｌ）の混合液を周囲温度で１６時間に渡り攪拌した。この混合液を真空下で蒸発させた。残留物をエチルアセテート（１００ｍＬ）中に溶解させ、水（３×１００ｍＬ）で洗浄し、真空下で蒸発させた。残留物をヘキサン－エチルアセテート勾配でクロマトグラフィーにかけると、４．７ｇのｔｅｒｔ－ブチルジメチル（２－メチル－５－ニトロフェノキシ）シランが収率９１％で得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ　０．２７（ｓ，６Ｈ），１．０１（ｓ，９Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄｄ，Ｊ＝２．３，８．３Ｈｚ，１Ｈ）。

【０２３３】

工程２：エチルアセテート中の工程１からの生成物（４．７ｇ、１７．６ｍｍｏｌ）及び１０％　Ｐｄ－Ｃ（１．０ｇ、５０重量％）の混合液を５０ｐｓｉ水素下で１６時間に渡り水素化した。この混合液を次にセライトに通して濾過し、濾液を真空下で蒸発させると、３．９ｇの－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－４－メチルアニリンが収率９４％で得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ　０．１７（ｓ，６Ｈ），０．９７（ｓ，９Ｈ），１．９６（ｓ，３Ｈ），４．８１（ｓ，２Ｈ），６．００－６．２１（ｍ，２Ｈ），６．７４（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ）。

【０２３４】

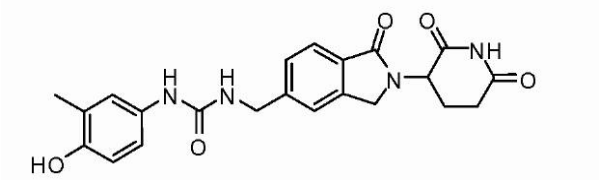
工程３：ＤＭＦ（３０ｍＬ）中の３－（５－（アミノメチル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンメタンスルホネート（０．７４ｇ、２．０ｍｍｏｌ）及びＣＤＩ（０．３２ｇ、２．０ｍｍｏｌ）の混合液を室温で３時間に渡り攪拌し、次に工程２からの生成物（０．４７ｇ、２．０ｍｍｏｌ）を加えた。この混合液を７０℃で１６時間に渡り加熱した。次に、この混合液を室温に冷却し、１Ｎ　ＨＣｌ（３０ｍＬ）でクエンチした。生じた混合液を真空下で蒸発させ、残留物はアセトニトリル－水勾配を用いて分取ＨＰＬＣによって精製すると、０．３８ｇの１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－３－（３－ヒドロキシ－４－メチルフェニル）ウレアが白色固体として収率４６％で得られた；ＨＰＬＣ：Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｙｍｍｅｔｒｙ　C_{18}、５μｍ、３．９×１５０ｍｍ、１ｍＬ／分、２４０ｎｍ、２５／７５　CH_3CN／０．１％　H_3PO_4、４．８０分間（１００．００％）；ｍｐ：２７３～２７５℃；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ　２．０２（ｓ，４Ｈ），２．２７－２．４７（ｍ，１Ｈ），２．６３（ｍ．，１Ｈ），２．８０－３．０４（ｍ，１Ｈ），４．１７－４．５９（ｍ，４Ｈ），５．１１（ｄｄ，Ｊ

＝４．７，１３．０Ｈｚ，１Ｈ），６．４７－６．７２（ｍ，２Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｓ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），９．１３（ｓ，１Ｈ），１０．９８（ｓ，１Ｈ）；^{13}Ｃ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１５．３５，２２．４９，３１．２０，４２．７４，４７．１２，５１．５８，１０４．７６，１０８．４５，１１６．４８，１２１．８６，１２２．９１，１２６．９１，１３０．１９，１３０．２６，１３８．９２，１４２．３６，１４４．９６，１５５．１８，１５５．２９，１６７．９５，１７０．９９，１７２．８５；ＬＣＭＳ　ＭＨ＝４２３；Ｃ$_{22}$Ｈ$_{22}$Ｎ$_4$Ｏ$_5$に対する分析計算値：Ｃ，６２．５５；Ｈ，５．２５；Ｎ，１３．２６；実測値：Ｃ，６２．２７；Ｈ，５．１５；Ｎ，１３．１８。

【０２３５】

５．３５　１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－３－（４－ヒドロキシ－３－メチルフェニル）ウレア

【化５６】



工程１：ＤＭＦ（３０ｍＬ）中の２－メチル－４－ニトロフェノール（３．０ｇ、１９．６ｍｍｏｌ）、ＴＢＳ－Ｃｌ（３．０ｇ、１９．６ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（２．２ｇ、２１．６ｍｍｏｌ）の混合液を周囲温度で１６時間に渡り攪拌した。この混合液を１０％ナトリウムバイカーボネート水溶液（１００ｍＬ）及びエチルアセテート（１００ｍＬ）の間に分配させ、水相をエチルアセテート（１００ｍＬ）を用いて抽出した。結合有機相は１０％ナトリウムバイカーボネート水溶液（３×１００ｍＬ）及び水（１００ｍＬ）で洗浄し、真空下で蒸発させた。残留物をヘキサン－エチルアセテート勾配でクロマトグラフィーにかけると、３．９ｇのｔｅｒｔ－ブチルジメチル（２－メチル－４－ニトロフェノキシ）シランが収率７５％で得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　０．２９（ｓ，６Ｈ），１．００（ｓ，９Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｄｄ，Ｊ＝２．８，８．９Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ）。

【０２３６】

工程２：エチルアセテート中の工程１からの生成物（３．９ｇ、１４．６ｍｍｏｌ）及び１０％　Ｐｄ－Ｃ（０．５ｇ、５０重量％）の混合液を５０ｐｓｉ水素下で１８時間に渡り水素化した。この混合液を次にセライトに通して濾過し、濾液を蒸発させると、３．２ｇの４－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－３－メチルアニリンが収率９３％で得られた；

【０２３７】

工程３：ＤＭＦ（３０ｍＬ）中の３－（５－（アミノメチル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンメタンスルホネート（０．７４ｇ、２．０ｍｍｏｌ）及びＣＤＩ（０．３２ｇ、２．０ｍｍｏｌ）の混合液を室温で３時間に渡り攪拌し、次に工程２からの生成物（０．４７ｇ、２．０ｍｍｏｌ）を加えた。この混合液を７０℃で３０時間に渡り加熱した。次にこの混合液を室温に冷却し、１Ｎ　ＨＣｌ（３０ｍＬ）でクエンチすると、固体沈降物が生じた。この固体はシリカゲルカラム上でのクロマトグラフィーによって、メチレンークロライドーメタノール勾配を使用して精製すると、０．５９ｇの１－（４－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－３－メチルフェニル）－３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）ウレアがオフホワイトの固体として収率５５％で得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　０．１６（ｓ，６Ｈ），０．９７（ｓ，９Ｈ），１．８８－２．０６（ｍ，１Ｈ），２．１０（ｓ，３Ｈ），２．２５－２．４７（ｍ，１Ｈ

），２．５３－２．７０（ｍ，１Ｈ），２．８０－３．０２（ｍ，１Ｈ），４．３１（ｄ，Ｊ＝１７．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３６－４．５２（ｍ，３Ｈ），５．１１（ｄｄ，Ｊ＝４．９，１３．２Ｈｚ，１Ｈ），６．５１－６．７４（ｍ，２Ｈ），７．０８（ｄｄ，Ｊ＝２．５，８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），１０．９８（ｓ，１Ｈ）。

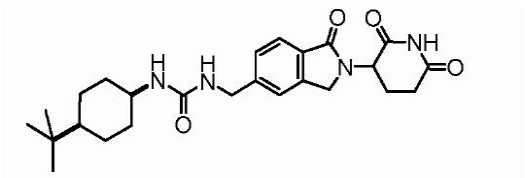
【０２３８】

工程４：メチレンクロライド（２０ｍＬ）中の工程３からの生成物（０．５ｇ、０．９ｍｍｏｌ）の溶液にエーテル（２ｍＬ）中の２Ｎ ＨＣｌを加えた。この混合液を周囲温度で１６時間に渡り撹拌した。沈降した生成物を濾過によって単離し、メチレンクロライド（２０ｍＬ）ですすぎ洗い、真空下で乾燥させると、０．４ｇの１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－３－（４－ヒドロキシ－３－メチルフェニル）ウレアがオフホワイトの固体として定量的収率で得られた；ＨＰＬＣ：Ｗａｔｅｒｓ Ｓｙｍｍｅｔｒｙ C_{18}、５μｍ、３．９×１５０ｍｍ、１ｍＬ／分、２４０ｎｍ、３０／７０ CH_3CN／０．１％ H_3PO_4，１．８８分間（９６．９４％）；ｍｐ：２１０～２１２℃；^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ １．９４－２．１８（ｍ，４Ｈ），２．３０－２．５１（ｍ，１Ｈ），２．５８－２．７２（ｍ，１Ｈ），２．８７－３．０６（ｍ，１Ｈ），４．２５－４．５６（ｍ，４Ｈ），５．１５（ｄｄ，Ｊ＝５．０，１３．３Ｈｚ，１Ｈ），６．６７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｄｄ，Ｊ＝２．５，８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ），１１．０２（ｓ，１Ｈ）；^{13}Ｃ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ １６．１５，２２．５１，３１．２０，４２．７７，４７．１２，５１．５６，１１４．４７，１１７．１１，１２１．３２，１２１．８３，１２２．８８，１２３．６１，１２６．８６，１３０．２２，１３１．７２，１４２．３５，１４５．１７，１５０．１０，１５５．５８，１７０．９９，１７２．８５；ＬＣＭＳ ＭＨ＝４２３；$C_{22}H_{22}N_4O_5$＋０．２５CH_2Cl_2に対する分析計算値：Ｃ，６０．２３；Ｈ，５．１１；Ｎ，１２．６３；実測値：Ｃ，６０．１４；Ｈ，５．４３；Ｎ，１２．５４。

【０２３９】

５．３６ １－（４－ｔｅｒｔ－ブチル－シクロヘキシル）－３－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－ウレア

【化５７】



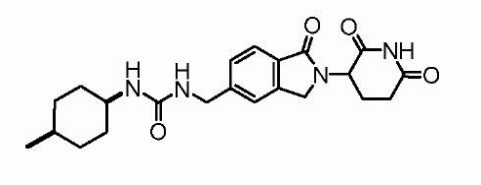
ＤＭＦ（５ｍＬ）中の４－ｔｅｒｔ－ブチル－シクロヘキシルアミン（０．２０ｇ、１．２８ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に４０℃でＣＤＩ（０．２３ｇ、１．４０ｍｍｏｌ）を加えた。この混合液を１５分間に渡り撹拌し、その後に３－（５－アミノメチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル）－ピペリジン－２，６－ジオンメタンスルホン酸塩（０．４７ｇ、１．２８ｍｍｏｌ）を加えた。加熱を１．５時間後に停止し、混合物を室温で一晩撹拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を分取ＨＰＬＣによって精製すると、生成物が白色固体として得られた（０．０７６ｇ、収率１３％）：ＨＰＬＣ，Ｗａｔｅｒｓ Ｓｙｍｍｅｔｒｙ C_{18}、５μｍ、３．９×１５０ｍｍ、１ｍＬ／分、２４０ｎｍ、３５／６５ CH_3CN／０．１％ H_3PO_4、１３．３７分間（４４．７％）、１４．６８分間（５４．３％）；ｍｐ：１８２～１８４℃；^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ ０．８３（ｓ，９Ｈ，CH_3，CH_3，CH_3），０．９０－１．２１（ｍ

，４Ｈ，CH_2，CH_2），１．３０－１．５８（ｍ，２Ｈ，ＣＨＨ，ＣＨＨ），１．６１－１．７８（ｍ，２Ｈ，ＣＨＨ，ＣＨＨ），１．８７（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ，ＣＨＨ），１．９５－２．０６（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．２８－２．４７（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．６３（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ，ＣＨＨ），２．８３－３．００（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），３．７８　＆　３．２７（２ｓ，１Ｈ，ＣＨ），４．２３－４．５０（ｍ，４Ｈ，CH_2，CH_2），５．１１（ｄｄ，Ｊ＝５．０，１３．１Ｈｚ，１Ｈ，ＮＣＨ），５．７９－６．１２（ｍ，１Ｈ，ＮＨ），６．２５－６．４４（ｍ，１Ｈ，ＮＨ），７．３８（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ，ＡｒＨ），７．４５（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ，ＡｒＨ），７．６７（ｄｄ，Ｊ＝４．１，７．６Ｈｚ，１Ｈ，ＡｒＨ），１０．９９（ｓ，１Ｈ，ＮＨ）；（注意：^{1}Ｈ　ＮＭＲは約５５％～４５％の異性体比を示した）；^{13}Ｃ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ　２１．３３，２２．４９，２５．９５，２７．３８，２７．４５，３１．０２，３１．２０，３２．０６，３２．２６，３３．７６，４２．８７，４３．４３，４６．８１，４７．１０，４７．４２，４８．６９，５１．５６，１２１．７６，１２１．８８，１２２．８３，１２２．９０，１２６．８１，１２６．８８，１３０．１１，１３０．１９，１４２．２９，１４２．３５，１４５．３６，１４５．５２，１５７．３５，１６７．９８，１７０．９９，１７２．８５．ＬＣ／ＭＳ　MH^+＝４５５；$C_{25}H_{34}N_4O_4$＋０．７H_2Oに対する分析計算値：Ｃ，６４．２７；Ｈ，７．６４；Ｎ，１１．９９；実測値：Ｃ，６３．９８；Ｈ，７．９８；Ｎ，１１．９２。

【０２４０】

５．３７　１－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－（４－メチル－シクロヘキシル）－ウレア

【化５８】



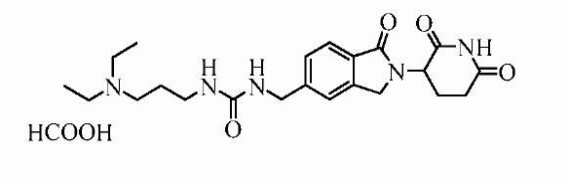
ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の４－メチル－シクロヘキシルアミン（シス／トランス異性体の混合物、０．２１ｇ、１．８６ｍｍｏｌ）の攪拌懸濁液に４０℃でＣＤＩ（０．３３ｇ、２．０４ｍｍｏｌ）を加えた。この混合液を１５分間に渡り攪拌し、その後に３－（５－アミノメチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル）－ピペリジン－２，６－ジオンメタンスルホン酸塩（０．６９ｇ、１．８６ｍｍｏｌ）を加えた。加熱を１．５時間後に停止し、混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を分取ＨＰＬＣによって精製すると、生成物が白色固体として得られた（０．１４ｇ、収率１８％）：ＨＰＬＣ，Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｙｍｍｅｔｒｙ　C_{18}、５μｍ、３．９×１５０ｍｍ、１ｍＬ／分、２４０ｎｍ、２５／７５　CH_3CN／０．１％　H_3PO_4、１１．３３分間（５９．１％）、１２．４１分間（３９．７％）；ｍｐ：２２３～２２５℃；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ　０．８１－０．９３（ｍ，３Ｈ，CH_3），０．９５－１．３５（ｍ，３Ｈ，ＣＨＨ，ＣＨＨ，ＣＨＨ），１．３７－１．５７（ｍ，４Ｈ，ＣＨＨ，ＣＨＨ，ＣＨＨ，ＣＨ），１．５８－１．７０（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），１．７３－１．８８（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），１．９２－２．０７（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．３０－２．４７（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．５４－２．６７（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．８３－３．００（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），３．２０－３．７５（ｍ，１Ｈ，ＣＨ），４．２１－４．５１（ｍ，４Ｈ，CH_2，CH_2），５．１１（ｄｄ，Ｊ＝５．０，１３．１Ｈｚ，１Ｈ，ＮＣＨ），５．７８－６．１１（ｍ，１Ｈ，ＮＨ），６．２４－６．４０（ｍ，１Ｈ，ＮＨ），７．３４－７．４２（ｍ，１Ｈ，ＡｒＨ），７．４２－７．５０（ｍ，１Ｈ，ＡｒＨ），７．６３－７．７２（ｍ，１Ｈ，ＡｒＨ），１０．９８（ｓ，１Ｈ，ＮＨ）；（注意：^{1}Ｈ　ＮＭＲは約６０％～４０％の異性体比を示した）；^{13}Ｃ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ　２１．４７，２２．１７，２２．４９，２９．４２，２９．７７，３０

．４２，３１．２０，３１．５０，３３．２８，３３．７３，４２．８６，４４．５４，４７．０９，４８．３７，５１．５６，１２１．７８，１２２．８７，１２６．８１，１３０．１６，１４２．３３，１４５．４４，１４５．５２，１５７．３３，１６７．９８，１７０．９９，１７２．８５；ＬＣ／ＭＳ　ＭＨ$^{+}$＝４１３；$C_{22}H_{28}N_4O_4$＋０．４H_2Oに対する分析計算値：Ｃ，６３．２３；Ｈ，６．９０；Ｎ，１３．４１；実測値：Ｃ，６２．９３；Ｈ，６．９２；Ｎ，１３．０９。

【０２４１】

５．３８　１－（３－ジエチルアミノ－プロピル）－３－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－ウレア、ギ酸塩

【化５９】

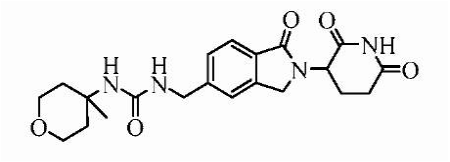


CH_3CN（５ｍＬ）中のパラ－ニトロフェニルクロロホルメート（２０２ｍｇ、１ｍｍｏｌ）の溶液に０℃でCH_3CN（５ｍＬ）中のＮ，Ｎ－ジエチル－プロパン－１，３－ジアミン（１３０ｍｇ、１ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．０８２ｍＬ、１ｍｍｏｌ）の溶液を滴下した。この混合液を０℃で１０時間に渡り撹拌した。３－（５－アミノメチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル）－ピペリジン－２，６－ジオンメタンスルホン酸塩（０．３７ｇ、１ｍｍｏｌ）を加え、その後に追加のＤＩＰＥＡ（０．０８２ｍＬ、１ｍｍｏｌ）を加えた。この混合液を室温に加温させ、一晩ＲＴで撹拌した。この混合液を１Ｎ　ＨＣｌ（１５ｍＬ）に加え、濾過した。生じた固体を分取ＨＰＬＣ上で精製すると、生成物がオフホワイトの固体として得られた（２８０ｍｇ、収率６５％）：ＨＰＬＣ：Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｙｍｍｅｔｒｙ　C_{18}、５μｍ、３．９×１５０ｍｍ、１ｍＬ／分、２４０ｎｍ、５分間で５％勾配１００％、CH_3CN／０．１％　H_3PO_4、４．４６分間（９７％）；ｍｐ：９０～９２℃；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ　１．０１（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，６Ｈ，CH_3，CH_3），１．５８（ｑｕｉｎ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ，CH_2），１．９４－２．０６（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．３９（ｑｄ，Ｊ＝４．５，１３．２Ｈｚ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．５５－２．７３（ｍ，７Ｈ，CH_2，CH_2，CH_2，ＣＨＨ），２．８３－２．９９（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），３．０５（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，２Ｈ，CH_2），４．１５－４．５６（ｍ，４Ｈ，CH_2，CH_2），５．１０（ｄｄ，Ｊ＝５．１，１３．４Ｈｚ，１Ｈ，ＮＣＨ），６．１７（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ，ＮＨ），６．６０（ｓ，１Ｈ，ＮＨ），７．３９（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．４５（ｓ，１Ｈ，Ａｒ），７．６７（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），８．２５（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ，ＨＣＯＯＨ），１０．９８（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ，ＮＨ）；^{13}Ｃ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ　１０．２５，２２．４９，２６．１４，３１．２０，３７．３９，４２．９３，４６．１１，４７．０９，５１．５６，１２１．７３，１２２．８１，１２６．７６，１３０．１３，１４２．２７，１４５．５４，１５８．１８，１６７．９９，１７１．０１，１７２．８６；ＬＣＭＳ　ＭＨ$^{+}$＝４３０；$C_{23}H_{33}N_5O_6$＋２H_2Oに対する分析計算値：Ｃ，５４．００；Ｈ，７．２９；Ｎ，１３．６９；実測値；Ｃ，５４．０４；Ｈ，６．９２；Ｎ，１３．６３。

【０２４２】

５．３９　１－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－（４－メチル－テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－ウレア

【化６０】

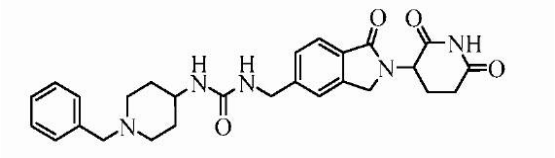


CH_3CN（５ｍＬ）中のパラ－ニトロフェニルクロロホルメート（２０２ｍｇ、１ｍｍｏｌ）の溶液に０℃でCH_3CN（５ｍＬ）中の４－メチル－テトラヒドロ－ピラン－４－イルアミン（１５０ｍｇ、１ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．０８２ｍＬ、１ｍｍｏｌ）の溶液を滴下した。この混合液を０℃で１０時間に渡り攪拌した。３－（５－アミノメチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル）－ピペリジン－２，６－ジオンメタンスルホン酸塩（０．３７ｇ、１ｍｍｏｌ）を加え、その後に追加のＤＩＰＥＡ（０．０８２ｍＬ、１ｍｍｏｌ）を加えた。この混合液を室温に加温させ、一晩ＲＴで攪拌した。この混合液を１Ｎ ＨＣｌ（１５ｍＬ）に加え、濾過した。生じた固体を分取ＨＰＬＣによって精製すると固体が得られた。この固体をＤＭＦ（１ｍＬ）及び水（１ｍＬ）から再結晶化させると、生成物が白色固体として得られた（５５ｍｇ、収率１２％）：ＨＰＬＣ：Ｗａｔｅｒｓ Ｓｙｍｍｅｔｒｙ C_{18}、５μｍ、３．９×１５０ｍｍ、１ｍＬ／分、２４０ｎｍ、５分間で５％勾配１００％、CH_3CN／０．１％ H_3PO_4、５．０２分間（９８％）；ｍｐ：１５８～１６０℃；^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ １．２９（ｓ，３Ｈ，CH_3），１．４０－１．５８（ｍ，２Ｈ，ＣＨＨ），１．８４－１．９６（ｍ，２Ｈ，ＣＨＨ，ＣＨＨ），１．９９（ｓ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．３０－２．４５（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．５５－２．６５（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．８４－２．９９（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），３．４４－３．６８（ｍ，４Ｈ，CH_2，CH_2），４．２２－４．５８（ｍ，４Ｈ，CH_2，CH_2），４．９５－５．２９（ｍ，１Ｈ，ＮＣＨ），５．８５（ｓ，１Ｈ，ＮＨ），６．０８－６．５２（ｍ，１Ｈ，ＮＨ），７．３３－７．４２（ｍ，１Ｈ，Ａｒ），７．４５（ｓ，１Ｈ，Ａｒ），７．６８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），１０．９８（ｓ，１Ｈ，ＮＨ）；^{13}Ｃ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－J_6）δ ２２．４８，２７．００，３１．２０，３６．９３，４２．５８，４７．１０，４８．８５，５１．５６，６２．９２，１２０．９９，１２１．６７，１２２．８８，１２６．６９，１４２．３５，１４５．４８，１５７．２２，１６７．９８，１７１．０１，１７２．８６；ＬＣＭＳ MH^+＝４１５；$C_{21}H_{26}N_4O_5$＋＋０．５H_2Oに対する分析計算値：Ｃ，５９．５６；Ｈ，６．４３；Ｎ，１３．２３；実測値；Ｃ，５９．３４；Ｈ，６．３５；Ｎ，１３．２１。

【０２４３】

５．４０　１－（１－ベンジル－ピペリジン－４－イル）－３－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－ウレア

【化６１】



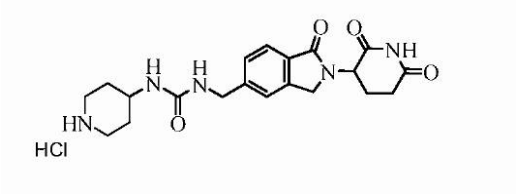
CH_3CN（５ｍＬ）中のパラ－ニトロフェニルクロロホルメート（２０２ｍｇ、１ｍｍｏｌ）の溶液に０℃でCH_3CN（５ｍＬ）中の４－アミノ－ベンジル－ピペリジン（１９０ｍｇ、１ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．０８２ｍＬ、１ｍｍｏｌ）の溶液を滴下した。この混合液を０℃で１０時間に渡り攪拌した。３－（５－アミノメチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル）－ピペリジン－２，６－ジオンメタンスルホン酸塩（０．３７ｇ、１ｍｍｏｌ）を加え、その後に追加のＤＩＰＥＡ（０．０８２ｍＬ、１ｍｍｏｌ）を加えた。この混合液を室温に加温させ、一晩ＲＴで攪拌した。

この混合液に１Ｎ ＨＣｌ（１５ｍＬ）を加え、濾過した。生じた固体を分取ＨＰＬＣによって精製すると膠状固体が得られた。この固体をＤＭＦ（１ｍＬ）中に溶解させ、沈降が発生し始めるまで飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液を滴下した。この固体を室温でさらに３０分間放置し、固体を濾過すると、生成物が白色固体として得られた（５５ｍｇ、収率１２％）：ＨＰＬＣ：Ｗａｔｅｒｓ Ｓｙｍｍｅｔｒｙ Ｃ$_{18}$、５μｍ、３．９×１５０ｍｍ、１ｍＬ／分、２４０ｎｍ、５分間で５％勾配１００％、ＣＨ$_3$ＣＮ／０．１％ Ｈ$_3$ＰＯ$_4$、４．６４分間（９９％）；ｍｐ：２０８～２１０℃；^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １．２１－１．５２（ｍ，２Ｈ，ＣＨＨ），１．６３－１．８２（ｍ，２Ｈ，ＣＨＨ），１．８９－２．１４（ｍ，３Ｈ，ＣＨＨ，ＣＨＨ，ＣＨＨ），２．３９（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．５５－２．６５（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．６４－２．７５（ｍ，２Ｈ，ＣＨＨ，ＣＨＨ），２．８３－３．０２（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），３．３７－３．４１（ｍ，１Ｈ，ＣＨ），３．４３（ｓ，２Ｈ，ＣＨ$_2$），４．２１－４．５０（ｍ，３Ｈ，ＣＨ$_2$，ＣＨ$_2$），５．１０（ｄｄ，Ｊ＝５．０，１３．３Ｈｚ，１Ｈ，ＮＣＨ），５．９４（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ，ＮＨ），６．３４（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ，ＮＨ），７．１３－７．４８（ｍ，６Ｈ，Ａｒ），７．６６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），１０．９７（ｓ，１Ｈ，ＮＨ）；^{13}Ｃ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ２２．４９，３１．２０，３２．４６，４２．８６，４６．４３，４７．０９，５１．５５，５１．９０，６２．１９，１２１．７８，１２２．８４，１２６．７９，１２８．１０，１２８．６９，１３０．１３，１３８．６４，１４２．２９，１４５．４４，１５７．３２，１６７．９６，１７０．９９，１７２．８５；ＬＣＭＳ ＭＨ$^+$＝４９０；Ｃ$_{21}$Ｈ$_{26}$Ｎ$_4$Ｏ$_5$＋０．５Ｈ$_2$Ｏに対する分析計算値：Ｃ，５９．５６；Ｈ，６．４３；Ｎ，１３．２３；実測値；Ｃ，５９．３４；Ｈ，６．３５；Ｎ，１３．２１。

【０２４４】

５．４１ １－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－ピペリジン－４－イル－ウレアヒドロクロライド塩

【化６２】



工程１：ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の３－（５－アミノメチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル）－ピペリジン－２，６－ジオンメタンスルホン酸塩（１．２５ｇ、３．３９ｍｍｏｌ）及びＣＤＩ（０．６１ｇ、３．７３ｍｍｏｌ）の混合液を室温で一晩攪拌した。４－アミノ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．６８ｇ、３．３９ｍｍｏｌ）を次に加え、この混合液を一晩攪拌した。この混合液を分取ＨＰＬＣによって精製すると４－｛３－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－ウレイド｝－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルがオフホワイトの固体として得られた（０．４６ｇ、収率２７％）。この生成物を次の工程においてそれ以上精製せずに使用した。ＨＰＬＣ：Ｗａｔｅｒｓ Ｓｙｍｍｅｔｒｙ Ｃ$_{18}$、５μｍ、３．９×１５０ｍｍ、１ｍＬ／分、２４０ｎｍ、３０／７０ ＣＨ$_3$ＣＮ／０．１％ Ｈ$_3$ＰＯ$_4$、４．３５分間（９９．４％）。

【０２４５】

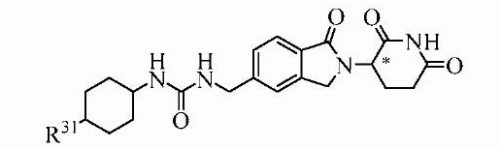
工程２：ジエチルエーテル（３０ｍＬ、９．０１ｍｍｏｌ）中の２Ｍヒドロクロライド中の４－｛３－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－ウレイド｝－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．４５ｇ、０．９０ｍｍｏｌ）を一晩攪拌し

た。白色懸濁液を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄した。生じた白色固体をアセトニトリル（８０ｍＬ）中において５０℃で一晩撹拌した。この懸濁液を濾過し、アセトニトリルで洗浄し、真空乾燥させると、生成物が白色固体として得られた（０．３４ｇ、収率８６％）：ＨＰＬＣ：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｔｅｒｒａ C_{18}、５μｍ、３．９×１５０ｍｍ、１ｍＬ／分、２４０ｎｍ、５／９５ CH_3CN／０．１％ $HCOONH_4$、５分間で勾配９５／５へ、５分間維持する、３．１０分間（９５．１％）；ｍｐ：３４０～３４２℃；^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ １．４６－１．６５（ｍ，２Ｈ，ＣＨＨ，ＣＨＨ），１．８５－２．０５（ｍ，３Ｈ，ＣＨＨ，ＣＨＨ ＣＨＨ），２．３０－２．４７（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．５５－２．６７（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．８３－３．０３（ｍ，３Ｈ，ＣＨＨ，ＣＨＨ，ＣＨＨ），３．１５－３．２７（ｍ，２Ｈ，ＣＨＨ ＣＨＨ），３．５９－３．７７（ｍ，１Ｈ，ＣＨ），４．２３－４．５１（ｍ，４Ｈ，CH_2，CH_2），５．１１（ｄｄ，Ｊ＝４．９，１３．２Ｈｚ，ｍ，ＮＣＨ），６．４０－６．５７（ｍ，２Ｈ，ＮＨ ＮＨ），７．３９（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ，ＡｒＨ），７．４５（ｓ，１Ｈ，ＡｒＨ），７．６７（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ，ＡｒＨ），８．７５（ｂｒ．ｓ．，２Ｈ，ClH_2N），１０．９８（ｓ，１Ｈ，ＮＨ）；^{13}Ｃ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ ２２．４９，２８．９２，３１．２０，４１．９６，４２．８２，４３．９５，４７．０９，５１．５５，１２１．７６，１２２．８４，１２６．７６，１３０．１４，１４２．２９，１４５．３５，１５７．３２，１６７．９８，１７１．０１，１７２．８７；ＬＣ／ＭＳ MH^+＝４００；$C_{20}H_{26}N_5O_4Cl+1.7H_2O$に対する分析計算値：Ｃ，５１．４９；Ｈ，６．３５；Ｎ，１５．０１；Ｃｌ，７．６０；実測値：Ｃ，５１．１８；Ｈ，６．１５；Ｎ，１４．９０；Ｃｌ，７．５１。

【０２４６】

５．４２ イソインドリン化合物

【化６３】



上記に示したイソインドリン化合物は、セクション５．１５に記載した方法を使用する。

【０２４７】

５．４３ ４－｛３－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－ウレイド｝－シクロヘキサンカルボン酸アミド

【化６４】



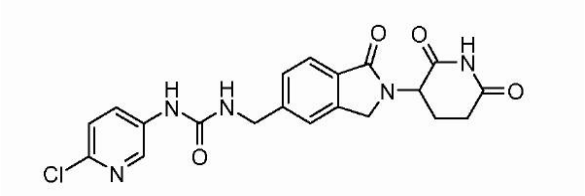
CH_3CN（５ｍＬ）中のパラ－ニトロ－フェニルクロロホルメート（２００ｍｇ、１ｍｍｏｌ）の溶液に４－アミノ－シクロヘキサンカルボン酸アミド（２１０ｍｇ、１ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．３ｍＬ、２ｍｍｏｌ）のCH_3CN溶液（５ｍＬ）を室温で滴下した。この混合液を室温で１０分間に渡り撹拌した。３－（５－アミノメチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル）－ピペリジン－２，６－ジオンメタンスルホン酸塩（０．３７ｇ、１ｍｍｏｌ）を加え、その後に追加のＤＩＰＥＡ（０．１５ｍＬ、１ｍｍｏｌ）を加えた。この混合液を周囲温度で一晩撹拌した。この混合液を次に濾過した。濾液を分取ＨＰＬＣによって精製すると４－｛３－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドー

ル－５－イルメチル］－ウレイド｝－シクロヘキサンカルボン酸アミドが白色固体として得られた（１３０ｍｇ、収率３０％）。ＨＰＬＣ：Ｗａｔｅｒｓ Ｓｙｍｍｅｔｒｙ Ｃ$_{18}$、５μｍ、３．９×１５０ｍｍ、１ｍＬ／分、２４０ｎｍ、５分間で５％勾配９５％、ＣＨ$_3$ＣＮ／０．１％ Ｈ$_3$ＰＯ$_4$，：ｔ$_R$＝４．７８分間（９２％）；ｍｐ：１９５～１９７℃；^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １．３２－１．７３（ｍ，８Ｈ，ＣＨＨ＋ＣＨＨ＋ＣＨＨ＋ＣＨＨ），１．９７（ｂｒ．Ｓ．，１Ｈ，ＣＨＨ），２．０９－２．２１（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．４０（ｄ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．６２（ｂｒ．Ｓ．，１Ｈ，ＣＨＨ），２．８０－３．０３（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），３．７０（ｂｒ．Ｓ．，１Ｈ，ＣＨＨ），４．１８－４．５８（ｍ，４Ｈ，ＣＨ$_2$＋ＣＨ$_2$），５．１１（ｄｄ，１Ｈ，ＣＨＮ），６．１５（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ，ＮＨ），６．３８（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ，ＮＨ），６．６７（ｂｒ．Ｓ．，１Ｈ，ＮＨ），７．１９（ｂｒ．Ｓ．，１Ｈ，ＮＨ），７．３８（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．４５（ｓ，１Ｈ，Ａｒ），７．６７（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），１０．９８（ｂｒ．Ｓ．，１Ｈ，ＮＨ）；^{13}Ｃ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ０．０３，２２．４２，２４．０６，２４．１９，２９．７３，４１．７３，４２．７９，４４．１６，４７．０３，５１．４９，１２１．６８，１２２．８０，１２６．７１，１３０．０９，１４２．２６，１４５．３７，１５７．２８，１６３．３７，１６７．８９，１７０．９２，１７２．７８，１７６．８３；ＬＣ－ＭＳ：４４２；Ｃ$_{22}$Ｈ$_{27}$Ｎ$_5$Ｏ$_5$＋０．５ＨＣＯＯＨ＋１Ｈ$_2$Ｏ＋０．２ＣＨ$_3$ＣＮに対する分析計算値：Ｃ，５６．０５；Ｈ，６．２１；Ｎ，１４．８４；実測値：Ｃ，５５．７０；Ｈ，６．４６；Ｎ，１４．７８。

【０２４８】

５．４４　１－（６－クロロ－ピリジン－３－イル）－３－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－ウレア

【化６５】



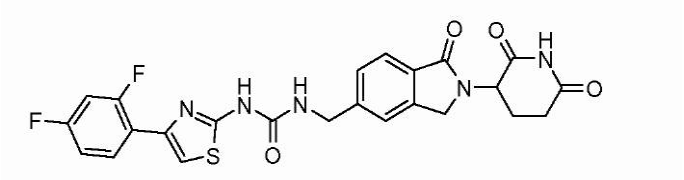
ＤＭＦ（３ｍＬ）中の３－（５－アミノメチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル）－ピペリジン－２，６－ジオンメタンスルホン酸塩（０．３７ｇ、１ｍｍｏｌ）の懸濁液にカルボニルジイミダゾール（１６２ｍｇ、１ｍｍｏｌ）を加えた。この混合液を室温で一晩攪拌した。５－アミノ－２－クロロ－ピリジン（１２８．５ｍｇ、１ｍｍｏｌ）をこの混合液に加え、混合液を８０℃で６時間に渡り加熱した。この混合液を減圧下で濃縮してＤＭＦを除去し、メチレンクロライド及びメタノールを使用して溶出したシリカゲルカラム上で精製すると、１１－（６－クロロ－ピリジン－３－イル）－３－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－ウレアがオフホワイトの固体として得られた（２０ｍｇ、収率５％）：ＨＰＬＣ：Ｗａｔｅｒｓ Ｓｙｍｍｅｔｒｙ Ｃ$_{18}$、５μｍ、３．９×１５０ｍｍ、１ｍＬ／分、２４０ｎｍ、５分間で５％勾配９５％、ＣＨ$_3$ＣＮ／０．１％ Ｈ$_3$ＰＯ$_4$、ｔ$_R$＝５．４３分間（９７％）；ｍｐ：２２４～２２６℃；^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １．８９－２．０９（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．２９－２．４４（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．５４－２．６６（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．８３－３．０４（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），４．２０－４．５７（ｍ，４Ｈ，ＣＨ$_2$，ＣＨ$_2$），５．１１（ｄｄ，Ｊ＝５．０，１３．３Ｈｚ，１Ｈ，ＮＣＨ），６．９９（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ，ＮＨ），７．３７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．４５（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．５２（ｓ，１Ｈ，Ａｒ），７．７０（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．９５（ｄｄ，Ｊ＝２．８，８．７Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ

），８．４２（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），９．０３（ｓ，１Ｈ，ＮＨ），１０．９８（ｓ，１Ｈ，ＮＨ）；^{13}Ｃ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）５　２２．４９，３１．１８，４２．８６，４７．１２，５１．５８，１２１．９１，１２２．９４，１２３．８９，１２６．９２，１２８．３７，１３０．４２，１３６．７５，１３９．０４，１４２．３９，１４４．５０，１５４．９７，１６７．９３，１７１．０１，１７２．８６，２１５．６１；ＬＣ－ＭＳ：４２８；Ｃ$_{20}$Ｈ$_{18}$Ｎ$_5$Ｏ$_4$Ｃｌ＋０．１Ｈ$_2$Ｏに対する分析計算値：Ｃ，５５．９１；Ｈ，４．２７；Ｎ，１６．３０；Ｃｌ，８．２５；実測値：Ｃ，５６．３１；Ｈ，４．５１；Ｎ，１５．９２；Ｃｌ，８．４７。

【０２４９】

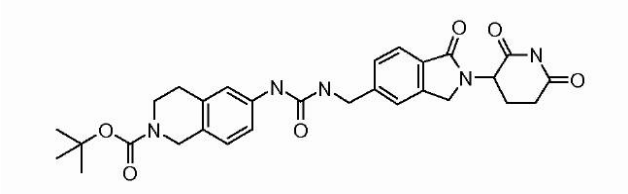
５．４５　１－［４－（２，４－ジフルオロ－フェニル）－チアゾール－２－イル］－３－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－ウレア

【化６６】



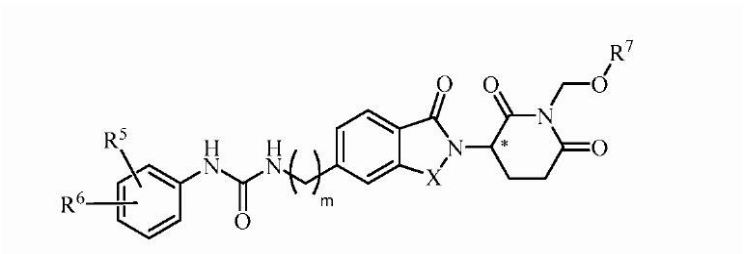
ＤＭＦ（５ｍＬ）中の３－（５－アミノメチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル）－ピペリジン－２，６－ジオンメタンスルホン酸塩（０．４０ｇ、１．１ｍｍｏｌ）及びＣＤＩ（０．１８ｇ、１．１ｍｍｏｌ）の混合液を室温で１８時間に渡り攪拌した。この混合液に４－（２，４－ジフルオロ－フェニル）－チアゾール－２－イルアミン（０．２３ｇ、１．１ｍｍｏｌ）を室温で加え、混合液を１００℃で２日間に渡り攪拌した。この混合液に水（２５ｍＬ）及びエチルアセテート（２０ｍＬ）を加えた。この混合液を室温で２時間に渡り攪拌した。この懸濁液を濾過し、固体を水（２０ｍＬ）、エチルアセテート（２０ｍＬ）、及び水（２０ｍＬ）で洗浄すると、固体が得られた。この固体を分取ＨＰＬＣによって精製すると，１－［４－（２，４－ジフルオロ－フェニル）－チアゾール－２－イル］－３－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－ウレアが白色固体として得られた（７０ｍｇ、収率１３％）：ＨＰＬＣ：Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｙｍｍｅｔｒｙ　Ｃ$_{18}$、５μｍ、３．９×１５０ｍｍ、１ｍＬ／分、２４０ｎｍ、４０／６０　ＣＨ$_3$ＣＮ／０．１％　Ｈ$_3$ＰＯ$_4$、６．４３分間（９７．７％）；ｍｐ：２６４～２６６℃；ＩＨ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　１．９３－２．０５（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．３０－２．４５（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．５５－２．６８（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．８２－３．００（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），４．３２（ｄ，Ｊ＝１７．４Ｈｚ，１Ｈ，ＣＨＨ），４．４１－４．５４（ｍ，３Ｈ，ＣＨ２，ＣＨＨ），５．１１（ｄｄ，Ｊ＝５．１，１３．２Ｈｚ，１Ｈ，ＮＣＨ），７．０９－７．２４（ｍ，２Ｈ，Ａｒ，ＮＨ），７．２８－７．４１（ｍ，２Ｈ，Ａｒ），７．４６（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．５３（ｓ，１Ｈ，Ａｒ），７．７１（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．９３－８．１０（ｍ，１Ｈ，Ａｒ），１０．８５（ｓ，１Ｈ，ＮＨ），１０．９８（ｓ，１Ｈ，ＮＨ）；^{13}Ｃ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）　２２．４８，３１．１８，４２．９４，４７．１２，５１．５７，１０４．５４（ｔ，ＪＣ－Ｆ＝２６．４Ｈｚ），１１０．６７（ｄ，ＪＣ－Ｆ＝１４．３Ｈｚ），１１１．８１（ｄｄ，ＪＣ－Ｆ＝３．３，２０．９Ｈｚ），１１８．９１（ｄｄ，ＪＣ－Ｆ＝２．８，１１．６Ｈｚ），１２１．９５，１２３．０３，１２６．９５，１３０．２９（ｄｄ，ＪＣ－Ｆ＝４．４，９．９Ｈｚ），１３０．４９，１４１．４４，１４２．４５，１４３．９５，１５４．０２，１５９．４８（ｄｄ，ＪＣ－Ｆ＝２５２．２，１２．１Ｈｚ），１５９．３６，１６１．２４（ｄｄ，ＪＣ－Ｆ＝２４６．９，１３．２Ｈｚ），１６７．８８，１７０．９８，１７２．８５；ＬＣＭＳ　ＭＨ＝５１２；Ｃ$_{24}$Ｈ$_{19}$Ｎ$_5$Ｏ$_4$Ｆ$_2$Ｓに対する分析計算値：Ｃ，５６．３６；Ｈ，３．７４；Ｎ，１３．６９；実測値：Ｃ，５６．１６；Ｈ，３．８０；Ｎ，

１４．０７。
【０２５０】
５．４６　６－｛３－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－ウレイド｝－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル
【化６７】



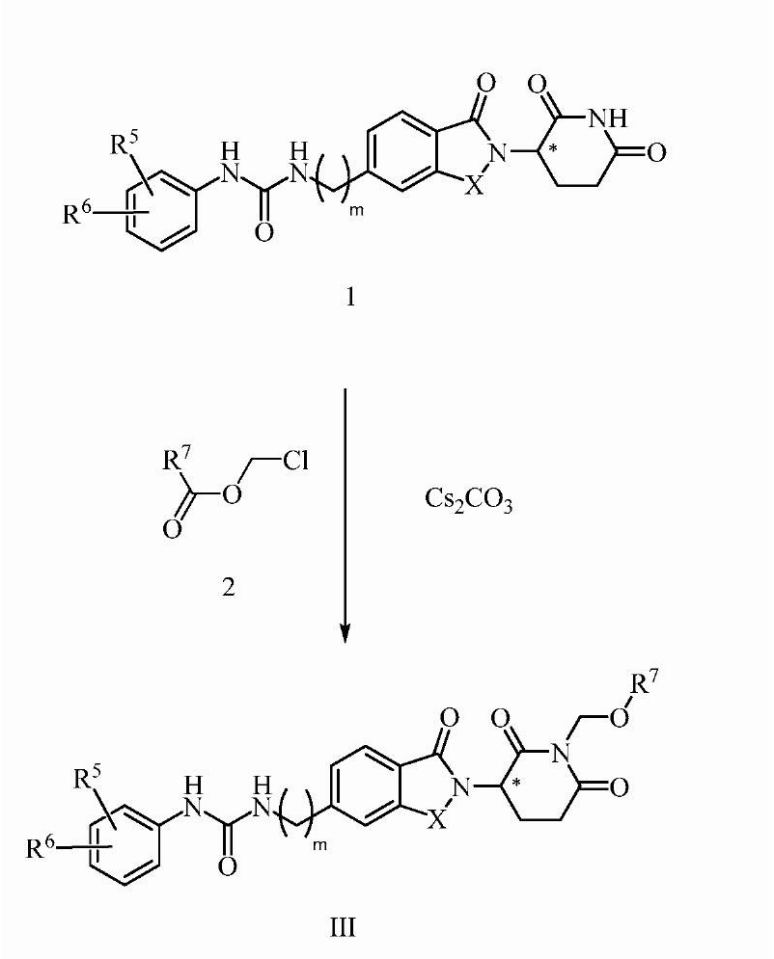
３－（５－アミノメチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル）－ピペリジン－２，６－ジオンメタンスルホネート（１．１１ｇ、３．０ｍｍｏｌ）及び１，１’－カルボニルジイミダゾール（５３５ｍｇ、３．３ｍｍｏｌ）を無水ＤＭＦ（２０ｍＬ）中に懸濁させ、この混合液を室温で２４時間に渡り攪拌した。攪拌しながら、一部分の反応混合液（６．７ｍＬ、約１ｍｍｏｌ）は、ｔｅｒｔ－ブチル６－アミノ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシレート（２７３ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）を含有するバイアルへ移した。生じた混合液を室温で一晩攪拌し、反応の進行をＬＣＭＳによって監視した。４８時間後に、追加のｔｅｒｔ－ブチル６－アミノ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシレート（５０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）をこの反応混合液に移し、さらに２４時間に渡り攪拌を継続した。この反応混合液を酸性酸及び水で酸性化した。揮発性物質をインバキュオで除去し、残留物をＤＭＦ中に溶解させ、Ｃ－１８分取ＨＰＬＣによって精製すると、６－｛３－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－ウレイド｝－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルが白色固体として得られた（２９０ｍｇ、収率５３％）：ＨＰＬＣ：Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｙｍｍｅｔｒｙ　C_{18}、５μｍ、３．９×１５０ｍｍ、１ｍＬ／分、２４０ｎｍ、４０／６０　CH_3CN／０．１％　H_3PO_4、５．０２分間（９６．５％）；ｍｐ：２３０～２３２℃；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ　１．４２（ｓ，９Ｈ，（CH_3）$_3$），１．９０－２．１１（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．２３－２．４７（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．６０（ｄ，Ｊ＝１７．９Ｈｚ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．７０（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ，CH_2），２．８１－３．０６（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），３．５１（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ，CH_2），４．１８－４．５８（ｍ，６Ｈ，CH_2，CH_2，CH_2），５．１１（ｄｄ，Ｊ＝４．９，１３．２Ｈｚ，１Ｈ，ＣＨ），６．７２（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ，ＮＨ），７．００（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．２７（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ，Ａｒ），７．４４（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．５１（ｓ，１Ｈ，Ａｒ），７．６９（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），８．５６（ｓ，１Ｈ，ＮＨ），１０．９８（ｓ，１Ｈ，ＮＨ）；^{13}Ｃ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ　２２．４６，２８．０７，２８．４４，３１．１６，４１．５１，４２．７５，４５．０４，４７．０８，５１．５５，７８．８１，１１６．０１，１１７．４９，１２１．８７，１２２．９０，１２６．２０，１２６．３６，１２６．８８，１３０．２５，１３４．７０，１３８．５６，１４２．３５，１４４．８６，１５３．９７，１５５．２１，１６７．９３，１７０．９６，１７２．８３；ＬＣＭＳ：ＭＨ＝５４８；$C_{29}H_{33}N_5O_6$＋１．１H_2O：に対する分析計算値：Ｃ，６１．３９；Ｈ，６．２５；Ｎ，１２．３４。実測値：Ｃ，６１．３８；Ｈ，６．１１；Ｎ，１２．２９。
【０２５１】
５．４７　式ＩＩＩのイソインドリン化合物

【化６８】



式ＩＩＩのイソインドリン化合物はスキーム１に示したように作製する。

【化６９】



スキーム１

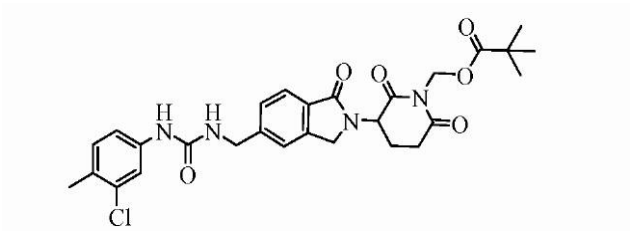
【０２５２】

無水ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の５－アミノメチルイソインドリノングルタリミド１（１．１３４ｍｍｏｌ）の溶液にCS_2CO_3（４０６ｍｇ、１．２４８ｍｍｏｌ）を加える。５分間に渡り攪拌した後、適切なクロロメトキシカルボニル試薬２（１．２４８ｍｍｏｌ）を加え、生じた混合液を５０℃で一晩攪拌する。この反応混合液は、０．５Ｎ ＨＣｌを用いて中和し、次に乾燥するまでインバキュオで濃縮させる。残留物は分取ＨＰＬＣによって精製し、次に必要であれば標準条件下で保護基を除去すると、式ＩＩＩの化合物が産生する。

【０２５３】

５．４８　２，２－ジメチル－プロピオン酸３－｛５－［３－（３－クロロ－４－メチル－フェニル）－ウレイドメチル］－１－オキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル｝－２，６－ジオキソ－ピペリジン－１－イルメチルエステル

【化７０】

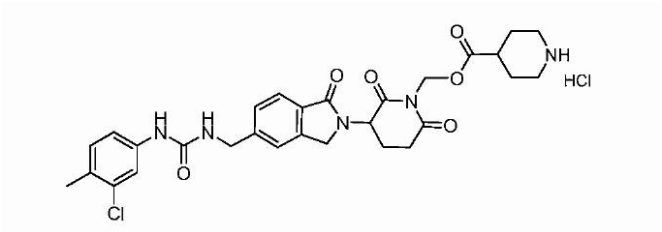


無水ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の１－（３－クロロ－４－メチル－フェニル）－３－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－ウレア（５００ｍｇ、１．１３４ｍｍｏｌ）の溶液にCs_2CO_3（４０６ｍｇ、１．２４８ｍｍｏｌ）を加えた。５分間に渡り攪拌した後、クロロメチルピバレート（１８８ｍｇ、１．２４８ｍｍｏｌ）を加え、生じた混合液を５０℃で一晩攪拌した。この反応混合液は、０．５Ｎ ＨＣｌを用いて中和し、次に乾燥するまでインバキュオで濃縮させた。残留物をアセトニトリル中で溶解させ、水を緩徐に加えると沈降物の生成が生じた。この固体を濾過によって収集し、Ｃ－１８分取ＨＰＬＣカラム（５０／５０ CH_3CN／水）上での精製のためにＤＭＦ中に溶解させた。所望の生成物を含有する画分を結合し、CH_3CNの大部分を除去するためにインバキュオで濃縮し、次に凍結乾燥させると生成物が白色固体として得られた（８１ｍｇ、収率１３％）：ＨＰＬＣ：Ｗａｔｅｒｓ Ｓｙｍｍｅｔｒｙ C_{18}、５μｍ、３．９×１５０ｍｍ、１ｍＬ／分、２４０ｎｍ、５５／４５ CH_3CN／０．１％ H_3PO_4、４．５８分間（９７．２％）；ｍｐ：１５５～１５７℃；^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ ０．９５－１．２３（ｍ，９Ｈ，^{t}Ｂｕ），１．９６－２．１５（ｍ，１Ｈ，ＣＨ），２．２３（ｓ，３Ｈ，CH_3），２．３１－２．４７（ｍ，１Ｈ，ＣＨ），２．８３（ｄ，Ｊ＝１６．６Ｈｚ，１Ｈ，ＣＨ），３．００－３．２２（ｍ，１Ｈ，ＣＨ），４．１７－４．６０（ｍ，４Ｈ，CH_2，CH_2），５．３０（ｄｄ，Ｊ＝５．０，１３．３Ｈｚ，１Ｈ，ＣＨ），５．４７－５．８３（ｍ，２Ｈ，CH_2），６．７９（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ，CH_2NH），７．０２－７．２８（ｍ，２Ｈ，Ａｒ），７．３６－７．６０（ｍ，２Ｈ，Ａｒ），７．６０－７．８６（ｍ，２Ｈ，Ａｒ），８．７４（ｓ，１Ｈ，ＮＨ）；^{13}Ｃ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ １８．７３，２１．５６，２６．６２，３１．２１，３８．２１，４２．７９，４７．０４，５２．０１，６３．３９，１１６．４５，１１７．６６，１２１．９５，１２３．０１，１２６．９８，１２７．４２，１３０．１１，１３１．００，１３２．９９，１３９．５８，１４２．３６，１４４．８７，１５５．０７，１６７．９６，１７０．１３，１７１．２３，１７６．５１；ＬＣＭＳ：MH^+＝５５５，５５７；$C_{28}H_{31}ClN_4O_6$＋０．２H_2Oに対する分析計算値：Ｃ，６０．２０；Ｈ，５．６７；Ｎ，１０．０３；Ｃｌ，６．３５；実測値：Ｃ，６０．２０；Ｈ，５．７４；Ｎ，９．９４；Ｃｌ，６．３９。

【０２５４】

５．４９ （３－（５－（（３－（３－クロロ－４－メチルフェニル）ウレイド）メチル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）－２，６－ジオキソピペリジン－１－イル）メチルピペリジン－４－カルボキシレートヒドロクロライド

【化７１】



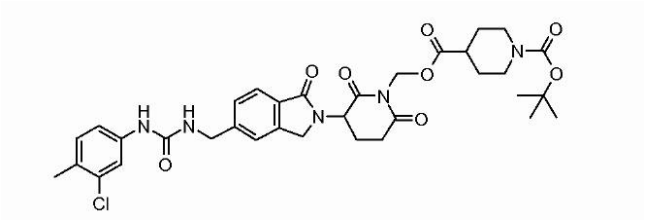
１－ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（５－（（３－（３－クロロ－４－メチルフェニル）ウレイド）メチル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）－２，６－ジオキソピペリ

ジン－１－イル）メチルピペリジン－１，４－ジカルボキシレート（３００ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ、先行実施例において記載した通りに入手した）にＥｔ$_2$Ｏ（１５ｍＬ）中の２Ｎ ＨＣｌを加えた。このスラリーを室温で２時間に渡り強力に攪拌した。固体を濾過し、大量のＥｔ$_2$Ｏで洗浄し、真空オーブン内で一晩乾燥させると、（３－（５－（（３－（３－クロロ－４－メチルフェニル）ウレイド）メチル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）－２，６－ジオキソピペリジン－１－イル）メチルピペリジン－４－カルボキシレートヒドロクロライドが白色固体として得られた（２８５ｍｇ、収率１０５％）：ＨＰＬＣ：Ｗａｔｅｒｓ Ｓｙｍｍｅｔｒｙ Ｃ$_{18}$、５μｍ、３．９×１５０ｍｍ、１ｍＬ／分、２４０ｎｍ、３０／７０ ＣＨ$_3$ＣＮ／０．１％ Ｈ$_3$ＰＯ$_4$、３．２６分間（９８．２％）；ｍｐ：２３４～２３６℃；^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １．６２－１．８１（ｍ，２Ｈ，ＣＨＨ，ＣＨＨ），１．８７－２．０１（ｍ，２Ｈ，ＣＨＨ，ＣＨＨ），２．０２－２．１６（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．１６－２．２９（ｍ，３Ｈ，ＣＨ$_3$），２．３２－２．４７（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．５９－２．７６（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．７７－２．９９（ｍ，３Ｈ，ＣＨＨ，ＣＨＨ，ＣＨＨ），３．００－３．２８（ｍ，３Ｈ，ＣＨＨ，ＣＨＨ，ＣＨＨ），４．１５－４．６６（ｍ，４Ｈ，ＣＨ$_2$，ＣＨ$_2$），５．２６（ｄｄ，Ｊ＝４．９，１３．２Ｈｚ，１Ｈ，ＣＨ），５．５５－５．８０（ｍ，２Ｈ，ＣＨ$_2$Ｏ），７．０２（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ，ＮＨ），７．０９－７．２９（ｍ，２Ｈ，Ａｒ），７．４５（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．５３（ｓ，１Ｈ，Ａｒ），７．６２－７．８２（ｍ，２Ｈ，Ａｒ），８．４１－８．９６（ｍ，２Ｈ，ＮＨ，ＮＨ），９．０９（ｓ，１Ｈ，ＮＨ）；^{13}Ｃ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １８．７３，２１．４６，２４．３１，３１．２４，３７．３０，４２．００，４２．７３，４７．２０，５２．０９，６３．４０，１１６．３１，１１７．５０，１２１．９１，１２２．９９，１２６．９７，１２７．２７，１３０．０９，１３０．９９，１３２．９６，１３９．６９，１４２．３８，１４４．９４，１５５．２１，１６７．９６，１７０．１９，１７１．２９，１７２．２０；ＬＣＭＳ：ＭＨ＝５８２，５８４；Ｃ$_{29}$Ｈ$_{33}$Ｃｌ$_2$Ｎ$_5$Ｏ$_6$＋１．６Ｈ$_2$Ｏ＋０．６ＨＣｌ＋０．２Ｅｔ$_2$Ｏ＋０．４^{t}ＢｕＣｌに対する分析計算値：Ｃ，５３．３５；Ｈ，６．０５；Ｎ，９．９１；Ｃｌ，１３．０４．実測値：Ｃ，５３．１３；Ｈ，６．０６；Ｎ，９．７０；Ｃｌ，１３．２５。

【０２５５】

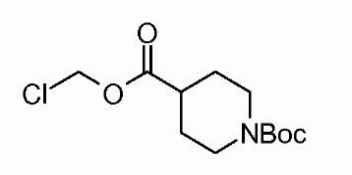
５．５０ １－ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（５－（（３－（３－クロロ－４－メチルフェニルウレイド）メチル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）－２，６－ジオキソピペリジン－１－イル）メチルピペリジン－１，４－ジカルボキシレート

【化７２】



工程１：１－ｔｅｒｔ－ブチル４－クロロメチルピペリジン－１，４－ジカルボキシレート

【化７３】



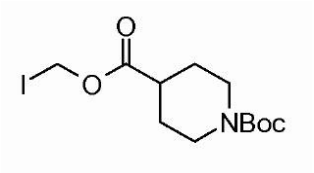
ジクロロメタン（４０ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－カルボン酸（３ｇ、１３．１ｍｍｏｌ）及び水（５０ｍＬ）の混合液にＮａＨＣＯ$_3$（４．４ｇ、５２．３ｍｍｏｌ）及びテトラブチルアンモニウムハイドロジェンスルフェ

ート（４４４ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）を加えた。この混合液を０℃の氷浴中で約１０分間に渡り攪拌した後、１０ｍＬのジクロロメタン中のクロロメチルクロロスルフェート（２．５９ｇ、１５．７ｍｍｏｌ）を滴下した。この反応混合液を室温に加温させ、一晩強力に攪拌した。この混合液は、ジクロロメタン及び水（各２００ｍＬ）を含む分液漏斗へ移した。有機相を追加の水及び食塩液で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、インバキュオで濃縮させると１－ｔｅｒｔ－ブチル４－クロロメチルピペリジン－１，４－ジカルボキシレートが透明油として得られた（３．５ｇ、収率９６％）。この材料をそれ以上精製せずに使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ　１．２６－１．４８（ｍ，１１Ｈ，ＣＨＨ，ＣＨＨ，ｔｅｒｔＢｕ），１．８３（ｄｄ，Ｊ＝３．０，１３．２Ｈｚ，２Ｈ，ＣＨＨ，ＣＨＨ），２．５８－２．７５（ｍ，１Ｈ，ＣＨ），２．７４－２．９９（ｍ，２Ｈ，ＣＨＨ，ＣＨＨ），３．６１－４．０２（ｍ，２Ｈ，ＣＨＨ，ＣＨＨ），５．８７（ｓ，２Ｈ，CH_2O）；^{13}Ｃ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ　２７．１６，２７．９８，３９．５８，４２．３５，６９．４１，７８．６７，１５３．７５，１７２．２５；ＬＣＭＳ：ＭＨ＝２７８．

【０２５６】

工程２：１－ｔｅｒｔ－ブチル４－ヨードメチルピペリジン－１，４－ジカルボキシレート

【化７４】

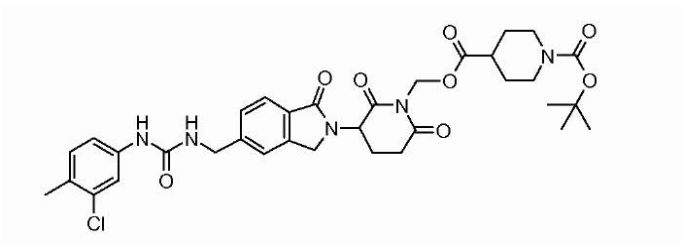


無水アセトニトリル（８ｍＬ）中のＮａＩ（１．６ｇ、１１．０９ｍｍｏｌ）の溶液に２ｍＬのアセトニトリル中の１－ｔｅｒｔ－ブチル４－クロロメチルピペリジン－１，４－ジカルボキシレート（２．８ｇ、１０．０８ｍｍｏｌ）を滴下した。この混合液は濃い橙色に変色し、暗所の室温で２４時間に渡り攪拌した。この反応混合液を濾過してＮａＣｌを除去し、濾液をインバキュオで濃縮させた。残っている残留物をＤＣＭと５％　$NaHSO_3$水溶液との間に分配させた。有機相を追加の水及び食塩液で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、インバキュオで濃縮させると１－ｔｅｒｔ－ブチル４－ヨードメチルピペリジン－１，４－ジカルボキシレートが浅黄色の油として得られた（３．５ｇ、９４％）。ＤＭＳＯ－d_6においてＮＭＲによって特性解析する試みは迅速な分解を生じさせた。この物質は、将来の使用前の分解を最小限に抑えるために－２０℃の暗所で保管した。ＬＣＭＳ：ＭＨ＝３７０。

【０２５７】

工程３：１－ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（５－（（３－（３－クロロ－４－メチルフェニル）ウレイド）メチル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）－２，６－ジオキソピペリジン－１－イル）メチルピペリジン－１，４－ジカルボキシレート

【化７５】



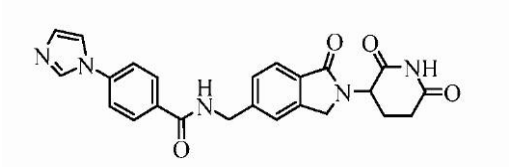
１－（３－クロロ－４－メチル－フェニル）－３－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－ウレア（４００ｍｇ、０．９０７ｍｍｏｌ）及びＮａＨ（４３．５ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ）を無水ＤＭＦ（１５ｍＬ）中で約１０分間に渡り攪拌した。この混合液に１

－ｔｅｒｔ－ブチル４－ヨードメチルピペリジン－１，４－ジカルボキシレート（４０２ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）を加え、この反応液を室温の暗所で２時間に渡り攪拌した。反応を酢酸（５ｍＬ）でクエンチし、インバキュオで濃縮した。残留物を水及びＥｔＯＡｃ（各１００ｍＬ）中に分配させた。分離した有機相を追加の水及び食塩液で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、インバキュオで濃縮させると１．４ｇｍの黄色がかった固体が得られたので、これをＣ－１８分取ＨＰＬＣカラム上での精製のためにＤＭＦ中に溶解させた。所望の生成物を含有する画分を結合し、インバキュオで濃縮させるととCH_3CNの大部分が除去され、次に凍結乾燥させると１－ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（５－（（３－（３－クロロ－４－メチルフェニル）ウレイド）メチル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）－２，６－ジオキソピペリジン－１－イル）メチルピペリジン－１，４－ジカルボキシレートが白色固体として得られた（３８０ｍｇ、分取ＨＰＬＣの前に結合された２回の分離ランからの理論的収率の４９％）。ＨＰＬＣ：Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｙｍｍｅｔｒｙ　C_{18}、５μｍ、３．９×１５０ｍｍ、１ｍＬ／分、２４０ｎｍ、５５／４５ CH_3CN／０．１％ H_3PO_4、５．８２分間（９９．４％）；ｍｐ：１５７～１５９℃；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ　１．２３－１．５１（ｍ，１１Ｈ，（CH_3）$_3$，ＣＨＨ，ＣＨＨ），１．６８－１．８４（ｍ，２Ｈ，ＣＨＨ，ＣＨＨ），１．９７－２．１３（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．１５－２．３１（ｍ，４Ｈ，CH_3，ＣＨ），２．３２－２．４６（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．６８－２．９４（ｍ，３Ｈ，ＣＨＨ，ＣＨＨ，ＣＨＨ），２．９８－３．２１（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），３．６９－３．８９（ｍ，２Ｈ，ＣＨＨ，ＣＨＨ），４．２０－４．５７（ｍ，４Ｈ，CH_2，CH_2），５．２７（ｄｄ，Ｊ＝５．０，１３．３Ｈｚ，１Ｈ，ＣＨ），５．５３－５．７３（ｍ，２Ｈ，CH_2O），６．８１（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ，ＮＨ），７．０６－７．２４（ｍ，２Ｈ，Ａｒ），７．４５（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．５３（ｓ，１Ｈ，ＮＨ），７．６７（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．７１（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），８．７６（ｓ，１Ｈ，ＮＨ）；^{13}Ｃ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ　１８．６６，２１．３９，２７．３８，２７．９７，３１．１６，４２．７２，４７．０８，５１．９８，６３．１５，７８．６０，１１６．３７，１１７．６０，１２１．８８，１２２．９３，１２６．９１，１２７．３４，１３０．０６，１３０．９４，１３２．９１，１３９．５２，１４２．３２，１４４．８２，１５３．７４，１５５．０１，１６７．９０，１７０．１１，１７１．１８，１７２．９７（ピペリジン環から発生する２つの^{13}Ｃシグナルは、ＤＭＳＯ－d_6とのオーバーラップに起因して観察されない）；ＬＣＭＳ：ＭＨ＝６８２，６８４；$C_{34}H_{40}ClN_5O_8$＋１．０H_2Oに対する分析計算値：Ｃ，５８．３２；Ｈ，６．０５；Ｎ，１０．００；Ｃｌ，５．０６。実測値：Ｃ，５８．４１；Ｈ，５．９３；Ｎ，９．９６；Ｃｌ，５．２２。

【０２５８】

５．５１　Ｎ－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－４－イミダゾール－１－イル－ベンズアミド

【化７６】



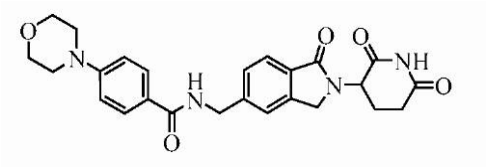
ＤＭＦ（１４ｍＬ）中の４－イミダゾール－１－イル安息香酸（０．２１ｇ、１．１ｍｍｏｌ）及びＣＤＩ（０．１９ｇ、１．２ｍｍｏｌ）の混合液を４０℃で２時間に渡り攪拌した。この懸濁液に３－（５－アミノメチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル）－ピペリジン－２，６－ジオンメタンスルホン酸塩（０．４０ｇ、１．１ｍｍｏｌ）を加え、この混合液を４０℃で２０時間に渡り攪拌した。水（２０ｍＬ）を反応混合液に加え、この混合液を室温で３０分間に渡り攪拌した。この懸濁液を濾過

し、固体を水（２０ｍＬ）、エチルアセテート（２０ｍＬ）、及び水（２０ｍＬ）で洗浄すると、生成物が白色固体として得られた（３４０ｍｇ、収率７１％）：ＨＰＬＣ：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｔｅｒｒａ C_{18}、５μｍ、３．９×１５０ｍｍ、１ｍＬ／分、２４０ｎｍ、５分間で５％勾配９５％、CH_3CN／０．１％ NH_4OOCH、３．９２分間（９９．０％）；ｍｐ：２６８～２７０℃；^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ １．９０－２．０８（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．２４－２．４７（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．５４－２．６７（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．８２－３．０２（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），４．３１（ｄ，Ｊ＝１７．４Ｈｚ，１Ｈ，ＣＨＨ），４．４５（ｄ，Ｊ＝１７．４Ｈｚ，１Ｈ，ＣＨＨ），４．６２（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ，CH_2），５．１１（ｄｄ，Ｊ＝５．１，１３．２Ｈｚ，１Ｈ，ＮＣＨ），７．１４（ｓ，１Ｈ，Ａｒ），７．４９（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．５６（ｓ，１Ｈ，Ａｒ），７．７１（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．７７－７．９１（ｍ，３Ｈ，Ａｒ），８．０５（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ，Ａｒ），８．３９（ｓ，１Ｈ，Ａｒ），９．２４（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ，ＮＨ），１０．９８（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ，ＮＨ）；^{13}Ｃ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ ２２．４９，３１．２０，４２．７９，４７．１３，５１．５８，１１７．７８，１１９．５９，１２２．１０，１２２．９７，１２７．０８，１２９．０２，１３０．２０，１３０．３９，１３２．０７，１３５．６０，１３８．９９，１４２．４０，１４３．８３，１６５．２５，１６７．９２，１７０．９９，１７２．８６；ＬＣＭＳ：MH^+＝４４４；$C_{24}H_{21}N_5O_4$＋１．５H_2Oに対する分析計算値：Ｃ，６１．２７；Ｈ，５．１４；Ｎ，１４．８９；実測値：Ｃ，６１．０３；Ｈ，４．９３；Ｎ，１４．７５。

【０２５９】

５．５２ Ｎ－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－４－モルホリン－４－イル－ベンズアミド

【化７７】



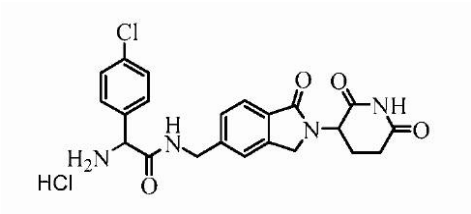
ＤＭＦ（４ｍＬ）中の４－モルホリン－４－イル安息香酸（０．２２ｇ、１．１ｍｍｏｌ）及びＣＤＩ（０．１９ｇ、１．２ｍｍｏｌ）の混合液を４０℃で２時間に渡り攪拌した。この懸濁液に３－（５－アミノメチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル）－ピペリジン－２，６－ジオンメタンスルホン酸塩（０．４０ｇ、１．１ｍｍｏｌ）を加え、この混合液を２時間に渡り４０℃へ加熱した。水（２０ｍＬ）を反応混合液に加え、この混合液を室温で３０分間に渡り攪拌した。この懸濁液を濾過し、固体を水（２０ｍＬ）、エチルアセテート（２０ｍＬ）、及び水（２０ｍＬ）で洗浄すると、生成物が白色固体として得られた（３７０ｍｇ、収率７４％）：ＨＰＬＣ：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｔｅｒｒａ C_{18}、５μｍ、３．９×１５０ｍｍ、１ｍＬ／分、２４０ｎｍ、５分間で５％勾配９５％、CH_3CN／０．１％ NH_4OOCH、１．１０分間（９６．５％）；ｍｐ：２７５～２７７℃；^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ ２．００（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．３８（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．５４－２．６６（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．８１－３．０１（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），３．１５－３．２８（ｍ，４Ｈ，CH_2，CH_2），３．６５－３．８０（ｍ，４Ｈ，CH_2，CH_2），４．３０（ｄ，Ｊ＝１７．４Ｈｚ，１Ｈ，ＣＨＨ），４．４４（ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ，１Ｈ，ＣＨＨ），４．５６（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ，CH_2），５．１０（ｄｄ，Ｊ＝５．１，１３．２Ｈｚ，１Ｈ，ＮＣＨ），６．９８（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，２Ｈ，Ａｒ），７．４５（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．５１（ｓ，１Ｈ，Ａｒ），７．６８（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．８１（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ，Ａｒ）

，８．８８（ｓ，１Ｈ，ＮＨ），１０．９８（ｓ，１Ｈ，ＮＨ）；^{13}Ｃ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ２２．４６，３１．１５，４２．５４，４７．０７，４７．３３，５１．５３，６５．８６，１１３．４０，１２１．９６，１２２．８６，１２３．７２，１２６．９９，１２８．５０，１３０．２４，１４２．３１，１４４．３８，１５２．９５，１６５．８７，１６７．９１，１７０．９６，１７２．８３；ＬＣＭＳ：ＭＨ$^+$＝４６３；Ｃ$_{25}$Ｈ$_{26}$Ｎ$_4$Ｏ$_5$＋０．６Ｈ$_2$Ｏに対する分析計算値：Ｃ，６３．４４；Ｈ，５．７９；Ｎ，１１．８４；実測値：Ｃ，６３．１９；Ｈ，５．４２；Ｎ，１２．０９。

【０２６０】

５．５３　２－アミノ－２－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）アセトアミドヒドロクロライド

【化７８】



工程１：ＤＭＦ（２０ｍＬ）中のＮ－Ｂｏｃ－（４’－クロロフェニル）グリシン（１．１６ｇ、４．１０ｍｍｏｌ）の攪拌溶液にＣＤＩ（０．６９ｇ、４．３０ｍｍｏｌ）を加えた。この反応混合液を４０℃で２時間に渡り加熱した。３－（５－アミノメチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル）－ピペリジン－２，６－ジオンヒドロクロライド（１．５０ｇ、４．１０ｍｍｏｌ）を次に加えた。４０℃で３時間後、水（７０ｍＬ）を加えた。沈降した固体を濾過によって単離し、水（３×２０ｍＬ）で洗浄し、インバキュオで乾燥させるとｔｅｒｔ－ブチル１－（４－クロロフェニル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチルアミノ）－２－オキソエチルカルバメートが白色固体として得られた（１．７７ｇ、収率８０％）。この粗生成物を次の工程においてそれ以上精製せずに使用した。

【０２６１】

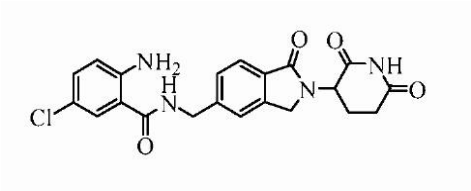
工程２：ＥｔＯＡｃ（３５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル１－（４－クロロフェニル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチルアミノ）－２－オキソエチルカルバメート（０．８４ｇ、１．５０ｍｍｏｌ）を希ＨＣｌ（エーテル中で２Ｎ、３０ｍＬ）の溶液に加えた。３日後、固体を濾過によって単離し、エーテル（３×１０ｍＬ）で洗浄し、インバキュオで乾燥させた。この固体を次に水（１００ｍＬ）に溶解させ、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。水相を濃縮し、エーテルを用いて残留物を１時間に渡り粉砕した。生成物を濾過によって単離し、インバキュオで乾燥させると生成物が白色固体として得られた（０．６５ｇ、収率８８％）：ＨＰＬＣ：Ｗａｔｅｒｓ Ｓｙｍｍｅｔｒｙ Ｃ$_{18}$、５μｍ、３．９×１５０ｍｍ、１ｍＬ／分、２４０ｎｍ、勾配：ＣＨ$_3$ＣＮ／０．１％ Ｈ$_3$ＰＯ$_4$：１０分間で１０／９０から９０／１０へ、９０／１０（５分間）：４．９１分間（９８．００％）；ｍｐ：２５５～２５７℃；^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １．９３－２．０９（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．３９（ｑｄ，Ｊ＝４．４，１３．１Ｈｚ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．５４－２．６９（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．８２－３．０３（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），４．２４（ｄ，Ｊ＝１７．４Ｈｚ，１Ｈ，ＣＨＨ），４．３０－４．５４（ｍ，３Ｈ，ＣＨ$_2$，ＣＨＨ），５．０２－５．１９（ｍ，２Ｈ，ＣＨ，ＣＨ），７．２２－７．４１（ｍ，２Ｈ，Ａｒ），７．４７－７．７１（ｍ，５Ｈ，Ａｒ），９．３５（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ，ＮＨ），１０．９９（ｓ，１Ｈ，ＮＨ）；^{13}Ｃ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ２２．４８，３１．２０，４２．２６，４７．０３，５１．５９，５４．８０，１２１．８９，１２１．９６，１２２．８５，１２６．９７，１２８．８０，１２９．８１，１

３０．４９，１３３．０２，１３３．９９，１４２．２７，１４２．７０，１６７．２２，１６７．８２，１７０．９８，１７２．８５；ＬＣＭＳ：MH^+＝４４１／４４３；$C_{22}H_{22}N_4O_4Cl_2$＋０．６H_2Oに対する分析計算値：Ｃ，５４．１３；Ｈ，４．７９；Ｎ，１１．４８；実測値：Ｃ，５３．８９；Ｈ，４．８２；Ｎ，１１．６０。

【０２６２】

５．５４　２－アミノ－５－クロロ－Ｎ－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－ベンズアミド

【化７９】

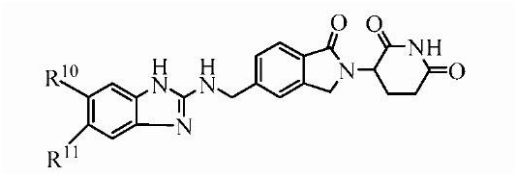


ＤＩＰＥＡ（１．４６ｍＬ、８．１２ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（１０ｍＬ）中の３－（５－アミノメチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル）－ピペリジン－２，６－ジオンメタンスルホネート（１．０ｇ、２．７１ｍｍｏｌ）及び５－クロロ－イサト酸無水物３（０．５３５ｇ、２．７１ｍｍｏｌ）の攪拌混合液に窒素雰囲気下で加えた。この反応混合液を１４時間に渡り還流させると、その時点にＬＣＭＳは反応が完了したことを示した。水をスラリーに加え、固体を濾過によって収集し、追加の水で洗浄し、インバキュオで乾燥させると、生成物が白色固体として得られた（８６０ｍｇ、収率７４％）：ＨＰＬＣ：Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｙｍｍｅｔｒｙ　C_{18}、５μｍ、３．９×１５０ｍｍ、１ｍＬ／分、２４０ｎｍ、３０／７０ CH_3CN／０．１％ H_3PO_4、６．３０分間（９８．７％）；ｍｐ：２４２～２４４℃；^1H ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ　１．７９－２．１６（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．２９－２．４６（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．６０（ｄ，Ｊ＝１６．６Ｈｚ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．７４－３．０８（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），４．０８－４．６９（ｍ，４Ｈ，CH_2，CH_2），５．１１（ｄｄ，Ｊ＝４．９，１３．２Ｈｚ，１Ｈ，ＣＨ），６．６０（ｓ，２Ｈ，NH_2），６．７３（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．１８（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．４６（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．５３（ｓ，１Ｈ，Ａｒ），７．５９－７．７６（ｍ，２Ｈ，Ａｒ），９．０１（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ，ＮＨ），１０．９８（ｓ，１Ｈ，ＮＨ）；^{13}C ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ　２２．５１，３１．２０，４２．４４，４７．１２，５１．５６，１１４．８１，１１７．７１，１１８．１２，１２２．０７，１２２．９１，１２７．０７，１２７．３３，１３０．３５，１３１．６０，１４２．３８，１４３．９２，１４８．７８，１６７．６７，１６７．９２，１７０．９８，１７２．８５；ＬＣＭＳ：MH^+＝４２７，４２９；$C_{21}H_{19}ClN_4O_4$＋０．２H_2Oに対する分析計算値：Ｃ，５８．７３；Ｈ，４．３２；Ｎ，１３．０５；実測値：Ｃ，５８．６８；Ｈ，４．２６；Ｎ，１２．８０。

【０２６３】

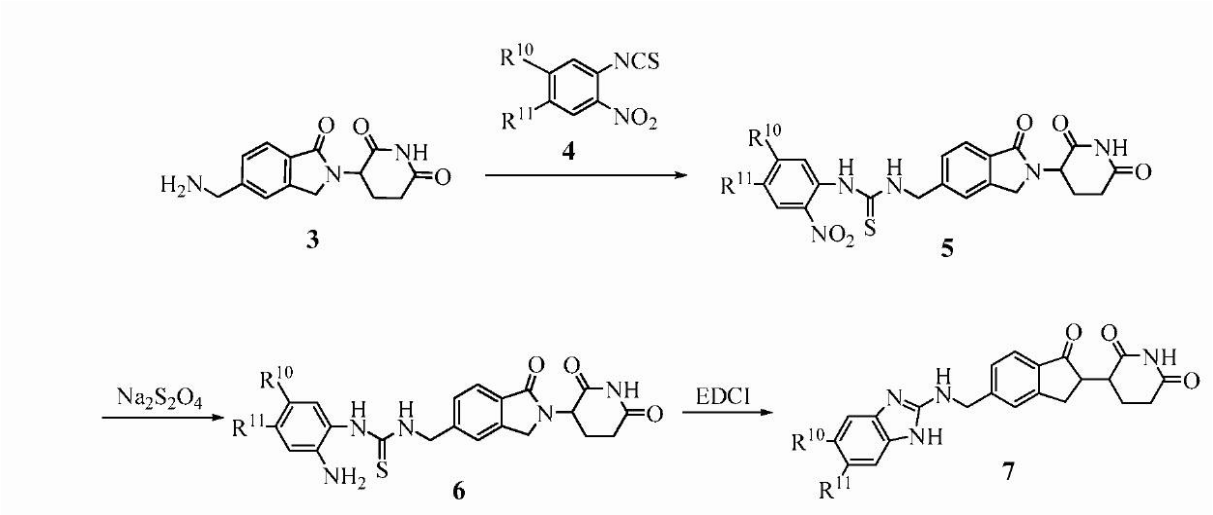
５．５５　イソインドリン化合物

【化８０】



上記に示したイソインドリン化合物はスキーム２に示したように作製する。

【化８１】



スキーム２

【０２６４】

工程１：ＤＩＰＥＡ（２．０ｍｍｏｌ、２当量）をアセトニトリル（１０ｍＬ）中の３－（５－アミノメチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル）－ピペリジン－２，６－ジオンメタンスルホネート３（０．２６ｇ、１．０ｍｍｏｌ）及び適切なニトロフェニルイソチオシアネート４（１．１ｍｍｏｌ）の攪拌混合液に窒素雰囲気下で加える。この混合液を室温で１２時間に渡り攪拌する。１Ｎ ＨＣｌ溶液（１０ｍＬ）を加え、形成された固体を濾過し、追加の水で洗浄し、乾燥させると、置換１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－３－（２－ニトロフェニル）チオウレア５が得られる。

【０２６５】

工程２：ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中のこの中間体５（１．０ｍｍｏｌ）の攪拌混合液に水（１０ｍＬ）中のナトリウムジチオナイト溶液（１．７４ｇ、１０ｍｍｏｌ）を加える。この混合液を６０℃で１時間に渡り加熱する。反応混合液を乾燥するまで濃縮させると化合物６が得られるので、これをそれ以上精製せずに次の工程において使用する。

【０２６６】

工程３：化合物６をＤＭＦ中に懸濁させ、ＥＤＣＩ（０．１９ｇ、１．０ｍｍｏｌ）を加える。この混合液を一晩攪拌し、反応混合液を酢酸（２ｍＬ）の添加によってクエンチする。粗生成物を分取ＨＰＬＣによって精製すると、化合物７が得られる。

【０２６７】

５．５６　イソインドリン化合物

セクション５．３４～５．３５に提供した方法によって、１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－３－（２－ヒドロキシ－４，５－ジメチルフェニル）ウレアは、４，５－ジメチル－２－ニトロフェノールから出発して調製する。

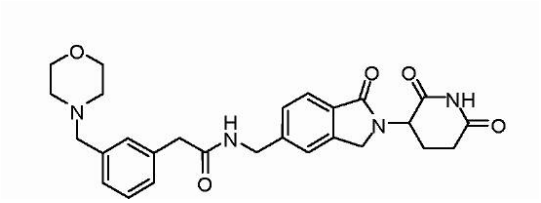
【０２６８】

一般方法Ａ：ＤＭＦ（３０ｍＬ）中の適切なカルボン酸出発原料（２．０ｍｍｏｌ）及びＣＤＩ（０．３２ｇ、２．０ｍｍｏｌ）の混合液を４０℃で２時間に渡り攪拌し、次に３－（５－（アミノメチル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンメタンスルホネート（０．７４ｇ、２．０ｍｍｏｌ）を加え、２４時間に渡り攪拌を進行させる。この混合液を真空下で蒸発させ、残留物を分取ＨＰＬＣによって精製する。

【０２６９】

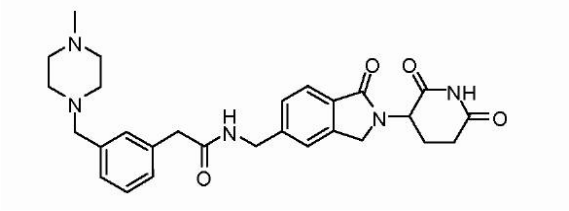
一般方法Ａを用いて、以下の化合物を調製する：

【化８２】



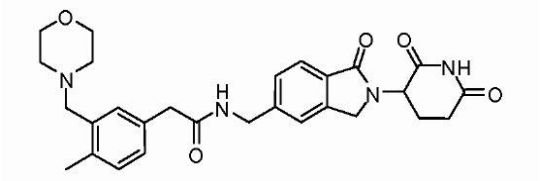
Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２－（３－（モルホリノメチル）フェニル）アセトアミド；

【化８３】



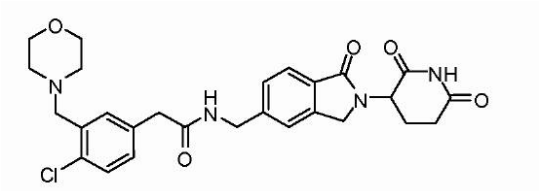
Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２－（３－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）フェニル）アセトアミド；

【化８４】



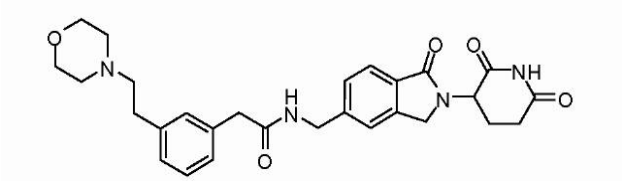
Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２－（４－メチル－３－（モルホリノメチル）フェニル）アセトアミド；

【化８５】



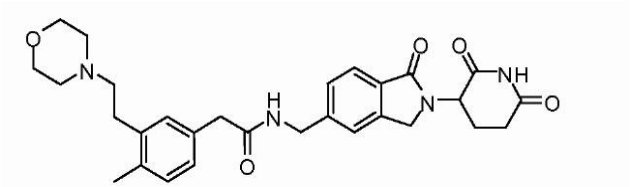
２－（４－クロロ－３－（モルホリノメチル）フェニル）－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）アセトアミド；

【化８６】



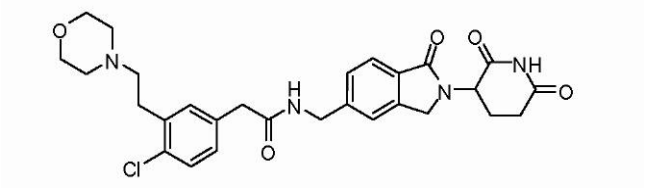
Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２－（３－（２－モルホリノエチル）フェニル）アセトアミド；

【化８７】



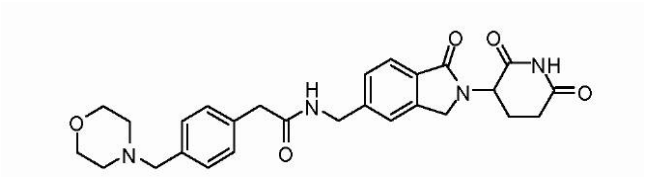
Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２－（４－メチル－３－（２－モルホリノエチル）フェニル）アセトアミド；

【化８８】



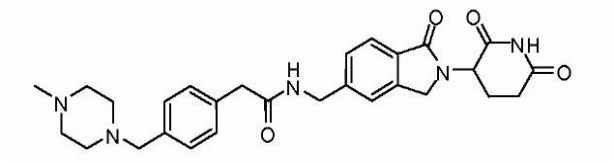
２－（４－クロロ－３－（２－モルホリノエチル）フェニル）－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）アセトアミド；

【化８９】



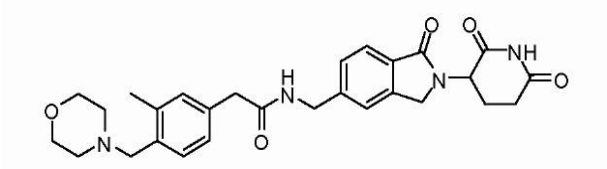
Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２－（４－（モルホリノメチル）フェニル）アセトアミド；

【化９０】



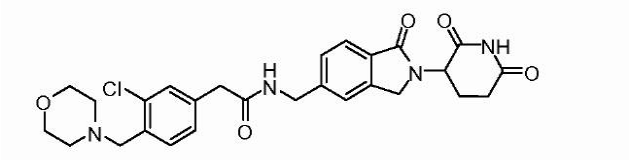
Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２－（４－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）フェニル）アセトアミド；

【化９１】



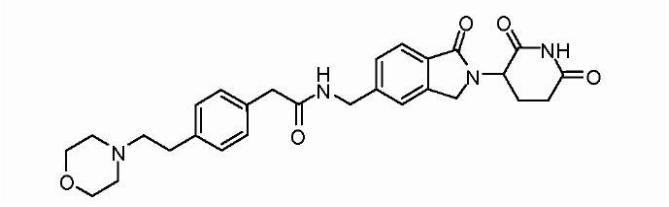
Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２－（３－メチル－４－（モルホリノメチル）フェニル）アセトアミド；

【化９２】



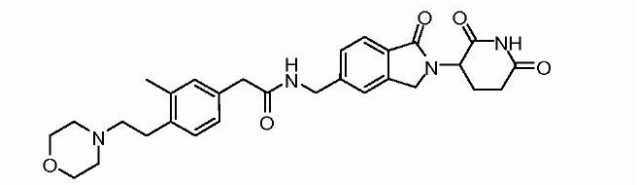
２－（３－クロロ－４－（モルホリノメチル）フェニル）－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）アセトアミド；

【化９３】



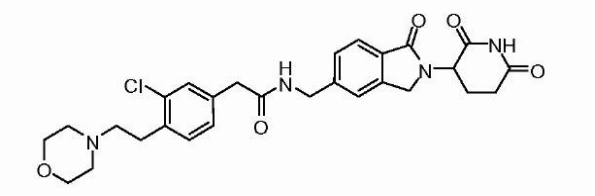
Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２－（４－（２－モルホリノエチル）フェニル）アセトアミド；

【化９４】



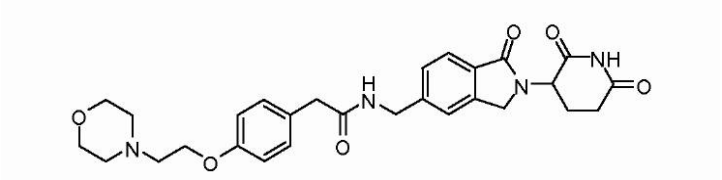
Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２－（３－メチル－４－（２－モルホリノエチル）フェニル）アセトアミド；

【化９５】



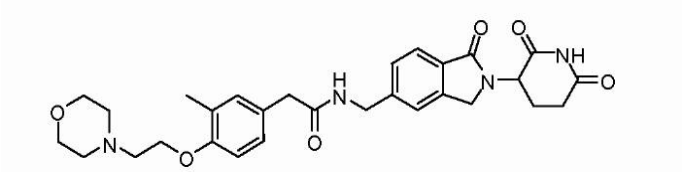
２－（３－クロロ－４－（２－モルホリノエチル）フェニル）－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）アセトアミド；

【化９６】



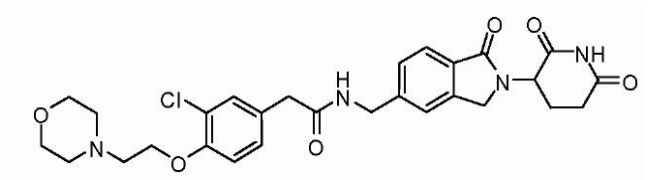
Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２－（４－（２－モルホリノエトキシ）フェニル）アセトアミド；

【化９７】



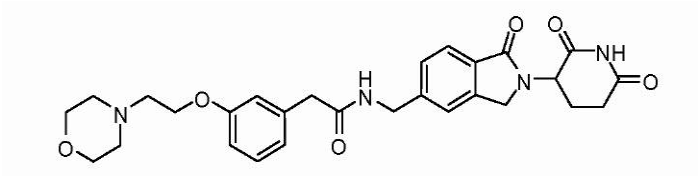
Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２－（３－メチル－４－（２－モルホリノエトキシ）フェニル）アセトアミド；

【化９８】



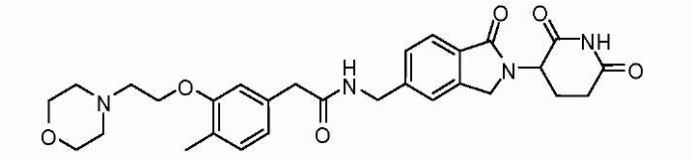
２－（３－クロロ－４－（２－モルホリノエトキシ）フェニル）－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）アセトアミド；

【化９９】



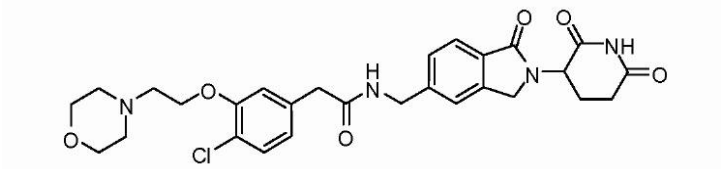
Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２－（３－（２－モルホリノエトキシ）フェニル）アセトアミド；

【化１００】



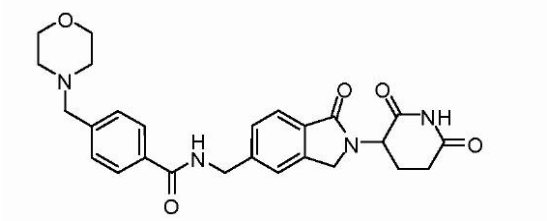
Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２－（４－メチル－３－（２－モルホリノエトキシ）フェニル）アセトアミド；

【化１０１】



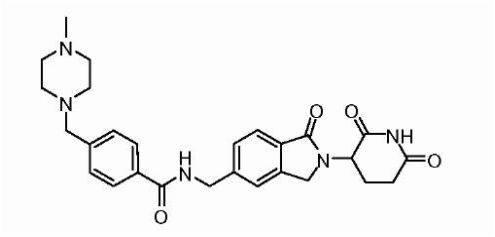
２－（４－クロロ－３－（２－モルホリノエトキシ）フェニル）－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）アセトアミド；

【化１０２】



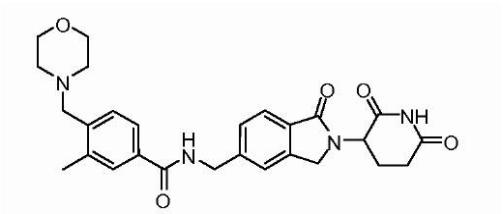
Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－４－（モルホリノメチル）ベンズアミド；

【化１０３】



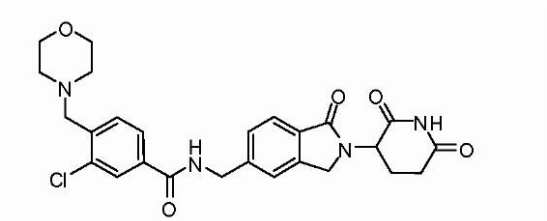
Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－４－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）ベンズアミド；

【化１０４】



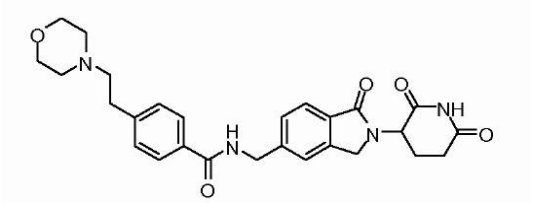
Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－３－メチル－４－（モルホリノメチル）ベンズアミド；

【化１０５】



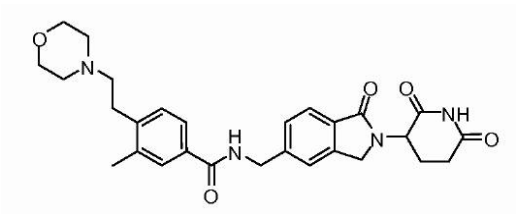
３－クロロ－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－４－（モルホリノメチル）ベンズアミド；

【化１０６】



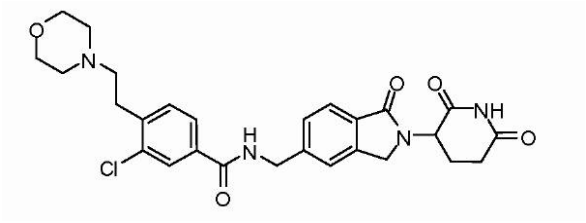
Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－４－（２－モルホリノエチル）ベンズアミド；

【化１０７】



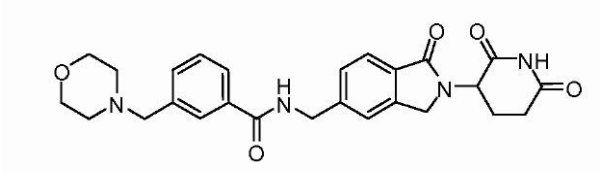
Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－３－メチル－４－（２－モルホリノエチル）ベンズアミド；

【化１０８】



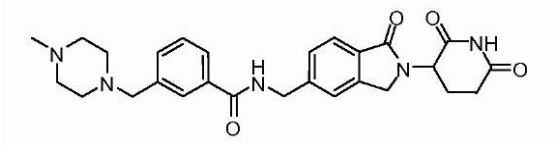
３－クロロ－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－４－（２－モルホリノエチル）ベンズアミド；

【化１０９】



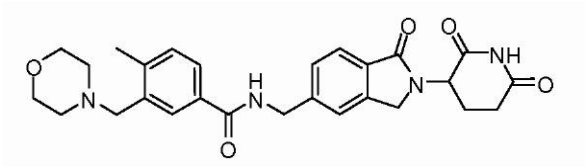
Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－３－（モルホリノメチル）ベンズアミド；

【化１１０】



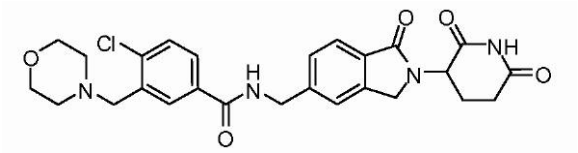
Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－３－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）ベンズアミド；

【化１１１】



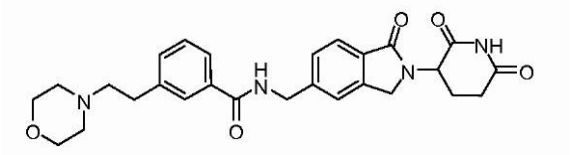
Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－４－メチル－３－（モルホリノメチル）ベンズアミド；

【化１１２】



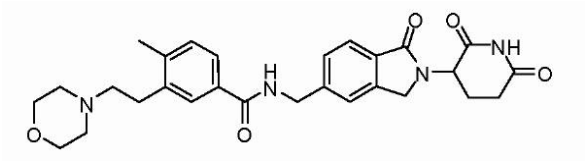
４－クロロ－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－３－（モルホリノメチル）ベンズアミド；

【化１１３】



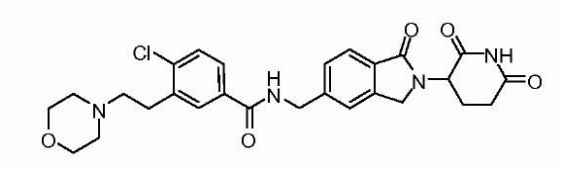
Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－３－（２－モルホリノエチル）ベンズアミド；

【化１１４】



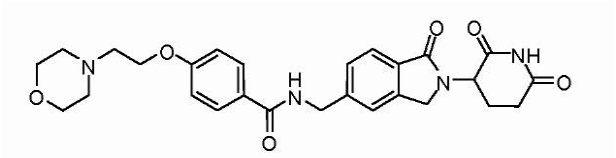
Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－４－メチル－３－（２－モルホリノエチル）ベンズアミド；

【化１１５】



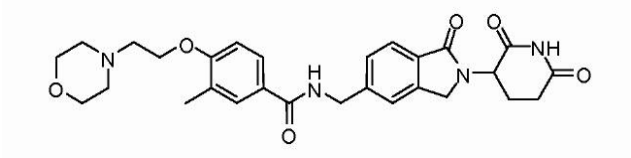
４－クロロ－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－３－（２－モルホリノエチル）ベンズアミド；

【化１１６】



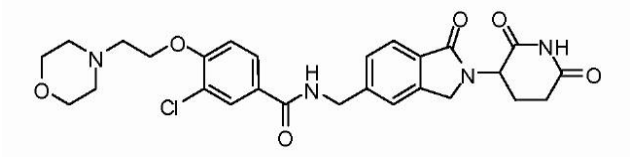
Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－４－（２－モルホリノエトキシ）ベンズアミド；

【化１１７】



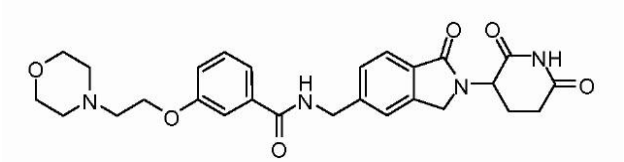
Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－３－メチル－４－（２－モルホリノエトキシ）ベンズアミド；

【化１１８】



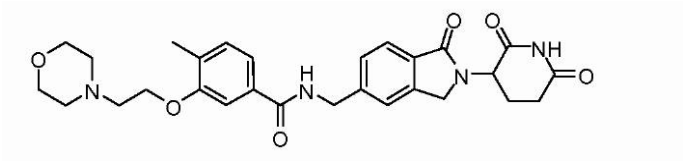
３－クロロ－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソインドリン－５－イル）メチル）－４－（２－モルホリノエトキシ）ベンズアミド；

【化１１９】



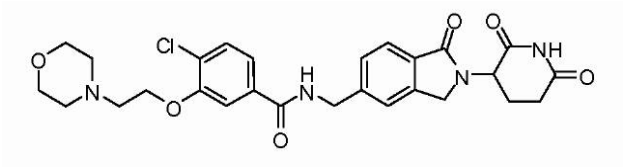
Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－３－（２－モルホリノエトキシ）ベンズアミド；

【化１２０】



Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－４－メチル－３－（２－モルホリノエトキシ）ベンズアミド；及び

【化１２１】

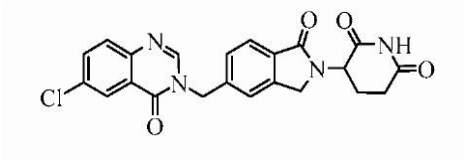


４－クロロ－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソインドリン－５－イル）メチル）－３－（２－モルホリノエトキシ）ベンズアミド。

【０２７０】

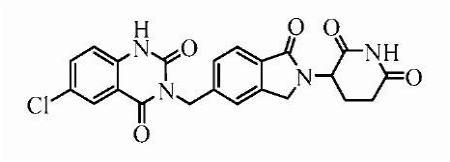
５．５７　３－［５－（６－クロロ－４－オキソ－４Ｈ－キナゾリン－３－イルメチル）－１－オキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル］－ピペリジン－２，６－ジオン

【化１２２】

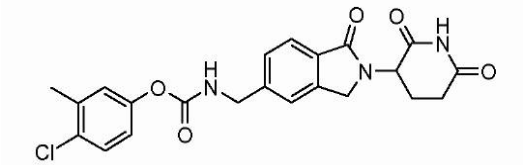


２－アミノ－５－クロロ－Ｎ－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－ベンズアミド（２５０ｍｇ、０．５８６ｍｍｏｌ）をトリメチルオルトホルメート（３ｍＬ）中に懸濁させ、この混合液を８５℃へ一晩加熱した。ギ酸（１００Ｌ）を反応液に加え、この混合液を１時間に渡り加熱した。水をこの反応液に加えると、白色沈降物が生じた。固体を濾過し、追加の水で洗浄し、真空オーブンで乾燥させると生成物が白色固体として得られた（１４０ｍｇ、収率５５％）：ＨＰＬＣ：Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｙｍｍｅｔｒｙ　C_{18}、５μｍ、３．９×１５０ｍｍ、１ｍＬ／分、２４０ｎｍ、３０／７０　CH_3CN／０．１％　H_3PO_4、７．２０分間（９７．９％）；ｍｐ：３０８～３１０℃；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ　１．９０－２．０８（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．３７（ｑｄ，Ｊ＝４．３，１３．２Ｈｚ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．５９（ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．７８－３．０３（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），４．２３－４．３５（ｍ，１Ｈ，ＮＣＨＨ），４．３８－４．５１（ｍ，１Ｈ，ＮＣＨＨ），５．１０（ｄｄ，Ｊ＝５．０，１３．１Ｈｚ，１Ｈ，ＮＣＨ），５．３３（ｓ，２Ｈ，NCH_2），７．５２（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．５９（ｓ，１Ｈ，Ａｒ），７．６７－７．８０（ｍ，２Ｈ，Ａｒ），７．８８（ｄｄ，Ｊ＝２．５，８．７Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），８．０９（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），８．６６（ｓ，１Ｈ，ＮＣＨＮ），１０．９８（ｓ，１Ｈ，ＣＯＮＨ）；^{13}Ｃ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ　２２．４５，３１．１７，４７．１３，４９．２０，５１．５９，１２２．６８，１２２．９１，１２３．２３，１２５．１１，１２７．５６，１２９．５９，１３１．１４，１３１．５０，１３４．５９，１４０．４５，１４２．５９，１４６．６８，１４８．４７，１５９．２０，１６７．６３，１７０．９２，１７２．８２；ＬＣＭＳ：MH^+＝４３７，４３９；$C_{22}H_{17}ClN_4O_4$＋０．４H_2Oに対する分析計算値：Ｃ，５９．５１；Ｈ，４．０４；Ｎ，１２．６２；７．９８，Ｃｌ；実測値：Ｃ，５９．２９；Ｈ，３．６６；Ｎ，１２．３９；

７．８２，Ｃｌ。
【０２７１】
５．５８　６－クロロ－３－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－１Ｈ－キナゾリン－２，４－ジオン
【化１２３】



アセトニトリル（５ｍＬ）中の２－アミノ－５－クロロ－Ｎ－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－ベンズアミド（２５０ｍｇ、０．５８６ｍｍｏｌ）のスラリーにＤＩＰＥＡ（０．２０４ｍＬ、１．１７１ｍｍｏｌ）、次にホスゲン（０．６２ｍＬ、１．１７１ｍｍｏｌ）を加えた。この反応混合液を６０℃へ加温した。４時間後、追加のホスゲン（０．３１ｍＬ）を加え、攪拌を１時間継続すると、その時点にＬＣ－ＭＳは反応の完了を示した。この反応スラリーを希ＨＣｌでクエンチし、白色固体を濾過によって収集し、追加の水及び大量のＥｔ$_2$Ｏで洗浄した。このケーキを真空オーブン内で乾燥させると、生成物が白色固体として得られた（１８５ｍｇ、収率８４％）：ＨＰＬＣ：Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｙｍｍｅｔｒｙ　Ｃ$_{18}$、５μｍ、３．９×１５０ｍｍ、１ｍＬ／分、２４０ｎｍ、３０／７０　ＣＨ$_3$ＣＮ／０．１％　Ｈ$_3$ＰＯ$_4$、７．９７分間（９７．６％）；ｍｐ：３５８～３６０℃；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１．８８－２．０７（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．２４－２．４５（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．５３－２．６８（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．７９－３．０１（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），４．１７－４．３６（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），４．３６－４．５４（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），５．０９（ｄｄ，Ｊ＝４．９，１３．２Ｈｚ，１Ｈ，ＣＨ），５．１９（ｓ，２Ｈ，ＰｈＣＨ$_2$），７．２４（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．４７（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．５４（ｓ，１Ｈ，Ａｒ），７．６８（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．７４（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．８９（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），１０．９８（ｓ，１Ｈ，ＮＨ），１１．７２（ｓ，１Ｈ，ＮＨ）；^{13}Ｃ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　２２．４６，３１．１８，４３．５０，４７．１２，５１．５８，１１５．１１，１１７．４９，１２２．２９，１２２．９６，１２６．３７，１２６．５４，１２７．２９，１３０．６５，１３５．０４，１３８．３８，１４１．１７，１４２．３９，１４９．９０，１６１．０８，１６７．７９，１７０．９４，１７２．８３．ＬＣＭＳ：ＭＨ＝４５３，４５５；Ｃ$_{22}$Ｈ$_{17}$ＣｌＮ$_4$Ｏ$_5$＋０．３Ｈ$_2$Ｏに対する分析計算値：Ｃ，５７．６６；Ｈ，３．８７；Ｎ，１２．２３；Ｃｌ，７．７４；実測値：Ｃ，５７．６０；Ｈ，３．９０；Ｎ，１１．９７；Ｃｌ，７．７２。
【０２７２】
５．５９　［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－カルバミン酸４－クロロ－３－メチル－フェニルエステル
【化１２４】



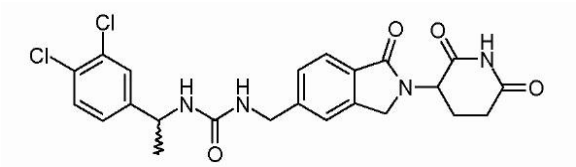
ＣＨ$_3$ＣＮ（５ｍＬ）中のパラ－ニトロ－フェニルクロロホルメート（１，０００ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）の溶液に４－クロロ－ｍ－クレゾール（７１．３ｍｇ、０．５ｍｍｏ

ｌ）のＣＨ$_3$ＣＮ溶液（５ｍＬ）及びＤＩＰＥＡ（０．２４ｍＬ、１．５ｍｍｏｌ）を室温で滴下した。この混合液を室温で１０分間に渡り攪拌した。３－（５－アミノメチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル）－ピペリジン－２，６－ジオンメタンスルホン酸塩（０．３７ｇ、１ｍｍｏｌ）を加え、その後に追加のＤＩＰＥＡ（０．２４ｍＬ、１．５ｍｍｏｌ）を加えた。この混合液を周囲温度で一晩攪拌した。この混合液を次に濾過した。生じた固体はメタノール及びメチレンクロライドを用いて溶出させるシリカゲルカラム上で精製すると、［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－カルバミン酸４－クロロ－３－メチル－フェニルエステルが白色固体として得られた（３０ｍｇ、収率１４％）。ＨＰＬＣ：Ｗａｔｅｒｓ Ｓｙｍｍｅｔｒｙ Ｃ$_{18}$、５μｍ、３．９×１５０ｍｍ、１ｍＬ／分、２４０ｎｍ、５０／５０ ＣＨ$_3$ＣＮ／０．１％ Ｈ$_3$ＰＯ$_4$，：ｔ$_R$＝３．０分間（９７％）；ｍｐ：２２５～２２７℃；^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １．９１－２．０８（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．３２（ｓ，３Ｈ，ＣＨ$_3$），２．４０（ｄｄ，Ｊ＝４．３，１２．８Ｈｚ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．６３（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ，ＣＨＨ），２．８３－３．０２（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），４．２２－４．５６（ｍ，４Ｈ，ＣＨ$_2$，ＣＨ$_2$），５．１２（ｄｄ，Ｊ＝５．１，１３．２Ｈｚ，１Ｈ，ＮＣＨ），７．０１（ｄｄ，Ｊ＝２．３，８．７Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．１７（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．４０（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．４６（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．５５（ｓ，１Ｈ，Ａｒ），７．７２（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），８．４７（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ，ＮＨ），１０．９９（ｓ，１Ｈ，ＮＨ）。^{13}Ｃ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １９．５２，２２．４９，３１．２０，４４．０４，４７．１５，５１．５９，１２１．０３，１２２．０４，１２３．０４，１２４．４３，１２７．０１，１２９．３３，１３０．５８，１３６．５４，１４２．４５，１４３．３５，１４５．３５，１４９．６２，１５４．４３，１６７．８７，１７０．９９，１７２．８６；ＬＣ－ＭＳ：４４２；Ｃ$_{22}$Ｈ$_{20}$ＣｌＮ$_3$Ｏ$_6$Ｃに対する分析計算値：Ｃ，５９．８０；Ｈ，４．５６；Ｎ，９．５１；実測値：Ｃ，５９．７４；Ｈ，４．４５；Ｎ，９．５８。

【０２７３】

５．６０ １－［１－（３，４－ジクロロ－フェニル）－エチル］－３－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－ウレア

【化１２５】



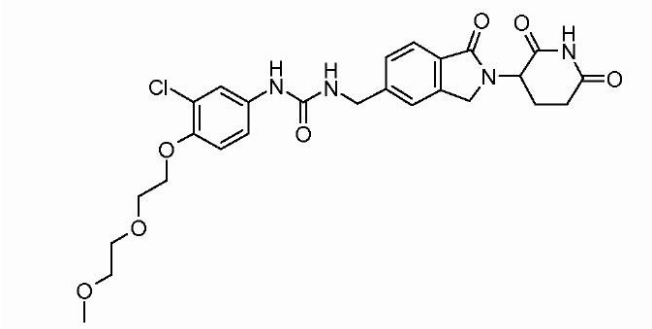
Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中の３－（５－アミノメチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル）－ピペリジン－２，６－ジオンメタンスルホネート（０．３７ｇ、１．００ｍｍｏｌ）及びＣＤＩ（０．１８ｇ、１．１０ｍｍｏｌ）の攪拌混合液を４０℃へ窒素雰囲気下で加熱した。１－（３，４－ジクロロ－フェニル）－エチルアミン（０．１９ｇ、１．００ｍｍｏｌ）を次に加え、この混合液を４０℃で一晩加熱した。水（６０ｍＬ）を加え、固体を沈降させ、濾過し、水（３０ｍＬ）で洗浄し、分取ＨＰＬＣによって精製した（勾配：ＣＨ$_3$ＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ：５分間に渡り１０／９０から１０分間で１００／０へ、５分間に渡り１００／０）。溶媒を蒸発させ、残留物を１時間に渡りエーテル（２０ｍＬ）中で粉砕した。生成物は次に濾過によって単離し、インバキュオで乾燥させると、１－［１－（３，４－ジクロロ－フェニル）－エチル］－３－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－ウレアが白色固体として得られた（０．０８４ｇ、収率１７％）：ＨＰＬＣ：Ｗａｔｅｒｓ Ｓｙｍｍｅｔｒｙ Ｃ$_{18}$、５μ

m、３．９×１５０mm、１mL／分、２４０nm、勾配：CH_3CN／０．１％ H_3PO_4：１０分間で１０／９０から９０／１０へ、９０／１０（５分間）：８．５７分間（９６．６８％）；mp：２００～２０２℃；^1H NMR（DMSO－d_6）δ １．３２（d，J＝７．０Hz，３H，CH_3），１．８８－２．１３（m，１H，CHH），２．２８－２．４７（m，１H，CHH），２．５５－２．７０（m，１H，CHH），２．７９－３．０４（m，１H，CHH），４．１８－４．５５（m，４H，CH_2，CH_2），４．７４（quin，J＝７．０Hz，１H，CH），５．１１（dd，J＝４．９，１３．２Hz，１H，CH），６．５１（s，１H，NH），６．６６（d，J＝７．９Hz，１H，NH），７．２０－７．４６（m，３H，Ar），７．４８－７．６２（m，２H，Ar），７．６５（d，J＝７．７Hz，１H，Ar），１０．９９（s，１H，NH）；^{13}C NMR（DMSO－d_6）δ ２２．５１，２２．８０，３１．２０，４２．８６，４７．０７，４８．１８，５１．５５，１２１．６１，１２２．８１，１２６．２８，１２６．７０，１２７．７８，１２８．７９，１３０．１４，１３０．３８，１３０．７７，１４２．２６，１４５．２９，１４７．４１，１５７．２０，１６７．９５，１７０．９８，１７２．８５；LCMS：MH＝４８９，４９１；$C_{23}H_{22}N_4O_4Cl_2$＋０．９H_2Oに対する分析計算値：C，５４．６４；H，４．７５；N，１１．０８；実測値：C，５４．２７；H，４．６６；N，１０．９８。

【０２７４】

５．６１　１－（３－クロロ－４－（２－（２－メトキシエトキシ）エトキシ）フェニル）－３－（（２－（２．６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）ウレア

【化１２６】



３－（５－アミノメチル－１－オキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル）－ピペリジン－２，６－ジオンメタンスルホネート（１．１１g、３．０mmol）及び１，１’－カルボニルジイミダゾール（５３５mg、３．３mmol）を無水DMF（２０mL）中に懸濁させ、この混合液を室温で２４時間に渡り攪拌した。攪拌しながら、一部分の反応混合液（６．７mL、約１mmol）は、３－クロロ－４－（２－（２－メトキシエトキシ）エトキシ）アニリンヒドロクロライド（３１０mg、１．１mmol）を含有するバイアルへ移した。生じた混合液を室温で一晩攪拌し、反応の進行をLCMSによって監視した。４８時間後に、追加の３－クロロ－４－（２－（２－メトキシエトキシ）エトキシ）アニリンヒドロクロライド（５６mg、０．２mmol）をこの反応混合液に移し、さらに２４時間に渡り攪拌を継続した。反応混合液を１N HClで酸性化し、沈降物が形成されるまで攪拌しながら水を加えた。固体を濾過によって収集し、吸引乾燥させ、その後にDMF中に溶解させ、C－１８分取HPLCによって精製すると、１－（３－クロロ－４－（２－（２－メトキシエトキシ）エトキシ）フェニル）－３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）ウレアが白色固体として得られた（３９０mg、収率７２％）：HPLC：Waters Symmetry C_{18}、５μm、３．９×１５０mm、１mL／分、２４０nm、３０／７０ CH_3CN／０．１％ H_3PO_4、５．４０分間（９９．８％）；mp：１８８～１９０℃；^1H NMR（DMSO－d_6）δ １．９２－２．１０（m，１H，CHH），２．２９－２．４７（m，１H，CHH），２．６０（dd，J＝２

．２，１５．４Ｈｚ，１Ｈ，ＣＨＨ），２．８２－３．０１（ｍ，１Ｈ，ＣＨＨ），３．２５（ｓ，３Ｈ，CH_3），３．４６（ｄｄ，Ｊ＝３．７，５．６Ｈｚ，２Ｈ，CH_2），３．６１（ｄｄ，Ｊ＝３．８，５．７Ｈｚ，２Ｈ，CH_2），３．７３（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，２Ｈ，CH_2），４．０９（ｔ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，２Ｈ，CH_2），４．２４－４．５５（ｍ，４Ｈ，CH_2，CH_2），５．１１（ｄｄ，Ｊ＝５．１，１３．２Ｈｚ，１Ｈ，ＣＨ），６．７７（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ，ＮＨ），７．０４（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．１９（ｄｄ，Ｊ＝２．５，９．０Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．３８－７．４９（ｍ，１Ｈ，Ａｒ），７．５１（ｓ，１Ｈ，Ａｒ），７．６４（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），７．６９（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ，Ａｒ），８．６５（ｓ，１Ｈ，ＮＨ），１０．９８（ｓ，１Ｈ，ＮＨ）；^{13}C ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ ２２．５１，３１．２０，４２．８０，４７．１２，５１．５６，５８．０５，６８．８０，６８．８５，６９．８４，７１．２９，１１４．６６，１１７．５８，１１９．４９，１２１．２４，１２１．８８，１２２．９１，１２６．８９，１３０．２９，１３４．５３，１４２．３８，１４４．８４，１４８．４０，１５５．２５，１６７．９５，１７１．０１，１７２．８６；ＬＣＭＳ：ＭＨ＝５４５，５４７；$C_{26}H_{29}ClN_4O_7$＋０．４H_2Oに対する分析計算値：Ｃ，５６．５５；Ｈ，５．４４；Ｎ，１０．１５。実測値：Ｃ，５６．６４；Ｈ，５．３４；Ｎ，１０．１５。

【０２７５】

５．６２　アッセイ

５．６２．１　ＰＭＢＣにおけるＴＮＦα阻害アッセイ

健常ドナー由来の末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）は、Ｆｉｃｏｌｌ　Ｈｙｐａｑｕｅ（Ｐｈａｒｍａｃｉａ社、米国ニュージャージー州ピスカタウェイ（Ｐｉｓｃａｔａｗａｙ，ＮＪ，ＵＳＡ））密度遠心分離によって入手する。細胞は、１０％ ＡＢ＋ヒト血清（Ｇｅｍｉｎｉ　Ｂｉｏ－ｐｒｏｄｕｃｔｓ社、米国カリフォルニア州ウッドランド（Ｗｏｏｄｌａｎｄ，ＣＡ，ＵＳＡ））、２ｍＭ Ｌ－グルタミン、１００Ｕ／ｍＬペニシリン、及び１００μｇ／ｍＬストレプトマイシン（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ社）を補給したＲＰＭＩ　１６４０（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ社、米国ニューヨーク州グランドアイランド（Ｇｒａｎｄ　Ｉｓｌａｎｄ，ＮＹ，ＵＳＡ））中で培養する。

【０２７６】

ＰＢＭＣ（２×10^5個）は、９６ウエルの平底Ｃｏｓｔａｒ（登録商標）組織培養プレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ社、米国ニューヨーク州（ＮＹ，ＵＳＡ））内で３回プレーティングする。細胞は、ＬＰＳ（ウマ流産菌（Salmonella abortus equi）由来、製品番号Ｌ－１８８７、Ｓｉｇｍａ社、米国ミズーリ州セントルイス（Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ，ＵＳＡ））を最終濃度１ｎｇ／ｍＬで用いて、化合物の非存在下又は存在下で刺激する。本明細書に提供した化合物をＤＭＳＯ（Ｓｉｇｍａ社）中に溶解させ、その後の希釈は使用直前に培養培地中で実施する。全アッセイにおける最終ＤＭＳＯ濃度は、約０．２５％であってよい。化合物は、ＬＰＳ刺激の１時間前に細胞に加える。細胞は次に５％ CO_2中において３７℃で１８～２０時間に渡りインキュベートし、次に上清を収集し、培養培地で希釈し、ＴＮＦαレベルについてＥＬＩＳＡ（Ｅｎｄｏｇｅｎ社、米国マサチューセッツ州ボストン（Ｂｏｓｔｏｎ，ＭＡ，ＵＳＡ））によってアッセイする。IC_{50}は、非線形回帰、シグモイド用量反応を用いて、上端から１００％及び下端から０％へ制約して、可変勾配を可能にして計算する（GraphPad Prism v3.02）。

【０２７７】

５．６２．２　Ｔ細胞によるＩＬ－２及びＭＩＰ－３αの産生

ＰＢＭＣは、１０ｃｍ組織培養皿１枚に付き、１０ｍＬの完全培地（１０％熱不活化ウシ胎児血清、２ｍＭ Ｌ－グルタミン、１００Ｕ／ｍＬペニシリン、及び１００μｇ／ｍＬストレプトマイシンが補給されたＲＰＭＩ１６４０）中の１×10^8個のＰＢＭＣを３７℃、５％ CO_2のインキュベーター内に３０～６０分間配置することによって付着性単球を枯渇させる。培養皿を培地ですすぎ洗い、非付着性ＰＢＭＣ全部を取り除く。Ｔ細胞は、負の選択によって１×10^8個の非付着性ＰＢＭＣ毎に以下の抗体（Ｐｈａｒｍｉ

ｎｇｅｎ社）及びＤｙｎａｂｅａｄ（登録商標）（Ｄｙｎａｌ社）混合物を使用して精製する：０．３ｍＬ ヒツジ抗マウスＩｇＧビーズ、１５μＬ 抗ＣＤ１６、１５μＬ 抗ＣＤ３３、１５μＬ 抗ＣＤ５６、０．２３ｍＬ 抗ＣＤ１９ビーズ、０．２３ｍＬ 抗ＨＬＡクラスＩＩビーズ、及び５６μＬ 抗ＣＤ１４ビーズ。細胞及びビーズ／抗体混合物は、４℃で３０～６０分間に渡り回転攪拌する。精製Ｔ細胞は、Ｄｙｎａｌ（登録商標）磁石を使用してビーズから取り除く。典型的な収率は、フローサイトメトリーによって、Ｔ細胞については約５０％、ＣＤ３$^{+}$については８７～９５％である。

【０２７８】

組織培養９６ウエル平底プレートは、１ウエル当り１００μＬのＰＢＳ中において５μｇ／ｍＬの抗ＣＤ３抗体ＯＫＴ３でコーティングし、３７℃で３～６時間に渡りインキュベートし、次にＴ細胞を添加する直前に完全培地１００μＬ／ウエルで４回洗浄する。化合物は、丸底組織培養９６ウエルプレート内で最終２０回まで希釈する。最終濃度は、約１０μＭ～約０．０００６４μＭである。本明細書に提供した化合物の１０ｍＭストックを最初は２％ＤＭＳＯ中の２００μＭの２０倍希釈について完全に１：５０に希釈し、２％ ＤＭＳＯ中に１：５へ連続的に希釈する。各化合物を２００μＬ培養当り１０μＬで加えると、ＤＭＳＯの０．１％の最終濃度が得られる。培養は３７℃、５％ CO_2で２～３日間インキュベートし、上清をＩＬ－２及びＭＩＰ－３αについてＥＬＩＳＡ（Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ社）によって分析する。ＩＬ－２及びＭＩＰ－３αレベルは、ある量の本明細書に提供した化合物の存在下で生成した量へ標準化し、EC_{50}値は、非線形回帰、シグモイド用量反応を用いて、上端から１００％及び下端から０％へ制約して、可変勾配を可能にして計算する（GraphPad Prism v3.02）。

【０２７９】

５．６２．３ 細胞増殖アッセイ

細胞系Ｎａｍａｌｗａ、ＭＵＴＺ－５、及びＵＴ－７は、Ｄｅｕｔｓｃｈｅ Ｓａｍｍｌｕｎｇ ｖｏｎ Ｍｉｋｒｏｏｒｇａｎｉｓｍｅｎ ｕｎｄ Ｚｅｌｌｋｕｌｔｕｒｅｎ ＧｍｂＨ社（独国ブラウンシュヴァイヒ（Ｂｒａｕｎｓｃｈｗｅｉｇ，Ｇｅｒｍａｎｙ））から入手する。細胞系ＫＧ－１は、アメリカンタイプカルチャーコレクション（American Type Culture Collection）（米国バージニア州マナッサス（Ｍａｎｓａｓｓａｓ，ＶＡ，ＵＳＡ））から入手する。^{3}Ｈ－チミジン組み込みによって指示される細胞増殖は、全細胞系において以下のように測定する。

【０２８０】

細胞は、９６ウエルプレート内で培地中に１ウエル当たり６，０００個でプレーティングする。細胞は、３７℃、５％ CO_2の加湿インキュベーター内で７２時間に渡り３回ずつ約０．２５％ ＤＭＳＯの最終濃度中において化合物を約１００、１０、１、０．１、０．０１、０．００１、０．０００１及び０μＭで用いて前処置する。次に１マイクロキュリーの^{3}Ｈ－チミジン（Ａｍｅｒｓｈａｍ社）を各ウエルに加え、細胞は再び３７℃、５％ CO_2の加湿インキュベーター内で６時間に渡りインキュベートする。細胞は、ＵｎｉＦｉｌｔｅｒ ＧＦ／Ｃフィルタープレート（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ社）上に細胞収穫器（Ｔｏｍｔｅｃ社）を使用して収穫し、プレートは一晩乾燥させる。Ｍｉｃｒｏｓｃｉｎｔ ２０（Ｐａｃｋａｒｄ社）（２５μＬ／ウエル）を加え、プレートをＴｏｐＣｏｕｎｔ ＮＸＴ（商標）（Ｐａｃｋａｒｄ社）内で分析する。各ウエルを１分間に渡り計数する。細胞増殖の阻害率（％）は、全３回を平均し、ＤＭＳＯコントロール（阻害率０％）に標準化することによって計算する。各化合物は、３回の個別実験において各細胞系において試験する。最終IC_{50}は、非線形回帰、シグモイド用量反応を用いて、上端から１００％及び下端から０％へ制約して、可変勾配を可能にして計算する（GraphPad Prism v3.02）。

【０２８１】

５．６２．４ 免疫沈降法及び免疫ブロット法

Ｎａｍａｌｗａ細胞は、ＤＭＳＯ又はある量の本明細書に提供した化合物を用いて１時間に渡り処置し、次に１０Ｕ／ｍＬのＥｐｏ（エリスロポエチン）（Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅ

ｍｓ社）を用いて３０分間に渡り刺激する。細胞溶解液を調製し、Ｅｐｏ受容体抗体を用いて免疫沈降させるか、又はＳＤＳ－ＰＡＧＥによって直ちに分離する。免疫ブロットは、Ａｋｔ、ホスホ－Ａｋｔ（Ｓｅｒ４７３若しくはＴｈｒ３０８）、ホスホ－Ｇａｂ１（Ｙ６２７）、Ｇａｂ１、ＩＲＳ２、アクチン、及びＩＲＦ－Ｉ抗体を用いて調査し、Ｓｔｏｒｍ　８６０イメージャー上でＩｍａｇｅＱｕａｎｔソフトウエア（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｙｎａｍｉｃｓ社）を用いて分析する。

【０２８２】

５．６２．５　細胞周期の分析

細胞は、ＤＭＳＯ又はある量の本明細書に提供した化合物を用いて一晩処置する。細胞周期についてのプロピジウムヨーダイド染色は、ＣｙｃｌｅＴＥＳＴ（商標）ＰＬＵＳ（Ｂｅｃｔｏｎ　Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ社）を用いて製造業者のプロトコルに従って実施する。染色後、細胞はＦＡＣＳＣａｌｉｂｕｒ（商標）フローサイトメーターによってＭｏｄＦｉｔ　ＬＴ（商標）ソフトウエア（Ｂｅｃｔｏｎ　Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ社）を用いて分析する。

【０２８３】

５．６２．６　アポトーシスの分析

細胞は、ＤＭＳＯ又はある量の本明細書に提供した化合物を用いて様々な時点に処置し、次にアネキシン－Ｖ洗浄バッファー（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ社）を用いて洗浄する。細胞はアネキシン－Ｖ結合タンパク質及びプロピジウムヨーダイド（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ社）と共に１０分間に渡りインキュベートする。サンプルは、フローサイトメトリーを用いて分析する。

【０２８４】

５．６２．７　ルシフェラーゼアッセイ

Ｎａｍａｌｗａ細胞は、1×10^{6}個に付き４μｇのＡＰＩ－ルシフェラーゼ（Ｓｔｒａｔａｇｅｎｅ社）及び３μＬのＬｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ（商標）２，０００（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ社）試薬を製造業者の取扱説明書に従って用いてトランスフェクトする。トランスフェクションの６時間後、細胞はＤＭＳＯ又はある量の本明細書に提供した化合物を用いて処置する。ルシフェラーゼ活性は、ルシフェラーゼ溶解バッファー及び基質（Ｐｒｏｍｅｇａ社）を用いてアッセイし、照度計（Ｔｕｒｎｅｒ　Ｄｅｓｉｇｎｓ社）を用いて測定する。

【０２８５】

５．６２．８　抗増殖アッセイ

第１日：細胞は、１０％ＦＢＳ　ＲＰＭＩ（グルタミンを含み、ペン－ストリップを含まない）を備える９６ウエルプレートに５０μＬ／ウエルで一晩に渡り播種する。以下の細胞を使用する：

結腸直腸癌細胞：Ｃｏｌｏ　２０５、３，２００個／ウエル；陽性コントロール：イリノテカン

膵臓癌細胞：ＢＸＰＣ－３、１，２００個／ウエル；陽性コントロール：ゲムシタビン

前立腺癌細胞：ＰＣ３、１，２００個／ウエル；陽性コントロール：ドセタキセル

乳癌細胞：ＭＤＡ－ＭＢ－２３１、２，４００個／ウエル；陽性コントロール：パクリタキセル

【０２８６】

第２日：化合物は、５０μＬ／ウエル（２×の）を用いて０．００００１μｍ～１０μｍ（若しくは０．０００００１～１μＭ）へ連続希釈し、比較陽性コントロールと共に2回ずつプレートに加える。プレートは次に３７℃で７２時間に渡りインキュベートする。

【０２８７】

第５日：結果は、ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ　Ｇｌｏ（登録商標）法によって検出する。１００μＬ／ウエルのＣｅｌｌＴｉｔｅｒ　Ｇｌｏ（登録商標）試薬をプレートに加え、室温で１０分間インキュベートし、次にＴｏｐ　Ｃｏｕｎｔリーダー上で分析する。各化合物のIC_{50}は、典型的には2回又はそれ以上の個別実験の結果に基づいている。

【０２８８】

５．６３　ＴＮＦαの阻害

本明細書に提供した所定の化合物がＴＮＦαを阻害する特性は、上記のセクション６．６２．１に記載した方法と実質的に類似する方法を用いて評価した。試験した化合物には下記が含まれる：１－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－（４－ピリジン－４－イルメチル－フェニル）－ウレア；１－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－（４－ヒドロキシメチル－フェニル）－ウレア；１－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－［３－（２－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－イル）－フェニル］－ウレア；１－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－［３－（２－メチル－イミダゾール－１－イル）－フェニル］－ウレア；１－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－［４－（４－メチル－４Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル）－フェニル］－ウレア；１－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－［３－（２－メチル－チアゾール－４－イル）－フェニル］－ウレア；１－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－［３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－フェニル］－ウレア；１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－３－（３－（モルホリノメチル）フェニル）ウレア；１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－３－（４－メチル－３－ニトロフェニル）ウレア；１－（３－アミノ－４－メチルフェニル）－３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）ウレア；１－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－（３－フェノキシ－フェニル）－ウレア；１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－３－（４－ニトロフェニル）ウレア；Ｎ－（４－｛３－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－ウレイド｝－フェニル）－アセトアミド；１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－３－（３－ヒドロキシ－４－メチルフェニル）ウレア；１－［３－（１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル）－４－クロロ－フェニル］－３－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－ウレア；１－（４－ｔｅｒｔ－ブチル－シクロヘキシル）－３－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－ウレア；１－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－（４－メチル－シクロヘキシル）－ウレア；１－（６－クロロ－ピリジン－３－イル）－３－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－ウレア；１－［４－（２，４－ジフルオロ－フェニル）－チアゾール－２－イル］－３－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－ウレア；及び２，２－ジメチル－プロピオン酸３－｛５－［３－（３－クロロ－４－メチル－フェニル）－ウレイドメチル］－１－オキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル｝－２，６－ジオキソ－ピペリジン－１－イルメチルエステル。試験した化合物全部についてのＩＣ$_{50}$値は、約０．２～３００ｎＭの範囲内にあると決定された。

【０２８９】
５．６４　抗増殖－Ｎａｍａｌｗａ
本明細書に提供した所定の化合物の抗増殖は、Ｎａｍａｌｗａ細胞を用いて上記のセクション５．６２．３に記載した方法と実質的に類似する方法に従って評価した。試験した化合物には下記が含まれる：１－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－（４－ピリジン－４－イルメチル－フェニル）－ウレア；１－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－（４－ヒドロキシメチル－フェニル）－ウレア；１－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－［３－（２－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－イル）－フェニル］－ウレア；１－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－［３－（２－メチル－イミダゾール－１－イル）－フェニル］－ウレア；１－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－［３－（２－メチル－チアゾール－４－イル）－フェニル］－ウレア；１－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－［３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－フェニル］－ウレア；１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－３－（３－（モルホリノメチル）フェニル）ウレア；１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－３－（４－メチル－３－ニトロフェニル）ウレア；１－（３－アミノ－４－メチルフェニル）－３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）ウレア；１－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－（３－フェノキシ－フェニル）－ウレア；１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－３－（４－ニトロフェニル）ウレア；１－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－［３－（３－メチル－［１，２，４］オキサジアゾール－５－イル）－フェニル］－ウレア；１－（４－ｔｅｒｔ－ブチル－シクロヘキシル）－３－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－ウレア；１－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－（４－メチル－シクロヘキシル）－ウレア；及び２，２－ジメチル－プロピオン酸３－｛５－［３－（３－クロロ－４－メチル－フェニル）－ウレイドメチル］－１－オキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル｝－２，６－ジオキソ－ピペリジン－１－イルメチルエステル。試験した化合物全部についてのＩＣ$_{50}$値は、約０．０２～４０ｎＭの範囲内にあると決定された。

【０２９０】
５．６５　抗増殖－ＰＣ３
本明細書に提供した所定の化合物の抗増殖は、ＰＣ３細胞を用いて上記のセクション５．６２．８に記載した方法と実質的に類似する方法に従って評価した。試験した化合物には下記が含まれる：１－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－（４－ピリジン－４－イルメチル－フェニル）－ウレア；１－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－［３－（２－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－イル）－フェニル］－ウレア；１－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－［３－（２－メチル－チアゾール－４－

イル）－フェニル］－ウレア；１－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－［３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－フェニル］－ウレア；１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－３－（３－（モルホリノメチル）フェニル）ウレア；１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－３－（４－メチル－３－ニトロフェニル）ウレア；１－（３－アミノ－４－メチルフェニル）－３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）ウレア；１－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－（３－フェノキシ－フェニル）－ウレア；１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－３－（４－ニトロフェニル）ウレア；１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－３－（３－ヒドロキシ－４－メチルフェニル）ウレア；１－［３－（１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル）－４－クロロ－フェニル］－３－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－ウレア；１－（４－ｔｅｒｔ－ブチル－シクロヘキシル）－３－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－ウレア；１－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－（４－メチル－シクロヘキシル）－ウレア；１－（６－クロロ－ピリジン－３－イル）－３－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－ウレア；１－［４－（２，４－ジフルオロ－フェニル）－チアゾール－２－イル］－３－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－ウレア；２，２－ジメチル－プロピオン酸３－｛５－［３－（３－クロロ－４－メチル－フェニル）－ウレイドメチル］－１－オキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル｝－２，６－ジオキソ－ピペリジン－１－イルメチルエステル；及び１－［１－（３，４－ジクロロ－フェニル）－エチル］－３－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－ウレア。試験した化合物全部についてのＩＣ$_{50}$値は、約０．００１～０．７４μＭの範囲内にあると決定された。

【０２９１】

５．６６　抗増殖－ＢｘＰＣ３

本明細書に提供した所定の化合物の抗増殖は、ＢｘＰＣ３細胞を用いて上記のセクション５．６２．８に記載した方法と実質的に類似する方法に従って評価した。試験した化合物には下記が含まれる：１－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－（４－ピリジン－４－イルメチル－フェニル）－ウレア；１－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－［３－（２－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－イル）－フェニル］－ウレア；１－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－［３－（２－メチル－チアゾール－４－イル）－フェニル］－ウレア；１－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－［３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－フェニル］－ウレア；１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－３－（３－（モルホリノメチル）フェニル）ウレア；１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－３－（４－メチル－３－ニトロフェニル）ウレア；１－（３－アミノ－４－メチルフェニル

）－３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）ウレア；１－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－（３－フェノキシ－フェニル）－ウレア；１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－３－（４－ニトロフェニル）ウレア；１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－３－（３－ヒドロキシ－４－メチルフェニル）ウレア；１－［３－（１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル）－４－クロロ－フェニル］－３－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－ウレア；１－（４－ｔｅｒｔ－ブチル－シクロヘキシル）－３－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－ウレア；１－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－（４－メチル－シクロヘキシル）－ウレア；１－［４－（２，４－ジフルオロ－フェニル）－チアゾール－２－イル］－３－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－ウレア；２，２－ジメチル－プロピオン酸３－｛５－［３－（３－クロロ－４－メチル－フェニル）－ウレイドメチル］－１－オキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル｝－２，６－ジオキソ－ピペリジン－１－イルメチルエステル；及び１－［１－（３，４－ジクロロ－フェニル）－エチル］－３－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－ウレア。試験した化合物全部についてのＩＣ$_{50}$値は、約０．０１～０．９４μＭの範囲内にあると決定された。

【０２９２】

５．６７　抗増殖－ＭＤＡＭＢ３２１

本明細書に提供した所定の化合物の抗増殖は、ＭＤＡＭＢ３２１細胞を用いて上記のセクション５．６２．８に記載した方法と実質的に類似する方法に従って評価した。試験した化合物には下記が含まれる：１－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－（４－ピリジン－４－イルメチル－フェニル）－ウレア；１－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－［３－（２－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－イル）－フェニル］－ウレア；１－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－［３－（２－メチル－チアゾール－４－イル）－フェニル］－ウレア；１－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－［３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－フェニル］－ウレア；１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－３－（３－（モルホリノメチル）フェニル）ウレア；１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－３－（４－メチル－３－ニトロフェニル）ウレア；１－（３－アミノ－４－メチルフェニル）－３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）ウレア；１－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－（３－フェノキシ－フェニル）－ウレア；１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－３－（４－ニトロフェニル）ウレア；１－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－［３－（３－メチル－４Ｈ－［１，２，４］オキサジアゾール－５－イル）－フェニル］－ウレア；１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イ

ル）メチル）－３－（３－ヒドロキシ－４－メチルフェニル）ウレア；１－［３－（１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル）－４－クロロ－フェニル］－３－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－ウレア；１－（４－ｔｅｒｔ－ブチル－シクロヘキシル）－３－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－ウレア；１－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－（４－メチル－シクロヘキシル）－ウレア；１－（６－クロロ－ピリジン－３－イル）－３－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－ウレア；１－［４－（２，４－ジフルオロ－フェニル）－チアゾール－２－イル］－３－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－ウレア；２，２－ジメチル－プロピオン酸３－｛５－［３－（３－クロロ－４－メチル－フェニル）－ウレイドメチル］－１－オキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル｝－２，６－ジオキソ－ピペリジン－１－イルメチルエステル；及び１－［１－（３，４－ジクロロ－フェニル）－エチル］－３－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－ウレア。試験した化合物全部についてのＩＣ$_{50}$値は、約０．４～３８０ｎＭの範囲内にあると決定された。

【０２９３】

５．６８　抗増殖－Ｃｏｌｏ２０５

本明細書に提供した所定の化合物の抗増殖は、Ｃｏｌｏ２０５細胞を用いて上記のセクション５．６２．８に記載した方法と実質的に類似する方法に従って評価した。試験した化合物には下記が含まれる：１－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－（４－ピリジン－４－イルメチル－フェニル）－ウレア；１－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－［３－（２－メチル－２Ｈ－ピラゾール－３－イル）－フェニル］－ウレア；１－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－［３－（２－メチル－チアゾール－４－イル）－フェニル］－ウレア；１－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－［３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－フェニル］－ウレア；１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－３－（３－（モルホリノメチル）フェニル）ウレア；１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－３－（４－メチル－３－ニトロフェニル）ウレア；１－（３－アミノ－４－メチルフェニル）－３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）ウレア；１－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－（３－フェノキシ－フェニル）－ウレア；１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－３－（４－ニトロフェニル）ウレア；１－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－［３－（３－メチル－４Ｈ－［１，２，４］オキサジアゾール－５－イル）－フェニル］－ウレア；１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－３－（３－ヒドロキシ－４－メチルフェニル）ウレア；１－［３－（１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル）－４－クロロ－フェニル］－３－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－ウレア；１－（４－ｔｅｒｔ－ブチル－シクロヘキシル）－３－［

２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－ウレア；１－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－３－（４－メチル－シクロヘキシル）－ウレア；１－（６－クロロ－ピリジン－３－イル）－３－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－ウレア；１－［４－（２，４－ジフルオロ－フェニル）－チアゾール－２－イル］－３－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－ウレア；２，２－ジメチル－プロピオン酸３－｛５－［３－（３－クロロ－４－メチル－フェニル）－ウレイドメチル］－１－オキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル｝－２，６－ジオキソ－ピペリジン－１－イルメチルエステル；及び１－［１－（３，４－ジクロロ－フェニル）－エチル］－３－［２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－１－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール－５－イルメチル］－ウレア。試験した化合物全部についてのＩＣ$_{50}$値は、約０．１５～１３０ｎＭの範囲内にあると決定された。

【０２９４】

上述した実施例は、当業者に本明細書で請求した製造方法及び使用方法についての完全な開示及び説明を与えるために提供されており、本明細書に開示した内容の範囲を限定することは意図されていない。当業者には明白な修飾は、以下の特許請求の範囲内に含まれることが意図されている。本明細書で引用した全ての刊行物、特許、及び特許出願は、そのような刊行物、特許、及び特許出願各々があたかも特別及び個別に参照により本明細書に組み込まれると指示されているかのように、全体として参照により本明細書に組み込まれる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/062023

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/04 C07D401/14 C07D405/14 C07D413/14 C07D417/14
A61K31/45 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/027542 A (CELGENE CORP [US]; MULLER GEORGE W [US]; CHEN ROGER S C [US]; RUCHELMA) 6 March 2008 (2008-03-06) claims 1,16,24; examples 5.52-5.65,5.73,5.74,5.76,5.77	1-5, 20-30

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
25 November 2009	28/01/2010

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Johnson, Claire

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2009/062023

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

see annex

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2009/062023

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-5(part), 20-30(part)

Compounds of formula (I) wherein Y is O; the two arylurea derivatives of claim 20; the pharmaceutical compositions and methods of use of these compounds.

---

2. claims: 1-5(part), 21-30(part)

Compounds of formula (I) wherein Y is cyanamido or amido; the pharmaceutical compositions and methods of use of these compounds.

---

3. claims: 6-8(part), 21-30(part)

Compounds of formula (II) wherein R4 is other than heteroaryl; the pharmaceutical compositions and methods of use of these compounds.

---

4. claims: 6-8(part), 21-30(part)

Compounds of formula (II) wherein R4 is heteroaryl; the pharmaceutical compositions and methods of use of these compounds.

---

5. claims: 9-12, 21-30(part)

Compounds of formula (III); the pharmaceutical compositions and methods of use of these compounds.

---

6. claims: 13-15, 21-30(part)

Compounds of formula (IV); the pharmaceutical compositions and methods of use of these compounds.

---

7. claims: 16, 17, 21-30(part)

Compounds of formula (V); the pharmaceutical compositions and methods of use of these compounds.

---

8. claims: 18, 19, 21-30(part)

Compounds of formula (VI); the pharmaceutical compositions and methods of use of these compounds.

International Application No. PCT/US2009/062023

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

9. claims: 20-30(part)

The two quinazoline derivatives of claim 20; the pharmaceutical compositions and methods of use of these compounds.

---

10. claims: 20-30(part)

The carbamate derivative and the 1-ethylurea derivative of claim 20; the pharmaceutical compositions and methods of use of these compounds.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2009/062023

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008027542 A	06-03-2008	AR 062606 A1	19-11-2008
		AU 2007290407 A1	06-03-2008
		CA 2660806 A1	06-03-2008
		CL 25132007 A1	04-04-2008
		CR 10653 A	03-04-2009
		EP 2057143 A2	13-05-2009
		KR 20090060314 A	11-06-2009

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI		テーマコード（参考）
A61K	*31/4545*	*(2006.01)*	A61K	31/4545	
A61K	*31/45*	*(2006.01)*	A61K	31/45	
A61K	*31/454*	*(2006.01)*	A61K	31/454	
A61K	*31/5377*	*(2006.01)*	A61K	31/5377	
A61K	*31/675*	*(2006.01)*	A61K	31/675	
A61K	*31/496*	*(2006.01)*	A61K	31/496	
A61K	*45/00*	*(2006.01)*	A61K	45/00	
A61P	*35/00*	*(2006.01)*	A61P	35/00	
A61P	*29/02*	*(2006.01)*	A61P	29/02	
A61P	*25/04*	*(2006.01)*	A61P	25/04	
A61P	*27/02*	*(2006.01)*	A61P	27/02	
A61P	*17/00*	*(2006.01)*	A61P	17/00	
A61P	*11/00*	*(2006.01)*	A61P	11/00	
A61P	*33/00*	*(2006.01)*	A61P	33/00	
A61P	*37/02*	*(2006.01)*	A61P	37/02	
A61P	*25/00*	*(2006.01)*	A61P	25/00	
A61P	*9/10*	*(2006.01)*	A61P	9/10	
A61P	*25/20*	*(2006.01)*	A61P	25/20	
A61P	*7/00*	*(2006.01)*	A61P	7/00	
A61P	*43/00*	*(2006.01)*	A61P	43/00	１１１
A61P	*35/02*	*(2006.01)*	A61P	35/02	
A61K	*31/517*	*(2006.01)*	A61K	31/517	
C07F	*9/576*	*(2006.01)*	C07F	9/576	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ミューラー，ジョージ，ダブリュ．
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 ０８８０７，ブリッジウォーター，ウィンドミル コート ２５０
(72)発明者 ルチェルマン，アレキサンダー，エル．
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 ０８５１４，クリーム リッジ，カッター コート １５

Ｆターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB02 BB09 CC11 CC12 CC22 CC25 CC26 CC41
CC58 CC62 CC78 DD07 EE01
4C084 AA19 MA35 MA37 MA52 MA55 MA66 NA05 NA14 ZA021 ZA022
ZA051 ZA052 ZA081 ZA082 ZA331 ZA332 ZA451 ZA452 ZA511 ZA512
ZA591 ZA592 ZA891 ZA892 ZB071 ZB072 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272
ZB371 ZB372 ZC201 ZC202
4C086 AA01 AA02 AA03 BC22 BC36 BC38 BC39 BC46 BC50 BC60
BC71 BC73 BC82 DA38 GA07 GA09 GA10 GA12 GA16 MA01
MA02 MA04 MA35 MA37 MA52 MA55 MA66 NA05 NA14 ZA02
ZA05 ZA08 ZA33 ZA45 ZA51 ZA59 ZA89 ZB07 ZB26 ZB27
ZB37 ZC20

4H050 AA01 AA03 AB28