

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5578785号
(P5578785)

(45) 発行日 平成26年8月27日(2014.8.27)

(24) 登録日 平成26年7月18日(2014.7.18)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 401/04 (2006.01)

C O 7 D 401/04 C S P

C O 7 D 401/14 (2006.01)

C O 7 D 401/14

C O 7 D 405/14 (2006.01)

C O 7 D 405/14

C O 7 D 409/14 (2006.01)

C O 7 D 409/14

C O 7 D 413/14 (2006.01)

C O 7 D 413/14

請求項の数 30 (全 214 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-529132 (P2008-529132)
 (86) (22) 出願日 平成18年8月25日 (2006.8.25)
 (65) 公表番号 特表2009-506117 (P2009-506117A)
 (43) 公表日 平成21年2月12日 (2009.2.12)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/033278
 (87) 国際公開番号 W02007/027527
 (87) 国際公開日 平成19年3月8日 (2007.3.8)
 審査請求日 平成21年8月21日 (2009.8.21)
 (31) 優先権主張番号 60/712,387
 (32) 優先日 平成17年8月31日 (2005.8.31)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

前置審査

(73) 特許権者 509307635
 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 07
 901, サミット, モリス アベニュー
 86
 (74) 代理人 100097456
 弁理士 石川 徹
 (72) 発明者 ゲオルゲ ダブリュ. ムルレル
 アメリカ合衆国 08807 ニュージャ
 ーキー州 ブリドゲワテル ウィンドミル
 ル コウルト 250
 (72) 発明者 ロゲル エス. シー. チェン
 アメリカ合衆国 08820 ニュージャ
 ーキー州 エディソン クフリスチエ ス
 トリート 110

最終頁に続く

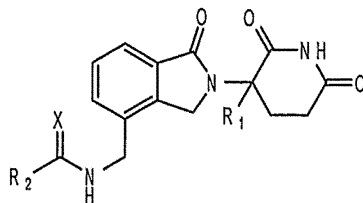
(54) 【発明の名称】 イソインドールイミド化合物及びそれを含有する組成物及びその使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)の化合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくは立体異性体：

【化 1】



(I)

(式中、Xは、O又はSであり；

R₁は、H又はメチルであり；R₂は、シクロアルキルを除く(C₂-C₆)アルキル；(C₄-C₆)シクロアルキル；(C₁-C₄)アルコキシ；(C₁-C₄)アルコキシで置換された、(C₁-C₆)アルキル；フェニルが1個以上のハロゲン、(C₁-C₄)アルコキシ、(C₁-C₄)アルキル、もしくはシアノにより任意に置換された、(C₀-C₁)アルキル-フェニル；ヘテロアリールが1個以上の(C₁-C₄)アルキルもしくはハロゲンにより任意に置換された

、 (C_0-C_1) アルキル-(5～6員のヘテロアリール)；又は、
 (C_0-C_3) アルキル- NR_3R_4 であり；

R_3 及び R_4 は各々独立して；

H； (C_1-C_6) アルキル； (C_3-C_6) シクロアルキル；

アリールが1個以上の (C_1-C_4) アルコキシ、ハロゲン、メチル、シアノ、もしくは $-O-CH_2-$
 $-O-$ により任意に置換された、 (C_0-C_1) アルキル- (C_6-C_{10}) アリール；

ヘテロアリールが1個以上の (C_1-C_4) アルコキシ、ハロゲン、もしくはメチルにより任意
に置換された、 (C_0-C_1) アルキル-(5～10員のヘテロアリール)；又は、 $C(O)R_5$ であり；か
つ

R_5 は、 (C_1-C_4) アルコキシもしくは (C_1-C_2) アルキル- $O-(C_1-C_2)$ アルキルであり；

10

但し、 R_3 及び R_4 の一方がHである場合、他方はエチルではないことを条件とする。)

【請求項2】

XがOである、請求項1記載の化合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物
、もしくは立体異性体。

【請求項3】

XがSである、請求項1記載の化合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物
、もしくは立体異性体。

【請求項4】

R_2 が、1個以上のハロゲンにより任意に置換されたフェニルである、請求項1記載の化合
物、又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。

20

【請求項5】

R_2 が NHR_4 である、請求項1記載の化合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒
和物、もしくは立体異性体。

【請求項6】

R_4 が、両方とも1個以上の (C_1-C_4) アルコキシ、ハロゲン、もしくはメチルにより任意に
置換された、 (C_6-C_{10}) アリール又は5～10員のヘテロアリールである、請求項5記載の化合
物、又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。

【請求項7】

アリール又はヘテロアリールが、フェニル、ピリジル、又はナフチルである、請求項6
記載の化合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。

30

【請求項8】

下記化合物である、請求項1記載の化合物：

【表 1】

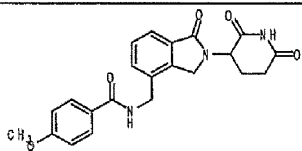
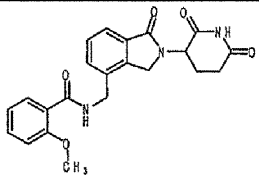
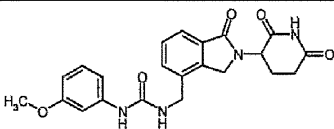
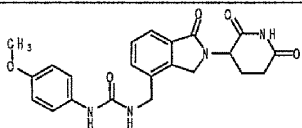
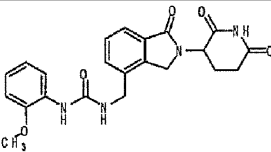
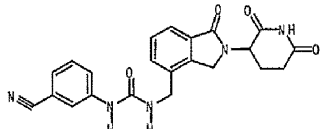
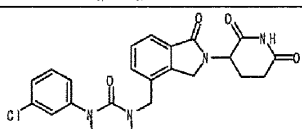
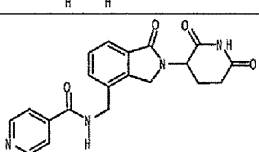
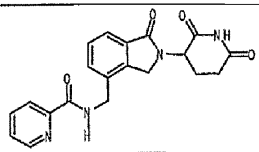
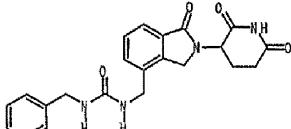
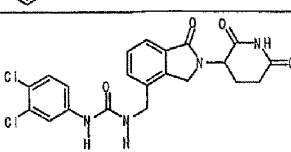
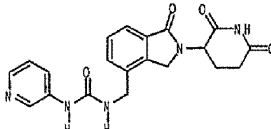
1		N-[2-(2,6- ジオキソ - ピペリジン -3-イル)-1- オキシ -2,3- ジヒドロ -1H- イソインドール -4- イルメチル]-2- フェニル -アセトアミド
2		1- シクロヘキシル -3-[2-(2,6- ジオキソ - ピペリジン -3- イル)-1- オキシ -2,3- ジヒドロ -1H- イソインドール -4- イルメチル]- 尿素
3		N-[2-(2,6- ジオキソ - ピペリジン -3-イル)-1- オキシ -2,3- ジヒドロ -1H- イソインドール -4- イルメチル]- ベンズアミド
4		フラン -2- カルボン酸 [2-(2,6- ジオキソ - ピペリジン -3- イル)-1- オキシ -2,3- ジヒドロ -1H- イソインドール -4- イルメチル]-アミド
5		N-[2-(2,6- ジオキソ - ピペリジン -3-イル)-1- オキシ -2,3- ジヒドロ -1H- イソインドール -4- イルメチル]- ブチルアミド
6		3- クロロ -N-[2-(2,6- ジオキソ - ピペリジン -3- イル)-1- オキシ -2,3- ジヒドロ -1H- イソインドール -4- イルメチル]- ベンズアミド
7		1-[2-(2,6- ジオキソ - ピペリジン -3-イル)-1- オキシ -2,3- ジヒドロ -1H- イソインドール -4- イルメチル]-3- プロピル -尿素
8		N-[2-(2,6- ジオキソ - ピペリジン -3-イル)-1- オキシ -2,3- ジヒドロ -1H- イソインドール -4- イルメチル]- ニコチンアミド
9		1-[2-(2,6- ジオキソ - ピペリジン -3-イル)-1- オキシ -2,3- ジヒドロ -1H- イソインドール -4- イルメチル]-3- フェニル -尿素
10		[2-(2,6- ジオキソ - ピペリジン -3-イル)-1- オキシ -2,3- ジヒドロ -1H- イソインドール -4- イルメチル]- カルバミン酸 tert- ブチルエステル
11		N-[2-(2,6- ジオキソ - ピペリジン -3-イル)-1- オキシ -2,3- ジヒドロ -1H- イソインドール -4- イルメチル]-3- メトキシ -ベンズアミド
12		3- シアノ -N-[2-(2,6- ジオキソ - ピペリジン -3- イル)-1- オキシ -2,3- ジヒドロ -1H- イソインドール -4- イルメチル]- ベンズアミド

10

20

30

40

13		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-4-イルメチル]-4-メトキシベンズアミド
14		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-4-イルメチル]-2-メトキシベンズアミド
15		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-4-イルメチル]-3-(3-メトキシフェニル)-尿素
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-4-イルメチル]-3-(4-メトキシフェニル)-尿素
17		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-4-イルメチル]-3-(2-メトキシフェニル)-尿素
18		1-(3-シアノフェニル)-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-4-イルメチル]-尿素
19		1-(3-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-4-イルメチル]-尿素
20		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-4-イルメチル]-イソニコチンアミド
21		ピリジン-2-カルボン酸 [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-4-イルメチル]-アミド
22		1-ベンジル-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-4-イルメチル]-尿素
23		1-(3,4-ジクロロフェニル)-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-4-イルメチル]-尿素
24		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-4-イルメチル]-3-ピリジン-3-イル-尿素

10

20

30

40

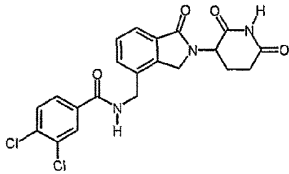
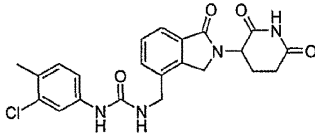
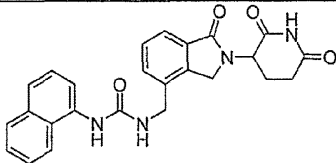
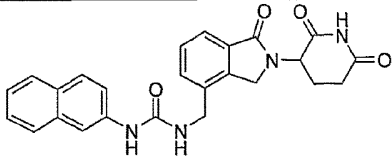
25		3-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-1,1-ジメチル-尿素
26		N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-メチル-ベンズアミド
27		(2-[[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-カルバモイル]-エチル)-カルバミン酸 t-ブチルエステル
28		3-アミノ-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-プロピオンアミド 塩酸塩
29		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-4-イルメチル]-2-メトキシ-アセトアミド
30		2-ジメチルアミノ-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-4-イルメチル]-アセトアミド 塩酸塩
31		(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-4-イルメチル]-カルバモイル]-プロピル)-カルバミン酸 t-ブチルエステル
32		4-アミノ-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-4-イルメチル]-ブチルアミド 塩酸塩
33		1-(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-4-イルメチル]-尿素
34		1-(3,4-ジメチル-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-4-イルメチル]-尿素
35		1-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-4-イルメチル]-チオ尿素

10

20

30

40

36		3,4-ジクロロ-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-4- イルメチル]-ベンズアミド
37		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-4-イルメチル] 尿素
38		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-4-イルメチル]-3- ナフタレン-1-イル-尿素
39		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-4-イルメチル]-3- ナフタレン-2-イル-尿素

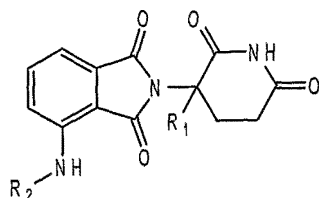
10

20

【請求項 9】

式(II)の化合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくは立体異性体：

【化 2】



(II)

30

(式中、 R_1 は、H又はメチルであり；かつ

R_2 は、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 、もしくは $N(CH_3)_2$ により任意に置換された、 (C_1-C_8) アルキル； NH_2 、 $NH(CH_3)$ 、 $N(CH_3)_2$ 、もしくは3～6員のヘテロシクロアルキルにより任意に置換された、 (C_1-C_4) アルコキシ； (C_3-C_6) シクロアルキル； (C_5-C_{10}) アリアルオキシ；ヒドロキシ； NH_2 ； $NH(CH_3)$ ； $N(CH_3)_2$ ； $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ；ハロゲン；又は、 $-O-CH_2-O-$ ；の1個以上により任意に置換された、 (C_6-C_{10}) アリアル；

1個以上の (C_1-C_4) アルコキシにより任意に置換された、 (C_3-C_6) アルキル；

カルボキシルにより任意に置換された、 (C_1-C_2) アルキル；

(C_1-C_6) アルキル- (C_3-C_6) シクロアルキル；又は

5～10員の複素環であり；

但し、 R_2 がペンチルである場合、 R_1 はメチルであることを条件とする。)。

【請求項 10】

R_2 が、1個以上の (C_1-C_4) アルコキシ又は $-O-CH_2-O-$ により任意に置換されたフェニルである、請求項9記載の化合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。

【請求項 11】

R_2 が、1個以上の (C_1-C_4) アルコキシにより任意に置換された (C_3-C_6) アルキルである、請求項9記載の化合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくは立体

40

50

異性体。

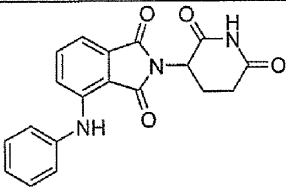
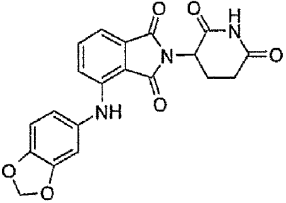
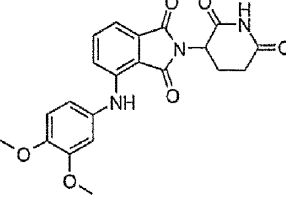
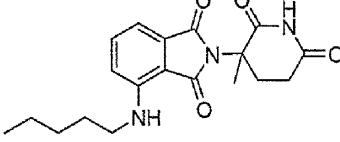
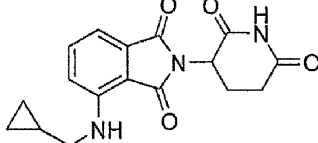
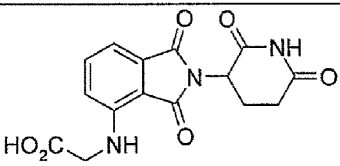
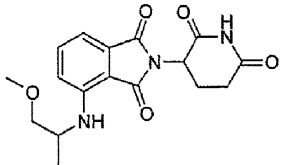
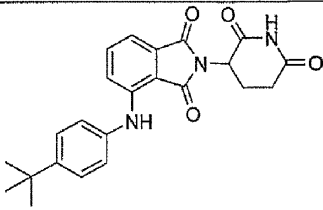
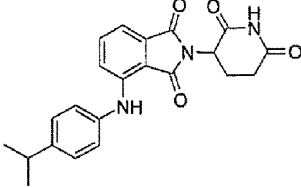
【請求項 1 2】

R_2 が、 $N(CH_3)_2$ で置換された1個以上の(C_1 - C_4)アルキルで置換されたフェニルである、請求項9記載の化合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。

【請求項 1 3】

下記化合物である、請求項9記載の化合物：

【表 2】

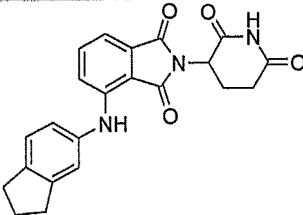
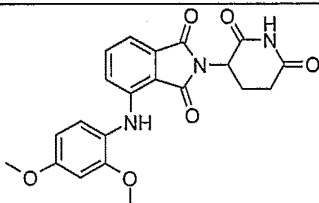
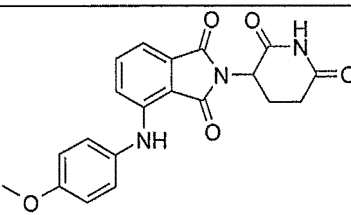
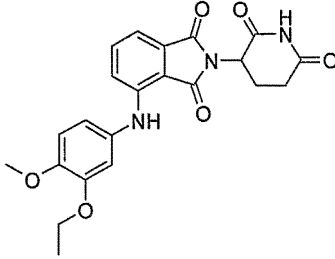
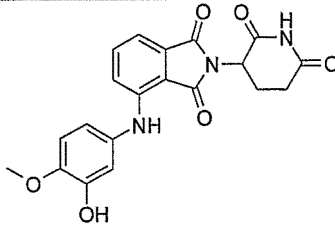
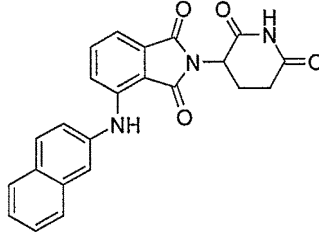
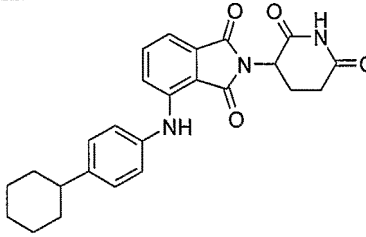
40		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)- 4-フェニルアミノイソインドール- 1,3-ジオン
41		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)- 4-(3,4- メチレンジオキシフェニルアミノ)イソインドール- 1,3-ジオン
42		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)- 4-(3,4- ジメトキシフェニルアミノ)イソインドール- 1,3-ジオン
43		2-(3-メチル-2,6-ジオキソピペリジン- 3-イル)-4- ペンチルアミノイソインドール-1,3-ジオン
44		4-(シクロプロピルメチルアミノ)- 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3- イル)イソインドール-1,3-ジオン
45		[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3- イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ- 1H-イソインドール-4-イル- アミノ] 酢酸
46		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)- 4-(2-メキシ-1- メチルエチルアミノ)イソインドール- 1,3-ジオン
47		4-(4-tert-ブチルフェニルアミノ)-2- (2,6-ジオキソピペリジン-3- イル)イソインドール-1,3-ジオン
48		4-(4-イソプロピルフェニルアミノ)-2- (2,6-ジオキソピペリジン-3- イル)イソインドール-1,3-ジオン

10

20

30

40

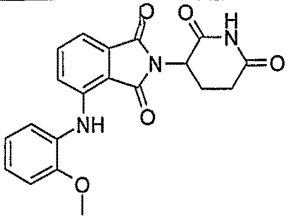
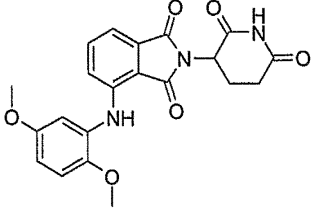
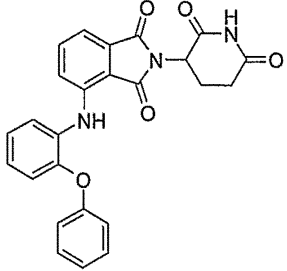
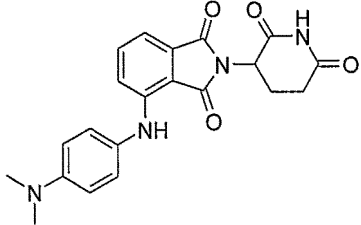
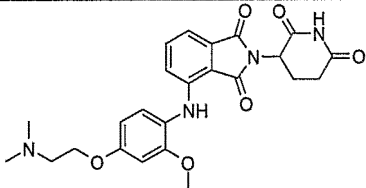
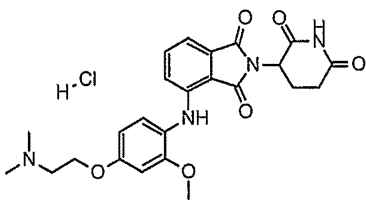
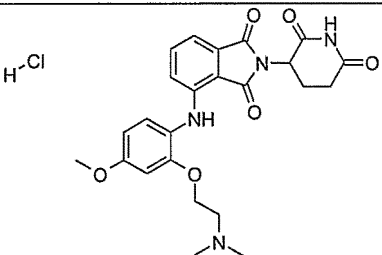
49		2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-4-(インダン-5-イルアミノ)-イソインドール-1,3-ジオン
50		4-(2,4-ジメトキシフェニルアミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン
51		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(4-メトキシフェニルアミノ)イソインドール-1,3-ジオン
52		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(3-エトキシ-4-メトキシフェニルアミノ)-イソインドール-1,3-ジオン
53		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニルアミノ)-イソインドール-1,3-ジオン
54		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(ナフタレン-2-イルアミノ)イソインドール-1,3-ジオン
55		4-(4-シクロヘキシルフェニルアミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン

10

20

30

40

56		4-(2-メトキシフェニルアミノ)- 2-(2,6-ジオキソピペリジン- 3-イル)イソインドール-1,3- ジオン
57		4-(2,5-ジメトキシフェニルアミノ)- 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3- イル)イソインドール-1,3-ジオン
58		4-(2-フェノキシフェニルアミノ)- 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3- イル)イソインドール-1,3-ジオン
59		4-(4-ジメチルアミノフェニルアミノ)- 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3- イル)イソインドール-1,3-ジオン
60		4-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)- 2-メトキシフェニルアミノ]-2-(2,6- ジオキソピペリジン-3-イル)- イソインドール-1,3-ジオン
61		4-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)- 2-メトキシフェニルアミノ]-2-(2,6- ジオキソピペリジン-3-イル)- イソインドール-1,3-ジオン 塩酸塩
62		4-[2-(2-ジメチルアミノエトキシ)- 4-メトキシフェニルアミノ]-2-(2,6- ジオキソピペリジン-3- イル)イソインドール-1,3- ジオン 塩酸塩

10

20

30

40

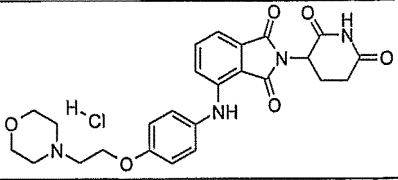
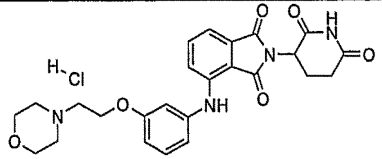
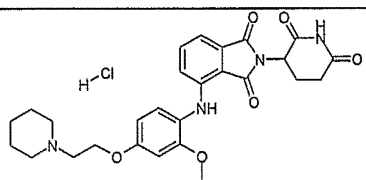
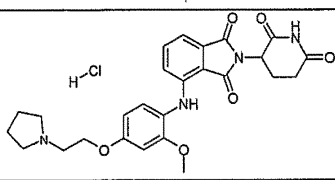
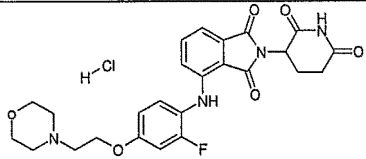
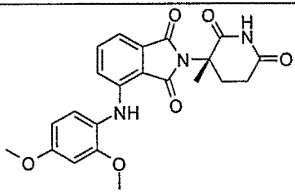
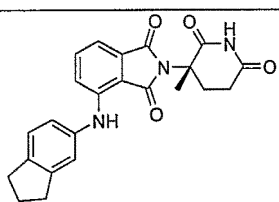
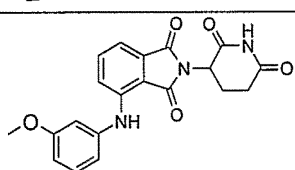
63		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-[2-メトキシ-4-(2-モルフォリン-4-イルエトキシ)フェニルアミノ]-イソインドール-1,3-ジオン 塩酸塩
64		4-(4-ジメチルアミノメチル-2-メトキシフェニルアミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン
65		4-(4-ジメチルアミノメチル-2-メトキシフェニルアミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン 塩酸塩
66		4-[4-(3-ジメチルアミノプロポキシ)-2-メトキシフェニルアミノ]-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン 塩酸塩
67		4-[4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニルアミノ]-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン
68		4-[4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-2-イソプロポキシフェニルアミノ]-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン
69		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(4-メトキシ-2-フェノキシフェニルアミノ)イソインドール-1,3-ジオン
70		4-[4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-2-フェノキシフェニルアミノ]-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン

10

20

30

40

71		2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-4-[4-(2-モルフォリン-4-イル-エトキシ)-フェニルアミノ]-イソインドール-1,3-ジオン
72		2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-4-[3-(2-モルフォリン-4-イル-エトキシ)-フェニルアミノ]-イソインドール-1,3-ジオン
73		2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-4-[2-メトキシ-4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルアミノ]-イソインドール-1,3-ジオン
74		2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-4-[2-メトキシ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルアミノ]-イソインドール-1,3-ジオン
75		2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-4-[2-フルオロ-4-(2-モルフォリン-4-イル-エトキシ)-フェニルアミノ]-イソインドール-1,3-ジオン
76		4-(2,4-ジメトキシ-フェニルアミノ)-2-[(3S)-3-メチル-2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル]-イソインドール-1,3-ジオン
77		4-(インダン-5-イルアミノ)-2-[(3S)-3-メチル-2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル]-イソインドール-1,3-ジオン
78		2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-4-(3-メトキシ-フェニルアミノ)-イソインドール-1,3-ジオン

10

20

30

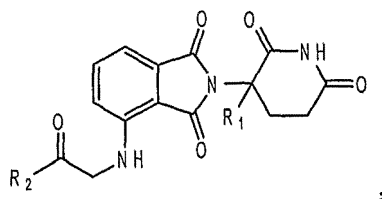
。

【請求項 14】

式(III)の化合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくは立体異性体：

40

【化 3】



(III)

(式中、 R_1 は、H又はメチルであり；かつ

R_2 は、1個以上の(C_1 - C_6)アルキル、(C_3 - C_6)シクロアルキル、もしくはフェニルにより任意に置換された、アミノ；3~6員のヘテロシクロアルキル；又は、(C_1 - C_4)アルコキシである。)

10

【請求項 15】

R_2 が、 $-NH(CH_3)$ 又は $-N(CH_3)_2$ である、請求項14記載の化合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。

【請求項 16】

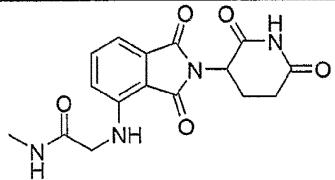
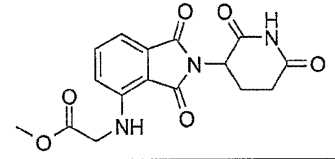
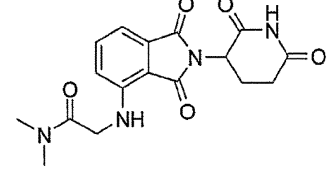
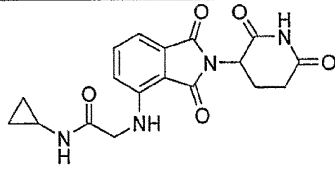
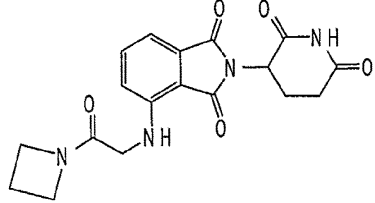
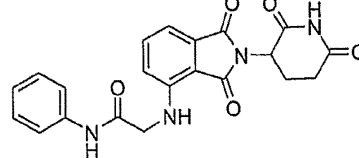
R_2 が、(C_3 - C_6)シクロアルキルである、請求項14記載の化合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。

【請求項 17】

下記化合物である、請求項14記載の化合物：

20

【表 3】

79		2-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルアミノ]-N-メチルアセトアミド
80		[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルアミノ]酢酸 メチルエステル
81		2-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルアミノ]-N-メチルアセトアミド
82		N-シクロプロピル-2-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルアミノ]アセトアミド
83		4-(2-(アゼチジン-1-イル)-2-オキソエチルアミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
84		2-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルアミノ]-N-フェニルアセトアミド

10

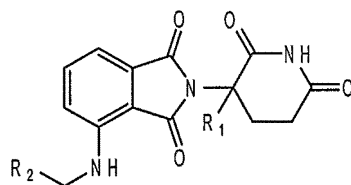
20

30

【請求項 18】

式(IV)の化合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくは立体異性体：

【化 4】



(IV)

(式中、 R_1 は、H又はメチルであり；及び、 R_2 は、5～6員のヘテロアリアルであり；但し、 R_2 がフラン又はチオフエンである場合、 R_1 はメチルであることを条件とし；並びに但し、 R_2 がピリジンである場合、ピリジンは3位でコアに結合していないことを条件とする。)

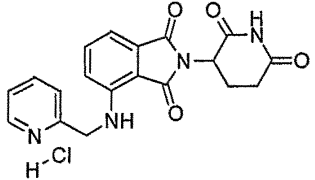
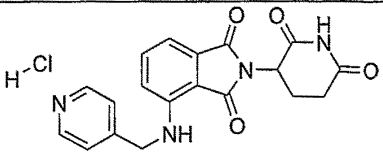
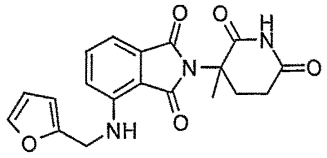
【請求項 19】

下記化合物である、請求項18記載の化合物：

40

50

【表 4】

85		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4- [(ピリジン-2-イル- メチル)アミノ]イソインドール-1,3- ジオン 塩酸塩
86		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4- [(ピリジン-4-イル- メチル)アミノ]イソインドール-1,3- ジオン 塩酸塩
87		4-[(フラン-2-イルメチル)アミノ]-2-(3- メチル-2,6-ジオキソピペリジン-3- イル)イソインドール-1,3-ジオン

10

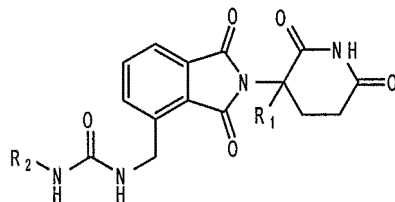
。

【請求項 20】

式(V)の化合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくは立体異性体：

20

【化 5】



(V)

(式中、 R_1 は、H又はメチルであり；かつ

30

R_2 は、H；メチル；エチル；

1個以上の(C_1 - C_6)アルキル、ハロゲン、(C_1 - C_4)アルコキシ、シアノ、もしくは-O- CH_2 -O-により置換された、フェニル；

1個以上の(C_1 - C_6)アルキル、ハロゲン、(C_1 - C_4)アルコキシ、もしくはシアノにより任意に置換された、ナフチル；又は

1個以上の(C_1 - C_6)アルキル、ハロゲン、(C_1 - C_4)アルコキシ、もしくはシアノにより任意に置換された、5~10員のヘテロアリアルであり；

但し、 R_2 がエチルである場合、 R_1 はメチルであることを条件とし；並びに

但し、 R_2 がピリジンである場合、ピリジンは3位でコアに結合していないことを条件とする。)

40

【請求項 21】

R_2 が、1個以上のメチル、ハロゲン、(C_1 - C_4)アルコキシ、シアノ、又は-O- CH_2 -O-により置換されたフェニルである、請求項20記載の化合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。

【請求項 22】

R_2 が、ナフチルである、請求項20記載の化合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。

【請求項 23】

下記化合物である、請求項20記載の化合物：

【表 5】

88		1-エチル-3-[2-(3-メチル-2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-尿素
89		1-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-(3-メトキシフェニル)-尿素
90		1-(3-クロロフェニル)-3-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-尿素
91		1-(3-シアノフェニル)-3-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-尿素
92		1-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-(4-メトキシフェニル)-尿素
93		1-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-(2-メトキシフェニル)-尿素
94		1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-3-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル] 尿素
95		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)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル] 尿素
96		1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル] 尿素
97		1-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-ナフタレン-1-イル-尿素
98		1-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-ナフタレン-2-イル-尿素

10

20

30

40

99		1-(3,4-ジメチルフェニル)-3-[2-(2,6-ジオキソ-ヒペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-シヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-尿素
100		1-[2-(2,6-ジオキソ-ヒペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-シヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-m-トリル-尿素
101		1-[2-(2,6-ジオキソ-ヒペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-シヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-ピリジン-2-イル-尿素
102		1-[2-(2,6-ジオキソ-ヒペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-シヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-p-トリル-尿素
103		1-[2-(2,6-ジオキソ-ヒペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-シヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-o-トリル-尿素
104		[2-(2,6-ジオキソ-ヒペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-シヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-尿素

10

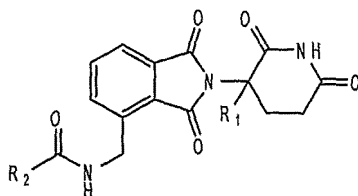
20

30

【請求項 24】

式(VI)の化合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくは立体異性体：

【化 6】



(VI)

(式中、 R_1 は、H又はメチルであり；かつ

R_2 は： $N(CH_3)_2$ ；

1個以上のハロゲンによりそれ自身任意に置換された、メチル；1個以上のハロゲンによりそれ自身任意に置換された、 (C_1-C_4) アルコキシ；もしくは、ハロゲン：の1個以上により置換された、 (C_0-C_1) アルキル- (C_6-C_{10}) アリアル；

(C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) アルコキシもしくはハロゲンの1個以上により任意に置換された、 (C_0-C_1) アルキル- $(5\sim 10$ 員のヘテロアリアル)；又は

ヘテロアリアル及びフェニルが、各々独立して1個以上の (C_1-C_4) アルキルもしくは (C_1-C_4) アルコキシにより任意に置換された、 $(5\sim 6$ 員のヘテロアリアル)-フェニルであり；

40

50

但し、 R_2 は、非置換のピリジン、フラン、又はチオフェンではないことを条件とする。)

【請求項 2 5】

R_2 が、1個以上のメチル、(C_1 - C_4)アルコキシ、又はハロゲンにより置換されたフェニルである、請求項24記載の化合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。

【請求項 2 6】

R_2 が、1個以上の(C_1 - C_4)アルキル又はハロゲンにより任意に置換されたピラジン、ピリミジン、キノキサリン、又はイソキノリンである、請求項24記載の化合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。

10

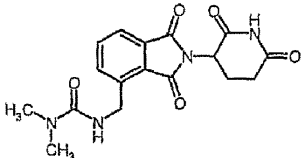
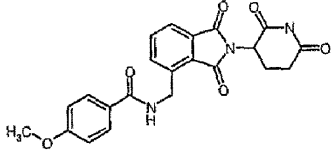
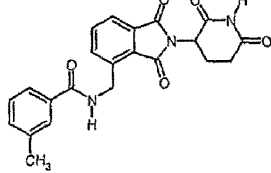
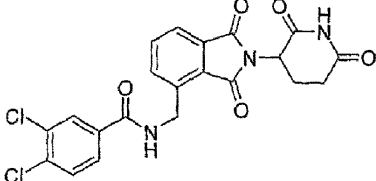
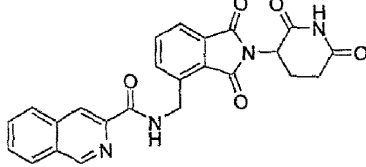
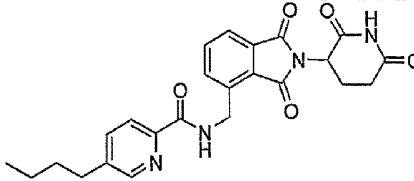
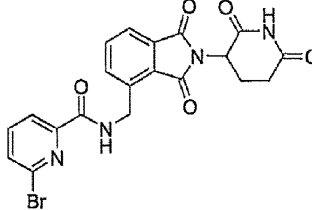
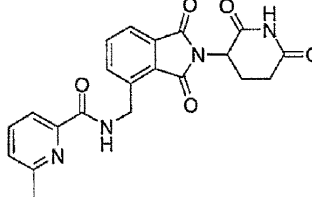
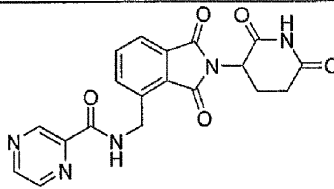
【請求項 2 7】

R_2 が、1個以上の(C_1 - C_4)アルキルにより置換された5員のヘテロアリアルである、請求項24記載の化合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。

【請求項 2 8】

下記化合物である、請求項24記載の化合物：

【表 6】

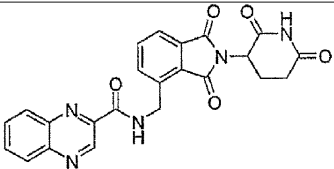
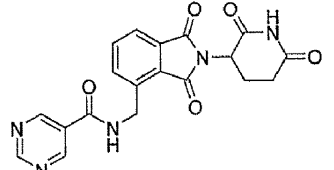
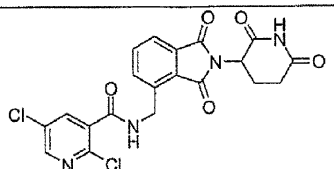
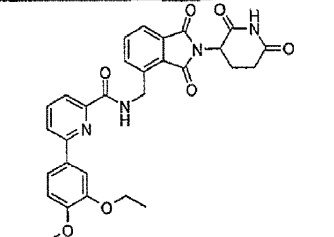
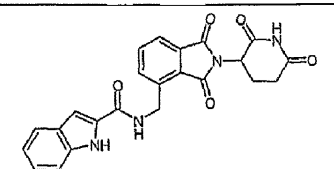
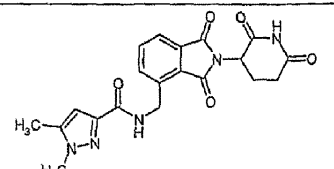
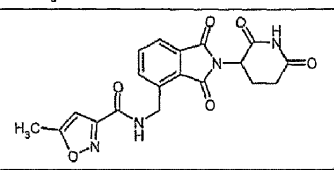
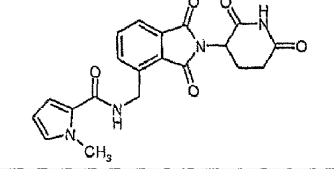
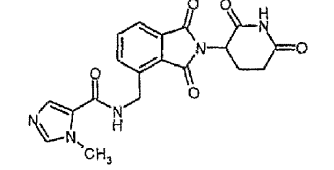
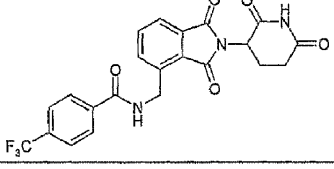
105		3-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-シヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-1,1-ジメチル尿素
106		N-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-シヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-4-メキシベンズアミド
107		N-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-シヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-メチルベンズアミド
108		3,4-ジクロロ-N-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-シヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]ベンズアミド
109		イソキノリン-3-カルボン酸 [2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-シヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル] アミド
110		5-ブチルピリジン-2-カルボン酸 [2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-シヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル] アミド
111		6-ブロモピリジン-2-カルボン酸 [2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-シヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル] アミド
112		6-メチルピリジン-2-カルボン酸 [2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-シヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル] アミド
113		ピラジン-2-カルボン酸 [2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-シヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル] アミド

10

20

30

40

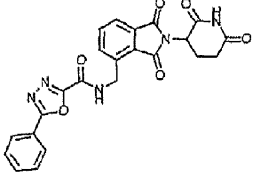
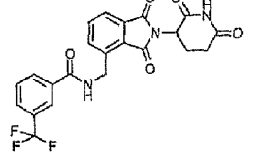
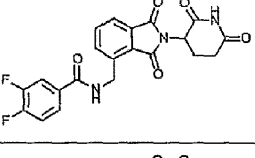
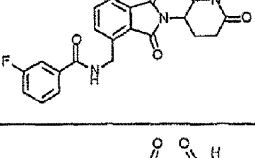
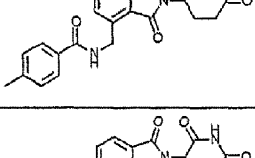
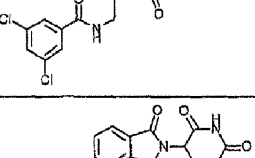
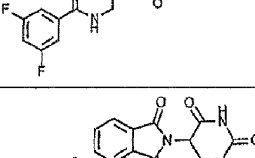
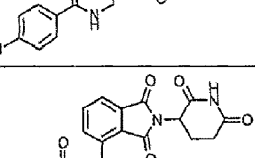
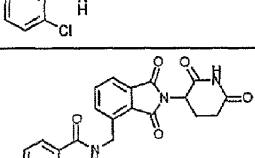
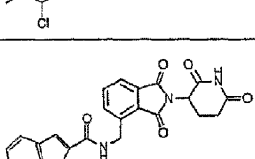
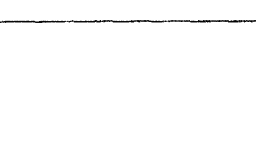
114		キノキサリン-2-カルボン酸 [2-(2,6-ジ'オキソ'ピ'ペ'リジン-3-イル)-1,3-ジ'オキソ'-2,3-シ'ヒ'ロ-1H-イソインドール-4-イルメチル] アミド
115		ピリミジン-5-カルボン酸 [2-(2,6-ジ'オキソ'ピ'ペ'リジン-3-イル)-1,3-ジ'オキソ'-2,3-シ'ヒ'ロ-1H-イソインドール-4-イルメチル] アミド
116		2,5-ジ'クロロ'-N-[2-(2,6-ジ'オキソ'ピ'ペ'リジン-3-イル)-1,3-ジ'オキソ'-2,3-シ'ヒ'ロ-1H-イソインドール-4-イル-メチル]ニコチンアミド
117		6-(3-エトキシ-4-メキシフェニル)ピリジン-2-カルボン酸 [2-(2,6-ジ'オキソ'ピ'ペ'リジン-3-イル)-1,3-ジ'オキソ'-2,3-シ'ヒ'ロ-1H-イソインドール-4-イルメチル] アミド
118		1H-インドール-2-カルボン酸 [2-(2,6-ジ'オキソ'ピ'ペ'リジン-3-イル)-1,3-ジ'オキソ'-2,3-シ'ヒ'ロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミド
119		1,5-ジ'メチル'-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 [2-(2,6-ジ'オキソ'ピ'ペ'リジン-3-イル)-1,3-ジ'オキソ'-2,3-シ'ヒ'ロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミド
120		5-メチル-1H-イソキサゾール-3-カルボン酸 [2-(2,6-ジ'オキソ'ピ'ペ'リジン-3-イル)-1,3-ジ'オキソ'-2,3-シ'ヒ'ロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミド
121		1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 [2-(2,6-ジ'オキソ'ピ'ペ'リジン-3-イル)-1,3-ジ'オキソ'-2,3-シ'ヒ'ロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミド
122		3-メチル-3H-イミダゾール-4-カルボン酸 [2-(2,6-ジ'オキソ'ピ'ペ'リジン-3-イル)-1,3-ジ'オキソ'-2,3-シ'ヒ'ロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミド
123		N-[2-(2,6-ジ'オキソ'ピ'ペ'リジン-3-イル)-1,3-ジ'オキソ'-2,3-シ'ヒ'ロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-4-トリフルオロメチル-ベンズアミド

10

20

30

40

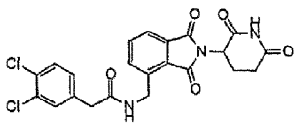
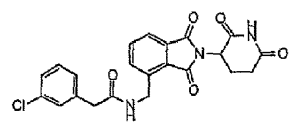
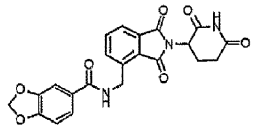
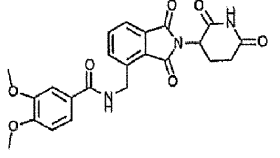
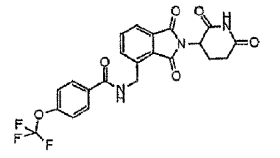
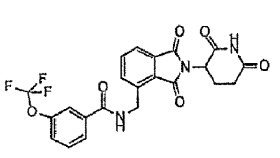
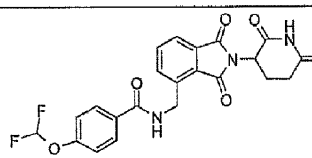
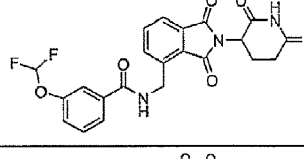
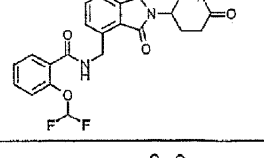
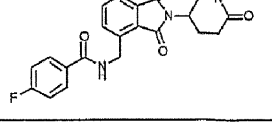
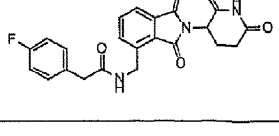
124		5-フェニル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-カルボン酸[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]アミド
125		N-[2-(2,6-ジオキソ-3,4-ジフルオロフェニル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-トリフルオロメチルベンズアミド
126		N-[2-(2,6-ジオキソ-3,4-ジフルオロフェニル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3,4-ジフルオロベンズアミド
127		N-[2-(2,6-ジオキソ-3-フルオロフェニル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-フルオロベンズアミド
128		N-[2-(2,6-ジオキソ-3-メチルフェニル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-4-メチルベンズアミド
129		3,5-ジクロロ-N-[2-(2,6-ジオキソ-3,4-ジフルオロフェニル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]ベンズアミド
130		N-[2-(2,6-ジオキソ-3,4-ジフルオロフェニル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3,5-ジフルオロベンズアミド
131		4-クロロ-N-[2-(2,6-ジオキソ-3,4-ジフルオロフェニル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]ベンズアミド
132		2-クロロ-N-[2-(2,6-ジオキソ-3,4-ジフルオロフェニル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]ベンズアミド
133		3-クロロ-N-[2-(2,6-ジオキソ-3,4-ジフルオロフェニル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]ベンズアミド
134		ベンゾフラン-2-カルボン酸[2-(2,6-ジオキソ-3,4-ジフルオロフェニル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]アミド

10

20

30

40

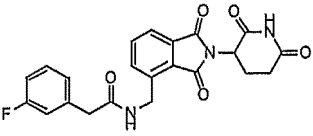
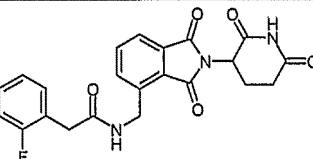
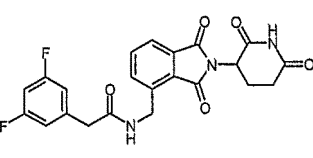
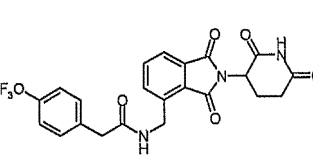
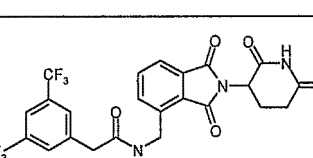
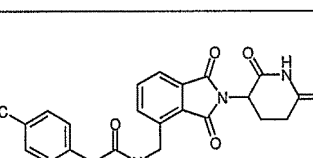
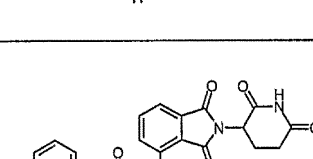
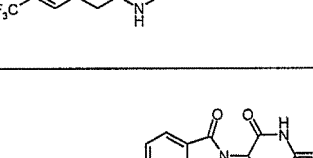
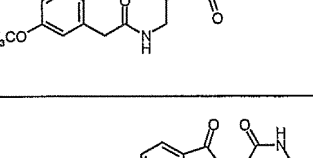
135		2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]アセトアミド
136		2-(3-クロロフェニル)-N-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]アセトアミド
137		ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-カルボン酸 [2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]アミド
138		N-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]-3,4-ジメキシベンズアミド
139		N-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]-4-トリフルオロメキシベンズアミド
140		N-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]-3-トリフルオロメキシベンズアミド
141		4-ジフルオロメキシ-N-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]ベンズアミド
142		3-ジフルオロメキシ-N-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]ベンズアミド
143		2-ジフルオロメキシ-N-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]ベンズアミド
144		N-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]-4-フルオロベンズアミド
145		N-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]-2-(4-フルオロフェニル)アセトアミド

10

20

30

40

146		N-[2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]-2-(3-フルオロフェニル)アセトアミド
147		N-[2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]-2-(2-フルオロフェニル)アセトアミド
148		2-(3,5-ジフルオロフェニル)-N-[2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]アセトアミド
149		N-[2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]-2-(4-トリフルオロメキシフェニル)アセトアミド
150		2-(3,5-ビストリフルオロメチルフェニル)-N-[2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]アセトアミド
151		(N-[2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)アセトアミド
152		N-[2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]-2-(3-トリフルオロメチルフェニル)アセトアミド
153		N-[2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]-2-(3-トリフルオロメキシフェニル)アセトアミド
154		N-[2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]-2-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)アセトアミド

10

20

30

40

155		2-(3,5-ジメトキシフェニル)-N-[2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アセトアミド
156		2-(4-クロロフェニル)-N-[2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アセトアミド
157		2-ベンゾ[1,3]ジオキソ-5-イル-N-[2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アセトアミド
158		N-[2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-ピリジニル-2-イル-アセトアミド
159		N-[2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-ピリジニル-3-イル-アセトアミド
160		N-[2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-ピリジン-4-イル-アセトアミド
161		N-[2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-ナフタレン-1-イル-アセトアミド
162		2-(4,5-ジメチルフラン-2-イル)-N-[2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アセトアミド
163		2-(2,5-ジメチルフラン-3-イル)-N-[2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アセトアミド
164		N-[2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-(6-メトキシベンゾフラン-3-イル)-アセトアミド

10

20

30

40

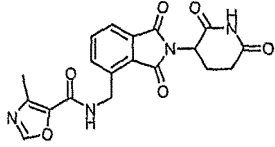
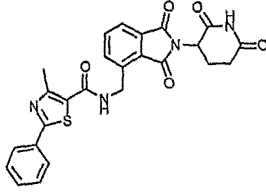
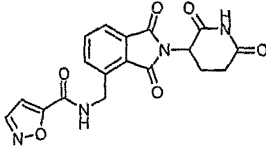
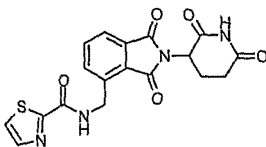
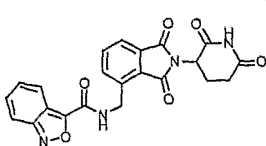
165		2-(2,5-ジメチル-1,3-チアゾール-4-イル)-N-[2-(2,6-ジオキソ-ペリジンを-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]-アセトアミド
166		N-[2-(2,6-ジオキソ-ペリジンを-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]-2-(3-メチル-1,3,4-オキサゾール-5-イル)-アセトアミド
167		N-[2-(2,6-ジオキソ-ペリジンを-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]-2-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-アセトアミド
168		N-[2-(2,6-ジオキソ-ペリジンを-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]-2-チオフェン-2-イル-アセトアミド
169		N-[2-(2,6-ジオキソ-ペリジンを-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]-2-チオフェン-2-イル-アセトアミド
170		N-[2-(2,6-ジオキソ-ペリジンを-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]-3-フルオロ-4-トリフルオロメチル-ベンズアミド
171		N-[2-(2,6-ジオキソ-ペリジンを-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]-2-フルオロ-4-トリフルオロメチル-ベンズアミド
172		N-[2-(2,6-ジオキソ-ペリジンを-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]-4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド
173		N-[2-(2,6-ジオキソ-ペリジンを-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]-2-フルオロ-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド
174		ベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸 [2-(2,6-ジオキソ-ペリジンを-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]-アミド

10

20

30

40

175		4-メチル-2-オキサゾール-5-カルボン酸[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミド
176		4-メチル-2-フェニル-チアゾール-5-カルボン酸[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]アミド
177		イソオキサゾール-5-カルボン酸[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミド
178		チアゾール-2-カルボン酸[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミド
179		ベンゾ[c]イソオキサゾール-3-カルボン酸[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミド

10

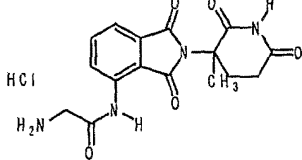
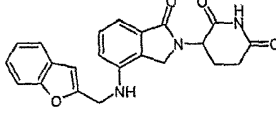
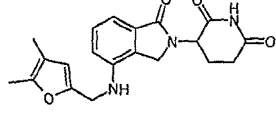
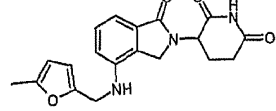
20

【請求項 29】

下記式の化合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくは立体異性体：

30

【表 7】

181		2-アミノ-N-[2-(3-メチル-2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]-アセトアミド
182		3-[4-[(ベンゾフラン-2-イルメチル)-アミノ]-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
183		3-[4-[(4,5-ジメチルフラン-2-イルメチル)-アミノ]-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
184		3-[4-[(5-メチルフラン-2-イルメチル)-アミノ]-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

40

【請求項 30】

ステレオマー的に純粋な(R)異性体、ステレオマー的に純粋な(S)異性体、又はそれらの

50

ラセミ混合物である、請求項8記載の式29の化合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩、もしくは溶媒和物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2005年8月31日に出願された米国特許仮出願第60/712,387号の優先権を主張するものであり、この仮出願の全体は引用により本明細書に組入れられている。

【0002】

(1. 発明の分野)

本発明は、イソインドール-イミド化合物に関する。この化合物を含有する医薬組成物、並びに様々な障害を治療、予防及び管理する方法も、開示する。

10

【背景技術】

【0003】

(2. 発明の背景)

(2.1 癌及び他の疾患の病理)

癌は、主に、所定の正常組織に由来する異常細胞数の増加、これらの異常細胞による隣接組織浸潤、又はリンパ節領域及び遠隔部位への悪性細胞のリンパ行性もしくは血行性の拡散(転移)を特徴としている。臨床データ及び分子生物学的研究は、癌は、わずかな前新生物形成性の変化で始まり、これがある条件下で新生物形成へ進行する多工程プロセスであることを指摘している。新生物病変は、クローン的に発生し、並びに特に新生物細胞が宿主の免疫監視を回避するような条件下で、侵襲、増殖、転移及び異質化の能力の増大を発揮する。Roitt, L、Brostoff, J及びKale, D.の著書、「免疫学(Immunology)」17.1-17.12 (第3版, Mosby, セントルイス, Mo., 1993)。医学文献に詳細に説明された膨大な種類の癌が存在する。例として、肺、結腸、直腸、前立腺、乳房、脳及び小腸の癌がある。癌発生率は、一般集団が高齢化するとともに、新たな癌が発生するとともに、易罹患性集団(例えば、AIDS感染者又は過度の太陽光曝露者)が増大するとともに、上昇し続ける。しかし癌治療の選択肢は限られている。例えば血液癌症例(例えば多発性骨髄腫)において、特に従来の化学療法が失敗し及び骨髄移植が選択肢でない場合には、利用できる治療選択肢はほとんどない。従って癌患者を治療するために使用することができる新規方法及び組成物に関して、巨大な需要が存在する。

20

30

【0004】

多くの種類の癌が、血管新生として公知のプロセスである新規の血管の形成に関連している。腫瘍が誘導した血管新生に関与しているいくつかの機序が解明されている。これらの機序の最も直接的なものは、腫瘍細胞による血管新生特性を伴うサイトカインの分泌である。これらのサイトカインの例は、酸性及び塩基性線維芽細胞増殖因子(a,b-FGF)、アンギオゲニン、血管内皮増殖因子(VEGF)、及びTNF- α である。あるいは腫瘍細胞は、プロテアーゼの産生及びそれに続く一部のサイトカインが貯蔵される(例えばb-FGF)細胞外マトリックスの破壊を通じ、血管新生ペプチドを放出することができる。血管新生は、炎症細胞(特にマクロファージ)の動員、及びそれに続く血管新生サイトカイン(例えばTNF- α 、bFGF)の放出を通じ、間接的に誘導することもできる。

40

【0005】

様々な他の疾患及び障害も、望ましくない血管新生に関連付けられるか、又はそれにより特徴付けられる。例えば、増強されかつ調節されない血管新生は、眼血管新生疾患、脈絡膜血管新生、網膜血管新生症、ルベオシス(隅角の新血管形成)、ウイルス性疾患、遺伝疾患、炎症疾患、アレルギー疾患、及び自己免疫疾患を含むが、これらに限定されるものではない、多くの疾患及び医学的状态に関与している。このような疾患及び状態の例は、糖尿病性網膜症；未熟児網膜症；角膜移植片拒絶反応；血管新生緑内障；水晶体後線維増殖症；及び、増殖性硝子体網膜症を含むが、これらに限定されるものではない。

【0006】

従って血管新生を制御するか又はTNF- α を含むある種のサイトカインの生成を阻害する

50

ことができる化合物は、様々な疾患及び状態の治療及び予防において有用であろう。

【0007】

(2.2 癌治療法)

現在の癌療法は、患者における新生物形成細胞を根絶するための、手術、化学療法、ホルモン療法及び/又は放射線治療に関連している(例えば、Stockdaleの著書、1998、「薬物(Medicine)」, 第3巻, Rubenstein及びFederman編集, 第12章IV項参照)。最近、癌療法は生物学的療法又は免疫療法に関連している。これらの方法は全て、患者に対し重大な欠点を有する。例えば手術は、患者の健康状態により禁忌であることがあり、又は患者が忍容できないことがある。

【0008】

10

加えて手術は、新生物形成組織を完全に除去しないことがある。放射線療法は、新生物形成組織が、放射線に対し、正常組織よりもより高い感度を示す場合にのみ有効である。放射線療法は、重篤な副作用を顕在化することも多い。ホルモン療法は単剤として投与されることはほとんどない。ホルモン療法は有効であるが、他の治療が大部分の癌細胞を除去した後に、癌の再発を予防又は遅延す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、かつ発疹又は腫脹、発熱、悪寒及び倦怠感を含むインフルエンザ様症状、消化管の問題又はアレルギー反応などの副作用を生じることがある。

【0009】

化学療法に関して、癌治療に使用することができる様々な化学療法薬が存在する。癌化学療法の大半は、DNA複製及び随伴する細胞分裂を防止するために、デオキシリボヌクレオチド三リン酸前駆体の生合成を阻害することにより、直接的又は間接的のいずれかでDNA合成を阻害することにより作用する。Gilmanらの著書、「グッドマン・ギルマンの治療の薬理学的基礎(Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics)」第10版(McGraw Hill, ニューヨーク)。

20

【0010】

様々な化学療法薬が利用可能であるにもかかわらず、化学療法は多くの欠点を有する。Stockdaleの著書「薬物」第3巻、Rubenstein及びFederman編集、第12章10項、1998。ほぼ全ての化学療法薬は有毒であり、化学療法は、重度の悪心、骨髄抑制、及び免疫抑制を含む、重大な、時には危険な副作用を引き起こす。加えて化学療法薬の併用を投与した場合であっても、多くの腫瘍細胞は、化学療法薬に対し耐性であるか又は耐性を発達させる。実際、治療プロトコールに使用された特定の化学療法薬に耐性であるそれらの細胞は、例えばそれらの薬物が特定の治療に使用されたこれらの薬物の作用機序と異なる機序により作用する場合であっても、他の薬物に対し耐性であることが証明されることが多い。この現象は、多面的薬剤耐性又は多剤耐性と呼ばれる。薬剤耐性のために、多くの癌は、標準の化学療法治療プロトコールに対し抵抗性であることが証明されているか、又はそうなり始めている。

30

【0011】

望ましくない血管新生に関連付けられるか又はそれにより特徴付けられる他の疾患又は状態も、治療が困難である。しかしプロタミン、ヘパリン及びステロイドのような一部の化合物は、ある特定の疾患の治療に有用であると提唱されている。Taylorらの論文、Nature, 297:307 (1982); Folkmanらの論文、Science 221:719 (1983); 及び、米国特許第5,001,116号及び第4,994,443号。

40

【0012】

依然、癌並びに他の疾患及び状態、特に手術、放射線療法、化学療法及びホルモン療法のような標準治療に対し抵抗性である疾患を、従来の療法に関連した毒性及び/又は副作用を軽減又は回避しつつ、治療、予防及び管理する安全かつ有効な方法がかなり必要とされている。

【発明の開示】

【0013】

(3. 発明の要旨)

50

本発明は、一部、イソインドール-イミド化合物、及びそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物(例えば水和物)、プロドラッグ、もしくは立体異性体に関する。

本発明は、様々な疾患又は障害を治療及び管理する方法も包含している。これらの方法は、本発明の化合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、立体異性体、もしくはプロドラッグの治療上有効な量を、そのような治療又は管理を必要とする患者へ投与することを含む。

【0014】

本発明は、様々な疾患又は障害を予防する方法も包含しており、これは本発明の化合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、もしくはプロドラッグの予防上有効な量を、そのような予防を必要とする患者へ投与することを含む。

本発明は、本発明の化合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、もしくはプロドラッグを含む、医薬組成物、単回投与剤形、投与計画、及びキットも包含している。

【発明を実施するための最良の形態】

【0015】

(4. 発明の詳細な説明)

ひとつの実施態様において、本発明は、イソインドール-イミド化合物、並びにそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、立体異性体及びプロドラッグを包含している。別の実施態様において、本発明は、様々な疾患及び障害を治療、管理及び予防する方法を包含しており、これは本発明の化合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、立体異性体、もしくはプロドラッグの治療上又は予防上有効な量を、そのような治療又は予防を必要とする患者へ投与することを含む。疾患及び障害の例は、本明細書に説明されている。

【0016】

特定の実施態様において、本発明の化合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、立体異性体、もしくはプロドラッグは、別の薬物(「第二の活性物質」)又は治療と組合せて投与される。第二の活性物質は、その例が本明細書に提供されている小型分子及び大型分子(例えばタンパク質及び抗体)、更には幹細胞を含む。本発明の化合物の投与と組合せて使用することができる方法又は療法は、本明細書に説明された様々な障害の治療、予防又は管理に現在使用されている、手術、輸血、免疫療法、生物学的療法、放射線療法、及び他の非-薬物ベースの療法を含むが、これらに限定されるものではない。

【0017】

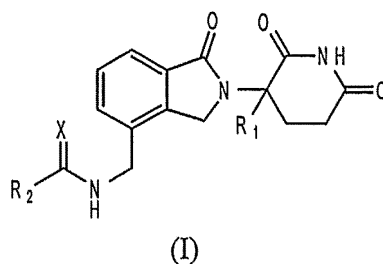
本発明は、本明細書において開示された方法において使用することができる医薬組成物(例えば単回投与剤形)も包含している。特定の医薬組成物は、本発明の化合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、立体異性体、もしくはプロドラッグ、及び任意に第二の活性物質を含有する。

【0018】

(4.1 化合物)

ひとつの実施態様において、本発明は、式(I)の化合物、並びにそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、立体異性体、及びプロドラッグを包含する：

【化1】



(式中、Xは、O又はSであり；

R₁は、H又はメチルであり；

10

20

30

40

50

R_2 は、シクロアルキルを除く (C_2-C_6) アルキル ; (C_4-C_6) シクロアルキル ; (C_1-C_4) アルコキシ ; (C_1-C_4) アルコキシで置換された (C_1-C_6) アルキル ;

フェニルが1個以上のハロゲン、(C_1-C_4) アルコキシ、(C_1-C_4) アルキル、もしくはシアノにより任意に置換された、(C_0-C_1) アルキル-フェニル ;

ヘテロアリールが1個以上の (C_1-C_4) アルキルもしくはハロゲンにより任意に置換された、(C_0-C_1) アルキル-(5~6員のヘテロアリール) ; 又は、

(C_0-C_3) アルキル- NR_3R_4 であり ;

R_3 及び R_4 は各々独立して :

H ; (C_1-C_6) アルキル ; (C_3-C_6) シクロアルキル ;

アリールが1個以上の (C_1-C_4) アルコキシ、ハロゲン、メチル、シアノ、もしくは -O-CH₂-O- により任意に置換された、(C_0-C_1) アルキル-(C_6-C_{10}) アリール ;

ヘテロアリールが1個以上の (C_1-C_4) アルコキシ、ハロゲン、もしくはメチルにより置換された、(C_0-C_1) アルキル-(5~10員のヘテロアリール) ; 又は、C(O) R_5 であり ; かつ

R_5 は、(C_1-C_4) アルコキシもしくは (C_1-C_2) アルキル-O-(C_1-C_2) アルキルであり ;

但し、 R_3 及び R_4 の一方がHである場合、他方はエチルではないことを条件とする。)。

【 0 0 1 9 】

ひとつの実施態様において、XはOである。別の実施態様において、XはSである。別の実施態様において、 R_2 は、1個以上のハロゲンにより任意に置換されたフェニルである。

別の実施態様において、 R_2 はNHR₄である。特定の実施態様において、 R_4 は、両方とも1個以上の (C_1-C_4) アルコキシ、ハロゲン、もしくはメチルにより任意に置換された、(C_6-C_{10}) アリール又は5~10員のヘテロアリールである。特に、アリール又はヘテロアリールは、フェニル、ピリジル、又はナフチルである。

【 0 0 2 0 】

式(1)の化合物の例は、下記表1に列記されたものを含むが、これらに限定されるものではない :

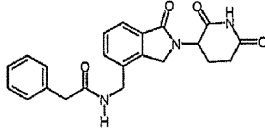
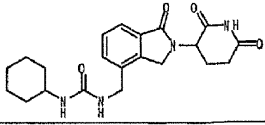
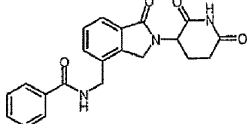
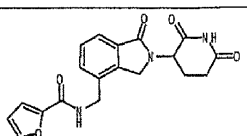
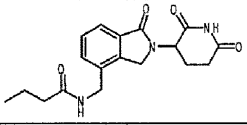
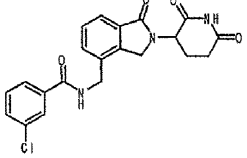
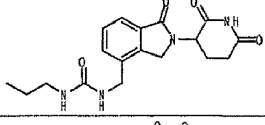
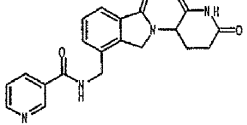
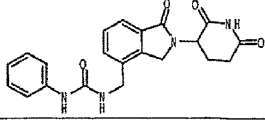
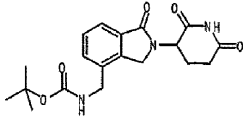
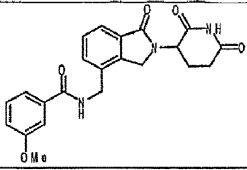
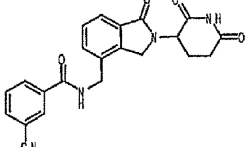
【 0 0 2 1 】

10

20

【表 1】

表 1. 式 I の化合物

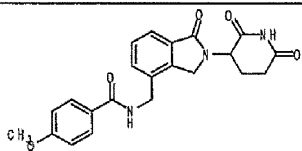
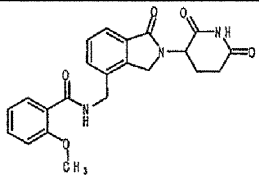
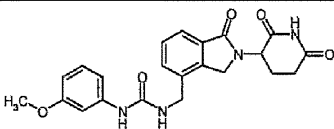
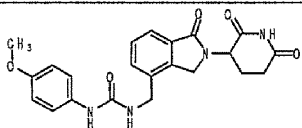
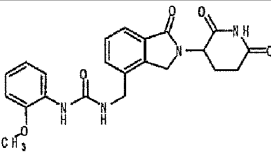
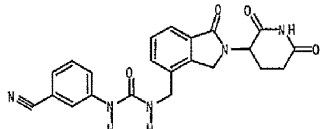
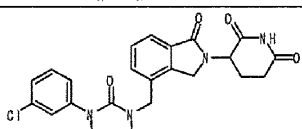
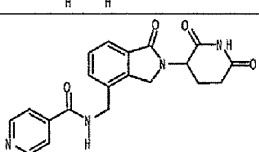
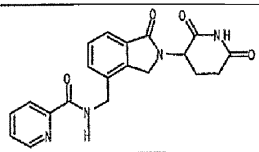
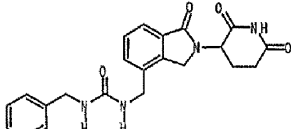
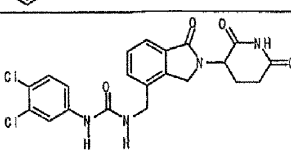
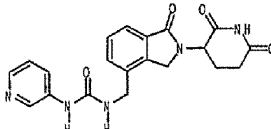
番号	構造	名称
1		N-[2-(2,6- ジオキソ - ピペリジン -3-イル)-1- オキソ -2,3- ジヒドロ -1H- イソインドール -4- イルメチル]-2- フェニル - アセトアミド
2		1- シクロヘキシル -3-[2-(2,6- ジオキソ - ピペリジン -3- イル)-1- オキソ -2,3- ジヒドロ -1H- イソインドール -4- イルメチル]- 尿素
3		N-[2-(2,6- ジオキソ - ピペリジン -3-イル)-1- オキソ -2,3- ジヒドロ -1H- イソインドール -4- イルメチル]- ベンズアミド
4		フラン -2- カルボン酸 [2-(2,6- 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 -4- イルメチル]- アミド
5		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 -4- イルメチル]- ブチルアミド
6		3- 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 -4- イルメチル]- ベンズアミド
7		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 -4- イルメチル]-3- プロピル - 尿素
8		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 -4- イルメチル]- ニコチンアミド
9		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 -4- イルメチル]-3- フェニル - 尿素
10		[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 -4- イルメチル]- カルバミン酸 tert- ブチルエステル
11		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 -4- イルメチル]-3- メトキシ - ベンズアミド
12		3- シアノ -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 -4- イルメチル]- ベンズアミド

10

20

30

40

13		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-4-イルメチル]-4-メトキシベンズアミド
14		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-4-イルメチル]-2-メトキシベンズアミド
15		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-4-イルメチル]-3-(3-メトキシフェニル)-尿素
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-4-イルメチル]-3-(4-メトキシフェニル)-尿素
17		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-4-イルメチル]-3-(2-メトキシフェニル)-尿素
18		1-(3-シアノフェニル)-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-4-イルメチル]-尿素
19		1-(3-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-4-イルメチル]-尿素
20		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-4-イルメチル]-イソニコチンアミド
21		ピリジン-2-カルボン酸 [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-4-イルメチル]-アミド
22		1-ベンジル-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-4-イルメチル]-尿素
23		1-(3,4-ジクロロフェニル)-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-4-イルメチル]-尿素
24		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-4-イルメチル]-3-ピリジン-3-イル-尿素

10

20

30

40

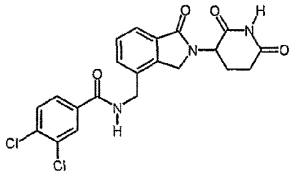
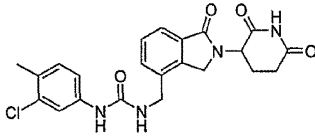
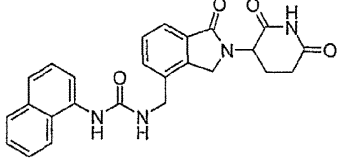
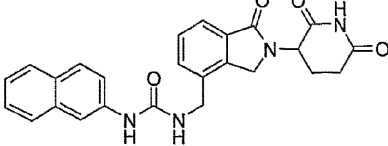
25		3-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-1,1-ジメチル-尿素
26		N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-メチル-ベンズアミド
27		(2-[[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-カルバモイル]-エチル)-カルバミン酸 t-ブチルエステル
28		3-アミノ-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-プロピオンアミド 塩酸塩
29		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-4-イルメチル]-2-メトキシ-アセトアミド
30		2-ジメチルアミノ-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-4-イルメチル]-アセトアミド 塩酸塩
31		(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-4-イルメチル]-カルバモイル]-プロピル)-カルバミン酸 t-ブチルエステル
32		4-アミノ-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-4-イルメチル]-ブチルアミド 塩酸塩
33		1-(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-4-イルメチル]-尿素
34		1-(3,4-ジメチル-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-4-イルメチル]-尿素
35		1-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-4-イルメチル]-チオ尿素

10

20

30

40

36		3,4-ジクロロ-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-4- イルメチル]-ベンズアミド
37		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-4-イルメチル] 尿素
38		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-4-イルメチル]-3- ナフタレン-1-イル-尿素
39		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-4-イルメチル]-3- ナフタレン-2-イル-尿素

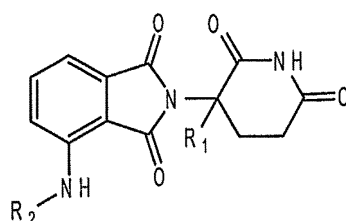
10

20

【 0 0 2 2 】

別の実施態様において、本発明は、式(II)の化合物、並びにそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、立体異性体、及びプロドラッグを包含している：

【 化 2 】



(II)

30

(式中、 R_1 は、H又はメチルであり；かつ

R_2 は、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 、もしくは $N(CH_3)_2$ により任意に置換された、 (C_1-C_8) アルキル； NH_2 、 $NH(CH_3)$ 、 $N(CH_3)_2$ 、もしくは3～6員のヘテロシクロアルキルにより任意に置換された、 (C_1-C_4) アルコキシ； (C_3-C_6) シクロアルキル； (C_5-C_{10}) アリールオキシ；ヒドロキシ； NH_2 ； $NH(CH_3)$ ； $N(CH_3)_2$ ； $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ；ハロゲン；又は、 $-O-CH_2-O-$ ；の、1個以上により任意に置換された、 (C_6-C_{10}) アリール；

1個以上の (C_1-C_4) アルコキシにより任意に置換された、 (C_3-C_6) アルキル；

カルボキシルにより任意に置換された、 (C_1-C_2) アルキル；

(C_1-C_6) アルキル- (C_3-C_6) シクロアルキル；又は

5～10員の複素環であり；

但し、 R_2 がペンチルである場合、 R_1 はメチルであることを条件とする。)。

【 0 0 2 3 】

ひとつの実施態様において、 R_2 は、1個以上の (C_1-C_4) アルコキシ又は $-O-CH_2-O-$ により任意に置換された、フェニルである。別の実施態様において、 R_2 は、 $N(CH_3)_2$ により置換された、1個以上の (C_1-C_4) アルコキシにより置換されたフェニルである。別の実施態様において、 R_2 は、1個以上の (C_1-C_4) アルコキシにより任意に置換された、 (C_3-C_6) アルキルである。

【 0 0 2 4 】

40

50

式(11)の化合物の例は、下記表2に列記されたものを含むが、これらに限定されるものではない：

【 0 0 2 5 】

【表 2】

表 2. 式IIの化合物

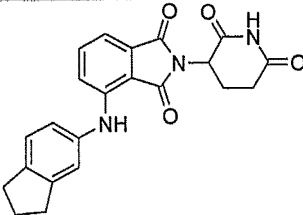
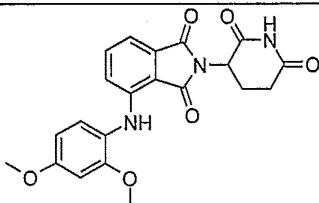
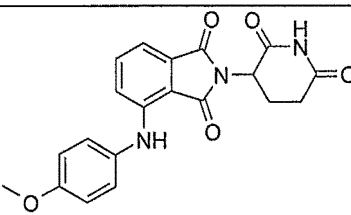
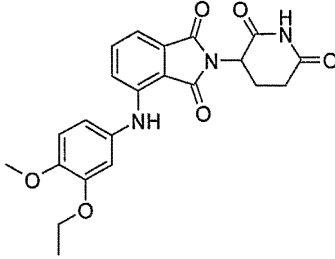
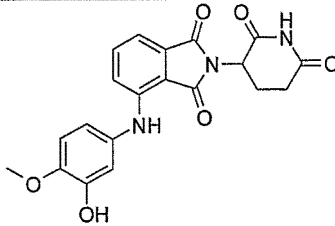
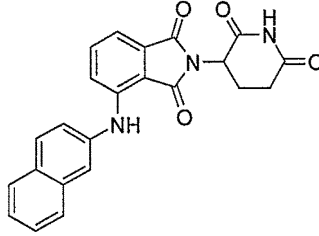
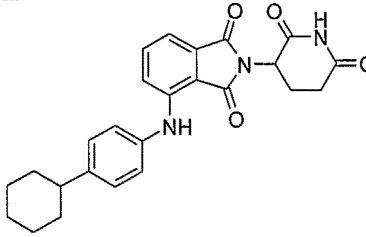
番号	構造	名称
40		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)- 4-フェニルアミノイソインドール- 1,3-ジオン
41		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)- 4-(3,4- メチレンジオキシフェニルアミノ)イソインドール- 1,3-ジオン
42		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)- 4-(3,4- ジメトキシフェニルアミノ)イソインドール- 1,3-ジオン
43		2-(3-メチル-2,6-ジオキソピペリジン- 3-イル)-4- ペンチルアミノイソインドール-1,3-ジオン
44		4-(シクロプロピルメチルアミノ)- 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3- イル)イソインドール-1,3-ジオン
45		[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3- イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ- 1H-イソインドール-4-イル- アミノ] 酢酸
46		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)- 4-(2-メキシ-1- メチルエチルアミノ)イソインドール- 1,3-ジオン
47		4-(4-tert-ブチルフェニルアミノ)-2- (2,6-ジオキソピペリジン-3- イル)イソインドール-1,3-ジオン
48		4-(4-イソプロピルフェニルアミノ)-2- (2,6-ジオキソピペリジン-3- イル)イソインドール-1,3-ジオン

10

20

30

40

49		2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-4-(インダン-5-イルアミノ)-イソインドール-1,3-ジオン
50		4-(2,4-ジメトキシフェニルアミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン
51		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(4-メトキシフェニルアミノ)イソインドール-1,3-ジオン
52		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(3-エトキシ-4-メトキシフェニルアミノ)-イソインドール-1,3-ジオン
53		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニルアミノ)-イソインドール-1,3-ジオン
54		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(ナフタレン-2-イルアミノ)イソインドール-1,3-ジオン
55		4-(4-シクロヘキシルフェニルアミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン

10

20

30

40

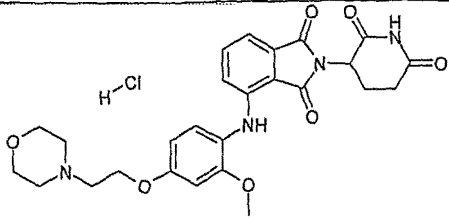
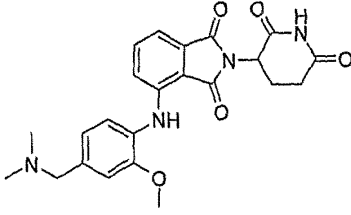
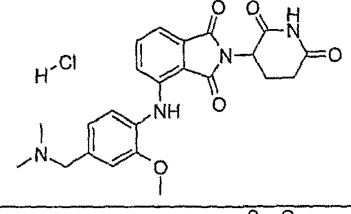
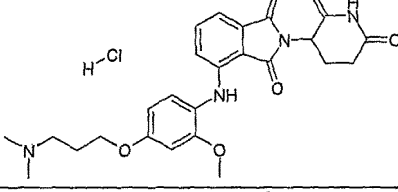
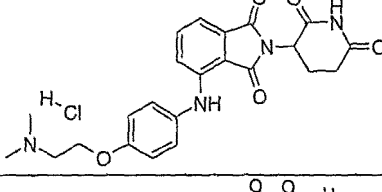
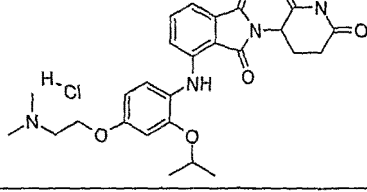
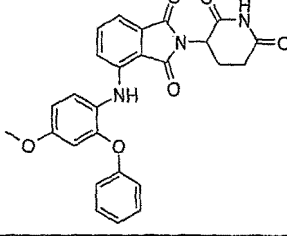
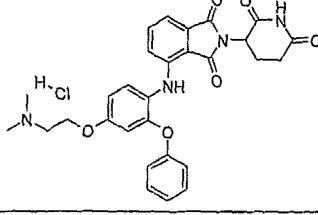
56		4-(2-メトキシフェニルアミノ)- 2-(2,6-ジオキソピペリジン- 3-イル)イソインドール-1,3- ジオン
57		4-(2,5-ジメトキシフェニルアミノ)- 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3- イル)イソインドール-1,3-ジオン
58		4-(2-フェノキシフェニルアミノ)- 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3- イル)イソインドール-1,3-ジオン
59		4-(4-ジメチルアミノフェニルアミノ)- 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3- イル)イソインドール-1,3-ジオン
60		4-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)- 2-メトキシフェニルアミノ]-2-(2,6- ジオキソピペリジン-3-イル)- イソインドール-1,3-ジオン
61		4-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)- 2-メトキシフェニルアミノ]-2-(2,6- ジオキソピペリジン-3-イル)- イソインドール-1,3-ジオン 塩酸塩
62		4-[2-(2-ジメチルアミノエトキシ)- 4-メトキシフェニルアミノ]-2-(2,6- ジオキソピペリジン-3- イル)イソインドール-1,3- ジオン 塩酸塩

10

20

30

40

63		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-[2-メトキシ-4-(2-モルフォリン-4-イルエトキシ)フェニルアミノ]-イソインドール-1,3-ジオン 塩酸塩
64		4-(4-ジメチルアミノメチル-2-メトキシフェニルアミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン
65		4-(4-ジメチルアミノメチル-2-メトキシフェニルアミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン 塩酸塩
66		4-[4-(3-ジメチルアミノプロポキシ)-2-メトキシフェニルアミノ]-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン 塩酸塩
67		4-[4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)フェニルアミノ]-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン
68		4-[4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-2-イソプロポキシフェニルアミノ]-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン
69		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(4-メトキシ-2-フェノキシフェニルアミノ)-イソインドール-1,3-ジオン
70		4-[4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-2-フェノキシフェニルアミノ]-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン

10

20

30

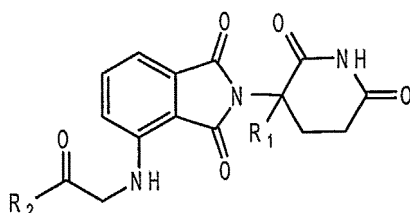
40

71		2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-4-[4-(2-モルフォリン-4-イル-エトキシ)-フェニルアミノ]-イソインドール-1,3-ジオン
72		2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-4-[3-(2-モルフォリン-4-イル-エトキシ)-フェニルアミノ]-イソインドール-1,3-ジオン
73		2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-4-[2-メトキシ-4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルアミノ]-イソインドール-1,3-ジオン
74		2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-4-[2-メトキシ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルアミノ]-イソインドール-1,3-ジオン
75		2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-4-[2-フルオロ-4-(2-モルフォリン-4-イル-エトキシ)-フェニルアミノ]-イソインドール-1,3-ジオン
76		4-(2,4-ジメトキシ-フェニルアミノ)-2-[(3S)-3-メチル-2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル]-イソインドール-1,3-ジオン
77		4-(インダン-5-イルアミノ)-2-[(3S)-3-メチル-2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル]-イソインドール-1,3-ジオン
78		2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-4-(3-メトキシ-フェニルアミノ)-イソインドール-1,3-ジオン

【 0 0 2 6 】

別の実施態様において、本発明は、式(III)の化合物、並びにそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、立体異性体、及びプロドラッグを包含している：

【 化 3 】



(式中、 R_1 は、H又はメチルであり；かつ

10

20

30

40

50

R₂は、1個以上の(C₁-C₆)アルキル、(C₃-C₆)シクロアルキル、もしくはフェニルにより任意に置換されたアミノ；3~6員のヘテロシクロアルキル；又は、(C₁-C₄)アルコキシである。)。

【 0 0 2 7 】

ひとつの特定の実施態様において、R₂は、-NH(CH₃)又は-N(CH₃)₂である。別の実施態様において、R₂は、(C₃-C₆)シクロアルキルである。

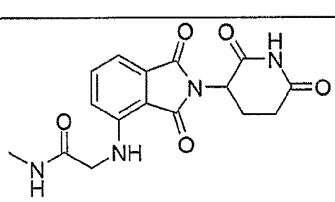
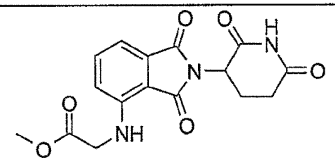
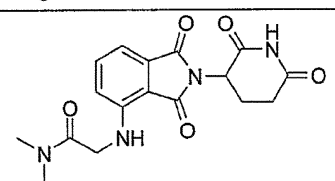
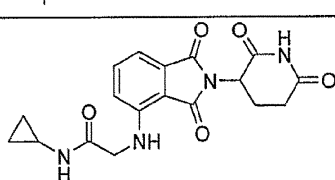
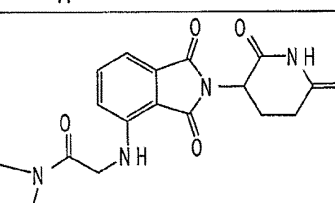
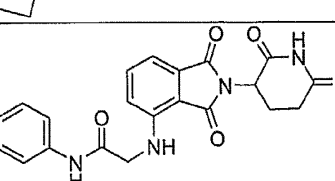
式(III)の化合物の例は、下記表3に列記されたものを含むが、これらに限定されるものではない：

【 0 0 2 8 】

【表 3】

10

表 3. 式IIIの化合物

番号	構造	名称
79		2-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルアミノ]-N-メチルアセトアミド
80		[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルアミノ]酢酸 メチルエステル
81		2-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルアミノ]-N-メチルアセトアミド
82		N-シクロプロピル-2-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルアミノ]アセトアミド
83		4-(2-(アゼチジン-1-イル)-2-オキソエチルアミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
84		2-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルアミノ]-N-フェニルアセトアミド

20

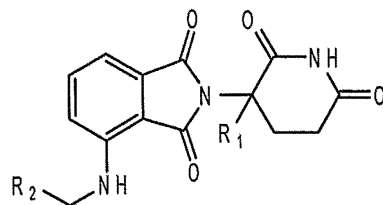
30

40

【 0 0 2 9 】

別の実施態様において、本発明は、式(IV)の化合物、並びにそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、立体異性体、及びプロドラッグを包含している：

【化4】



(IV)

(式中、 R_1 は、H又はメチルであり；及び、 R_2 は、5～6員のヘテロアリールであり；但し、 R_2 がフラン又はチオフェンである場合、 R_1 はメチルであることを条件とし；並びに但し、 R_2 がピリジンである場合、ピリジンは3位でコアに結合していないことを条件とする。)

【0030】

ひとつの特定の実施態様において、 R_2 は、ピリジンではない。

式(IV)の化合物の例は、下記表4に列記されたものを含むが、これらに限定されるものではない；

【0031】

【表4】

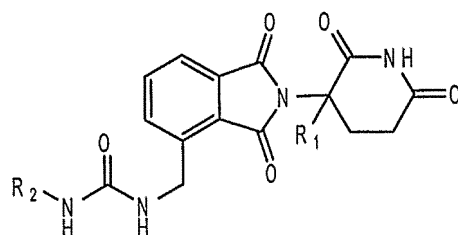
表4．式IVの化合物

番号	構造	名称
85		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-[(ピリジン-2-イルメチル)アミノ]イソインドール-1,3-ジオン 塩酸塩
86		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-[(ピリジン-4-イルメチル)アミノ]イソインドール-1,3-ジオン 塩酸塩
87		4-[(フラン-2-イルメチル)アミノ]-2-(3-メチル-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン

【0032】

別の実施態様において、本発明は、式(V)の化合物、並びにそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、立体異性体、及びプロドラッグを包含している；

【化5】



(V)

(式中、 R_1 は、H又はメチルであり；かつ

R₂は、H；メチル；エチル；

1個以上の(C₁-C₆)アルキル、ハロゲン、(C₁-C₄)アルコキシ、シアノ、もしくは-O-CH₂-O-により置換された、フェニル；

1個以上の(C₁-C₆)アルキル、ハロゲン、(C₁-C₄)アルコキシ、もしくはシアノにより任意に置換された、ナフチル；又は

1個以上の(C₁-C₆)アルキル、ハロゲン、(C₁-C₄)アルコキシ、もしくはシアノにより任意に置換された、5～10員のヘテロアリアルであり；

但し、R₂がエチルである場合、R₁はメチルであることを条件とし；並びに

但し、R₂がピリジンである場合、ピリジンは3位でコアに結合していないことを条件とする。)

10

【0033】

ひとつの特定の実施態様において、R₂は、1個以上のメチル、ハロゲン、(C₁-C₄)アルコキシ、シアノ、又は-O-CH₂-O-により任意に置換されたフェニルである。別の実施態様において、R₂は、ナフチルである。別の実施態様において、R₂は、ピリジンではない。

【0034】

式(V)の化合物の例は、下記表5に列記されたものを含むが、これらに限定されるものではない：

【0035】

【表5】

表5. 式Vの化合物

番号	構造	名称
88		1-エチル-3-[2-(3-メチル-2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-尿素
89		1-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-(3-メキシフェニル)-尿素
90		1-(3-クロロフェニル)-3-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-尿素
91		1-(3-シアノフェニル)-3-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-尿素
92		1-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-(4-メキシフェニル)-尿素
93		1-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-(2-メキシフェニル)-尿素
94		1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-3-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル] 尿素
95		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)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル] 尿素
96		1-(3,4-ジクロロフェニル)-3-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル] 尿素
97		1-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-ナフタレン-1-イル-尿素
98		1-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-ナフタレン-2-イル-尿素

10

20

30

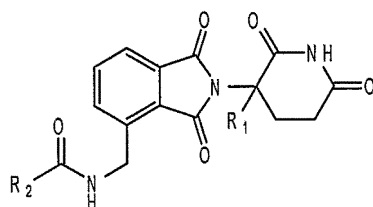
40

99		1-(3,4-ジメチルフェニル)-3-[2-(2,6-ジオキソ-ヒペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-尿素
100		1-[2-(2,6-ジオキソ-ヒペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-m-トリル-尿素
101		1-[2-(2,6-ジオキソ-ヒペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-ピリジン-2-イル-尿素
102		1-[2-(2,6-ジオキソ-ヒペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-p-トリル-尿素
103		1-[2-(2,6-ジオキソ-ヒペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-o-トリル-尿素
104		[2-(2,6-ジオキソ-ヒペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-尿素

【 0 0 3 6 】

別の実施態様において、本発明は、式(VI)の化合物、並びにそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、立体異性体、及びプロドラッグを包含している：

【 化 6 】



(VI)

(式中、R₁は、H又はメチルであり；かつ

R₂は：N(CH₃)₂；

1個以上のハロゲンによりそれ自身任意に置換されたメチル； 1個以上のハロゲンによりそれ自身任意に置換された(C₁-C₄)アルコキシ；もしくは、ハロゲン：の1個以上により置換された、(C₀-C₁)アルキル-(C₆-C₁₀)アリール；

(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、もしくはハロゲンの1個以上により任意に置換された、(C₀-C₁)アルキル-(5~10員のヘテロアリール)；又は

ヘテロアリール及びフェニルが、各々独立して1個以上の(C₁-C₄)アルキルもしくは(C₁-C₄)アルコキシにより任意に置換された、(5~6員のヘテロアリール)-フェニルであり；
(但し、R₂は、非置換のピリジン、フラン、又はチオフェンではないことを条件とする。)

。

【 0 0 3 7 】

ひとつの特定の実施態様において、 R_2 は、1個以上のメチル、 (C_1-C_4) アルコキシ、又はハロゲンにより置換されたフェニルである。別の実施態様において、 R_2 は、1個以上の (C_1-C_4) アルキル又はハロゲンにより任意に置換されたピラジン、ピリミジン、キノキサリン、又はイソキノリンである。別の実施態様において、 R_2 は、1個以上の (C_1-C_4) アルキルにより置換された5員のヘテロアリアルである。

【 0 0 3 8 】

式(VI)の化合物の例は、下記表6に列記されたものを含むが、これらに限定されるものではない：

【 0 0 3 9 】

【表 6】

表 6. 式VIの化合物

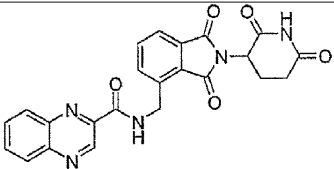
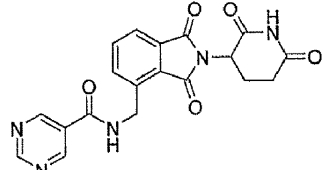
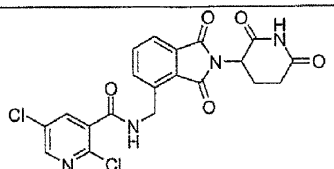
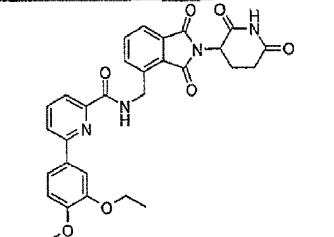
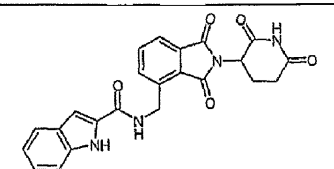
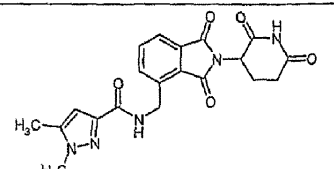
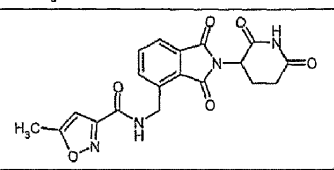
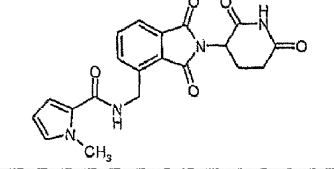
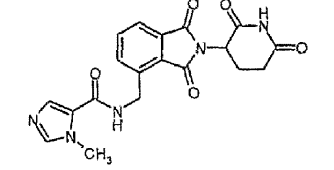
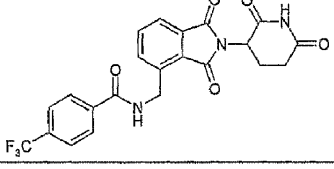
番号	構造	名称
105		3-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジ'オキソ-2,3-シ'ヒ'ロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-1,1-ジメチル尿素
106		N-[2-(2,6-ジ'オキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジ'オキソ-2,3-シ'ヒ'ロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-4-メキシヘンズ'アミド
107		N-[2-(2,6-ジ'オキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジ'オキソ-2,3-シ'ヒ'ロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-メチルヘンズ'アミド
108		3,4-ジクロロ-N-[2-(2,6-ジ'オキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジ'オキソ-2,3-シ'ヒ'ロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]ヘンズ'アミド
109		イソキノリン-3-カルボン酸 [2-(2,6-ジ'オキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジ'オキソ-2,3-シ'ヒ'ロ-1H-イソインドール-4-イルメチル] アミド
110		5-ブチルピリジン-2-カルボン酸 [2-(2,6-ジ'オキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジ'オキソ-2,3-シ'ヒ'ロ-1H-イソインドール-4-イルメチル] アミド
111		6-ブロモピリジン-2-カルボン酸 [2-(2,6-ジ'オキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジ'オキソ-2,3-シ'ヒ'ロ-1H-イソインドール-4-イルメチル] アミド
112		6-メチルピリジン-2-カルボン酸 [2-(2,6-ジ'オキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジ'オキソ-2,3-シ'ヒ'ロ-1H-イソインドール-4-イルメチル] アミド
113		ピラジン-2-カルボン酸 [2-(2,6-ジ'オキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジ'オキソ-2,3-シ'ヒ'ロ-1H-イソインドール-4-イルメチル] アミド

10

20

30

40

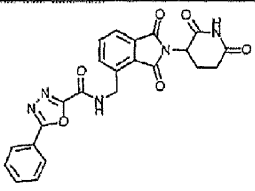
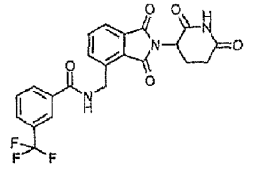
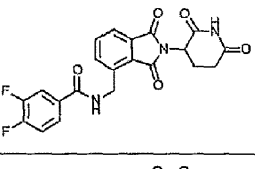
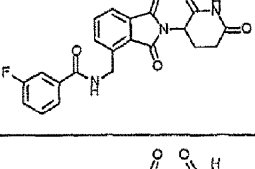
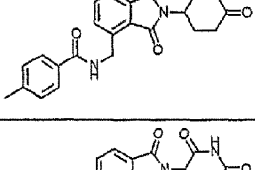
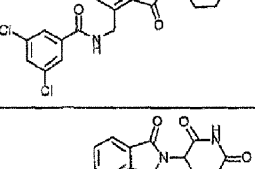
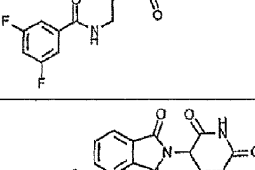
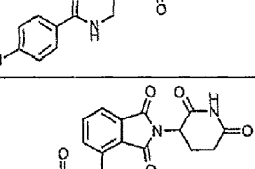
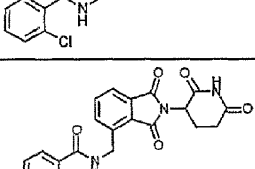
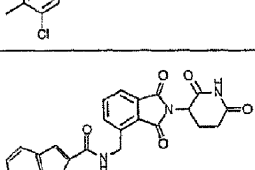
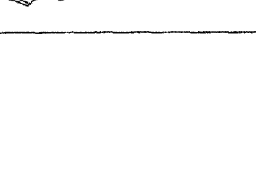
114		キノキサリン-2-カルボン酸 [2-(2,6-ジ'オキソ'ピ'ペ'リジン-3-イル)-1,3-ジ'オキソ'-2,3-シ'ヒ'ロ-1H-イソインドール-4-イルメチル] アミド
115		ピリミジン-5-カルボン酸 [2-(2,6-ジ'オキソ'ピ'ペ'リジン-3-イル)-1,3-ジ'オキソ'-2,3-シ'ヒ'ロ-1H-イソインドール-4-イルメチル] アミド
116		2,5-ジクロロ-N-[2-(2,6-ジ'オキソ'ピ'ペ'リジン-3-イル)-1,3-ジ'オキソ'-2,3-シ'ヒ'ロ-1H-イソインドール-4-イル-メチル]ニコチンアミド
117		6-(3-エトキシ-4-メキシフェニル)ピリジン-2-カルボン酸 [2-(2,6-ジ'オキソ'ピ'ペ'リジン-3-イル)-1,3-ジ'オキソ'-2,3-シ'ヒ'ロ-1H-イソインドール-4-イルメチル] アミド
118		1H-インドール-2-カルボン酸 [2-(2,6-ジ'オキソ'ピ'ペ'リジン-3-イル)-1,3-ジ'オキソ'-2,3-シ'ヒ'ロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミド
119		1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 [2-(2,6-ジ'オキソ'ピ'ペ'リジン-3-イル)-1,3-ジ'オキソ'-2,3-シ'ヒ'ロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミド
120		5-メチル-イソキサゾール-3-カルボン酸 [2-(2,6-ジ'オキソ'ピ'ペ'リジン-3-イル)-1,3-ジ'オキソ'-2,3-シ'ヒ'ロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミド
121		1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 [2-(2,6-ジ'オキソ'ピ'ペ'リジン-3-イル)-1,3-ジ'オキソ'-2,3-シ'ヒ'ロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミド
122		3-メチル-3H-イミダゾール-4-カルボン酸 [2-(2,6-ジ'オキソ'ピ'ペ'リジン-3-イル)-1,3-ジ'オキソ'-2,3-シ'ヒ'ロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミド
123		N-[2-(2,6-ジ'オキソ'ピ'ペ'リジン-3-イル)-1,3-ジ'オキソ'-2,3-シ'ヒ'ロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-4-トリフルオロメチル-ベンズアミド

10

20

30

40

124		5-フェニル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-カルボン酸[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]アミド
125		N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド
126		N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3,4-ジフルオロ-ベンズアミド
127		N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-フルオロ-ベンズアミド
128		N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-4-メチル-ベンズアミド
129		3,5-ジクロロ-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-ベンズアミド
130		N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3,5-ジフルオロ-ベンズアミド
131		4-クロロ-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-ベンズアミド
132		2-クロロ-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-ベンズアミド
133		3-クロロ-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-4-メチル-ベンズアミド
134		ベンゾフラン-2-カルボン酸[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]アミド

10

20

30

40

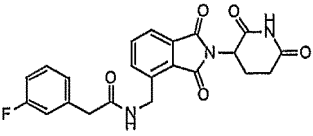
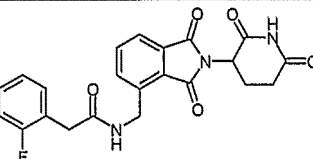
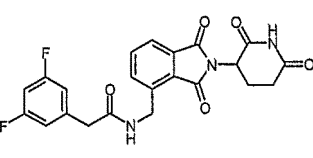
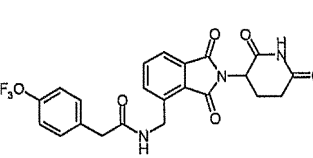
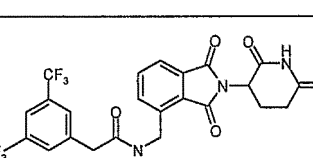
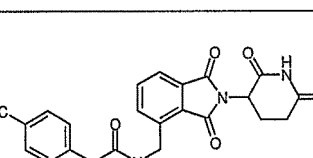
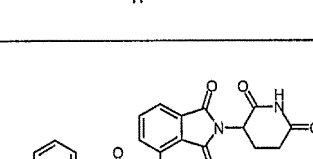
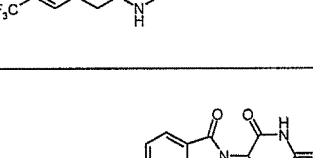
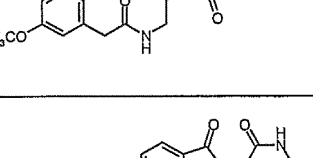
135		2-(3,4-ジクロロ-フェニル)-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]アセトアミド
136		2-(3-クロロ-フェニル)-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]アセトアミド
137		ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-カルボン酸 [2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]アミド
138		N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3,4-ジメキシ-ベンズアミド
139		N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-4-トリフルオロメキシ-ベンズアミド
140		N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-トリフルオロメキシ-ベンズアミド
141		4-ジフルオロメキシ-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]ベンズアミド
142		3-ジフルオロメキシ-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]ベンズアミド
143		2-ジフルオロメキシ-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]ベンズアミド
144		N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-4-フルオロ-ベンズアミド
145		N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-(4-フルオロ-フェニル)アセトアミド

10

20

30

40

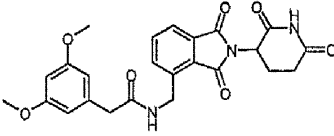
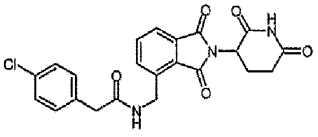
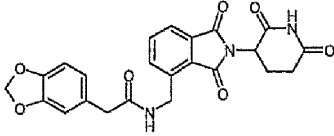
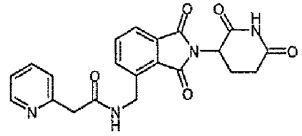
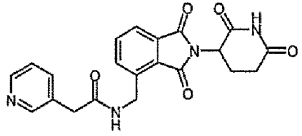
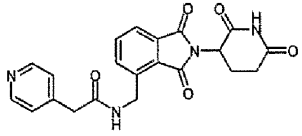
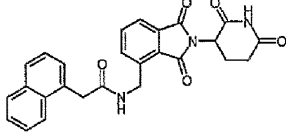
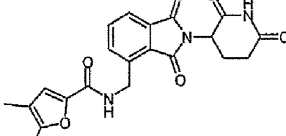
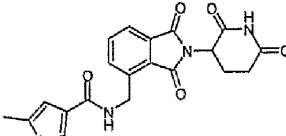
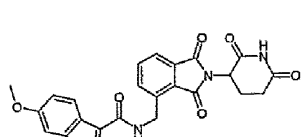
146		N-[2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]-2-(3-フルオロフェニル)アセトアミド
147		N-[2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]-2-(2-フルオロフェニル)アセトアミド
148		2-(3,5-ジフルオロフェニル)-N-[2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]アセトアミド
149		N-[2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]-2-(4-トリフルオロメキシフェニル)アセトアミド
150		2-(3,5-ビストリフルオロメチルフェニル)-N-[2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]アセトアミド
151		(N-[2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)アセトアミド
152		N-[2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]-2-(3-トリフルオロメチルフェニル)アセトアミド
153		N-[2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]-2-(3-トリフルオロメキシフェニル)アセトアミド
154		N-[2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]-2-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)アセトアミド

10

20

30

40

155		2-(3,5-ジメトキシフェニル)-N-[2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アセトアミド
156		2-(4-クロロフェニル)-N-[2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アセトアミド
157		2-ベンゾ[1,3]ジオキソ-5-イル-N-[2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アセトアミド
158		N-[2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-ピリジン-2-イル-アセトアミド
159		N-[2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-ピリジン-3-イル-アセトアミド
160		N-[2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-ピリジン-4-イル-アセトアミド
161		N-[2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-ナフタレン-1-イル-アセトアミド
162		2-(4,5-ジメチルフラン-2-イル)-N-[2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アセトアミド
163		2-(2,5-ジメチルフラン-3-イル)-N-[2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アセトアミド
164		N-[2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-(6-メトキシベンゾフラン-3-イル)-アセトアミド

10

20

30

40

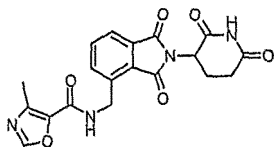
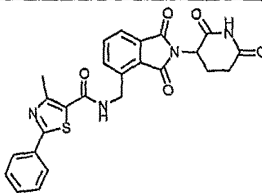
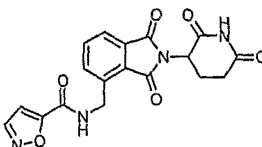
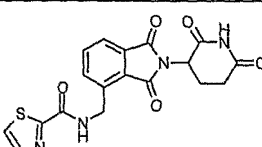
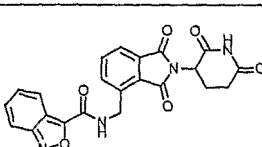
165		2-(2,5-ジメチル-1,3-チアゾール-4-イル)-N-[2-(2,6-ジオキソ-ペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]-アセトアミド
166		N-[2-(2,6-ジオキソ-ペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]-2-(3-メチル-1,3,4-オキサゾール-5-イル)-アセトアミド
167		N-[2-(2,6-ジオキソ-ペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]-2-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-アセトアミド
168		N-[2-(2,6-ジオキソ-ペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]-2-チオフェン-2-イル-アセトアミド
169		N-[2-(2,6-ジオキソ-ペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]-2-チオフェン-2-イル-アセトアミド
170		N-[2-(2,6-ジオキソ-ペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]-3-フルオロ-4-トリフルオロメチル-ベンズアミド
171		N-[2-(2,6-ジオキソ-ペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]-2-フルオロ-4-トリフルオロメチル-ベンズアミド
172		N-[2-(2,6-ジオキソ-ペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]-4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド
173		N-[2-(2,6-ジオキソ-ペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]-2-フルオロ-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド
174		ベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸 [2-(2,6-ジオキソ-ペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]-アミド

10

20

30

40

175		4-メチル-オキサゾール-5-カルボン酸[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミド
176		4-メチル-2-フェニル-チアゾール-5-カルボン酸[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]アミド
177		イソオキサゾール-5-カルボン酸[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミド
178		チアゾール-2-カルボン酸[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミド
179		ベンゾ[e]イソオキサゾール-3-カルボン酸[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミド

10

20

【 0 0 4 0 】

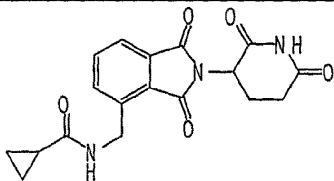
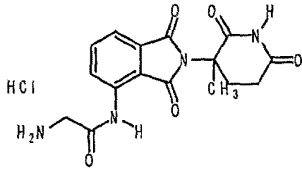
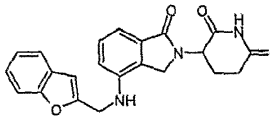
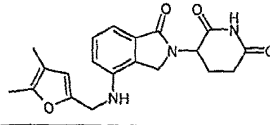
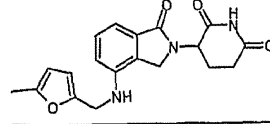
本発明は、下記式の化合物、及びそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、立体異性体、及びプロドラッグも包含している。

【 0 0 4 1 】

30

【表 7】

表 7.

180		シクロプロパンカルボン酸 [2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミド
181		2-アミノ-N-[2-(3-メチル-2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]-アセトアミド
182		3-[4-[(ベンゾフラン-2-イルメチル)-アミノ]-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
183		3-[4-[(4,5-ジメチルフラン-2-イルメチル)-アミノ]-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
184		3-[4-[(5-メチルフラン-2-イルメチル)-アミノ]-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

10

20

【 0 0 4 2 】

特定の実施態様において、本発明は、先に列記された化合物のステレオマー的に純粋な(R)異性体及びステレオマー的に純粋な(S)異性体を包含している。

本発明は同じく以下の構造を有するもの、並びにそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、立体異性体、及びプロドラッグを包含している。

【 0 0 4 3 】

特定の実施態様において、本発明は、2-アミノ-N-[2-(3-メチル-2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]-アセトアミドのステレオマー的に純粋な(R)異性体及びステレオマー的に純粋な(S)異性体、並びにそれらのラセミ混合物を包含している。

30

【 0 0 4 4 】

本明細書において使用される用語「医薬として許容し得る塩」は、特に指定されない限りは、無機酸及び有機酸を含む、医薬として許容し得る無毒の酸から調製された塩を意味する。好適な無毒の酸は、例えば酢酸、アルギン酸、アントラニル酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エテンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、フロ酸、グルコン酸、グルタミン酸、グルコレン酸(glucorenic)、ガラクトロン酸、グリシド酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、フェニル酢酸、プロピオン酸、リン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、スルファニル酸、硫酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸などを含むが、これらに限定されるものではない、無機酸及び有機酸を含む。塩酸、臭化水素酸、リン酸、及び硫酸が適している。

40

【 0 0 4 5 】

本明細書において使用される用語「溶媒和物」は、特に指定されない限りは、非-共有分子間力により結合された溶媒を化学量論的量又は非化学量論的量更に含む、本発明の化合物、又はそれらの塩を意味する。溶媒が水である場合、溶媒和物は水和物である。

【 0 0 4 6 】

本明細書において使用される用語「プロドラッグ」は、特に指定されない限りは、生物

50

学的条件下(インビトロ又はインビボ)で加水分解、酸化、又はそれ以外の反応を起こして、該化合物を提供することができる、化合物の誘導体を意味する。プロドラッグの例は、生加水分解性アミド、生加水分解性エステル、生加水分解性カルバメート、生加水分解性カーボネート、生加水分解性ウレイド、及び生加水分解性ホスフェートの類似体のような、生加水分解性部分を含む化合物を含むが、これらに限定されるものではない。プロドラッグの他の例は、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-ONO$ 、又は $-ONO_2$ 部分を含む化合物がある。プロドラッグは典型的には、「バーガーの医化学及び創薬(Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery)」, 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff編集, 第5版 1995)及び「プロドラッグデザイン(Design of Prodrugs)」(H. Bundgaard編集, Elsevier, ニューヨーク 1985)に記載されている方法のような、周知の方法を用い調製することができる。

10

【0047】

本明細書に使用される用語「生加水分解性カルバメート」、「生加水分解性カーボネート」、「生加水分解性ウレイド」、及び「生加水分解性ホスフェート」は、特に指定されない限りは、各々、以下のいずれかである化合物のカルバメート、カーボネート、ウレイド、及びホスフェートを意味する：1)化合物の生物活性と干渉することはないが、インビボにおいて、取込み、作用の持続期間、もしくは作用の開始のような有利な特性をその化合物に付与することができるか；又は、2)生物学的に不活性であるが、インビボにおいて生物学的に活性のある化合物へ転換されるかのいずれか。生加水分解性カルバメートの例は、低級アルキルアミン、置換エチレンジアミン、アミノ酸、ヒドロキシアルキルアミン、複素環式及び複素芳香族アミン、並びにポリエーテルアミンを含むが、これらに限定されるものではない。

20

【0048】

本明細書に使用される用語「立体異性体」は、特に指定されない限りは、全てのエナンチオマー的に/ステレオマー的に純粋な及びエナンチオマー的に/ステレオマー的に富化された本発明の化合物を包含している。

【0049】

本明細書に使用される用語「ステレオマー的に純粋な」は、特に指定されない限りは、化合物の1種の立体異性体を含み、かつその化合物の他の立体異性体は実質的に含まない組成物を意味する。例えば、1つのキラル中心を有する化合物のステレオマー的に純粋な組成物は、その化合物の反対のエナンチオマーを実質的に含まないであろう。2つのキラル中心を有する化合物のステレオマー的に純粋な組成物は、その化合物の他のジアステレオ異性体を実質的に含まないであろう。典型的ステレオマー的に純粋な化合物は、その化合物のひとつの立体異性体を約80重量%より多く及びその化合物の他の立体異性体を約20重量%未満、より好ましくはその化合物のひとつの立体異性体を約90重量%より多く及びその化合物の他の立体異性体を約10重量%未満、より好ましくはその化合物のひとつの立体異性体を約95重量%より多く及びその化合物の他の立体異性体を約5重量%未満、及び最も好ましくはその化合物のひとつの立体異性体を約97重量%より多く及びその化合物の他の立体異性体を約3重量%未満含む。

30

【0050】

本明細書に使用される用語「ステレオマー的に富化された」は、特に指定されない限りは、化合物のひとつの立体異性体を約55重量%以上、化合物のひとつの立体異性体を約60重量%以上、好ましくは約70重量%以上、より好ましくは化合物のひとつの立体異性体を約80重量%以上含有する組成物を意味する。

40

【0051】

本明細書に使用される用語「エナンチオマー的に純粋」は、特に指定されない限りは、1つのキラル中心を有する化合物のステレオマー的に純粋な組成物を意味する。同様に用語「エナンチオマー的に富化された」は、1つのキラル中心を有する化合物のステレオマー的に富化された組成物を意味する。

【0052】

本明細書に使用される用語「アルキル」は、特に指定されない限りは、ここで特定され

50

た炭素原子数を有する、飽和した直鎖又は分枝した炭化水素を意味する。代表的飽和直鎖アルキルは、-メチル、-エチル、-n-プロピル、-n-ブチル、-n-ペンチル、及び-n-ヘキシルを含み；対して、飽和分枝鎖アルキルは、-イソプロピル、-sec-ブチル、-イソブチル、-tert-ブチル、-イソペンチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、2,3-ジメチルブチルなどを含む。

【0053】

本明細書に使用される用語「アルコキシ」は、特に指定されない限りは、-O-(アルキル)を意味し、ここでアルキルは本明細書において定義されている。アルコキシの例は、-OH₃、-OCH₂CH₃、-O(CH₂)₂CH₃、-O(CH₂)₃CH₃、-O(CH₂)₄CH₃、及び-O(CH₂)₅CH₃を含むが、これらに限定されるものではない。

10

【0054】

本明細書において使用される用語「アリール」は、6～14個の環原子を含む、炭素環式芳香族環を意味する。炭素環式アリール基の環原子は、全て炭素原子である。アリール環構造は、単-、二-、又は三環式化合物のような、1個以上の環構造、更には5,6,7,8-テトラヒドロナフチルなどのベンゾ-縮合炭素環式部分を有する化合物を含む。具体的には、アリール基は、単環又は二環である。代表的アリール基は、フェニル、アントラセニル、フルオレニル、インデニル、アズレニル、フェナントレニル及びナフチルを含む。

【0055】

本明細書に使用される用語「ヘテロアリール」は、特に指定されない限りは、少なくとも1個(例えば1、2、3個)がヘテロ原子(例えば窒素、酸素又はイオウ)である、5～14個の環原子を含む、芳香環を意味する。ヘテロアリール環構造は、単-、二-、又は三環式化合物のような1個以上の環構造に加え、縮合複素環式部分を有する化合物を含む。ヘテロアリールの例は、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、ピリジル、フリル、ベンゾフラニル、チオフェニル、チアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ピロリル、インドリル、オキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ベンゾキナゾリニル、キノキサリニル、アクリジニル、ピリミジル、オキサゾリル、ベンゾ[1,3]ジオキサール及び2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシシを含むが、これらに限定されるものではない。

20

30

【0056】

用語「複素環」は、任意に1又は2個の多重結合を有する炭素原子及び水素原子を含む単環又は多環であり、並びに該環原子が、窒素、酸素及びイオウから独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子、具体的には1～3個のヘテロ原子を含むものを意味する。複素環構造は、単-、二-、又は三環式化合物のように、1個以上の環構造を有する化合物を含むが、これらに限定されるものではない。特定の複素環は、単環又は二環である。代表的複素環は、モルホリニル、ピロリジノニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ヒダントイニル、パレロラクタミル、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフェニル及びテトラヒドロチオピランイルを含む。複素環は、置換されないか又は置換されることができる。

40

【0057】

示された構造とその構造に与えられた名称の間に矛盾が存在する場合、示された構造をより重視すべきである点に留意されたい。加えて構造又は構造の一部分の立体化学が、例えば太線又は破線で指摘されていない場合、その構造又は構造の一部には、その全ての立体異性体が包含されると解釈するものとする。

【0058】

(4.2 治療、予防及び管理の方法)

50

本発明は、本発明の化合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、立体異性体もしくはプロドラッグを使用し、様々な疾患又は障害を治療、予防及び/又は管理する方法を包含している。

【0059】

疾患又は障害の例は、癌、血管新生に関連した障害、複合局所性疼痛症候群("CRPS")を含む疼痛、黄斑変性("MD")及び関連症候群、皮膚疾患、肺障害、アスベスト関連障害、寄生生物症、免疫不全症、CNS障害、CNS損傷、アテローム硬化症及び関連障害、睡眠機能障害及び関連障害、異常血色素症及び関連障害(例えば貧血)、TNF 関連障害、並びに他の様々な疾患及び障害を含むが、これらに限定されるものではない。

【0060】

本明細書において使用される用語「治療する」、「治療している」及び「治療」は、特に指定されない限りは、疾患又は障害の、もしくはその疾患又は障害に関連した1種以上の症状の根絶又は改善を意味する。ある実施態様において、これらの用語は、そのような疾患又は障害を伴う対象への1種以上の予防薬又は治療薬の投与から得られた疾患又は障害の拡散又は増悪の最小化を意味する。

【0061】

本明細書において使用される用語「予防する」、「予防している」及び「予防」は、特に指定されない限りは、疾患又は障害の、もしくはそれらの1種以上の症状の発症、再発又は拡散の防止を意味する。

本明細書において使用される用語「管理する」、「管理している」及び「管理」は、特に指定されない限りは、疾患又は障害の、もしくはそれらの1種以上の症状の進行、拡散又は増悪の防止又は遅延を意味する。対象が予防薬又は治療薬から引き出すこれらの有益な作用は、疾患又は障害の治療を生じないことが多い。

【0062】

本明細書に使用される用語化合物の「治療上有効な量」は、特に指定されない限りは、疾患又は障害の治療又は管理において治療的恩恵を提供するのに十分な、もしくは疾患又は障害に関連した1種以上の症状を遅延又は最小化するのに十分な量を意味する。化合物の治療上有効な量は、その疾患又は障害の治療又は管理に治療上の恩恵を提供する、単独の又は他の療法と組合せた治療薬の量を意味する。用語「治療上有効な量」は、全般的療法を改善する量、疾患又は障害の症状又は原因を軽減又は回避する量、もしくは別の治療薬の治療効率を増強する量を包含することができる。

【0063】

本明細書に使用される用語化合物の「予防上有効な量」は、特に指定されない限りは、疾患又は障害を防止するのに十分な、もしくはその再発を防止するのに十分な量である。化合物の予防上有効な量は、疾患の防止に予防的恩恵を提供する、単独の又は他の療法と組合せた治療薬の量を意味する。治療薬の量を意味する。用語「予防上有効な量」は、全般的予防を改善する量又は別の予防薬の予防効率を増強する量を包含することができる。

【0064】

癌状態及び前癌状態の例は、Mullerらの米国特許第6,281,230号及び第5,635,517号; Zeldisの様々な米国特許出願で、2003年4月11日に出願された第10/411,649号「脊髄形成異常症候群の治療(Treatment of Myelodysplastic Syndrome)」、2003年5月15日に出願された第10/438,213号「様々な癌型の治療(Treatment of Various Types of Cancer)」、及び、2003年4月11日に出願された第10/411,656号「骨髄増殖性疾患の治療(Treatment of Myeloproliferative Diseases)」：に開示されたものを含むが、これらに限定されるものではない。同じく例は、2004年5月5日に開示されたPCT/US04/14004に開示されたものも含む。これらの参照は全て、それらの全体が本明細書に引用により組み込まれている。

【0065】

特定の癌の例は、例えばメラノーマのような皮膚; リンパ節; 乳房; 子宮頸部; 子宮; 胃腸管; 肺; 卵巣; 前立腺; 結腸; 直腸; 口腔; 脳; 頭頸部; 咽喉; 精巣; 腎臓; 脾臓; 骨; 脾臓; 肝臓; 膀胱; 喉頭; 鼻腔の癌; 及び、AIDS-関連の癌を含むが、これらに限定

10

20

30

40

50

されるものではない。これらの化合物は、多発性骨髄腫並びに急性及び慢性白血病、例えば、リンパ芽球性、骨髄性、リンパ球性、及び骨髄性の白血病などの、血液及び骨髄の癌の治療に特に有用である。本発明の化合物は、原発性又は転移性のいずれかの腫瘍を治療、予防又は管理するために使用することができる。

【0066】

他の特定の癌は、進行悪性腫瘍、アミロイド症、神経芽細胞腫、髄膜腫、血管周囲細胞腫、多発性脳転移、多形膠芽細胞腫、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、未分化希突起膠腫、神経内分泌腫瘍、直腸腺癌、デュークスC&D結腸直腸癌、切除不能結腸直腸癌、転移性肝細胞癌、カポジ肉腫、核型(karotype)急性骨髄芽球性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚T細胞性リンパ腫、皮膚B細胞性リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、低悪性度濾胞性リンパ腫、転移性メラノーマ(限定されるものではないが眼メラノーマを含む局所的メラノーマ)、悪性中皮腫、悪性胸水中皮腫症候群、腹膜癌、乳頭状漿液性癌、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増加症、平滑筋肉腫、進行性骨化性線維形成異常、ホルモン抵抗性前立腺癌、切除ハイリスク軟部組織肉腫、切除不能肝細胞癌、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、くすぶり型骨髄腫、無痛性骨髄腫、ファロピウス管癌、アンドロゲン非依存性前立腺癌、アンドロゲン依存性第IV期非転移性前立腺癌、ホルモン不応性前立腺癌、化学療法不応性前立腺癌、乳頭状甲状腺癌、濾胞性甲状腺癌、髄様甲状腺癌、及び平滑筋腫を含むが、これらに限定されるものではない。特定の実施態様において、癌は転移性である。他の実施態様において、癌は、化学療法又は放射線に対し不応性又は抵抗性である。

【0067】

ひとつの特定の実施態様において、本発明は、2006年2月9日に開示された米国特許公開第2006/0030594号に開示されたような、再発性、不応性又は抵抗性である白血病を含む、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、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のような、様々な形の白血病を治療、予防又は管理する方法を包含しており、この公開はその全体が本明細書に引用により組み込まれている。

【0068】

用語「白血病」は、造血組織の悪性新生物を意味する。白血病は、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、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含むが、これらに限定されるものではない。白血病は、従来の療法に対し再発性、不応性又は抵抗性であることができる。用語「再発した」は、療法後白血病の寛解であった患者が、骨髄中の白血病細胞及び正常血液細胞の減少に戻った状況を意味する。用語「不応性又は抵抗性」は、例えば集中治療後であっても、患者がその骨髄に残存する白血病細胞を有する状況を意味する。

【0069】

別の特定の実施態様において、本発明は、非ホジキンリンパ腫(NHL)を含む、様々な種類のリンパ腫を治療、予防又は管理する方法を包含している。用語「リンパ腫」は、細網内皮系及びリンパ系に生じた新生物の不均一群を意味する。「NHL」は、リンパ節、骨髄、脾臓、肝臓及び胃腸管を含む、免疫系のその場での、リンパ球様細胞の悪性モノクローナル性の増殖を意味する。NHLの例は、マンツル細胞リンパ腫(MCL)、中間分化型リンパ球性リンパ腫、中間型リンパ球性リンパ腫(ILL)、びまん性未分化型リンパ球性リンパ腫(PDL)、中心細胞性リンパ腫、びまん性核切れ込み小細胞型リンパ腫(DSCCL)、濾胞性リンパ腫、及び鏡検下で見ることができるマンツル細胞リンパ腫のいずれかの型(結節型、びまん性、分芽性及び辺縁層(mantle zone)リンパ腫)を含むが、これらに限定されるものではない。

【0070】

望ましくない血管新生に関連付けられる又は特徴付けられる疾患及び障害の例は、炎症疾患、自己免疫疾患、ウイルス性疾患、遺伝疾患、アレルギー性疾患、細菌性疾患、眼血管新生疾患、脈絡膜血管新生疾患、網膜血管新生症、及びルベオシス(隅核の新血管形

10

20

30

40

50

成)を含むが、これらに限定されるものではない。望ましくない血管新生に関連付けられる又は特徴付けられる疾患及び障害の特定の例は、子宮内膜症、クローン病、心不全、進行性(advanced)心不全、腎臓機能障害、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、るいそう、髄膜炎、シリカ-誘導型線維症、アスベスト-誘導型線維症、獣医障害、悪性疾患-関連型高カルシウム血症、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-欠失症候群を含むが、これらに限定されるものではない。

【0071】

疼痛の例は、2003年10月23日に出願された米国特許出願第10/693,794号に開示されたものを含むが、これに限定されるものではなく、この出願は本明細書に引用により組み込まれている。疼痛の特定の型は、侵害受容性疼痛、神経因性疼痛、侵害受容性と神経因性疼痛の混合型疼痛、内臓痛、片頭痛、頭痛及び術後疼痛を含むが、これらに限定されるものではない。

10

【0072】

侵害受容性疼痛の例は、化学火傷又は熱火傷、皮膚の切断、皮膚の打撲傷、変形性関節症、関節リウマチ、腱炎に関連した疼痛、及び筋膜疼痛を含むが、これらに限定されるものではない。

神経因性疼痛の例は、I型CRPS、II型CRPS、反射性交感神経性異栄養症(RSD)、反射性神経血管ジストロフィー、反射性異栄養症、交感神経依存性疼痛症候群、カウザルギー、骨のズデック萎縮、有痛性神経異栄養症、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、中枢性卒中後痛、神経根障害、糖尿病性ニューロパシー、脳卒中後疼痛、梅毒性ニューロパシー、並びにピンクリスチン及びベルケードのような薬物により誘導されたもののような他の有痛性ニューロパシー状態を含むが、これらに限定されるものではない。

20

【0073】

本明細書において使用される用語「複合局所性疼痛症候群」、「CRPS」及び「CRPS及び関連症候群」は、以下のひとつ以上の特徴を有する慢性疼痛障害を意味する：異痛症(通常無痛である刺激に対する有痛)及び痛覚過敏(通常軽度の疼痛のみである刺激に対する激化された反応)を含む、自然発生か又は誘起されたかにかかわらず、疼痛；誘発事象に比例しない、疼痛(例えば、足首捻挫後何年にもわたる重度の疼痛)；単独の末梢神経分布に限定されない、局所性疼痛；並びに、栄養性皮膚変化(毛髪及び爪の成長異常並びに皮膚潰瘍)に関連した自律神経異常調節(例えば、浮腫、血流の変化及び多汗症)。

30

【0074】

MD及び関連症候群の例は、2004年5月13日に公開された米国特許公報第2004/0091455号に開示されたものを含むが、これに限定されるものではなく、この公報は本明細書に引用により組み込まれている。特定の例は、萎縮性(乾燥型)MD、滲出性(湿潤型)MD、加齢黄斑変性(ARM)、脈絡膜血管新生(CNVM)、網膜色素上皮剥離(PED)、及び網膜色素上皮細胞(RPE)の萎縮を含むが、これらに限定されるものではない。

【0075】

皮膚疾患の例は、2005年3月22日に出願された米国特許出願第11/085,905号に開示されたものを含むが、これに限定されるものではなく、この出願は本明細書に引用により組み込まれている。特定の例は、角化症及び関連症状、表皮の過剰成長を特徴とする皮膚疾患又は障害、座瘡及び皸を含むが、これらに限定されるものではない。

40

【0076】

本明細書において使用される用語「角化症」は、角質層の限局的過剰成長の存在により顕著な表皮上の病巣を意味し、光線性角化症、脂漏性角化症、角化棘細胞腫、毛包性角化症(ダリエ病)、反転性毛包角化症、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、これらに限定されるものではない。用語「光線性角化症」は、老人性角化症、老年性角化症、老人性疣贅、老人性の扁平上皮(plana senilis)、日光性角化症、角皮症又は角化症も意味する。用語「脂漏性角化症」は、脂漏性いぼ、老人

50

性いば、又は基底細胞乳頭腫も意味する。角化症は、以下の症状のひとつ以上を特徴とする：粗い外観、うろこ状、紅斑性丘疹、プラーク、露出した表面(例えば顔、手、耳、首、足及び胸)上の小棘又は小結節、皮角と称されるケラチンの突出、過角化症、毛細血管拡張症、弾性線維症、色素沈着黒子、表皮肥厚症、錯角化、異常角化症、乳頭腫症、基底細胞の高色素沈着、細胞異型、有糸分裂像、異常な細胞-細胞接着、高密度(dense)炎症性浸潤及び扁平上皮癌の小さい有病率。

【 0 0 7 7 】

表皮の過剰成長を特徴とする皮膚疾患又は障害の例は、非限定的に乳頭腫ウイルスに関連した感染症、ヒ素角化症、レゼル・トレラの徴候、疣状ジスケラトーマ(WD)、小棘性束毛症(TS)、変異性紅斑角皮症(EKV)、胎児魚鱗癬(まだら色魚鱗癬)、ナックルパッド、表皮メラノアcantoma、汗孔角化症、扁平上皮癌、集簇性網状乳頭腫症(CRP)、先端線維性軟疣、皮角、カウディン病(多発性過誤腫症候群)、黒色丘疹性皮膚症(DPN)、表皮性母斑症候群(ENS)、尋常性魚鱗癬、伝染性軟属腫、結節性痒疹、及び黒色表皮症(AN)を含む、表皮の過剰成長の存在が顕著である、いずれかの状態、疾患又は障害を含むが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 7 8 】

肺障害の例は、2004年4月23日に出願された米国特許仮出願第60/565,172号に開示されたものを含むが、これに限定されるものではなく、この仮出願は本明細書に引用により組み込まれている。特定の例は、肺高血圧症及び関連障害を含む。肺高血圧症及び関連障害の例は、原発性肺高血圧症(PPH)；続発性肺高血圧症(SPH)；家族性PPH；散発性PPH；毛細血管前の肺高血圧症；肺動脈高血圧症(PAH)；肺動脈性高血圧；特発性肺高血圧症；血栓性肺動脈症(TPA)；多因性肺動脈症；機能性クラスIからIVの肺高血圧症；並びに、左心室機能障害、僧帽弁膜症、収縮性心内膜炎、大動脈弁狭窄症、心筋症、縦隔線維症、肺静脈還流異常、肺静脈閉塞疾患、コラーゲン血管(vascular)疾患、先天性心疾患、HIVウイルス感染症、フェンフルラミンなどの薬物及び毒素、先天性心疾患、肺静脈高血圧症、慢性閉塞性肺疾患、間質性肺疾患、睡眠呼吸障害、肺胞低換気障害、高い標高(high altitude)への長期曝露、新生児肺疾患、肺胞・毛細管異形成症、鎌状赤血球症、他の凝固障害、慢性血栓塞栓症、結合組織病、全身性及び皮膚狼瘡を含む狼瘡、住血吸虫症、サルコイドーシス又は肺毛細管血管腫症に随伴した、関連した又は続発する肺高血圧症を含むが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 7 9 】

アスベスト-関連障害の例は、2005年5月12日に公開された米国特許公報第2005/0100529号に開示されたものを含むが、これに限定されるものではなく、この公報は本明細書に引用により組み込まれている。特定の例は、中皮腫、石綿症、悪性胸水、良性浸出性滲出液、胸膜プラーク、胸膜石灰化、散在性胸膜肥厚、円形無気肺、線維症性塊、及び肺癌を含むが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 8 0 】

寄生生物症の例は、2004年11月12日に出願された米国特許仮出願第60/626,975号に開示されたものを含むが、これに限定されるものではなく、この仮出願は本明細書に引用により組み込まれている。寄生生物症は、非限定的にマラリア原虫(*P. falciparum*)、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*)、ドノバンリーシュマニア(*L. donovani*)、幼児リーシュマニア(*L. infantum*)、エチオピアリーシュマニア(*L. aethiopica*)、大型リーシュマニア(*L. major*)、熱帯リーシュマニア(*L. tropica*)、メキシコリーシュマニア(*L. Mexicana*)、ブラジルリーシュマニア(*L. braziliensis*)、トキソプラズマ(*T. Gondii*)、バベシア・ミクロッティ(*B. microti*)、*B. divergens*、大腸バランチジウム(*B. coli*)、クリプトスポリジウム・パルブム(*C. parvum*)、シクロスポラ・カエタネンシス(*C. cayetanensis*)、赤痢アメーバ(*E. histolytica*)、戦争イソスポラ(*I. belli*)、マンソニ住血吸虫(*S. mansoni*)、*S. haematobium*、トリパノソーマ種、トキソプラズマ種、及びミクロフィラリア(*O. volvulus*)のような、ヒト細胞内寄生体により引き起こされた疾患及び障害を含む。限定されるものではないがウ

シバベシア、イヌバベシア、バベシア・ギブソニー、ベスノイティア・ダーリング、シタウクスズーン・フェリス、エイメリア種、ハモンジア種、及びセイレリア種のような、非-ヒト細胞内寄生体により引き起こされたその他の疾患及び障害も、包含される。特定の例は、マラリア、バベシア症、トリパノソーマ症、リーシュマニア症、トキソプラズマ症、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、サイクロスポラ、微孢子虫症、回虫症、鞭虫症、鉤虫症、重糞線虫症、トキソカラ症、旋毛虫病、リンパ管フィラリア症、回旋系状虫症、フィラリア症、住血吸虫症、及び動物性住血吸虫により引き起こされた皮膚炎を含むが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 8 1 】

10

免疫不全症の例は、2004年12月1日に開示された米国特許仮出願第60/631,870号に開示されたものを含むが、これに限定されるものではない。特定の例は、アデノシン脱アミノ酵素欠損症、Ig値が正常又は上昇した抗体欠損症、毛細血管拡張性失調症、不全リンパ球症候群、分類不能型免疫不全、高-IgMを伴うIg欠損症、Ig重鎖欠損症、IgA欠損症、胸腺腫を伴う免疫不全症、細網異形成症、ネゼロフ症候群、選択的IgGサブクラス欠損症、新生児の一過性低ガンマグロブリン血症、ウィスコット・アルドリッチ症候群、X連鎖無ガンマグロブリン血症、X連鎖重症複合型免疫不全を含む。

【 0 0 8 2 】

CNS障害の例は、2003年12月30日に開示された米国特許仮出願第60/533,862号、及び2004年12月23日に開示された継続米国特許出願第11/022,075号に開示されたものを含むが、これらに限定されるものではなく、これらの出願は両方とも本明細書に引用により組み込まれている。特定の例は、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、多発性硬化症、例えばトゥレット症候群、せん妄(delirium)、又は短期間に生じる意識障害、及び健忘症のような他の神経免疫学的障害、又は他の中枢神経機能障害が存在せずに生じる離散性(discreet)記憶障害を含むが、これらに限定されるものではない。

20

【 0 0 8 3 】

CNS損傷及び関連症候群の例は、2004年11月23日に開示された米国特許仮出願第60/630,599号に開示されたものを含むが、これに限定されるものではなく、この出願は本明細書に引用により組み込まれている。特定の例は、非限定的に原発性脳損傷、続発性脳損傷、外傷性脳損傷、病巣性脳損傷、散在性軸索損傷、頭部損傷、脳しんとう、脳しんとう後症候群、大脳打撲傷及び裂傷、硬膜下血腫、硬膜外血腫、外傷後てんかん、慢性植物状態、完全型SCI、不完全型SCI、急性SCI、亜急性SCI、慢性SCI、脊髓中心症候群、ブラウン-セカール症候群、脊髓前部症候群、脊髓円錐症候群、馬尾症候群、神経原性ショック、脊髄ショック、意識水準変化、頭痛、悪心、嘔吐、記憶喪失、眩暈、複視、かすみ目、情動不安定、睡眠障害、被刺激性、濃縮物に対する無能、神経質、行動障害、認知障害、及び発作を含む、CNS損傷/傷害及び関連症候群を含むが、これらに限定されるものではない。

30

【 0 0 8 4 】

その他の疾患又は障害は、ウイルス疾患、遺伝疾患、アレルギー疾患及び自己免疫疾患を含むが、これらに限定されるものではない。特定の例は、HIV、肝炎、成人呼吸窮迫症候群、骨吸収疾患、慢性肺炎症疾患、皮膚炎、嚢胞性線維症、敗血性ショック、敗血症、内毒素性ショック、血行力学ショック、敗血症候群、虚血後再灌流損傷、髄膜炎、乾癬、線維症、悪液質、移植片対宿主拒絶反応、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、潰瘍性大腸炎、炎症-腸疾患、多発性硬化症、全身性紅斑狼瘡、ハンセン病のENL、放射線障害、癌、喘息、又は酸素過多の肺胞損傷を含むが、これらに限定されるものではない。

40

【 0 0 8 5 】

アテローム硬化症及び関連状態の例は、2002年5月9日に公開された米国特許公報第2002/0054899号に開示されたものを含むが、これに限定されるものではなく、この公報は本明細書に引用により組み込まれている。特定の例は、血管形成術、ステント植込み術、アテ

50

ローム切除術及び移植術のような血管インターベンション後の再狭窄を含む、アテローム硬化症に関与した状態の全ての型をを含むが、これらに限定されるものではない。限定されるものではないが腎血管形成術、経皮冠動脈インターベンション(PCI)、経皮経管冠動脈形成術(PTCA)、頸動脈経皮経管血管形成術(PTA)、冠動脈バイパス移植術、ステント移植による血管形成術、腸骨動脈、大腿動脈又は膝窩動脈の末梢経皮経管インターベンション、及び含浸人工移植片を使用する外科的介入のような、心臓血管系及び腎臓系の疾患を含む全ての型の血管インターベンションが、本発明により意図される。以下のチャートは、治療が必要である主要全身動脈の一覧を提供し、これらは全て本発明により意図されている：

【 0 0 8 6 】

【表 8】

動脈	体の領域	
腋窩動脈	肩及び腋窩	
上腕動脈	上腕	
腕頭動脈	頭部、首部及び腕	
腹腔動脈	左胃、脾臓及び肝臓動脈の分岐	
総頸動脈	首	
総腸骨動脈	内・外腸骨動脈に分岐	10
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	首及び頭部外側領域	
外腸骨動脈	大腿動脈	
大腿動脈	大腿	
胃動脈	胃	20
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	首及び頭部内側領域	
内腸骨動脈	直腸、膀胱、外性器、殿筋、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	30
腓骨動脈	腓骨	
膝窩外動脈	膝	
後脛骨動脈	腓骨	
肺動脈	肺	
橈骨動脈	前腕	
腎動脈	腎臓	
脾動脈	胃、膵臓及び脾臓	
鎖骨下動脈	肩	40
上腸間膜動脈	膵臓、小腸、上行及び横行結腸	
精巣動脈	精巣	
尺骨動脈	前腕	

【 0 0 8 7 】

睡眠機能障害及び関連症候群の例は、2004年4月1日に出願された米国特許仮出願第60/559,261号、及び2005年3月30日に出願された米国特許出願第11/093,848号に開示されたものを含むが、これらに限定されるものではなく、これらの出願は本明細書に引用により組み込まれている。特定の例は、いびき、睡眠時無呼吸、不眠症、発作性睡眠、下肢静止不

能症候群、夜驚症、夢遊夢食(sleep eating)病、及び慢性神経性又は炎症状態に関連した睡眠機能不全を含むが、これらに限定されるものではない。慢性神経性又は炎症性状態は、複合局所性疼痛症候群、慢性腰痛、筋骨格系疼痛、関節炎、神経根障害、癌に関連した疼痛、線維筋痛、慢性疲労症候群、内臓痛、膀胱痛、慢性膵炎、ニューロパシー(糖尿病性、ヘルペス後、外傷性又は炎症性)、及び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、ハンチントン舞蹈病、運動緩慢のような、神経変性障害；筋固縮；パーキンソン振戦；パーキンソン病様歩行；すくみ運動；うつ病；長期記憶欠損、ルビンシュタイン・テイビ症候群(RTS)；認知症；姿勢の不安定；運動低下障害；シヌクレイン障害；多系統萎縮症；線条体黒質変性症；オリブ橋小脳萎縮症；シャイ・ドレーガー症候群；パーキンソン症の特徴を伴う運動ニューロン疾患；レヴィー小体認知症；タウ障害(Tau pathology disorder)；進行性核上麻痺；大脳皮質基底核変性症；前頭側頭認知症；アミロイド病的障害；軽度認識障害；パーキンソン症を伴うアルツハイマー病；ウィルソン病；ハレルフォルデン・スパッツ病；シェディアック-東病；SCA-3脊髄小脳失調；X連鎖失調症パーキンソン症；プリオン病；運動過多障害；舞蹈病；パリスム；失調症振戦；筋萎縮性側索硬化症(ALS)；CNS外傷及びミオクロヌスを含むが、これらに限定されるものではない。

【0088】

異常血色素症及び関連障害の例は、2004年12月2日に出願された米国特許出願第11/004,736号に開示されたものを含むが、これに限定されるものではなく、この出願は本明細書に引用により組み込まれている。特定の例は、異常血色素症、鎌状赤血球貧血、及びCD34+細胞の分化に関連したいずれか他の障害を含むが、これらに限定されるものではない。

【0089】

TNF 関連障害の例は、国際公開公報第WO 98/03502号及び第WO 98/54170号に開示されたものを含むが、これらに限定されるものではなく、これら両方は全体が本明細書に引用により組み込まれている。特定の例は、内毒素血症又は毒素性ショック症候群；悪液質；成人呼吸窮迫症候群；関節炎のような骨吸収疾患；高カルシウム血症；移植片対宿主反応；脳マラリア；炎症；腫瘍増殖；慢性肺炎疾患；再灌流損傷；心筋梗塞；卒中；循環性ショック；関節リウマチ；クローン病；HIV感染症及びAIDS；NF B関連障害、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、移植片対宿主拒絶反応、るいそう、クローン病、潰瘍性大腸炎、多発性硬化症、全身性紅斑狼瘡、ハンセン病のENL、HIV、AIDS、及びAIDSの日和見感染症；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、血行力学ショック及び敗血症候群、虚血後再灌流損傷、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、移植片拒絶反応、発癌又は癌性状態、喘息、自己免疫疾患、放射線障害、及び高酸素肺胞損傷；ウイルス感染症、例えばヘルペスウイルスにより引き起こされるもの；ウイルス性結膜炎；又は、アトピー性皮膚炎を含むが、これらに限定されるものではない。

【0090】

別の実施態様において、様々な免疫学的適用における、特にワクチンアジュバント、特定するとその全体が本明細書に引用により組み込まれている2005年9月1日に出願された米国特許仮出願第60/712,823号に開示された抗癌ワクチンアジュバントとしての本発明の化合物の使用も、包含されている。本発明のこの態様は、癌又は感染性疾患を治療又は予防するためワクチン、並びにアレルギー反応を軽減又は脱感作のような、免疫調節性化合物の他の様々な使用と組合せた、本発明の化合物の使用にも関連している。

【0091】

本発明の化合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、立体異性体もしくはプロドラッグの投与量は、治療、予防又は管理される特定の適応症；患者の年齢及び状態；並びに、使用される第二の活性物質がある場合はその量のような要因に応じ変動する。一般に本発明の化合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、立体異性体もしくはプロドラッグは、約0.1mg～約500mg/日の量で使用する事ができ、通常の様式

10

20

30

40

50

で(例えば、同じ量が治療、予防又は管理の期間隔日投与される)、又は治療、予防又は管理の経過を通じ量を増減する様式で調節することができる。

【 0 0 9 2 】

別の実施態様において、投与量は、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である。

【 0 0 9 3 】

(4.3 第二の活性物質)

本発明の化合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、立体異性体もしくはプロドラッグは、本発明の方法及び組成物において、他の薬理学的活性化合物(「第二の活性物質」)と組合せることができる。ある組合せは、特定の型の疾患又は障害、並びにそのような疾患又は傷害に関連した状態及び症状の治療において相乗的に働くと考えられる。本発明の化合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、立体異性体もしくはプロドラッグは、ある第二の活性物質に関連した有害作用を緩和するように働くこともでき、またその逆も当てはまる。

1種以上の第二の活性成分又は物質を、本発明の方法及び組成物で 사용할 ことができる。第二の活性物質は、大型分子(例えばタンパク質)又は小型分子(例えば合成の無機分子、有機金属分子、又は有機分子)であることができる。

【 0 0 9 4 】

大型分子の活性物質の例は、増殖因子、サイトカイン、並びにモノクローナル抗体及びポリクローナル抗体を含むが、これらに限定されるものではない。これらの活性物質の特定の例は、抗-CD40モノクローナル抗体(例えばSGN-40など)；ヒストンデアセチラーゼ阻害剤(例えばSAHA及びLAQ 824など)；熱ショックタンパク質-90阻害剤(例えば17-AAGなど)；インスリン様増殖因子-1受容体キナーゼ阻害剤；血管内皮増殖因子受容体キナーゼ阻害剤(例えばPTK787など)；インスリン増殖因子受容体インヒビター；リソホスファチジン酸アシル基転移酵素阻害剤；I Bキナーゼ阻害剤；p38MAPKインヒビター；EGFRインヒビター(例えばゲフィチニブ及びエルロチニブHCL)；HER-2抗体(例えばトラスツズマブ(ハーセプチン(Herceptin)(登録商標))及びペルツズマブ(Omnitarg(商標)など)；VEGFR抗体(例えばベバシズマブ(アバスチン(Avastin)(商標))など)；VEGFR阻害剤(例えばflk-1特異性キナーゼ阻害剤、SU5416及びptk787/zk222584など)；P13Kインヒビター(例えばウォルトマニンなど)；C-Metインヒビター(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(リツキサン(Rituxan)(登録商標)など)、トシツモマブ(ベクスール(Bexxar)(登録商標))、エドレコロマブ(パノレックス(Panorex)(登録商標))及びG250)；並びに、抗-TNF- 抗体である。小型分子の活性物質の例は、小型分子抗癌剤及び抗生物質(例えばクラリスロマイシン)を含むが、これらに限定されるものではない。

本発明の化合物と組合せることができる特定の第二の活性化合物は、治療、予防又は管理される特定の適応症に応じて変動する。

【 0 0 9 5 】

例えば、癌の治療、予防又は管理のためには、第二の活性物質は、セマキシニブ；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；アシピオイン(acivoin)；アクリラルピシン；塩酸アコダゾール；アクロニン；アドゼレシン；アルデスロイキン；アルトレタミン；アンボマイシン；酢酸アメタントロン；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；アゼテバ；アゾトマイシン；バチマスタット；ベンゾデパ；ピカルタミド；塩酸ピサントレン；ジメシル酸ビスナフィド；ビゼレシン；硫酸ブレオマイシン；ブレキナルナトリウム；プロピリミン；プスルファン；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；塩酸カルピシン；カルゼレシン；セデフムゴール(cedefmgol)；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；クラドリピン；メシル酸クリスナトール；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；塩酸ダウノルピシン；デシタピン；デキソルマブラチン；デザグアニン；メシ

10

20

30

40

50

ル酸デザグアニン；ジアジクォン；ドセタキセル；ドキソルビシン；塩酸ドキソルビシン；ドロロキシフェン；クエン酸ドロロキシフェン；プロピオン酸ドロモスタノロン；デュアゾマイシン；エダトレキサート；塩酸エフロルニチン；エルサミツルシン；エンロプラチン；エンプロマート；エピプロピジン；塩酸エピルピシン；エルプロゾール；塩酸エソルピシン；エストラムスチン；リン酸エストラムスチンナトリウム；エタニダゾール；エトポシド；リン酸エトポシド；エトプリン；塩酸ファドロゾール；ファザラビン；フェンレチニド；フロクスウリジン；リン酸フルダラビン；フルオロウラシル；フルロシタビン；ホスキドン；ホストリエシンナトリウム；ゲムシタビン；塩酸ゲムシタビン；ヒドロキシ尿素；塩酸イダルピシン；イホスファミド；イルモホシン；イプロプラチン；イリノテカン；塩酸イリノテカン；酢酸ランレオチド；レトロゾール；酢酸ロイプロリド；塩酸リアロゾール；ロメトレキサールナトリウム；ロムスチン；塩酸ロソキサントロン；マソプロコール；マイタンシン；塩酸メクロレタミン；酢酸メゲストロール；酢酸メレンゲステロール；メルファラン；メノガリル；メルカプトプリン；メトトレキサート；メトトレキサートナトリウム；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；ミトマルシン；マイトマイシン；ミトスペル；ミトタン；塩酸ミトキサントロン；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；バクリタキセル；ペガスパルガーゼ；ペリオマイシン；ペンタムスチン；硫酸ペプロマイシン；ペルホスファミド；ピボプロマン；ピボスルファン；塩酸ピロキサントロン；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；ブレドニムスチン；塩酸プロカルバジン；ピューロマイシン；塩酸ピューロマイシン；ピラゾフリ；リボプリン；サフィンゴール；塩酸サフィンゴール；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；塩酸スピロゲルマニウム；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；スロフェヌル；タリソマイシン；テコガラナトリウム；タキソテール；テガフル；塩酸テロキサントロン；テモボルフィン；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；チラパザミン；クエン酸トレミフェン；酢酸トレストロン；リン酸トリシリピン；トリメトレキサート；グルクロン酸トリメトレキサート；トリプトレリン；塩酸ツプロゾール；ウラシルマスタード；ウレデパ；バブレオチド；ベルテボルフィン；硫酸ビンブラスチン；硫酸ビンクリスチン；ビンデシン；硫酸ビンデシン；硫酸ビネピジン；硫酸ビングリシネート；硫酸ビンロイロシン；酒石酸ビノレルピン；硫酸ビンロシジン；硫酸ビンゾリジン；ボロゾール；ゼニプラチン；ジノスタチン；及び、塩酸ゾルピシンを含むが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 9 6 】

他の第二の物質は、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；アクラルピシン；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；アムルピシン；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-背方化形態形成タンパク質-1；前立腺癌の抗男性ホルモン物質；抗エストロゲン剤；抗新生物薬；アンチセンスオリゴヌクレオチド；グリシン酸アフイデイコリン；アポトーシス遺伝子モジュレーター；アポトーシスレギュレーター；アプリン酸；アラ-CDP-DL-PTBA；アルギニン脱アミノ酵素；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；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；B CR/ABLアンタゴニスト；ベンゾクロリン；ベンゾイルスタウロスポリン；ラクタム誘導体；-アレチン；ベタクラマイシンB；ベツリン酸；bFGF阻害剤；ピカルタミド；ピサントレン；ピスアジリジニルスペルミン；ピスナフィド；ピストラテンA；ピゼレシン；プレフレート；プロピリミン；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；カルボキシアミド-アミノトリアゾール；カルボキシアミドトリアゾール；CaRest M3；CARN 700；軟骨由来のイン

10

20

30

40

50

ヒビター；カルゼレシン；カゼインキナーゼインヒビター(ICOS)；カスタノスペルミン；
 セクロピンB；セトロレリックス；クロリン類(chlorins)；クロロキノキサリンスルホン
 アミド；シカプロスト；cis-ボルフィリン；クラドリピン；クラスロマイシン；クロミフ
 ェン類似体；クロトリマゾール；コリスマイシンA；コリスマイシンB；コンプレタスタチ
 ンA4；コンプレタスタチン類似体；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；キュラシンA；シクロペンタンセラキノ
 ン；シクロプラタム；シベマイシン；シタラビンオクフォスフェート；細胞溶解因子；サ
 イトスタチン；ダクリキシマブ；デシタピン；デヒドロダイデムニンB；デスロレリン；
 デキサメタゾン；デキシホスファミド；デクスラゾキサソ；デクスベラパミル；ジアジク
 ォン；ジデムニン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；
 9-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；ドキソルピシン；ドロロキシフェン；
 ドロナビノール；デュオカルマイシン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；エレメネ；エミテフル；エピルピシン；エプリステリド
 ；エストラムスチン類似体；エストロゲンアゴニスト；エストロゲンアンタゴニスト；エ
 タニダゾール；リン酸エトポシド；エクセメスタン；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；塩酸フルオロダウノルピシン；ホルフェニメクス；ホ
 ルメスタン；ホストリエシン；ホテムスチン；ガドリニウムテキサフィリン；硝酸ガリウ
 ム；ガロシタピン；ガニレリックス；ゼラチナーゼインヒビター；ゲムシタピン；グルタ
 チオンインヒビター；ヘプスルファム；ヘレグリン；ヘキサメチレンビスアセトアミド；
 ヒベリシン；イバンドロン酸；イダルピシン；イドキシフェン；イドラマントン；イルモ
 ホシン；イロマスタット；イマチニブ(グリーベック(Gleevec)(登録商標))；イミキモド
 ；免疫賦活剤ペプチド；インスリン様増殖因子-1受容体インヒビター；インターフェロン
 アゴニスト；インターフェロン；インターロイキン；イオベングアン；ヨードドキソルピ
 シン；4-イボメアノール；イロブラクト；イルソグラジン；イソベンガゾール；イソホモ
 リアリコンドリリン(isohomolalicondrin)B；イタセトロン；ジャスブラキノリド；カハラ
 リドF；ラメラリン-N三酢酸塩；ランレオチド；レイナマイシン；レノグラスチン；硫酸
 レンチナン；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 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；線状ポリアミン類似体；親油性二糖ペプチド；親油性白金化合物；リソ
 クリナミド7；ロバプラチン；ロンブリシン；ロメトレキソール；ロニダミン；ロソキサ
 ントロン；ロキシリピン；ルルトテカン；ルテニウムテキサフィリン；リソフィリン；細
 胞溶解性ペプチド；マイタンシン；マンノスタチンA；マリマスタット；マソプロコール
 ；マスピン；マトリリシンインヒビター；マトリクスメタロプロテイナーゼインヒビター
 ；メノガリル；メルパロン；メテレリン；メチオニナーゼ；メトクロブラミド；MIFイン
 ヒビター；ミフェプリストン；ミルテホシン；ミリモスチン；ミトグアゾン；ミトラクト
 ール；マイトマイシン類似体；ミトナフィド；ミトキシリン線維芽細胞増殖因子-サボリ
 ン；ミトキサントロン；モファロテン；モルグラモスチム；エルビタックス、ヒト絨毛膜
 ゴナドトロピン；モノホスホリルリピドA+ミオバクテリウム細胞壁sk；モピダモール；
 マスタード抗癌剤；マイカペルオキシドB；マイコバクテリア細胞壁抽出物；ミリアボロ
 ン；N-アセチルジナリン；N-置換ベンズアミド；ナファレリン；ナグレスチップ；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
 ルピシン；ネリドロロン酸；ニルタミド；ニサマイシン；一酸化窒素モジュレーター；ニト
 ロオキシド抗酸化剤；ニトルリン；オブリメルセン(ゲナセンス(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；オングンセトロン；オングンセトロン；オラシン；経口サイトカイン誘導薬；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；
 パクリタキセル類似体；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ソ
 ；パミドロロン酸；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

10

20

30

40

50

ガスパルガーゼ；ペルデシン；ペントサンポリサ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；フェニル酢酸塩；リン酸化酵素阻害剤；ピシバニール；塩酸ピロカルピン；ピラルピシン；ピリトレキシム；プラセチンA；プラセチンB；プラスミノーゲン活性化因子阻害剤；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；プレドニソン；プロピルビスアクリドン；プロスタグランジンJ2；プロテアソームインヒビター；プロテインA-ベースの免疫調節剤；プロテインキナーゼCインヒビター；プロテインキナーゼCインヒビターミクロアルガル；タンパク質チロシンリン酸化酵素阻害剤；プリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害剤；プルプリン；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複合体；rafアンタゴニスト；ラルチトレキセド；ラモセトロン；rasファルネシルタンパク質転移酵素阻害剤；rasインヒビター；ras-GAPインヒビター；脱メチル化レテリブチン；エチドロロン酸レニウムRe186；リゾキシム；リボザイム；RIIレチナミド；ロヒツキン；ロムルチド；ロキニメクス；ルビギノンB1；ルボキシム；サフィンゴール；サイントピン；SarCNU；サルコフィートルA；サルグラモスチム；Sdi 1模倣薬；セムスチン；老化由来インヒビター1；センスオリゴヌクレオチド；シグナル伝達阻害剤；シゾチラン(sizotiran)；ソブゾキサン；ボロカブタートナトリウム；フェニル酢酸ナトリウム；ソルベロール；ソマトメジン結合タンパク質；ソネルミン；スパルホス酸；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；ストロメライシンインヒビター；スルフモシン(sulfmosine)；超活性血管作動性腸管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；テニボシド；テトラクロロデカオキシド；テトラゾミン；タリブラスチン；チオコラリン(thiocoraline)；トロンボボエチン；トロンボボエチン模倣薬；チマルファシン；チモポイエチン受容体アゴニスト；チモトリナン；甲状腺刺激ホルモン；スズエチルエチオブルプリン；チラパザミン；二塩化チタノセン；トブセンチン；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；トリシリピン；トリメトレキサート；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インヒビター；ウベニメクス；尿生殖洞-由来増殖阻害因子；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(variolin)B；ベラレソール；ベラミン；ベルジン；ベルテポルフィン；ビノレルピン；ピンキサルチン；ピタキシム；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ーを含むが、これらに限定されるものではない。

【0097】

特定の第二の活性物質は、2-メトキシエストラジオール、テロメスタチン、多発性骨腫細胞におけるアポトーシス誘導剤(例えばTRAILなど)、ボルテゾミブ、スタチン、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(ゲナセンス(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(デカドロン(Decadron)(登録商標))、ステロイド、ゲムシタビン、シス-プラチニウム、テモゾロミド、エトボシド、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、メトトレキサート、Arisa(登録商標)、タキソール、タキソテレ、フルオロウラシル、ロイコボリン、イリノテカン、キセロダ、CPT-11、インターフェロン、peg化インターフェロン(例えば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、リボソームダウノルビシン、シタラビン、ドキシタキソール、バシリタキセル、ピンブラスチン、IL-2、GM-CSF、ダカルバジン、ビノレルピン、ゾレドロン酸、パルミトロネート、ピアキシム、ブスルファン、プレドニソン、ビスホスホン酸、三酸化ヒ素、ピンクリスチン、ドキシロピシン(ドキシル(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、リン酸エストラムスチンナトリウム(エムシト(Emcyt)(登録商標))、スリンダク、及びエトボシドを含むが、これらに限定されるもの

10

20

30

40

50

ではない。

【 0 0 9 8 】

同様に、治療、予防又は管理される適応症に従う特定の第二物質の例は、以下の参考文献において認めることができ、これらは全てそれらの全体が、本明細書に引用により組み込まれている：米国特許第6,281,230号及び第5,635,517号；米国特許出願第10/411,649号、第10/483,213号、第10/411,656号、第10/693,794号、第10/699,154号、及び第10/981,189号；並びに、米国特許仮出願第60/554,923号、第60/565,172号、第60/626,975号、第60/630,599号、第60/631,870号、及び第60/533,862号。

【 0 0 9 9 】

疼痛の治療、予防及び/又は管理に使用することができる第二の活性物質の例は、抗うつ薬、抗痙攣薬、抗高血圧薬、抗不安薬、カルシウムチャネル遮断薬、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、 アドレナリン作動性受容体アゴニスト又はアンタゴニスト、免疫抑制薬、コルチコステロイド、高圧酸素、ケタミン、他の麻酔薬、NMDAアンタゴニスト、及び例えば「医師用卓上参考書2003」に認められる他の治療薬などの、疼痛を治療又は予防するために使用される通常の治療薬を含むが、これらに限定されるものではない。特定の例は、サリチル酸アセテート(アスピリン(Aspirin)(登録商標))、セレコキシブ(セレブレックス(Celebrex)(登録商標))、エンブレル(Enbrel)(登録商標)、ケタミン、ガバペンチン(ニューロンチン(Neurontin)(登録商標))、フェニトイン(ジランチン(Dilantin)(登録商標))、カルバマゼピン(テグレート(Tegretol)(登録商標))、オクスカルバゼピン(トリレプタル(Trileptal)(登録商標))、バルプロ酸(デパケン(Depakene)(登録商標))、硫酸モルヒネ、ヒドロモルフォン、プレドニソン、グリセオフルピン、ペントニウム、アレンドロネート、ジフェンヒドラミド、グアナチジン、ケトロラク(アキュラー(Acular)(登録商標))、サイロカルシトニン、ジメチルスルホキシド(DMSO)、クロニジン(カタプレス(Catapress)(登録商標))、プレチリウム、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、アセトアミノフェン、ノルトリプチリン(パメロール(Pamelor)(登録商標))、アミトリプチリン(エラビル(Elavil)(登録商標))、イミプラミン(トフラニール(Tofranil)(登録商標))、ドキシピン(サイネクワン(Sinequan)(登録商標))、クロミプラミン(アナフラニル(Anafranil)(登録商標))、フルオキシチン(プロザック(Prozac)(登録商標))、セルトラリン(ゾロフト(Zoloft)(登録商標))、ネファゾドン(サーゾーン(Serzone)(登録商標))、ベンラファキシン(エフェキソール(Effexor)(登録商標))、トラゾドン(デジレル(Desyrel)(登録商標))、ブプロピオン(ウェルブトリン(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、トラマドール、ラモトリギン、ジコノチド、ケタミン、デキストロメトर्फアン、ベンゾジアゼピン、バクロフェン、チザニジン及びフェノキシベンズアミンを含むが、これらに限定されるものではない。

【 0 1 0 0 】

MD及び関連症候群の治療、予防及び/又は管理に使用することができる第二の活性物質の例は、ステロイド、光感作物質、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、植物性エストロゲン、抗炎症化合物もしくは抗血管新生化合物、又はそれらの組合せを含むが、これらに限定されるものではない。特定の例は、ベルテポルフィン、プルリチン(purlytin)、新脈管形成抑制ステロイド、rhuFab、インターフェロン-2、ペントキシフィリン、スズエチオブルプリン、モテキサフィン(motexafin)ルテチウム、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、メトロニダゾール(米国特許第6,218,369号及び第6,015,803号)、ゲニステイン、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、ダイドジン、6'-O-Malダイドジン、6'-O-Acダイドジン、グリシテイン、グリシチン、6'-O-Malグリシチン、ピオチャニンA、フォルモノネチン(米国特許第6,001,368号)、トリアムシノロンアセトミド、デキサメタゾン(

10

20

30

40

50

米国特許第5,770,589号)、サリドマイド、グルタチオン(米国特許第5,632,984号)、塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)、トランスフォーミング増殖因子b(TGF-b)、脳由来神経栄養因子(BDNF)、プラスミノゲン活性化因子2型(PAI-2)、EYE101 (Eyetechnical Pharmaceuticals)、LY333531(Eli Lilly)、ミラバント、及びRETISERTインプラント(Bausch & Lomb)を含むが、これらに限定されるものではない。先に引用された全ての参考文献は、それらの全体が本明細書に引用により組み込まれている。

【0101】

皮膚疾患の治療、予防及び/又は管理に使用することができる第二の活性物質の例は、角質溶解薬、レチノイド、 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、及び免疫調節薬を含むが、これらに限定されるものではない。特定の例は、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、乳酸アンモニウム、尿素、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、並びにヒト胎盤コラーゲン、動物胎盤コラーゲン、ダーマロゲン(Dermalogen)、アロダーム(AlloDerm)、ファシア(Fascia)、サイメトラ、オートロゲン(Autologen)、ザイダーム、ザイブラスト、レソプラスト(Resoplast)、及びイソラゲン(Isolagen)のようなコラーゲンを含むが、これらに限定されるものではない。

【0102】

肺高血圧症及び関連障害の治療、予防及び/又は管理に使用することができる第二の活性物質の例は、抗凝固薬、利尿薬、強心配糖体、カルシウムチャネル遮断薬、血管拡張薬、プロスタサイクリン類似体、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(例えばPDE V阻害剤)、エンドペプチダーゼ阻害剤、高脂血症治療薬、トロネボキサニンヒビター、及び肺動脈圧を低下することがわかっている他の治療薬を含むが、これらに限定されるものではない。特定の例は、ワルファリン(クマジン(Coumadin)(登録商標))、利尿薬、強心配糖体、ジゴキシン-酸素、ジルチアゼム、ニフェジピン、血管拡張薬、例えばプロスタサイクリン(例えばプロスタグランジンI₂(PGI₂)、エポプロステノール(EP0、フローラン(Floran)(登録商標))、トレプロスチニル(リモジュリン(Remodulin)(登録商標))、一酸化窒素(NO)、ボセンタン(トラクリア(Tracleer)(登録商標))、アムロジピン、エポプロステノール(フローラン(Floran)(登録商標))、トレプロスチニル(リモジュリン(Remodulin)(登録商標))、プロスタサイクリン、タダラフィル(シリアス(Cialis)(登録商標))、シムバスタチン(ゾコール(Zocor)(登録商標))、オマパトリラト(バンレブ(Vanlev)(登録商標))、イルベサルタン(アバプロ(Avapro)(登録商標))、プラバスタチン(プラバコール(Pravachol)(登録商標))、ジゴキシン、L-アルギニン、イロプロスト、ベタプロスト(betaprost)、及びシルデナフィル(バイアグラ(Viagra)(登録商標))を含むが、これらに限定されるものではない。

【0103】

アスベスト関連障害の治療、予防及び/又は管理に使用することができる第二の活性物質の例は、アントラサイクリン、白金、アルキル化剤、オブリメルセン(ゲナセンス(Genasure)(登録商標))、シス-プラチニウム、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、パシリタキセル、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、パルミットロネート、ピアキシン、ブスルファン、プレドニソン、ビスホスホン酸、三酸化ヒ素、ビンクリスチン、ドキシソルピシン(ドキシル(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、ブレオマイシン、ヒアルロニダーゼ、マイトマイシン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を含むが、これらに限定されるものではない。

【0104】

寄生生物症の治療、予防及び/又は管理に使用することができる第二の活性物質の例は

10

20

30

40

50

、クロロキン、キニーネ、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、アトバクソン、アジトロマイシン、スラミン、ペンタミジン、メラルソプロール、ニフルチモクス、ベンズニダゾール、アンホテリシン B、五価アンチモン化合物(例えばスチボグルクロン酸ナトリウム)、インターフェロン、イトラコナゾール、死滅したプロマスチゴート及びBCGの組合せ、ロイコボリン、コルチコステロイド、スルホンアミド、スピラマイシン、IgG(血清)、トリメトプリム、及びスルファメトキサゾールを含むが、これらに限定されるものではない。

【0105】

免疫不全症の治療、予防及び/又は管理に使用することができる第二の活性物質の例は、例えば限定されるものではないが、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、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などの、抗生物質(治療薬又は予防薬)；例えば限定されるものではないが、アマンタジン、リマンタジン、アシクロビル、及びリバビリンなどの、抗ウイルス剤；免疫グロブリン；血漿；例えば限定されるものではないが、ラバミソール及びイソプリノシンなどの、免疫賦活薬；例えば限定されるものではないが、グロブリン、伝達因子、インターロイキン、及びインターフェロンなどの、生体物質；例えば限定されるものではないが、胸腺ホルモンなどの、ホルモン；並びに、例えば限定されるものではないが、B細胞刺激剤(例えばBAFF/BLyS)、サイトカイン(例えばIL-2、IL-4、及びIL-5)、増殖因子(例えばTGF- β)、抗体(例えば抗-CD40及びIgM)、メチル化されないCpGモチーフを含むオリゴヌクレオチド、及びワクチン(例えばウイルス性及び腫瘍ペプチドワクチン)などの、他の免疫薬を含むが、これらに限定されるものではない。

【0106】

CNS障害の治療、予防及び/又は管理に使用することができる第二の活性物質の例は、例えば限定されるものではないが、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、バルギリン、フェノドルパム(fenodolpam)メシラート、カベルゴリン、プラミベキソール二塩酸塩、ロピノロール(ropinorole)、塩酸アマンタジン、塩酸セレギリン、カルピドパ、メシル酸ペルゴリド、シネメット(Sinemet) CR、及びシンメトレルなどの、ドパミンアゴニスト又はアンタゴニスト；例えば限定されるものではないが、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などの、MAO阻害薬；例えば限定されるものではないが、トルカポン及びエンタカポンなどの、COMT阻害剤；例えば限定されるものではないが、サリチル酸フィゾスチグミン、硫酸フィゾスチグミン、臭化フィゾスチグミン、臭化メオスチグミン、メチル硫酸ネオスチグミン、塩化アンベノニウム、塩化エドロホニウム、タクリン、塩化ブラリドキシム、塩化オビドキシム、臭化トリメドキシム、ジアセチルモノキシム、エドロホニウム、ピリドスチグミン、及びデメカリウムなどの、コリンエステラーゼ阻害剤；例えば限定されるものではないが、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、ミコフェノール酸モフェチル、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、ダクリツマブ、サリチル酸、アセチルサリチル酸、サリチル酸メチル、ジフルニサル、サルサラート、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、メフェナム酸、メクロフェナメイトナトリウム、トルメチン、ケトロラク、ジクロフェナック、フルルビプロフェン、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、ジレウトン、アウロチオグルコース、金チオリンゴ酸ナトリウム、オーラノフィン、メトトレキセート、コルヒチン、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プロマロン又はベタメタゾン及び他の糖質コルチコイドなどの、抗炎症薬；並びに、例えば限定される

10

20

30

40

50

ものではないが、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、ピエタナウチン(bietanautine)、プロモプリド、ブクリジン、クレボプリド、シクリジン、ジメンヒドリナート、ジフェニドール、ドラセトロン、メクリジン、メタラタール(methallatal)、メトピマジン、ナピロン、オキシペルンジル、ピパマジン、スコボラミン、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、トロピセトロンなどの、制吐薬、及びそれらの混合物を含むが、これらに限定されるものではない。

【0107】

CNS損傷及び関連症候群の治療、予防及び/又は管理に使用することができる第二の活性物質の例は、免疫調節薬、免疫抑制薬、抗高血圧薬、抗痙攣薬、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、ブスピロン、アマンタジン、及び他のCNS損傷/傷害及び関連症候群の患者において使用される公知又は常用の物質を含むが、これらに限定されるものではない。特定の例は、ステロイド(例えば限定されるものではないが、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などの、糖質コルチコイド)；限定されるものではないが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、ミコフェノール酸モフェチル、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、ダクリツマブ、サリチル酸、アセチルサリチル酸、サリチル酸メチル、ジフルニサル、サルサラート、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、メフェナム酸、メクロフェナメイトナトリウム、トルメチン、ケトロラク、ジクロフェナック、フルルビプロフェン、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、ジレウトン、アウロチオグルコース、金チオリンゴ酸ナトリウム、オーラノフィン、メトトレキセート、コルヒチン、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プロマロンを含む、抗炎症薬；限定されるものではないが、db-cAMPを含む、cAMP類似体；1-トレオ-メチルフェニデート、d-トレオ-メチルフェニデート、dl-トレオ-メチルフェニデート、l-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物質；並びに、例えば限定されるものではないが、マンニトール、フロセミド、グリセロール、及び尿素などの、利尿薬を含むが、これらに限定されるものではない。

【0108】

睡眠機能障害及び関連症候群の治療、予防及び/又は管理に使用することができる第二の活性物質の例は、三環系抗うつ薬、選択的セロトニン再摂取阻害剤、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、トピラマート)、抗不整脈薬、ナトリウムチャンネル遮断薬、選択的炎症メディエーターインヒビター、オピオイド薬、二次免疫調節化合物、併用薬、及び睡眠療法において使用される公知又は常用の物質を含むが、これらに限定されるものではない。特定の例は、ニューロンチン、オキシコンチン、モルヒネ、トピラマート、アミトリプチリン、ノルトリプチリン、カルバマゼピン、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(fenodolpam)メシラート、カベルゴリン、プラミペキソール二塩酸塩、ロピノロール、塩酸アマンタジン、塩酸セレギリン、カルピドパ、メシル酸ペルゴリド、シネメット(Sinemet) CR、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、サリチル酸フィゾスチグミン、硫酸フィゾスチグミン、臭化フィゾスチグミン、臭化メオスチグミン、メチル硫酸ネオスチグミン、塩化アンベノニウム、塩化エドロ

10

20

30

40

50

ホニウム、タクリン、塩化ブラリドキシム、塩化オビドキシム、臭化トリメドキシム、ジアセチルモノキシム、エドロホニウム、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、ミコフェノール酸モフェチル、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、ダクリツマブ、サリチル酸、アセチルサリチル酸、サリチル酸メチル、ジフルニサル、サルサラート、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、メフェナム酸、メクロフェナメイトナトリウム、トルメチン、ケトロラク、ジクロフェナック、フルルビプロフェン、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、ジレウトン、アウロチオグルコース、金チオリング酸ナトリウム、オーラノフィン、メトトレキセート、コルヒチン、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、ベタメタゾン及び他の糖質コルチコイド、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、ピエタナウチン(bietanautine)、プロモプリド、ブクリジン、クレボプリド、シクリジン、ジメンヒドリナート、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、ナピロン、オキシペルンジル、ピバマジン、スコボラミン、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を含むが、これらに限定されるものではない。

【0109】

異常血色素症及び関連障害の治療、予防及び/又は管理に使用することができる第二の活性物質の例は、例えばIL-2(組換えIL-11("rIL2"))及びカナリア痘IL-2)、IL-10、IL-12、及びIL-18などの、インターロイキン；例えばインターフェロン -2a、インターフェロン -2b、インターフェロン -n1、インターフェロン -n3、インターフェロン -1a、及びインターフェロン -1bなどの、インターフェロン；並びに、G-CSF；ヒドロキシ尿素；ブチラート又はブチラート誘導体；亜酸化窒素；HEMOXIN(商標)(NIPRISAN(商標)；米国特許第5,800,819号参照)；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など；デフェロキサミン；プロテインC；並びに、血液又はヘモスパン(Hemospan)(商標)もしくはヘモスパン(商標)PS(Sangart)のような代替血液の輸血を含むが、これらに限定されるものではない。

【0110】

本発明の化合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、立体異性体もしくはプロドラッグ、及び第二の活性物質の患者への投与は、同じ又は異なる投与経路により、同時に又は逐次行うことができる。特定の活性物質に使用される特定の投与経路の適性は、活性物質それ自身(例えばそれが、血流に侵入する前に分解されることなく、経口投与され得るかどうか)及び治療される疾患によって左右されるであろう。本発明の化合物の好ましい投与経路は、経口である。本発明の第二の活性物質又は成分の好ましい投与経路は、当業者に公知である。例えば、「医師用卓上参考書PDR」1755-1760 (56版, 2002)を参照されたい。

【0111】

本発明のひとつの実施態様において、第二の活性物質は、約1～約1000mg、約5～約500mg、約10～約350mg、又は約50～約200mgの量で、1日1又は2回静脈内又は皮下投与される。第二の活性物質の特定の量は、使用される特定の物質、治療又は管理される疾患の種類、疾患の重症度及び病期、並びに本発明の化合物及び患者へ同時に投与される任意の追加の活性物質の量により左右されるであろう。

【0112】

別所において考察したように、本発明は、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、これらに限定されるものではない従来の療法に関連する有害な又は望ましくない作用を軽減、治療及び/又は予防する方法を包含している。本発明の化合物及び他の活性成分は、従来の療法に関連した有害作用の発生前、発生時又は発生後に患者へ投与することができる。

【0113】

(4.4 サイクル療法)

ある実施態様において、本発明の予防薬又は治療薬は、患者へ循環して投与される。サイクル療法は、ある期間の活性物質の投与、それに続くある期間の休薬、及びこの逐次的投与の反復に関連している。サイクル療法は、1種以上の療法に対する耐性の発生を低下し、一療法の副作用を避けるかもしくは軽減し、及び/又は治療の有効性を向上することができる。

10

【0114】

結果的に本発明のひとつの特定の実施態様において、本発明の化合物は、単回用量又は分割用量で、4~6週間サイクルで毎日投与され、約1又は2週間の休薬期間を伴う。本発明は更に、投薬サイクルの頻度、回数及び長さを増大することができる。従って別の本発明の特定の実施態様は、それが単独で投与される場合の典型よりもより多いサイクルでの本発明の化合物の投与を包含している。更に別の本発明の特定の実施態様において、本発明の化合物は、第二の活性成分の投与されない患者において典型的には用量制限毒性を生じるサイクルよりもより多い回数で投与される。

20

【0115】

ひとつの実施態様において、本発明の化合物は、毎日及び3~4週間連続して、約0.1mg~約500mg/日の投与量で投与され、その後1~2週間休薬が続く。別の実施態様において、投与量は、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であり、その後休薬が続く。

【0116】

本発明のひとつの実施態様において、4~6週間のサイクル時に、本発明の化合物及び第二の活性成分は、経口で投与され、本発明の化合物の投与は、第二の活性成分よりも30~60分早く行われる。別の実施態様において、本発明の化合物及び第二の活性成分の組合せは、毎サイクルごと約90分かけた静脈内点滴により投与される。

30

典型的には併用治療が患者へ投与される間のサイクル数は、約1~約24サイクルであり、より典型的には約2~約16サイクル、更により典型的には約4~約3サイクルであろう。

【0117】

(4.5 医薬組成物及び剤形)

医薬組成物は、個別の単回投与剤形の調製に使用することができる。本発明の医薬組成物及び剤形は、本発明の化合物、又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、立体異性体、もしくはプロドラッグを含有する。本発明の医薬組成物及び剤形は更に、1種以上の賦形剤を含有することができる。

本発明の医薬組成物及び剤形は、1種以上の追加の活性成分を含有することもできる。任意の第二の又は追加の活性成分の例は、先に4.3節に開示されている。

40

【0118】

本発明の単回投与剤形は、患者への経口投与、経粘膜投与(例えば経鼻、舌下、経膈、口腔内、又は直腸内投与)、非経口投与(例えば、皮下、静脈内、ボーラス注射、筋肉内、又は動脈内投与)、局所投与(例えば点眼剤もしくは他の眼科調剤)、経真皮又は経皮投与に適している。剤形の例としては、以下を含むが、これらに限定されるものではない：錠剤；キャプレット剤；カプセル剤、例えば軟弾性ゼラチンカプセル；カシェ剤；トローチ剤；舐剤；分散剤；坐剤；散剤；エアロゾル剤(例えば経鼻スプレー剤又は吸入器)；ゲル剤；患者への経口又は経粘膜投与に適した液体剤形で、懸濁剤(例えば水性又は非-水性液体懸濁剤、水中油型乳剤、又は油中水型液体乳剤)、液剤、及びエリキシル剤；患者への

50

非経口投与に適した液体剤形；局所性投与に適した点眼剤又は他の眼科調剤；並びに、患者への非経口的投与に適した液体剤形を提供するために再構成することができる、滅菌固形物(例えば、結晶性又は非晶質固形物)。

【0119】

本発明の剤形の組成、形状及び種類は、典型的にはその用途に応じて変動するであろう。例えば、疾患の急性治療に使用される剤形は、同一疾患の慢性治療に使用される剤形よりもより多量の1種以上の活性成分を含有し得る。同様に非経口剤形は、同一疾患の治療に使用される経口剤形よりもより少量の1種以上の活性成分を含有し得る。本発明に包含される特定の剤形で互いに異なるこれらの及びその他の側面については、当業者には容易に明らかであろう。例えば、「レミントン薬科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)」18版, Mack Publishing, イーストン PA (1990)を参照されたい。

10

【0120】

典型的医薬組成物及び剤形は、1種以上の賦形剤を含む。好適な賦形剤は、製薬分野の業者に周知であり、好適な賦形剤の非限定的例が、本明細書に提供される。特定の賦形剤が医薬組成物又は剤形に混入されるのに好適であるかどうかは、限定されるものではないがその剤形が患者へ投与される方法を含む、当該技術分野において周知の様々な因子より左右される。例えば錠剤のような経口剤形は、非経口剤形における使用には適さない賦形剤を含むことができる。特定の賦形剤の適合性も、その剤形中の特定の活性成分に左右され得る。例えば一部の活性成分の分解は、乳糖のような一部の賦形剤により、又は水に曝露された場合に、加速され得る。第一級又は第二級アミンを含有する活性成分は、そのよう

20

【0121】

本発明の乳糖-非含有組成物は、例えば当該技術分野において周知であり米国薬局方(USP) 25-NF20 (2002)に列挙されている賦形剤を含有することができる。一般に乳糖-非含有組成物は、活性成分、結合剤/充填剤、及び滑沢剤を、医薬として適合し得るかつ医薬として許容し得る量で含有する。好ましい乳糖-非含有剤形は、活性成分、微晶質セルロース、化デンプン、及びステアリン酸マグネシウムを含有する。

30

【0122】

水は一部の化合物の分解を促進するので、本発明は更に、活性成分を含有する無水の医薬組成物及び剤形を包含している。例えば、製剤の経時的貯蔵寿命又は安定性のような特性を決定するために、長期貯蔵をシミュレートする手段として、水の添加(例えば5%)は、製薬技術分野において広く受け入れられている。例えば、Jens T. Carstensenの著書「薬剤安定性：原理と実践(Drug Stability: Principles & Practice)」第2版, Marcel Dekker, NY, NY, 1995, 379-80頁を参照されたい。事実上、水及び熱は、一部の化合物の分解を促進する。従って、製剤の製造、取り扱い、包装、貯蔵、輸送及び使用の際には、水分及び/又は湿度に普通に遭遇するので、水の製剤に対する作用は、非常に重要であり得る。

40

【0123】

本発明の無水の医薬組成物及び剤形は、無水又は低水分の成分を使用し、かつ低水分又は低湿度の条件下で調製することができる。乳糖及び第一級もしくは第二級アミンを含有する少なくとも1種の活性成分を含有する医薬組成物及び剤形は、製造、包装及び/又は貯蔵の際に、水分及び/又は湿度に実質的に接触することが予想される場合は、好ましくは無水である。

【0124】

無水の医薬組成物は、その無水の性質が維持されるように、調製及び貯蔵されなければならない。従って無水組成物は、水への曝露を防止することがわかっている材料を用い包装されることが好ましく、その結果これらは好適な製剤キットに含まれ得る。好適な包装

50

の例は、ハーメチックシールフォイル、プラスチック、単位用量容器(例えばバイアル)、プリスターパック、及びストリップパックを含むが、これらに限定されるものではない。

【0125】

本発明は更に、活性成分が分解する速度を遅らせる1種以上の化合物を含有する医薬組成物及び剤形を包含している。そのような化合物は、本明細書において「安定化剤」と称され、例えばアスコルビン酸のような抗酸化剤、pH緩衝剤、又は塩緩衝剤を含むが、これらに限定されるものではない。賦形剤の量及び種類と同じように、剤形中の活性成分の量及び特定の種類は、限定されるものではないが患者に投与する経路のような因子に依存して変動する可能性がある。しかし、本発明の典型的な剤形は、本発明の化合物を、約0.10 ~ 約500mgの量含有する。典型的剤形は、本発明の化合物を、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の量で含有する。

10

【0126】

典型的剤形は、第二の活性成分を、1 ~ 約1000mg、約5 ~ 約500mg、約10 ~ 約350mg、又は約50 ~ 約200mgの量で含有する。当然、第二の活性物質の特定の量は、使用される特定の物質、治療又は管理される癌の種類、本発明の化合物及び任意に患者に同時に投与される追加の活性物質の量に依存するであろう。

【0127】

(4.5.1 経口剤形)

経口投与に好適な本発明の医薬組成物は、個別の剤形として、例えば、限定されるものではないが、錠剤(例えば、咀嚼錠剤)、キャプレット剤、カプセル剤、及び液剤(例えば、香味シロップ剤)として提示することができる。そのような剤形は、予め決定された量の活性成分を含有し、当業者に周知の製剤学的方法により調製することができる。概要については、「レミントン薬科学」18版, Mack Publishing, イーストン PA (1990)を参照されたい。

20

【0128】

本発明の典型的な経口剤形は、従来の医薬配合技術に従い活性成分を少なくとも1種の賦形剤と均質混合状態で組合せることにより調製される。賦形剤は、投与に望まれる調製物の形態に応じて多種多様な形態をとることができる。例えば、経口液剤又はエアロゾル剤形で使用するのに好適な賦形剤としては、水、グリコール、油類、アルコール類、香味剤、保存剤、及び着色剤を含むが、これらに限定されるものではない。固形経口剤形(例えば、散剤、錠剤、カプセル剤、及びキャプレット剤)で使用するのに好適な賦形剤の例は、デンプン、糖類、微晶質セルロース、希釈剤、顆粒化剤、滑沢剤、結合剤、及び崩壊剤を含むが、これらに限定されるものではない。錠剤及びカプセル剤は、投与が容易であるので、最も有利な経口単位剤形を代表するものであり、この場合には、固体賦形剤が利用される。望ましいならば、標準的な水性又は非水性技術により錠剤にコーティングを施すことができる。そのような剤形は、任意の製剤学的方法により調製することができる。一般には、医薬組成物及び剤形は、活性成分を、液体担体、微細分割固体担体、又はその両方と均一かつ十分に混合し、その後必要ならば、生成物を所望の製品へ造形することにより、調製される。

30

40

【0129】

例えば、錠剤は、圧縮又は成形により調製することができる。圧縮錠剤は、粉末又は顆粒のような自由流動性形態の活性成分を、任意に賦形剤と混合し、好適な機械で圧縮することにより、調製することができる。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末状化合物の混合物を好適な機械で成形することにより、作製することができる。

【0130】

本発明の経口剤形で使用することのできる賦形剤の例としては、結合剤、充填剤、崩壊剤、及び滑沢剤を含むが、これらに限定されるものではない。医薬組成物及び剤形で使用するのに好適な結合剤としては、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、又は他のデンプン、ゼラチン、天然及び合成のガム、例えば、アカシアゴム、アルギン酸ナトリウ

50

ム、アルギン酸、他のアルギン酸化合物、トラガント末、グアーガム、セルロース及びその誘導体(例えば、エチルセルロース、酢酸セルロース、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、化デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(例えば、No.2208、2906、2910)、微晶質セルロース、並びにそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0131】

微晶質セルロースの好適な形としては、AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105(FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, マーカスフック, PAから入手可能)として販売されている物質、及びそれらの混合物を含むが、これらに限定されるものではない。特定の結合剤は、AVICEL RC-581として販売されている微晶質セルロースとナトリウムカルボキシメチルセルロースとの混合物である。好適な無水又は低水分の賦形剤又は添加剤としては、AVICEL-PH-103(商標)及びStarch 1500 LMが挙げられる。

【0132】

本明細書中に開示されている医薬組成物及び剤形で使用するのに好適な充填剤の例としては、タルク、炭酸カルシウム(例えば、顆粒又は粉末)、微晶質セルロース、粉末セルロース、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、化デンプン、及びそれらの混合物を含むが、これらに限定されるものではない。本発明の医薬組成物中の結合剤又は充填剤は、典型的には、医薬組成物又は剤形の約50～約99重量%の量で存在する。崩壊剤は、水性環境に暴露されたときに崩壊する錠剤を提供するために、本発明の組成物で使用される。崩壊剤の含有量が多すぎる錠剤は、貯蔵時に崩壊することがあり、一方、含有量が少なすぎる錠剤は、所望の速度で又は所望の条件下で崩壊しないことがある。従って、多すぎたり少なすぎたりして活性成分の放出を有害に変更することのない十分量の崩壊剤を用い、本発明の固形経口剤形を形成しなければならない。使用される崩壊剤の量は、製剤の種類によって変動し、当業者は容易に確定することができる。典型的な医薬組成物は、約0.5～約15重量%の崩壊剤、好ましくは約1～約5重量%の崩壊剤を含む。

【0133】

本発明の医薬組成物及び剤形で使用することのできる崩壊剤としては、アガーアガー、アルギン酸、炭酸カルシウム、微晶質セルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ポラクリリンカリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ジャガイモデンプン又はタピオカデンプン、他のデンプン類、化デンプン、他のデンプン類、粘土、他のアルギン類、他のセルロース類、ガム、及びそれらの混合物を含むが、これらに限定されるものではない。本発明の医薬組成物及び剤形で使用することのできる滑沢剤としては、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉱物油、軽質鉱油、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、他のグリコール類、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、硬化植物油(例えばピーナッツ油、綿実油、ひまわり油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、及びダイズ油)、ステアリン酸亜鉛、オレイン酸エチル、ラウリン酸エチル、寒天、及びそれらの混合物を含むが、これらに限定されるものではない。追加の滑沢剤としては、例えば、サイロイドシリカゲル(W.R. Grace Co. ボルチモア, MDにより製造されているAEROSIL200)、合成シリカの凝結エアロゾル(Degussa Co. プラノ, TXにより販売されている)、CAB-O-SIL(Cabot Co. ボストン, MAにより販売されている焼成二酸化ケイ素生成物)、及びそれらの混合物を含む。仮に滑沢剤を使用するのであれば、これは典型的には、それが混入される医薬組成物又は剤形の約1重量%未満の量で使用される。

【0134】

本発明の好ましい固形経口剤形には、本発明の化合物、無水乳糖、微晶質セルロース、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸、コロイド状無水シリカ、及びゼラチンが含まれる

【0135】

10

20

30

40

50

(4.5.2 放出遅延剤形)

本発明の活性成分は、当業者に周知である制御放出手段又は送達器具により投与することができる。例としては、米国特許第3,845,770号；第3,916,899号；第3,536,809号；第3,598,123号；並びに、第4,008,719号、第5,674,533号、第5,059,595号、第5,591,767号、第5,120,548号、第5,073,543号、第5,639,476号、第5,354,556号、及び第5,733,566号に開示されているものを含み、これらの特許は本明細書に引用により組み込まれているが、これらに限定されるものではない。そのような剤形を用い、さまざまな割合で所望の放出プロファイルを得るために、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クス、ゲル、透析膜、浸透システム、多層コーティング、微粒子、リポソーム、ミクロスフェア、又はそれらの組合せを使用して、1種以上の活性成分の徐放又は制御放出を提供する。本明細書に記載のものを含めて当業者に公知の好適な制御放出製剤は、本発明の活性成分と併用するために容易に選択することができる。従って本発明は、例えば限定されるものではないが、制御放出に適した錠剤、カプセル剤、ゲルキャップ剤、及びキャブレット剤などの、経口投与に好適な単回投与剤形を包含する。

10

【0136】

全ての制御放出医薬品は、それらの対応する非制御医薬品により達成されるものよりも更に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、内科的治療における最適にデザインされた制御放出調剤の使用は、最小限の薬剤物質を利用して最小限の時間で症状の治癒又は抑制を行うことにより特徴づけられる。制御放出製剤の利点としては、延長された薬剤活性、投与頻度の減少、及び患者の服薬遵守の向上がある。加えて制御放出製剤を用い、作用の開始時間又は薬剤の血中レベルのような他の特性に影響を及ぼすことができ、その結果副作用(例えば有害作用)の発生に影響を及ぼすことができる。

20

【0137】

ほとんどの制御放出製剤は、最初に所望の治療効果を生じる量の薬物(活性成分)を即座に放出させ、このレベルの治療又は予防効果を長期間にわたり保持する別の薬物量を徐々にかつ連続的に放出させるように、デザインされている。この一定レベルの薬物を生体内で維持するために、代謝され体から排泄される薬物の量を補充する速度で薬物を剤形から放出させなければならない。活性成分の制御放出は、例えばpH、温度、酵素、水、又は他の生理学的条件もしくは化合物などを含むが、これらに限定されるものではない様々な条件により刺激することができる。

30

【0138】

(4.5.3 非経口剤形)

非経口剤形は、患者へ、皮下、静脈内(ボラス注射を含む)、筋肉内、及び動脈内を含むが、これらに限定されるものではない様々な経路により、投与することができる。典型的にはそれらの投与は夾雑物に対する患者の自然防御を迂回するので、非経口剤形は、無菌であるか又は患者に投与する前に滅菌可能であることが好ましい。非経口剤形の例としては、そのまま注射できる状態にある液剤、注射用に医薬として許容し得る媒体に溶解もしくは懸濁させることができる状態にある乾燥製品、そのまま注射できる状態にある懸濁剤、及び乳剤を含むが、これらに限定されるものではない。

40

【0139】

本発明の非経口剤形を提供するために使用することができる好適な媒体は、当業者に周知である。例としては、以下のものが挙げられるが、これらに限定されるものではない：注射用水USP；水性媒体、例えば、限定されるものではないが、食塩注射液、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食塩注射液、並びに乳酸加リンゲル注射液など；水混和性媒体、例えば、限定されるものではないが、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など；並びに、非水性媒体、例えば、限定されるものではないが、トウモロコシ油、綿実油、ピーナッツ油、ゴマ油、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、及び安息香酸ベンジルなど。

【0140】

本明細書において開示された1種以上の活性成分の溶解度を増大する化合物も、本発明

50

の非経口剤形中に混入することができる。例えば、シクロデキストリン及びその誘導体を用い、本発明の免疫調節化合物及びその誘導体の溶解度を増大させることができる。例えば、米国特許第5,134,127号を参照し、この特許は本明細書に引用により組み込まれている。

【0141】

(4.5.4 局所剤形及び経粘膜剤形)

本発明の局所剤形及び経粘膜剤形としては、スプレー剤、エアロゾル剤、液剤、乳剤、懸濁剤、点眼剤もしくは他の眼科調剤、又は当業者に公知の他の剤形があるが、これらに限定されるものではない。例えば、「レミントン薬科学」第16及び18版, Mack Publishing, イーストン PA (1980 & 1990);及び、「医薬剤形入門(Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms)」, 第4版, Lea & Febiger, フィラデルフィア(1985)を参照されたい。口腔内粘膜組織の治療に好適な剤形は、洗口剤又は経口ゲル剤として製剤することができる。

【0142】

本発明により包含される局所剤形及び経粘膜剤形を提供するために使用することのできる好適な賦形剤(例えば担体及び希釈剤)並びに他の物質は、製薬分野の業者に周知であり、所定の医薬組成物又は剤形が適用される特定の組織に依存する。この事実により、典型的賦形剤としては、無毒でありかつ医薬として許容し得る液剤、乳剤、又はゲル剤を形成するために、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、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、鉱物油、及びそれらの混合物があるが、これらに限定されるものではない。湿潤剤又は保湿剤も、所望であれば、医薬組成物及び剤形に添加することができる。そのような追加の成分の例は、当技術分野において周知である。例えば、「レミントン薬科学」第16及び18版, Mack Publishing, イーストン PA (1980 & 1990)を参照されたい。

【0143】

医薬組成物又は剤形のpHを調節し、1種以上の活性成分の送達を改善することもできる。同様に、溶媒担体の極性、そのイオン強度、又は張度を調節することにより、送達を改善することができる。ステアレートのような化合物を医薬組成物又は剤形に添加して1種以上の活性成分の親水性又は親油性を変更することにより、送達を改善することもできる。これに関連して、ステアレートは、製剤用の脂質媒体として、乳化剤又は界面活性剤として、及び送達促進剤又は浸透促進剤として働くことができる。活性成分のさまざまな塩、水和物、又は溶媒和物を用いることにより、得られる組成物の特性をさらに調節することができる。

【0144】

(4.6 キット)

典型的には、本発明の活性成分は、患者へ、同時に又は同一の投与経路により投与されないことが好ましい。従って本発明は、医師が使用した場合に患者への適量の活性成分の投与を簡略化できるキットを包含する。

【0145】

本発明の典型的なキットは、本発明の化合物の剤形を備える。本発明に包含されるキットは更に、オブリメルセン(ゲナセンス(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、タキソテル、IFN、COX-2阻害剤、ペントキシフィリン、シプロフロキサシン、デキサメタゾン、IL2、IL8、IL18、Ar a-C、ピノレルピン、イソトレチノイン、13シスレチノイン酸、又はその薬理学的に活性のある変異体もしくは誘導体、あるいはそれらの組合せのような追加の活性成分を更に含むことができる。追加の活性成分の例としては、本明細書中に開示されている成分があるが、これらに限定されるものではない(例えば、4.3節を参照されたい)。

【0146】

本発明のキットは、活性成分を投与するために使用される器具を更に備えることができる。そのような器具の例としては、シリンジ、ドリップバッグ、パッチ、及び吸入器が挙

げられるが、これらに限定されるものではない。

【0147】

本発明のキットは、移植用の細胞又は血液に加え、1種以上の活性成分を投与するために使用することのできる医薬として許容し得る媒体を更に備えることができる。例えば活性成分が、非経口的投与のために再構成されなければならない固形物の形状で提供される場合、キットは、非経口投与に好適である微粒子非含有滅菌溶液を形成するために活性成分を溶解することができる好適な媒体の入った密閉容器を備えることができる。医薬として許容し得る媒体の例としては、次のものがあるが、これらに限定されるものではない：注射用水USP；水性媒体、例えば、限定されるものではないが、食塩注射液、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食塩注射液、並びに乳酸化リンゲル注射液など；水混和性媒体、例えば、限定されるものではないが、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など；並びに非水性媒体、例えば、限定されるものではないが、トウモロコシ油、綿実油、ピーナッツ油、ゴマ油、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、及び安息香酸ベンジルなど。

10

【0148】

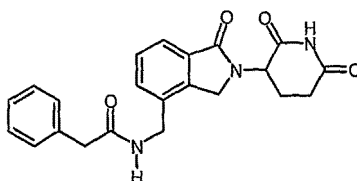
(5. 実施例)

本発明のある実施態様は、以下の非限定的実施例により例証される。

(5.1 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-4-イルメチル]-2-フェニル-アセトアミド)

【化7】

20



1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン(0.7g, 4.3mmol)を、アセトニトリル(50mL)中の3-[4-(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-ジオン塩酸塩(0.6g, 1.9mmol)の攪拌懸濁液へ添加した。30分間攪拌後、フェニルアセチルクロリド(0.4g, 2.3mmol)を添加した。この混合物を、室温で17時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を水(40mL)と攪拌し、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-4-イルメチル]-2-フェニル-アセトアミド(0.41g, 54%)を白色固体として得た：mp 236-238；¹H NMR (DMSO-d₆) 1.94-1.98 (m, 1H, CH₂), 2.15-2.19 (m, 1H, CH₂), 2.49-2.63 (m, 1H, CH₂), 2.85-2.99 (m, 1H, CH₂), 3.47 (s, 2H, CH₂), 4.23-4.43 (m, 4H, 2CH₂), 5.07-5.14 (dd, J=5.1 and 13.2 Hz, 1H, CH), 7.18-7.33 (m, 5H, Ar), 7.46-7.64 (m, 3H, Ar), 8.61 (t, J=5.6 Hz, 1H, NH), 11.03 (s, 1H, NH)；¹³C NMR (DMSO-d₆) 22.51, 31.14, 42.23, 46.08, 51.47, 121.70, 126.34, 128.22, 128.95, 130.73, 131.69, 134.49, 136.16, 140.09, 167.99, 170.18, 170.87, 172.81; Anal. C₂₂H₂₁N₃O₄ + 0.07 H₂O 計算値：C, 67.29; H, 5.43; N, 10.70. 実測値：C, 66.94; H, 5.22; N, 10.63.

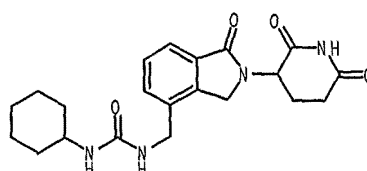
30

40

【0149】

(5.2 1-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-4-イルメチル]-尿素)

【化8】



1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン(0.4g, 2.9mmol)を、アセトニトリル(100m

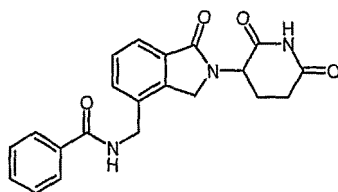
50

L)中の3-(4-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-ジオン塩酸塩(0.6g, 1.9mmol)の攪拌懸濁液へ添加した。混合物を30分間加熱し、その後室温に冷却した。イソシアン酸シクロヘキシル(0.4g, 2.9mmol)を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濾過し、固形物を水(25mL)と攪拌し、粗生成物0.9gを得た。粗生成物を、メタノールから再結晶し、1-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-4-イルメチル]-尿素(0.12g, 16%)を白色固体として得た：mp 309-311 ; ^1H NMR (DMSO- d_6) 0.97-1.75 (m, 10H), 1.99-2.04 (m, 1H), 2.32-2.64 (m, 3H), 2.86-2.98 (m, 1H), 4.27-4.51 (m, 4H), 5.11-5.18 (dd, $J=4.9$ and 13.1 Hz, 1H, CH), 5.86 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.26 (t, $J=5.5$ Hz, 1H, NH), 7.47-7.62 (m, 3H, Ar), 11.01 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 22.64, 24.44, 25.29, 31.16, 33.32, 46.09, 47.50, 47.85, 51.47, 121.36, 128.18, 130.26, 131.61, 136.28, 139.77, 157.20, 168.09, 170.97, 172.82; Anal. $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$ 計算値：C, 63.30; H, 6.58; N, 14.06. 実測値：C, 63.18; H, 6.58; N, 13.99.

【0150】

(5.3 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-4-イルメチル]-ベンズアミド)

【化9】



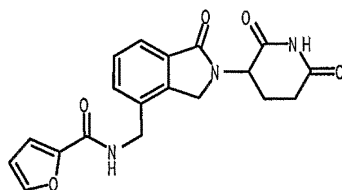
1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-ウンデカ-7-エン(0.8g, 5.3mmol)を、アセトニトリル(100 mL)中の3-(4-アミノメチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.1mmol)の攪拌懸濁液へ添加した。混合物を30分間攪拌し、塩化ベンゾイル(0.4g, 3.2mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を2N HCl(30mL)及び CH_2Cl_2 (80mL)と共に攪拌した。固形物を収集し、N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-ベンズアミド(0.5g, 68%)を白色固体として得た：mp 228-230 ; ^1H NMR (DMSO- d_6)

2.01-2.05 (m, 1H), 2.33-2.65 (m, 2H), 2.86-3.00 (m, 1H), 4.48 (d, $J=17.3$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J=22.1$ Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 5.12-5.19 (dd, $J=5.0$ and 13.2 Hz, 1H, CH), 7.44-7.65 (m, 6H, Ar), 7.87 (d, $J=7.1$ Hz, 2H, Ar), 9.11 (t, $J=5.7$ Hz, 1H, NH), 11.03 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 22.61, 31.20, 46.30, 51.60, 121.67, 127.25, 128.35, 130.67, 131.36, 131.63, 134.07, 134.74, 140.16, 166.37, 168.10, 171.04, 172.88; Anal. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$ 計算値：C, 66.83; H, 5.07; N, 11.13. 実測値：C, 66.58; H, 5.08; N, 11.12.

【0151】

(5.4 フラン-2-カルボン酸 [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-4-イルメチル]-アミド)

【化10】



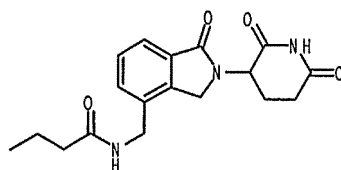
1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-ウンデカ-7-エン(0.8g, 5.3mmol)を、アセトニトリル(100 mL)中の3-(4-アミノメチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.1mmol)の攪拌懸濁液へ添加した。混合物を30分間攪拌した。

2-塩化フロイル(0.4g, 3.2mmol)を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を CH_2Cl_2 (60mL)及び2N HCl(30mL)と共に攪拌した。混合物を濾過し、固形物をエタノール(20mL)でスラリーとし、フラン-2-カルボン酸 [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-4-イルメチル]-アミド(0.5g, 58%)を白色固体として得た: mp 219-221 ; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 2.00-2.05 (m, 1H), 2.30-2.65 (m, 2H), 2.86-3.00 (m, 1H), 4.39-4.49 (m, 3H), 4.53 (d, $J=17.3$ Hz, 1H), 5.11-5.18 (dd, $J=5.0$ and 13.1 Hz, 1H, CH), 6.62-6.63 9m, 1H), 7.14 (d, $J=3.4$ Hz, 1H), 7.47-7.65 (m, 3H, Ar), 7.84 (s, 1H), 8.00 (t, $J=5.8$ Hz, 1H, NH), 11.01 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 22.59, 31.18, 38.72, 46.24, 51.58, 111.87, 113.69, 121.70, 128.32, 130.74, 131.61, 134.55, 140.11, 145.15, 147.61, 157.84, 168.05, 171.01, 172.85; Anal. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5$ 計算値: C, 62.12; H, 4.66; N, 11.44. 実測値: C, 61.91; H, 4.64; N, 11.38.

【 0 1 5 2 】

(5.5 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-4-イルメチル]-ブチルアミド)

【 化 1 1 】

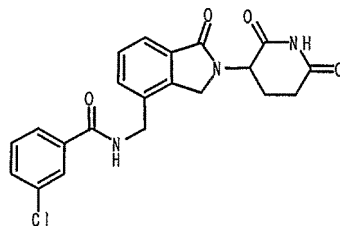


1,8-ジアザピシクロ[5,4,0]-ウンデカ-7-エン(0.8g, 5.3mmol)を、アセトニトリル(100 mL)中の3-(4-アミノメチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.1mmol)の攪拌懸濁液へ添加した。混合物を30分間攪拌した。塩化n-ブチリル(0.3g, 3.2mmol)を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を CH_2Cl_2 (60mL)及び2N HCl(30mL)と共に攪拌した。固形物を収集し、エタノール(20mL)でスラリーとし、N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-ブチルアミド(0.5g, 67%)を白色固体として得た: mp 244-246 ; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 0.85 (t, $J=7.4$ Hz, 3H, CH_3), 1.40-1.60 (m, 2H), 1.99-2.14 (m, 3H), 2.34-2.65 (m, 2H), 2.86-2.98 (m, 1H), 4.32-4.53 (m, 4H), 5.11-5.18 (dd, $J=4.9$ and 13.2 Hz, 1H, CH), 7.48-7.64 (m, 3H, Ar), 8.13 (t, $J=5.1$ Hz, 1H, NH), 11.02 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 13.67; 18.65, 22.61, 31.19, 37.16, 38.93, 46.15, 51.54, 121.62, 128.29, 130.60, 131.63, 134.82, 140.08, 168.08, 171.02, 172.01, 172.88; Anal. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ 計算値: C, 62.96; H, 6.16; N, 12.24. 実測値: C, 63.08; H, 6.06; N, 12.08.

【 0 1 5 3 】

(5.6 3-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-4-イルメチル]-ベンズアミド)

【 化 1 2 】



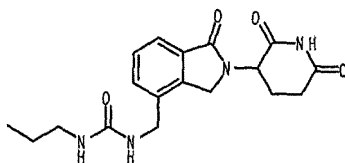
1,8-ジアザピシクロ[5,4,0]-ウンデカ-7-エン(0.8g, 5.3mmol)を、アセトニトリル(100 mL)中の3-(4-アミノメチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩の攪拌懸濁液へ添加した。混合物を30分間攪拌した。3-クロロベンゾイルクロリド(0.6g, 3.2mmol)を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し

、残渣を CH_2Cl_2 (60mL) 及び2N HCl (30mL) と共に攪拌した。混合物を濾過し、固形物をエタノール(20mL)でスラリーとし、3-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-4-イルメチル]-ベンズアミド(0.8g, 96%)を白色固体として得た: mp 266-268 ; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 2.01-2.06 (m, 1H), 2.37-2.66 (m, 2H), 2.86-2.99 (m, 1H), 4.48 (d, $J=17.3$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J=21.1$ Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 5.12-5.20 (dd, $J=5.0$ and 13.2 Hz, 1H, CH), 7.48-7.66 (m, 5H, Ar), 7.87 (d, $J=7.7$ Hz, 1H, Ar), 7.93 (d, $J=1.3$ Hz, 1H, Ar), 9.23 (t, $J=5.6$ Hz, 1H, NH), 11.03 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 22.60, 31.20, 39.66, 46.28, 51.60, 121.76, 126.07, 127.08, 128.38, 130.40, 130.77, 131.22, 131.65, 133.23, 134.37, 136.01, 140.21, 164.94, 168.07, 171.04, 172.88; Anal. $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4\text{Cl}$ 計算値: C, 61.24; H, 4.41; N, 10.20; Cl, 8.61. 実測値: C, 60.92; H, 4.21; N, 10.01; Cl, 8.92.

【0154】

(5.7 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-4-イルメチル]-3-プロピル-尿素)

【化13】

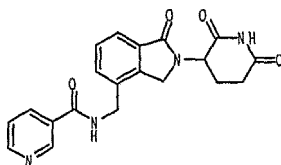


1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-ウンデカ-7-エン(0.8g, 5.3mmol)を、アセトニトリル(100 mL)中の3-(4-アミノメチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.1mmol)の攪拌懸濁液へ添加した。混合物を30分間攪拌した。イソシアン酸プロピル(0.3g, 3.2mmol)を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を CH_2Cl_2 (60mL) 及び2N HCl (30mL) と共に攪拌した。混合物を濾過し、固形物をメタノール(40mL)でスラリーとし、1-[2-(2,6-ジオキソ-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-4-イルメチル]-3-プロピル-尿素(0.3g, 31%)を白色固体として得た: mp 298-300 ; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 0.82 (t, $J=7.3$ Hz, 3H, CH_3), 1.32-1.41 (m, 2H), 1.99-2.04 (m, 1H), 2.37-2.65 (m, 2H), 2.86-2.99 (m, 3H), 4.29 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 4.37 (d, $J=17.3$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J=17.3$ Hz, 1H), 5.11-5.18 (dd, $J=5.1$ and 13.2 Hz, 1H, CH), 6.00 (t, $J=5.5$ Hz, 1H, NH), 6.38 (t, $J=5.9$ Hz, 1H, NH), 7.47-7.62 (m, 3H, Ar), 11.03 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 11.31, 22.62, 23.24, 31.18, 41.16, 46.13, 51.50, 121.36, 128.19, 130.24, 131.58, 136.29, 139.80, 157.97, 168.13, 171.01, 172.87; Anal. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$ 計算値: C, 60.32; H, 6.19; N, 15.63. 実測値: C, 59.93; H, 6.27; N, 15.40.

【0155】

(5.8 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-4-イルメチル]-ニコチンアミド)

【化14】



1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-ウンデカ-7-エン(1.1g, 7.3mmol)を、アセトニトリル(100 mL)中の3-(4-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-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.1mmol)の攪拌懸濁液へ添加した。混合物を30分間攪拌した。3-ニコチノイルクロリド(0.5g, 2.5mmol)を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を水(40mL)と共に攪拌した。混合物を濾過し、固形物を熱メタノール(25mL)でスラリーとし、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-1

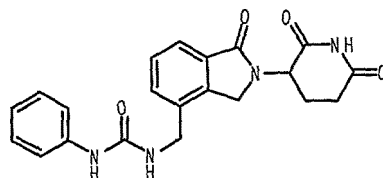
H-イソインドール-4-イルメチル]-ニコチンアミド(0.4g, 51%)を得た: mp 259-261 ; ^1H NMR (DMSO- d_6) 2.01-2.06 (m, 1H), 2.34-2.65 (m, 2H), 2.86-3.01 (m, 1H), 4.41-4.62 (m, 4H, 2CH₂), 5.13-5.20 (dd, J=4.8 and 13.1 Hz, 1H, CH), 7.50-7.67 (m, 4H, Ar), 8.21 (d, J=7.9 Hz, 1H, Ar), 8.73 (d, J=4.2 Hz, 1H, Ar), 9.05 (s, 1H, Ar), 9.30 (t, J=5.1 Hz, 1H, NH), 11.04 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR(DMSO- d_6) 22.58, 31.19, 46.27, 51.60, 121.77, 123.48, 128.37, 129.56, 130.77, 131.67, 134.30, 135.02, 140.22, 148.41, 151.99, 164.97, 168.05, 171.02, 172.37; Anal. C₂₀H₁₈N₄O₄ 計算値: C, 63.49; H, 4.79; N, 14.81. 実測値: C, 63.19; H, 4.75; N, 14.68.

【0156】

(5.9 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-4-イルメチル]-3-フェニル-尿素)

10

【化15】



THF(30mL)中の3-(4-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-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.1mmol)及びトリエチルアミン(0.3g, 2.7mmol)の懸濁液を4 に冷却した。イソシアン酸フェニル(0.3g, 2.7mmol)を添加し、混合物を室温で5時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を1N HCl(30mL)と共に攪拌した。固形物を収集し、エタノール(10mL)でスラリーとし、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-4-イルメチル]-3-フェニル-尿素(0.7g, 89%)を白色固体として得た: mp 328-330 ; ^1H NMR (DMSO- d_6) 2.00-2.04 (m, 1H), 2.36-2.64 (m, 2H), 2.86-2.98 (m, 1H), 4.37-4.58 (m, 4H, 2CH₂), 5.12-5.19 (dd, J=5.0 and 13.2 Hz, 1H, CH), 6.71 (t, J=5.7 Hz, 1H, NH), 6.89 (t, J=7.3 Hz, 1H, Ar), 7.21 (t, J=7.6 Hz, 2H, Ar), 7.38 (d, J=7.6 Hz, 2H, Ar), 7.48-7.65 (m, 3H, Ar), 8.61 (s, 1H, NH), 11.03 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 22.57, 31.18, 39.67, 46.20, 51.58, 117.80, 121.20, 121.54, 128.29, 128.62, 130.33, 131.64, 135.59, 139.90, 140.29, 155.22, 168.09, 171.01, 172.84; Anal. C₂₁H₂₀N₄O₄ 計算値: C, 64.28; H, 5.14; N, 14.28. 実測値: C, 64.36; H, 4.96; N, 14.17.

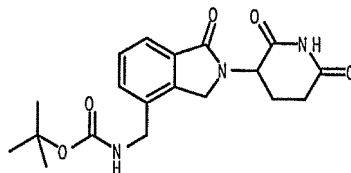
20

30

【0157】

(5.10 [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-4-イルメチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル)

【化16】



ジ-tert-ブチルジカーボネート(0.6g, 2.7mmol)を、THF(30mL)中の3-(4-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-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.1mmol)及びトリエチルアミン(0.5g, 5.3mmol)の攪拌懸濁液へ添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を水(40mL)と共に攪拌した。混合物を濾過し、固形物を熱エタノール(20mL)でスラリーとし、[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-4-イルメチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.7g, 91%)を白色固体として得た: mp 239-241 ; ^1H NMR (DMSO- d_6) 1.38 (s, 9H, 3CH₃), 2.00-2.05 (m, 1H), 2.31-2.65 (m, 2H), 2.86-3.00 (m, 1H), 4.21 (d, J=5.5 Hz, 2H, CH₂), 4.37 (d, J=17.3 Hz, 1H), 4.45 (d, J=17.3 Hz, 1H), 5.11-5.18 (dd, J=4.8 and 13.0 Hz, 1H, CH), 7.48-7.62 (m, 4H, Ar and NH), 11.01 (s, 1H, NH); ^{13}C N

40

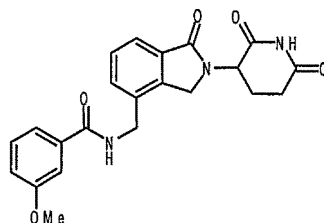
50

MR (DMSO- d_6) 22.64, 28.17, 31.15, 40.36, 46.02, 51.48, 78.01, 121.56, 128.23, 130.37, 131.60, 135.25, 139.84, 155.69, 168.05, 170.98, 172.81; Anal. $C_{19}H_{23}N_3O_5$ 計算値: C, 61.12; H, 6.21; N, 11.25. 実測値: C, 60.90; H, 6.19; N, 11.21.

【0158】

(5.11 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-4-イルメチル]-3-メトキシ-ベンズアミド)

【化17】



10

THF(30mL)中の3-(4-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-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.1mmol)及び塩化m-アニソイル(0.4g, 2.5mmol)の懸濁液を、5 に冷却した。トリエチルアミン(0.5g, 4.8mmol)を添加し、混合物を室温で5時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を1N HCl(40mL)と共に攪拌した。混合物を濾過し、固形物を熱エタノール(20mL)でスラリーとし、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-4-イルメチル]-3-メトキシ-ベンズアミド(0.8g, 93%)を白色固体として得た: mp 244-246 ; 1H NMR (DMSO- d_6) 2.01-2.07 (m, 1 H), 2.36-2.65 (m, 2H), 2.86-3.00 (m, 1H), 3.80 (s, 3H, CH_3), 4.41-4.61 (m, 4H, 2 CH_2), 5.12-5.19 (dd, J=5.1 and 13.2 Hz, 1H, CH), 7.08-7.12 (m, 1H, Ar), 7.35-7.65 (m, 6H, Ar), 9.09 (t, J=5.6 Hz, 1H, NH), 11.02 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6)

20

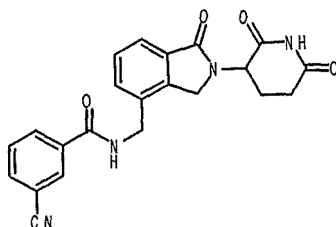
22.59, 31.17, 46.29, 51.59, 55.24, 112.41, 117.19, 119.44, 121.65, 128.31, 129.46, 130.67, 131.61, 134.68, 135.46, 140.12, 159.18, 166.08, 168.06, 171.00, 172.82; Anal. $C_{22}H_{21}N_3O_5$ 計算値: C, 64.86; H, 5.20; N, 10.31. 実測値: C, 64.62; H, 5.06; N, 10.23.

【0159】

(5.12 3-シアノ-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-4-イルメチル]-ベンズアミド)

30

【化18】



THF(30mL)中の3-(4-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-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.1mmol)及びm-シアノ塩化ベンゾイル(0.4g, 2.5mmol)の懸濁液を、5 に冷却した。トリエチルアミン(0.5g, 4.8mmol)を添加し、混合物を室温で5時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を1N HCl(40mL)と共に攪拌した。混合物を濾過し、固形物を温めたエタノール(20mL)でスラリーとし、3-シアノ-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-4-イルメチル]-ベンズアミド(0.8g, 92%)を白色固体として得た: mp 282-284 ; 1H NMR (DMSO- d_6) 2.01-2.06 (m, 1H), 2.34-2.65 (m, 2H), 2.86-3.00 (m, 1H), 4.41-4.62 (m, 4H, 2 CH_2), 5.11-5.18 (dd, J= 4.8 and 13 Hz, 1H, CH), 7.48-7.74 (m, 4H, Ar), 8.01 (d, J=7.7 Hz, 1H, Ar), 8.17 (d, J=7.9 Hz, 1H, Ar), 8.31 (s, 1H, Ar), 9.28 (t, J=5.0 Hz, 1H, NH), 11.01 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 22.69, 31.17, 46.26, 51.60, 111.50, 118.26, 121.79, 128.35, 129.80, 130.82, 130.89, 131.65, 132.08, 134.14, 134.79,

40

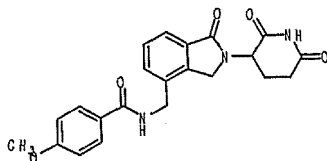
50

135.00, 140.25, 164.54, 168.02, 170.98, 172.81; Anal. $C_{22}H_{18}N_4O_4$ 計算値: C, 65.67; H, 4.51; N, 13.92. 実測値: C, 65.38; H, 4.42; N, 13.77.

【0160】

(5.13 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-4-イルメチル]-4-メトキシ-ベンズアミド)

【化19】



10

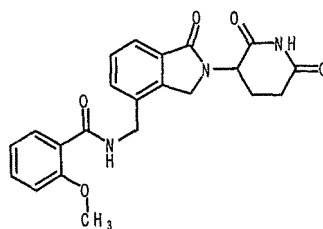
THF(30mL)中の3-(4-アミノメチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.1mmol)及び塩化p-アニソイル(0.4g, 2.5mmol)の懸濁液を、5 に冷却した。トリエチルアミン(0.5g, 4.8mmol)を添加し、混合物を室温で5時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を1N HCl(30mL)と共に攪拌した。混合物を濾過し、固形物をエタノール(15mL)でスラリーとし、N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-4-メトキシ-ベンズアミド(0.8g, 90%)を白色固体として得た: mp 289-291 ; 1H NMR (DMSO- d_6) 2.01-2.05 (m, 1H), 2.32-2.65 (m, 2H), 2.86-3.00 (m, 1H), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 4.40-4.60 (m, 4H, 2C H_2), 5.11-5.18 (dd, J=4.9 and 13.1 Hz, 1H, CH), 7.02 (d, J=8.6 Hz, 2H, Ar), 7.46 -7.64 (m, 3H, Ar), 7.85 (d, J=8.7 Hz, 2H, Ar), 8.93 (t, J=5.3 Hz, 1H, NH), 11.00 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 22.58, 31.17, 46.28, 51.59, 55.32, 113.51, 121.57, 126.25, 128.27, 129.06, 130.64, 131.58, 134.93, 140.07, 161.63, 165.81, 168.07, 170.98, 172.81; Anal. $C_{22}H_{21}N_3O_5$ 計算値: C, 64.86; H, 5.20; N, 10.31. 実測値: C, 64.51; H, 5.04; N, 10.09.

20

【0161】

(5.14 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-4-イルメチル]-2-メトキシ-ベンズアミド)

【化20】



30

THF(30mL)中の3-(4-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-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.1mmol)及び塩化o-アニソイル(0.4g, 2.5mmol)の懸濁液を、5 に冷却した。トリエチルアミン(0.5g, 4.8mmol)を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。反応をメタノール(1mL)で停止し、混合物を濃縮した。残渣を1N HCl(30mL)と共に攪拌し、濾過した。固形物をエタノール(15mL)でスラリーとし、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-4-イルメチル]-2-メトキシ-ベンズアミド(0.8g, 94%)を白色固体として得た: mp 236-238 ; 1H NMR (DMSO- d_6) 2.01-2.06 (m, 1H), 2.32-2.66 (m, 2H), 2.86-3.01 (m, 1H), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 4.39-4.61 (m, 4H, 2CH $_2$), 5.12-5.19 (dd, J=4.9 and 13.1 Hz, 1H, CH), 7.02 (t, J=7.4 Hz, 1H, Ar), 7.16 (d, J=8.3 Hz, 1H, Ar), 7.44-7.72 (m, 5H, Ar), 8.77 (t, J=5.6 Hz, 1H, NH), 11.02 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 22.60, 31.17, 46.20, 51.55, 55.82, 111.93, 120.41, 121.51, 123.10, 128.24, 130.22, 130.43, 131.57, 132.17, 134.89, 139.94, 156.87, 165.34, 168.09, 171.00, 172.83; Anal. $C_{22}H_{21}N_3O_5$ 計算値: C, 64.86; H, 5.20; N, 10.31. 実測値: C, 64.59; H, 5.01; N, 10.17.

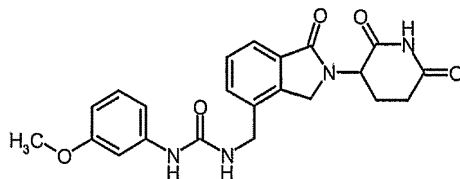
40

50

【 0 1 6 2 】

(5.15 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-4-イルメチル]-3-(3-メトキシ-フェニル)-尿素

【 化 2 1 】

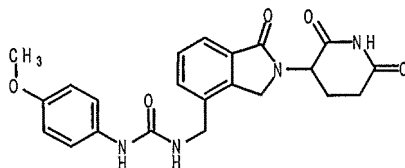


THF(30mL)中の3-(4-アミノメチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピ
ペリジン-2,6-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.1mmol)及びトリエチルアミン(0.3g, 2.7mmol)の攪
拌懸濁液を、5 に冷却した。3-メトキシフェニルイソシアネート(0.4g, 2.7mmol)を添加
し、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を1N HCl(30mL)と共に攪拌した
。混合物を濾過し、固形物を温めたメタノール(15mL)でスラリーとし、1-[2-(2,6-ジオキ
ソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-(3
-メトキシ-フェニル)-尿素(0.8g, 95%)を白色固体として得た：mp 340-342 ; ¹H NMR (10
DMSO-d₆) 2.00-2.04 (m, 1H), 2.33-2.64 (m, 2H), 2.86-3.00 (m, 1H), 3.69 (s, 3H
, OCH₃), 4.36-4.57 (m, 4H, 2CH₂), 5.11-5.18 (dd, J=5.0 and 13.2 Hz, 1H, CH), 6.4
5-6.50 (m, 1H, Ar), 6.70 (t, J=5.7 Hz, 1H, NH), 6.89 (d, J=8.3 Hz, 1H, Ar), 7.08
-7.14 (m, 2H, Ar), 7.48-7.64 (m, 3H, Ar), 8.63 (s, 1H, NH), 11.02 (s, 1H, NH); ¹ 20
¹³C NMR (DMSO-d₆) 22.56, 31.17, 39.65, 46.19, 51.57, 54.81, 103.57, 106.63, 11
0.14, 121.52, 128.28, 129.34, 130.29, 131.62, 135.55, 139.87, 141.50, 155.12, 15
9.60, 168.07, 170.99, 172.81; Anal. C₂₂H₂₂N₄O₅ 計算値：C, 62.55; H, 5.25; N, 1
3.26. 実測値：C, 62.41; H, 5.04; N, 13.25.

【 0 1 6 3 】

(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-4-イルメチル]-3-(4-メトキシ-フェニル)-尿素)

【 化 2 2 】



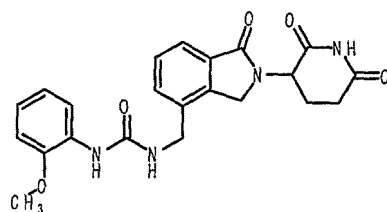
THF(30mL)中の3-(4-アミノメチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピ
ペリジン-2,6-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.1mmol)及びトリエチルアミン(0.3g, 2.7mmol)の攪
拌懸濁液を、5 に冷却した。4-メトキシフェニルイソシアネート(0.4g, 2.7mmol)を添加
し、混合物を室温で一晩攪拌した。反応をメタノール(1mL)により停止し、その後濃縮し
た。残渣を1N HCl(30mL)と共に1時間攪拌し、その後濾過した。固形物を熱メタノール(20
mL)でスラリーとし、1-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1
H-イソインドール-4-イルメチル]-3-(4-メトキシ-フェニル)-尿素(0.8g, 93%)を白色固 40
体として得た：mp 320-322 ; ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.00-2.04 (m, 1H), 2.36-2.64 (m,
2H), 2.86-3.00 (m, 1H), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 4.35-4.57 (m, 4H, 2CH₂), 5.12-5.19
(dd, J= 4.6 and 13.0 Hz, 1H, CH), 6.61 (t, J=5.5 Hz, 1H, NH), 6.83 (d, J=8.9 Hz,
2H, Ar), 7.27 (d, J=8.9 Hz, 2H, Ar), 7.47-7.64 (m, 3H, Ar), 8.40 (s, 1H, NH), 1
1.03 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 22.58, 31.18, 46.20, 51.58, 55.11, 113.86, 11
9.70, 121.49, 128.27, 130.34, 131.62, 133.36, 135.76, 139.88, 154.08, 155.47, 16
8.10, 171.00, 172.84; Anal. C₂₂H₂₂N₄O₅ 計算値：C, 62.55; H, 5.25; N, 13.26.
実測値：C, 62.61; H, 4.95; N, 13.59.

【 0 1 6 4 】

(5.17 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 50

ール-4-イルメチル]-3-(2-メトキシ-フェニル)-尿素)

【化 2 3】

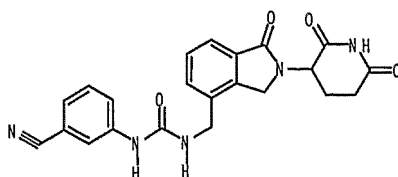


THF(30mL)中の3-(4-アミノメチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.1mmol)及びトリエチルアミン(0.3g, 2.7mmol)の攪拌懸濁液を、5 に冷却した。2-メトキシフェニルイソシアネート(0.4g, 2.7mmol)を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。反応をメタノール(1mL)により停止し、その後濃縮した。残渣を1N HCl(30mL)と共に1時間攪拌し、その後濾過した。固形物を熱メタノール(20mL)でスラリーとし、1-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-(2-メトキシ-フェニル)-尿素(0.8g, 89%)を白色固体として得た：mp 187-189 ; ^1H NMR (DMSO- d_6) 2.00-2.04 (m, 1H), 2.31-2.64 (m, 2H), 2.86-3.00 (m, 1H), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 4.36-4.58 (m, 4H, 2CH₂), 5.11-5.18 (dd, J=5.0 and 13.2 Hz, 1H, CH), 6.98-6.82 (m, 3H, Ar), 7.38 (t, J=5.6 Hz, 1H, NH), 7.48-7.66 (m, 3H, Ar), 8.04-8.08 (m, 2H), 11.03 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 22.56, 31.18, 39.63, 46.18, 51.60, 55.64, 110.58, 118.07, 120.44, 121.19, 128.35, 129.21, 130.40, 131.69, 135.36, 139.99, 147.36, 155.14, 168.07, 171.00, 172.84; Anal. C₂₂H₂₂N₄O₅+0.35H₂O 計算値：C, 61.63; H, 5.34; N, 13.07. 実測値：C, 61.34; H, 5.15; N, 12.78.

【 0 1 6 5】

(5.18 1-(3-シアノ-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-4-イルメチル]-尿素)

【化 2 4】

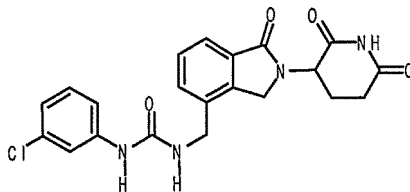


3-シアノフェニルイソシアネート(0.4g, 2.7mmol)を、THF(30mL)中の3-(4-アミノメチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.1mmol)及びトリエチルアミン(0.3g, 2.9mmol)の攪拌懸濁液へ5~10 で添加した。5 で10分間攪拌した後、混合物を室温に温め、一晩攪拌した。反応をメタノール(1mL)により停止し、濃縮した。残渣を1N HCl(30mL)と共に30分間攪拌し、濾過した。固形物を熱メタノール(15mL)でスラリーとし、1-(3-シアノ-フェニル)-3-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-尿素(0.33g, 38%)を白色固体として得た：mp 330-333 ; ^1H NMR (DMSO- d_6) 2.01-2.05 (m, 1H), 2.37-2.65 (m, 2H), 2.86-3.00 (m, 1H), 4.37-4.58 (m, 4H, 2CH₂), 5.11-5.18 (dd, J=4.9 and 13.1 Hz, 1H, CH), 6.92 (t, J=5.5 Hz, 1H, NH), 7.32-7.65 (m, 6H, Ar), 7.93 (s, 1H, Ar), 9.00 (s, 1H, NH), 11.01 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 22.55, 31.17, 39.67, 46.18, 51.57, 111.41, 118.91, 120.24, 121.59, 122.36, 124.64, 128.30, 130.02, 130.35, 131.63, 135.27, 139.92, 141.21, 154.98, 168.05, 171.00, 172.82; Anal. C₂₂H₁₉N₅O₄ + 0.1 H₂O 計算値：C, 63.03; H, 4.62; N, 16.71. 実測値：C, 62.69, H, 4.48; N, 16.41.

【 0 1 6 6】

(5.19 1-(3-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-4-イルメチル]-尿素)

【化 2 5】

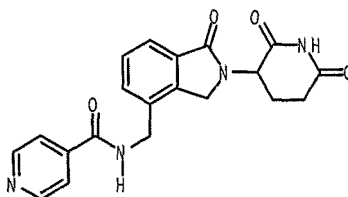


3-クロロフェニルイソシアネート(0.4g, 2.7mmol)を、THF(30mL)中の3-(4-アミノメチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.1mmol)及びトリエチルアミン(0.3g, 2.9mmol)の攪拌懸濁液へ5~10 で添加した。5
 で10分間攪拌した後、混合物を室温で、一晚攪拌した。反応を、メタノール(1mL)により停止し、その後濃縮した。残渣を1N HCl(30mL)と共に1時間攪拌し、濾過した。固形物を熱メタノール(15mL)でスラリーとし、1-(3-クロロ-フェニル)-3-[2-(2,6-ジオキソ-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-4-イルメチル]-尿素(0.8g, 91%)を得た：mp 250-252 ; ^1H NMR (DMSO- d_6) 2.00-2.05 (m, 1H), 2.37-2.65 (m, 2H), 2.86-2.98 (m, 1H), 4.37 (d, $J=5.3$ Hz, 2H, CH_2), 4.44 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J=17.3$ Hz, 1H), 5.11-5.18 (dd, $J=4.9$ and 13.1 Hz, 1H, CH), 6.82 (t, $J=5.4$ Hz, 1H, NH), 6.92-6.95 (m, 1H, Ar), 7.18-7.27 (m, 2H, Ar), 7.48-7.65 (m, 4H, Ar), 8.84 (s, 1H, NH), 11.01 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 22.57, 31.18, 39.68, 46.20, 51.59, 116.15, 117.13, 120.78, 121.57, 128.30, 130.21, 130.35, 131.64, 133.06, 135.37, 139.90, 141.86, 154.99, 168.07, 171.00, 172.82; Anal. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_4\text{Cl}$ 計算値：C, 59.09; H, 4.49; N, 13.13; Cl, 8.31. 実測値：C, 59.06; H, 4.39; N, 13.24; Cl, 7.95.

【 0 1 6 7】

(5.20 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-4-イルメチル]-イソニコチンアミド)

【化 2 6】

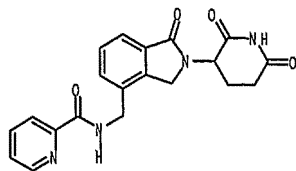


トリエチルアミン(0.7g, 7.4mmol)を、THF(30mL)中の3-(4-アミノメチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.1mmol)及びイソニコチノイルクロリド塩酸塩(0.5g, 2.5mmol)の攪拌懸濁液へ5~10 で添加した。5
 で10分間攪拌した後、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濾過し、固形物を熱メタノール(30mL)でスラリーとし、N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-イソニコチンアミド(0.5g, 63%)を得た：mp 282-284 ; ^1H NMR (DMSO- d_6) 2.01-2.06 (m, 1H), 2.38-2.66 (m, 2H), 2.86-2.98 (m, 1H), 4.41-4.64 (m, 4H, 2CH_2), 5.12-5.19 (dd, $J=4.6$ and 13.0 Hz, 1H, CH), 7.48-7.67 (m, 3H, Ar), 7.78-7.80 (d, $J=4.8$ Hz, 2H, Ar), 8.73-8.75 (m, d, $J=4.8$ Hz, 2H, Ar), 9.39 (s, 1H, NH), 11.03 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 22.59, 31.18, 39.67, 46.27, 51.61, 121.25, 121.83, 128.38, 130.76, 131.68, 134.11, 140.24, 140.98, 150.27, 164.87, 168.03, 171.00, 172.84; Anal. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4$ 計算値：C, 63.49; H, 4.79; N, 14.81. 実測値：C, 63.22; H, 4.73; N, 14.62.

【 0 1 6 8】

(5.21 ピリジン-2-カルボン酸 [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-4-イルメチル]-アミド)

【化 2 7】



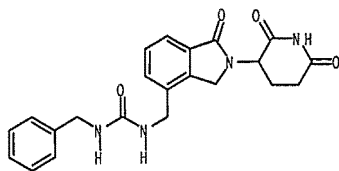
トリエチルアミン(0.7g, 7.4mmol)を、THF(30mL)中の3-(4-アミノメチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.1mmol)及びピコリノイルクロリド塩酸塩(0.5g, 2.5mmol)の攪拌懸濁液へ5~10 で添加した。5 で10分間攪拌した後、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をH₂O (30mL)と
10
共に攪拌した。混合物を濾過し、固形物を熱メタノール(15mL)でスラリーとし、ピリジン-2-カルボン酸 [2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミド(0.6g, 78%)を得た：mp 254-256 ; ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.01-2.06 (m, 1H), 2.32-2.66 (m, 2H), 2.86-3.01 (m, 1H), 4.43-4.65 (m, 4H, 2CH₂), 5.12-5.19 (dd, J=4.7 and 13.0 Hz, 1H, CH), 7.45-7.64 (m, 4H, Ar), 7.97-8.07 (m, 2H, Ar), 8.65 (d, J=4.2 Hz, 1H, Ar), 9.51 (t, J=5.8 Hz, 1H, NH), 11.03 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 22.59, 31.17, 46.30, 51.57, 121.63, 122.02, 126.60, 128.28, 130.77, 131.58, 134.73, 137.79, 140.08, 148.44, 149.80, 164.16, 168.06, 170.99, 172.82; Anal. C₂₀H₁₈N₄O₄ 計算値： C, 63.49; H, 4.79; N, 14.81. 実測値： C, 63.32; H, 4.66; N, 14.80.

20

【 0 1 6 9】

(5.22 1-ベンジル-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-4-イルメチル]-尿素)

【化 2 8】



ベンジルイソシアネート(0.4g, 2.7mmol)を、THF(30mL)中の3-(4-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-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.1mmol)及びトリエチルアミン(0.3g, 2.9mmol)の攪拌懸濁液へ添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を1N HCl(30mL)と共に攪拌した。混合物を濾過し、固形物を熱メタノール(15mL)でスラリーとし、1-ベンジル-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-4-イルメチル]-尿素(0.8g, 88%)を白色固体として得た：mp 304-306 , ¹H NMR (DMSO-d₆) 1.97-2.02 (m, 1H), 2.30-2.34 (m, 1H), 2.50-2.65 (m, 1H), 2.85-2.98 (m, 1H), 4.21-4.52 (m, 6H), 5.09-5.16 (dd, J=4.5 and 13.0 Hz, 1H, CH), 6.51-6.53 (m, 2H), 7.23-7.61 (m, 8H), 11.01 (s, 1H), ¹³C NMR (DMSO-d₆) 22.56, 31.18, 40.01, 42.96, 46.14, 51.52, 121.38, 126.52, 126.95, 128.17, 130.23, 131.60, 136.11, 139.80, 140.78, 157.95, 168.09, 170.95, 172.82; Anal. C₂₂H₂₂N₄O₄ 計算値： C, 65.01; H, 5.46; N, 13.78. 実測値： C, 64.90; H, 5.53; N, 13.46.

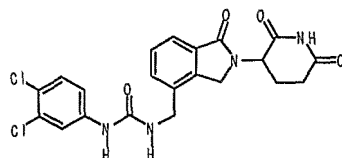
30

40

【 0 1 7 0】

(5.23 1-(3,4-ジクロロ-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-4-イルメチル]-尿素)

【化 2 9】

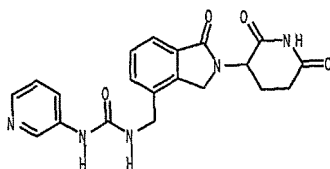


3,4-ジクロロフェニルイソシアネート(0.5g, 2.7mmol)を、THF(30mL)中の3-(4-アミノメチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.1mmol)及びトリエチルアミン(0.3g, 2.9mmol)の攪拌懸濁液へ添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を1N HCl(30mL)と共に攪拌した。混合物を濾過し、固形物を熱メタノール(20mL)でスラリーとし、1-(3,4-ジクロロ-フェニル)-3-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-尿素(0.6g, 67%)を白色固体として得た：mp 253-255 ; ^1H NMR (DMSO- d_6) 2.00-2.05 (m, 1H), 2.37-2.65 (m, 2H), 2.86-3.00 (m, 1H), 4.36-4.58 (m, 4H, 2CH₂), 5.11-5.18 (dd, J=4.9 and 13.1 Hz, 1H, CH), 6.89 (t, J=5.6 Hz, 1H, NH), 7.24-7.84 (m, 6H, Ar), 8.96 (s, 1H, NH), 11.01 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 22.56, 31.17, 39.69, 46.19, 51.58, 117.86, 118.83, 121.58, 122.37, 128.29, 130.38, 130.86, 131.64, 135.27, 139.91, 140.56, 154.87, 168.05, 170.98, 172.81; Anal. C₂₁H₁₈N₄O₄Cl₂ 計算値：C, 54.68; H, 3.93; N, 12.15; Cl, 15.37. 実測値：C, 54.52; H, 3.78; N, 11.89; Cl, 15.28.

【0 1 7 1】

(5.24 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-4-イルメチル]-3-ピリジン-3-イル-尿素)

【化 3 0】



工程1：アセトニトリル(20mL)中の3-アミノピリジン(1.5g, 15.5mmol)の溶液を、アセトニトリル(150mL)中のN,N'-ジスクシンイミジルカルバメート(carbomate)(4.0g, 15.5mmol)の攪拌溶液へ添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を、CH₂Cl₂(120mL)に溶解した。CH₂Cl₂溶液を、飽和NaHCO₃(40mL)、H₂O(40mL)、ブライン(40mL)により洗浄し、乾燥した(MgSO₄)。溶媒を除去し、ピリジン-3-イル-カルバミン酸 2,5-ジオキソ-ピロリジン-1-イルエステル(1.3g, 36%)を得、これを精製することなく次工程で使用した。

【0 1 7 2】

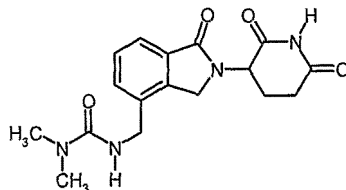
工程2：ピリジン-3-イル-カルバミン酸 2,5-ジオキソ-ピペリジン-1-イルエステル(0.5g, 2.1mmol)を、アセトニトリル(100mL)中の3-(4-アミノメチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.1mmol)及び1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン(0.4g, 2.3mmol)の攪拌懸濁液へ添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を水(30mL)と共に攪拌した。混合物を濾過し、固形物を熱メタノール(15mL)でスラリーとし、1-[2-(2,6-ジオキソ-フェニル-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-ピリジン-3-イル-尿素(0.5g, 60%)を白色固体として得た：mp 273-275 ; ^1H NMR (DMSO- d_6) 2.00-2.05 (m, 1H), 2.33-2.65 (m, 2H), 2.85-3.00 (m, 1H), 4.38-4.58 (m, 4H, 2CH₂), 5.11-5.18 (dd, J=4.9 and 13.1 Hz, 1H, CH), 6.87 (t, J=5.4 Hz, 1H, NH), 7.22-7.27 (w, 1H, Ar), 7.48-7.65 (m, 3H, Ar), 7.86 (d, J=8.3 Hz, 1H, Ar), 8.11 (d, J=2.9 Hz, 1H, Ar), 8.54 (s, 1H, Ar), 8.80 (s, 1H, NH), 11.00 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DSMO- d_6) 22.56, 31.17, 46.19, 51.57, 121.57, 123.43, 124.62, 128.29, 130.34, 131.64, 135.37, 136

.96, 139.69, 139.90, 142.25, 155.16, 168.06, 170.99, 172.81; Anal. $C_{20}H_{19}N_5O_4$
 計算値: C, 61.06; H, 4.87; N, 17.80. 実測値: C, 60.74, 4.75; N, 17.66.

【0173】

(5.25 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-4-イルメチル]-1,1-ジメチル-尿素)

【化31】



10

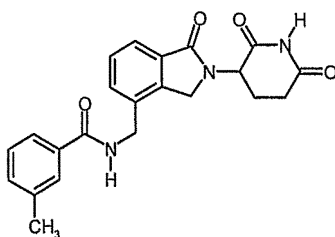
トリエチルアミン(0.6g, 5.9mmol)を、THF(100mL)中の3-(4-アミノメチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.1mmol)及びジメチルカルバモイルクロリド(0.3g, 3.2mmol)の攪拌懸濁液へゆっくり添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。ジメチルカルバモイルクロリド(0.3g)及び1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-ウンデカ-7-エン(0.6g)の別の部分を添加し、更に1日攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を1N HCl(15mL)と共に攪拌した。混合物を濾過し、固形物を熱メタノール(10mL)でスラリーとし、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-4-イルメチル]-1,1-ジメチル-尿素(0.3g, 46%)を白色固体として得た: mp 169-171 ; 1H NMR (DMSO- d_6) 1.99-2.04 (m, 1H), 2.32-2.64 (m, 2H), 2.80 (s, 6H, 2CH₃), 2.85-3.00 (m, 1H), 4.27 (d, J=5.6 Hz, 2H, CH₂), 4.40 (d, J=17.3 Hz, 1H), 4.47 (d, J=17.3 Hz, 1H), 5.10-5.17 (dd, J=5.0 and 13.2 Hz, 1H, CH), 6.94 (t, J=5.6 Hz, 1H, NH), 7.44-7.64 (m, 3H, Ar), 11.02 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 22.58, 31.18, 35.88, 46.20, 51.55, 121.20, 128.08, 130.38, 131.39, 136.35, 139.77, 158.08, 168.15, 171.00, 172.83; Anal. $C_{17}H_{20}N_4O_4$ 計算値: C, 59.29; H, 5.85; N, 16.27. 実測値: C, 59.05; H, 5.91; N, 15.92.

20

【0174】

(5.26 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-4-イルメチル]-3-メチル-ベンズアミド)

【化32】



30

トリエチルアミン(0.5g, 5.2mmol)を、THF(30mL)中の3-(4-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-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.1mmol)及びm-トルオイルクロリド(0.5g, 2.9mmol)の攪拌懸濁液へ5~10 で添加した。5 で10分間攪拌した後、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を1N HCl(20mL)と共に攪拌した。混合物を濾過し、固形物を熱メタノール(15mL)でスラリーとし、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-4-イルメチル]-3-メチル-ベンズアミド(0.7g, 86%)を白色固体として得た: mp 253-255 ; 1H NMR (DMSO- d_6) 2.01-2.05 (m, 1H), 2.35 (s, 3H, CH₃), 2.35-2.65 (m, 2H), 2.86-3.00 (m, 1H), 4.40-4.61 (m, 4H, 2CH₂), 5.12-5.19 (dd, J=5.0 and 13.2 Hz, 1H, CH), 7.34-7.70 (m, 7H, Ar), 9.05 (t, J=5.6 Hz, 1H, NH), 11.03 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6)

40

20.90, 22.59, 31.17, 46.28, 51.58, 121.62, 124.36, 127.76, 128.20, 128.30, 130.66, 131.60, 131.86, 134.07, 134.75, 137.59, 140.11, 166.45, 168.06, 170.99, 17

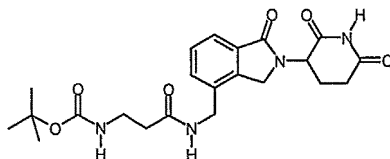
50

2.82; Anal. $C_{22}H_{21}N_3O_4$ 計算値: C, 67.51; H, 5.41; N, 10.74. 実測値: C, 67.52; H, 5.35; N, 10.71

【0175】

(5.27 (2-{[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-4-イルメチル]-カルバモイル}-エチル)-カルバミン酸 t-ブチルエステル)

【化33】



10

1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-ウンデカ-7-エン(2.6g, 16.8mmol)を、DMF(100mL)中の3-(4-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 ジオン塩酸塩(2.0g, 6.5mmol)の攪拌溶液へ添加した。10分間攪拌した後、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(1.1g, 7.8mmol)及びN-BOC-アラニン(1.4g, 7.1mmol)を添加した。1-[3-(ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(1.9g, 9.7mmol)の添加により、反応を開始した。混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を H_2O (40mL)及び CH_2Cl_2 (120mL)と共に攪拌した。固形物を収集し、(2-{[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-4-イルメチル]-カルバモイル}-エチル)-カルバミン酸 t-ブチルエステル(2.1g, 73%)を白色固体として得た: mp 203-205
; 1H NMR ($DMSO-d_6$) 1.36 (s, 9H, $3CH_3$), 1.99-2.04 (m, 1H), 2.27-2.64 (m, 2H), 2.85-2.98 (m, 1H), 3.00-3.18 (m, 2H), 4.31 (d, $J=5.3$ Hz, 2H, CH_2), 4.33-4.53 (dd, $J=17.3$ and 37.3 Hz, 2H, CH_2), 5.10-5.17 (dd, $J=4.8$ and 13.1 Hz, 1H, CH), 6.79 (t, 1H, NH), 7.47-7.52 (m, 2H, Ar), 7.61-7.64 (m, 1H, Ar), 8.43 (t, $J=5.3$ Hz, 1H, NH), 11.01 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR ($DMSO-d_6$) 22.54, 28.19, 31.17, 35.60, 36.67, 46.15, 51.55, 77.77, 121.60, 128.24, 130.56, 131.61, 134.56, 140.04, 155.43, 168.02, 170.43, 170.95, 172.80; Anal. $C_{22}H_{28}N_4O_6$ 計算値: C, 59.45; H, 6.35; N, 12.60. 実測値: C, 59.16; H, 6.31; N, 12.50.

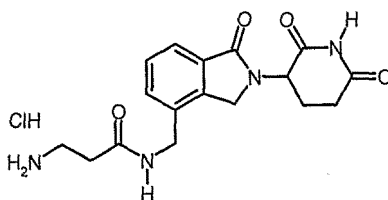
20

【0176】

(5.28 3-アミノ-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-4-イルメチル]-プロピオンアミド塩酸塩)

30

【化34】



4N HCl/ジオキサ(3.4mL)を、 CH_2Cl_2 (50mL)及びDMF(25mL)中の(2-{[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-4-イルメチル]-カルバモイル}-エチル)-カルバミン酸 t-ブチルエステル(1.5g, 3.4mmol)の攪拌溶液へ添加した。混合物を室温で7日間攪拌した。混合物を濾過し、3-アミノ-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-4-イルメチル]-プロピオンアミド塩酸塩(1.0g, 74%)を白色固体として得た: mp 249-251 ; 1H NMR ($DMSO-d_6$) 2.00-2.04 (m, 1H), 2.37-2.65 (m, 4H, $2CH_2$), 2.86-2.99 (m, 3H), 4.34-4.57 (m, 4H, $2CH_2$), 5.11-5.18 (dd, $J=4.8$ and 13.1 Hz, 1H, CH), 7.46-7.64 (m, 3H, Ar), 8.02 (s, 3H, NH_3), 8.78 (t, $J=5.3$ Hz, 1H, NH), 11.01 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR ($DMSO-d_6$) 22.57, 31.17, 31.94, 35.09, 39.02, 46.21, 51.57, 121.71, 128.27, 130.81, 131.65, 134.28, 140.14, 167.99, 169.47, 170.96, 172.83; Anal. $C_{17}H_{21}N_4O_4Cl$ 計算値: C, 52.38; H, 5.69; N, 14.37; Cl, 9.09. 実測値: C, 52.31; H, 5.56; N, 14.19; Cl,

40

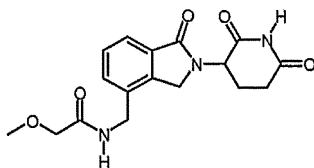
50

9.01.

【 0 1 7 7 】

(5.29 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-4-イルメチル]-2-メトキシ-アセトアミド)

【化 3 5】



10

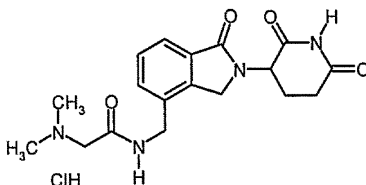
トリエチルアミン(0.5g, 5.0mmol)を、THF(30mL)中の3-(4-アミノメチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.1mmol)及びメトキシアセチルクロリド(0.3g, 2.7mmol)の攪拌懸濁液へ室温で添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を、メタノール(1mL)により停止し、その後濃縮した。残渣を1N HCl(30mL)と共に30分間攪拌し、濾過した。固形物をエタノール(15mL)でスラリーとし、N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-メトキシ-アセトアミド(0.4g, 57%)を白色固体として得た： mp 232-234 ; ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.00-2.04 (m, 1H), 2.32-2.64 (m, 2H), 2.85-3.00 (m, 1H), 3.31 (s, 3H, CH₃), 3.87 (s, 2H, CH₂), 4.35 (d, J=6.2 Hz, 2H, CH₂), 4.41 (d, J=17.3 Hz, 1H), 4.49 (d, J=17.3 Hz, 1H), 5.10-5.17 (dd, J=5.0 and 13.2 Hz, 1H, CH), 7.45-7.64 (m, 3H, Ar), 8.46 (t, J=5.8 Hz, 1H, NH), 11.00 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 22.57, 31.16, 38.42, 46.18, 51.54, 58.61, 71.46, 121.60, 128.23, 130.69, 131.56, 134.65, 140.01, 168.03, 169.20, 170.97, 172.82; Anal. C₁₇H₁₉N₃O₅ 計算値： C, 59.12; H, 5.55; N, 12.17. 実測値： C, 59.10; H, 5.51; N, 12.05.

20

【 0 1 7 8 】

(5.30 2-ジメチルアミノ-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-4-イルメチル]-アセトアミド塩酸塩)

【化 3 6】



30

工程1：トリエチルアミン(0.7g, 6.5mmol)を、THF(50mL)中の3-(4-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-ジオン塩酸塩(0.8g, 2.6mmol)の攪拌懸濁液へ添加した。5分間攪拌した後、クロロアセチルクロリド(0.4g, 3.6mmol)をゆっくり添加した。得られた茶色懸濁液を、一晩還流した。混合物を冷却し、メタノール(1mL)により停止した。混合物を濃縮し、固形物を0.5N HCl(30mL)と共に攪拌した。混合物を濾過し、固形物をエタノール(15mL)でスラリーとし、2-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-4-イルメチル]-アセトアミド(0.7g, 76%)を得た： ¹H NMR (DMSO-d₆) 1.99-2.04 (m, 1H), 2.35-2.65 (m, 2H), 2.85-2.94 (m, 1H), 4.19 (s, 2H, CH₂), 5.10-5.18 (dd, J=5.1 and 13.3 Hz, 1H, CH), 7.50-7.66 (m, 3H), 8.80 (t, J=5.7 Hz, 1H, NH), 11.01 (s, 1H, NH).

40

【 0 1 7 9 】

工程2：ジメチルアミン/THF(2M, 6.1mL, 12.3mmol)を、DMF(30mL)中の2-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-4-イルメチル]-アセトアミド(1.0g, 3.1mmol)の攪拌溶液へ添加した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をCH₂Cl₂(15mL)と共に攪拌した。混合物を濾過し、固形

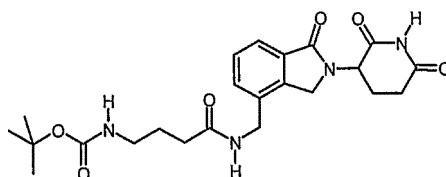
50

物をH₂O(10mL)に溶解した。4N HCl(1.5mL)を添加し、30分間攪拌した。得られた溶液を濃縮し、残渣をエタノール(3x10mL)で蒸発した。残渣をエーテル(15mL)及びエタノール(5mL)でスラリーとした。混合物を濾過し、2-ジメチルアミノ-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-4-イルメチル]-アセトアミド塩酸塩(0.7g, 54%)を白色固体として得た：mp 273-275 ; ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.00-2.04 (m, 1H), 2.33-2.65 (m, 2H), 2.81 (s, 6H, 2CH₃), 2.87-3.01 (m, 1H), 4.02 (s, 2H, CH₂), 4.36 (d, J=17.4 Hz, 1H), 4.43 (d, J=4.6 Hz, 2H, CH₂), 4.55 (d, J=17.4 Hz, 1H), 5.12-5.19 (dd, J=5.0 and 13.1 Hz, 1H, CH), 7.48-7.67 (m, 3H, Ar), 9.41 (t, J=5.7 Hz, 1H, NH), 10.08 (s, 1H, NH), 11.04 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 22.60, 31.16, 39.06, 43.05, 46.19, 51.55, 57.07, 121.95, 128.32, 130.87, 131.72, 133.59, 140.25, 164.43, 167.93, 170.94, 172.84; Anal. C₁₈H₂₃N₄O₄Cl + 0.34 H₂O 計算値：C, 53.92; H, 5.95; N, 13.94; Cl, 8.84. 実測値：C, 54.06; H, 6.08; N, 13.72; Cl, 9.06.

【0180】

(5.31 (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-4-イルメチル]-カルバモイル}-プロピル)-カルバミン酸 t-ブチルエステル)

【化37】

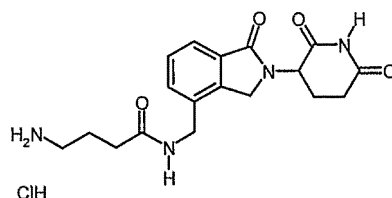


1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-ウンデカ-7-エン(1.8g, 11.8mmol)を、DMF(50mL)中の3-(4-アミノメチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩(1.4g, 4.5mmol)の攪拌懸濁液へ添加した。10分間攪拌した後、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.7g, 5.4mmol)及びN-BOC- -アミノ酪酸(1.1g, 5.4mmol)を添加した。1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(1.3g, 6.8mmol)の添加により、反応を開始した。混合物を、室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をEtOAc(50mL)及びH₂O(40mL)と共に30分間攪拌した。混合物を濾過し、乾燥し、(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-4-イルメチル]-カルバモイル}-プロピル)-カルバミン酸 t-ブチルエステル(1.6g, 77%)を白色固体として得た：mp 199-201 ; ¹H NMR (DMSO-d₆) 1.37 (s, 9H, 3CH₃), 1.58-1.66 (m, 2H, CH₂), 1.99-2.16 (m, 3H), 2.36-2.49 (m, 1H), 2.58-2.64 (m, 1H), 2.86-2.94 (m, 3H), 4.31 (d, J=5.6 Hz, 2H, CH₂), 4.38 (d, J=17.3 Hz, 1H), 4.46 (d, J=17.3 Hz, 1H), 5.10-5.18 (dd, J=5.0 and 13.1 Hz, 1H, CH), 6.81 (t, J=5.4 Hz, 1H, NH), 7.48-7.64 (m, 3H, Ar), 8.37 (t, J=5.7 Hz, 1H, NH), 11.02 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 22.56, 25.72, 28.23, 31.18, 32.63, 38.95, 46.15, 51.56, 77.04, 121.60, 128.27, 130.55, 131.61, 134.70, 140.06, 155.55, 168.04, 170.97, 171.90, 172.82; Anal. C₂₃H₃₀N₄O₆ 計算値：C, 60.25; H, 6.59; N, 12.22. 実測値：C, 60.12; H, 6.55; N, 12.15.

【0181】

(5.32 4-アミノ-[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-4-イルメチル]-ブチルアミド塩酸塩)

【化38】



10

20

30

40

50

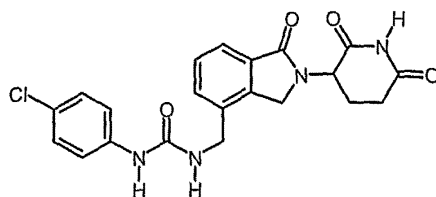
2N HCl/エーテル(4mL)を、DMF(20mL)中の3-{[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-カルバモイル}-プロピル)-カルバミン酸 t-ブチルエステル(1g, 2.2mmol)の攪拌溶液へ添加した。混合物を、室温で7日間攪拌した。混合物を、CH₂Cl₂ (20mL)で希釈し、濾過し、4-アミノ-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-ブチルアミド塩酸塩(0.8g, 87%)を白色固体として得た：mp 268-270 ; ¹H NMR (DMSO-d₆)

1.74-1.86 (m, 2H, CH₂), 2.00-2.04 (m, 1H), 2.24-2.79 (m, 6H), 2.86-2.98 (m, 1H), 4.32-4.39 (m, 3H), 4.49 (d, J=17.5 Hz, 1H), 5.10-5.18 (dd, J=5.0 and 12.5 Hz, 1H, CH), 7.49-7.64 (m, 3H, Ar), 8.01 (b, 3H, NH₃), 8.61 (t, J=5.0 Hz, 1H, NH), 11.01 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 22.59, 23.10, 31.18, 31.87, 38.40, 38.98, 46.20, 51.57, 121.64, 128.28, 130.64, 131.63, 134.61, 140.09, 168.03, 170.99, 171.37, 172.85; Anal. C₁₈H₂₃N₄O₄Cl 計算値：C, 54.75; H, 5.87; N, 14.19; Cl, 8.98. 実測値：C, 54.50; H, 5.81; N, 13.90; Cl, 8.92.

【0182】

(5.33 1-(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-4-イルメチル]-尿素)

【化39】



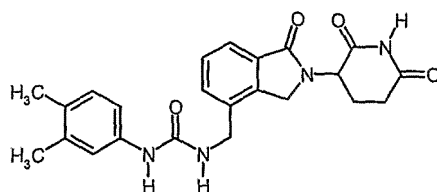
4-クロロフェニルイソシアネート(0.4g, 2.7mmol)を、THF(30mL)中の3-(4-アミノメチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.1mmol)及びトリエチルアミン(0.3g, 2.9mmol)の攪拌懸濁液へ5~10 で添加した。5

で10分間攪拌した後、混合物を室温で一晩攪拌した。反応液を、メタノール(1mL)により停止し、濃縮した。残渣を1N HCl(30mL)と共に30分間攪拌した。混合物を濾過し、固形物を、熱アセトン(10mL)でスラリーとし、1-(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-4-イルメチル]-尿素(0.7g, 73%)を白色固体として得た：mp >260 ; ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.00-2.04 (m, 1H), 2.33-2.65 (m, 2H), 2.86-3.00 (m, 1H), 4.36-4.58 (m, 4H, 2CH₂), 5.11-5.18 (dd, J=5.0 and 12.5 Hz, 1H, CH), 6.77 (t, J=5.0 Hz, 1H, NH), 7.27 (d, J=10.0 Hz, 2H, Ar), 7.40 (d, J=10 Hz, 2H, Ar), 7.47-7.64 (m, 3H, Ar), 8.77 (s, 1H, NH), 11.02 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 22.57, 31.18, 39.68, 45.19, 51.58, 119.29, 121.56, 124.66, 128.30, 128.44, 130.35, 131.64, 135.46, 139.31, 139.92, 155.08, 168.07, 171.00, 172.84; Anal. C₂₁H₁₉N₄O₄Cl 計算値：C, 59.09; H, 4.49; N, 13.13; Cl, 8.31. 実測値：C, 58.85; H, 4.35; N, 12.97; Cl, 8.19.

【0183】

(5.34 1-(3,4-ジメチル-フェニル)-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-4-イルメチル]-尿素)

【化40】



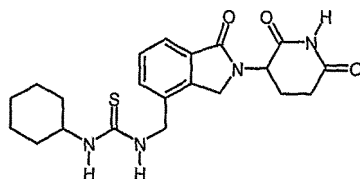
3,4-ジメチルフェニルイソシアネート(0.4g, 2.7mmol)を、THF(30mL)中の3-(4-アミノメチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール(i Sondol)-2-イル)-ピペリジン-2,6-ジオ

ン塩酸塩(0.7g, 2.1mmol)及びトリエチルアミン(0.3g, 2.9mmol)の攪拌懸濁液へ5~10で添加した。5で10分間攪拌した後、混合物を室温で一晩攪拌した。反応をメタノール(1mL)により停止し、その後濃縮した。残渣を1N HCl(30mL)と共に1時間攪拌し、濾過した。固形物を熱アセトン(10mL)で30分かけてスラリーとし、1-(3,4-ジメチル-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-4-イルメチル]-尿素(0.8g, 91%)を白色固体として得た: mp > 260 ; ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.00-2.04 (m, 1H), 2.11 (s, 3H, CH₃), 2.14 (s, 3H, CH₃), 2.32-2.64 (m, 2H), 2.85-3.00 (m, 1H), 4.34-4.57 (m, 4H, 2CH₂), 5.11-5.18 (dd, J=5.0 and 12.5 Hz, 1H, CH), 6.64 (t, J=5.0 Hz, 1H, NH), 6.94-7.15 (m, 3H, Ar), 7.47-7.64 (m, 3H, Ar), 8.39 (s, 1H, NH), 11.02 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 18.59, 19.60, 22.57, 31.18, 39.69, 46.19, 51.57, 115.45, 119.25, 121.51, 128.28, 128.76, 129.49, 130.34, 131.63, 135.71, 136.09, 137.95, 139.88, 155.29, 168.09, 171.00, 172.84; Anal. C₂₃H₂₄N₄O₄ 計算値: C, 65.70; H, 5.75; N, 13.32. 実測値: C, 65.36; H, 5.61; N, 13.10.

【0184】

(5.35 1-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-4-イルメチル]-チオ尿素)

【化41】



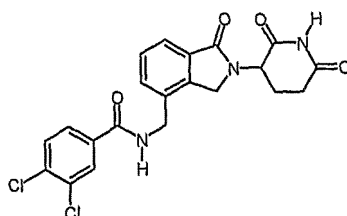
シクロヘキシルイソチオシアネート(0.4g, 2.5mmol)を、THF(30mL)中の3-(4-アミノメチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.1mmol)及びトリエチルアミン(0.3g, 2.9mmol)の攪拌懸濁液へ5~10で添加した。5で10分間攪拌した後、混合物を室温で6日間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を1N HCl(30mL)と共に1時間攪拌した。混合物を濾過し、固形物を熱メタノール(20mL)でスラリーとし、粗生成物0.5gを得た。粗生成物を、分取HPLCにより精製し、1-シクロヘキシル-3-[2-(2,6-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-4-イルメチル]-チオ尿素(0.3g, 29%)を白色固体として得た: mp > 260 ; ¹H NMR (DMSO-d₆)

1.10-1.34 (m, 5H), 1.52-1.63 (m, 3H), 1.82-1.85 (m, 2H), 2.00-2.05 (m, 1H), 2.32-2.39 (m, 1H), 2.58-2.65 (m, 1H), 2.86-3.00 (m, 1H), 4.31 (b, 1H), 4.38 (d, J=17.3 Hz, 1H), 4.47 (d, J=17.4 Hz, 1H), 4.77 (d, J=5.0 Hz, 2H), 5.11-5.19 (dd, J=5.0 and 13.2 Hz, 1H), 7.49-7.73 (m, 5H), 11.02 (s, 1H), ¹³C NMR (DMSO-d₆) 22.65, 24.44, 25.12, 31.15, 32.24, 43.89, 46.21, 51.48, 51.91, 121.55, 128.20, 130.35, 131.68, 134.92, 139.74, 168.02, 170.97, 172.82; Anal. C₂₁H₂₆N₄O₃S 計算値: C, 60.85; H, 6.32; N, 13.52; S, 7.74. 実測値: C, 60.51; H, 6.05; N, 13.33; S, 7.79.

【0185】

(5.36 3,4-ジクロロ-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-4-イルメチル]-ベンズアミド)

【化42】



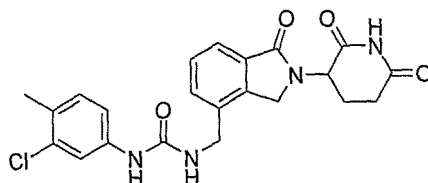
トリエチルアミン(0.5g, 5.3mmol)を、THF(30mL)中の3-(4-アミノメチル-1-オキソ-1,3

-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.1mmol)及び3,4-ジクロロベンゾイルクロリド(0.6g, 2.9mmol)の攪拌懸濁液へ5~10 で添加した。5で10分間攪拌した後、混合物を室温で一晩攪拌した。反応をメタノール(1mL)により停止し、濃縮した。残渣を1N HCl(40mL)と共に1時間攪拌し、その後濾過した。固形物を熱アセトン(25mL)でスラリーとし、3,4-ジクロロ-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-4-イルメチル]-ベンズアミド(0.6g, 62%)を白色固体として得た: mp > 260 ; ^1H NMR (DMSO- d_6) 2.01-2.08 (m, 1H), 2.33-2.65 (m, 2H), 2.86-3.00 (m, 1H), 4.40-4.61 (m, 4H, 2CH₂), 5.11-5.19 (dd, J=5.0 and 13.2 Hz, 1H, CH), 7.47-7.88 (m, 5H, Ar), 8.12 (d, J=1.9 Hz, 1H, Ar), 9.26 (t, J=5.6 Hz, 1H, NH), 11.02 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 22.56, 31.16, 39.73, 46.25, 51.58, 121.78, 127.60, 128.34, 129.22, 130.73, 130.81, 131.27, 131.65, 134.16, 134.33, 140.23, 164.09, 168.01, 170.98, 172.81; Anal. C₂₁H₁₇N₃O₄Cl₂ 計算値: C, 56.52; H, 3.84; N, 9.42; Cl, 15.89. 実測値: C, 56.42; H, 3.79; N, 9.21; Cl, 15.85.

【0186】

(5.37 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-4-イルメチル]-尿素)

【化43】



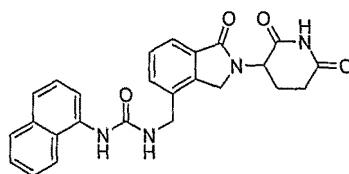
10mLピリジン中の3-(4-アミノメチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩(0.50g, 1.6mmol)、3-クロロ-4-メチルフェニルイソシアネート(0.26g, 1.6mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(0.40g, 3.1mmol)の混合物を、N₂下で攪拌しながら40 に温め、得られた溶液をこの温度で2時間攪拌した。混合物を冷却し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をクロマトグラフィーにかけ、95:5塩化メチレン-メタノールで溶離し、生成物0.35gを収率50%で得た: mp > 260 ; ^1H NMR (DMSO- d_6)

2.00-2.04 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.36-2.43 (m, 1H), 2.57-2.64 (m, 1H), 2.86-2.98 (m, 1H), 4.36 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.40 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 13.1 Hz, J = 5.0 Hz, 1H), 6.77 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.09-7.19 (m, 2H), 7.48-7.57 (m, 2H), 7.61-7.64 (m, 2H), 8.72 (s, 1H), 11.01 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 18.7, 22.6, 31.2, 39.7, 46.2, 51.6, 116.5, 117.7, 121.6, 127.5, 128.3, 130.4, 131.0, 131.7, 133.0, 135.5, 139.5, 139.9, 155.1, 168.1, 171.0, 172.8; Anal. C₂₂H₂₁ClN₄O₄ 0.2 H₂O 計算値: C, 59.45; H, 4.85; N, 12.60. 実測値: C, 59.28; H, 4.83; N, 12.39.

【0187】

(5.38 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-4-イルメチル]-3-ナフタレン-1-イル-尿素)

【化44】



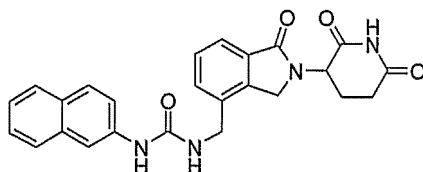
25mLのTHF中の3-(4-アミノメチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩(0.50g, 1.6mmol)、イソシアヌ酸1-ナフチル(0.26g, 1.6mmol)、及びトリエチルアミン(4.9g, 4.9mmol)の均質でない混合物を、窒素下周囲温度で18時間攪拌した。溶媒を真空下で除去した。残渣を、3%HCl水溶液(100mL)で1時間摩砕し、そ

の後濾過し、フィルターを追加の3% HClで洗浄した。得られた固形物を乾燥し、その後還流アセトン30mLで1時間摩砕し、濾過し、フィルターを、追加の熱アセトンで洗浄した。得られた固形物を乾燥し、その後還流アセトニトリル30mLで摩砕し、濾過し、乾燥し、生成物0.40gを収率56%で得た：¹H NMR (DMSO-d₆) 2.00-2.09 (m, 1H), 2.35-2.42 (m, 1H), 2.57-2.63 (m, 1H), 2.86-2.98 (m, 1H), 4.44 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.58 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 13.1 Hz, J = 5.1 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.09-7.67 (m, 7H), 7.90 (dd, J = 6.6 Hz, J = 2.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.09 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 11.03 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 22.6, 31.2, 40.0, 46.2, 51.6, 117.0, 121.4, 121.6, 122.4, 125.5, 125.8, 125.9, 128.3, 128.4, 130.4, 131.7, 133.7, 134.9, 135.5, 140.0, 155.7, 168.1, 171.0, 172.8; Anal. C₂₅H₂₂N₄O₄ 計算値: C, 67.86; H, 5.01; N, 12.66. 実測値: C, 67.64; H, 4.99; N, 12.28.

【0188】

(5.39 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-4-イルメチル]-3-ナフタレン-2-イル-尿素)

【化45】



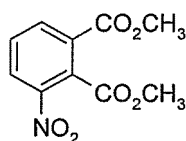
THF 25mL中の3-(4-アミノメチル-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-ピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩(0.50g, 1.6mmol)、イソシアン酸2-ナフチル(0.26g, 1.6mmol)、及びトリエチルアミン(4.9g, 4.9mmol)の均質でない混合物を、窒素下周囲温度で18時間攪拌した。溶媒を真空下で除去した。残渣を、3% HCl水溶液(100mL)で1時間摩砕し、その後濾過し、フィルターを追加の3% HClで洗浄した。得られた固形物を乾燥し、還流アセトン30mLで1時間摩砕し、濾過し、フィルターを追加の熱アセトンで洗浄した。得られた固形物を乾燥し、その後還流アセトニトリル30mLで摩砕し、濾過し、乾燥し、生成物0.45gを収率63%で得た：¹H NMR (DMSO-d₆) 2.01-2.08 (m, 1H), 2.38-2.45 (m, 1H), 2.57-2.65 (m, 1H), 2.86-2.93 (m, 1H), 4.41 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 4.43 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 13.2 Hz, J = 5.1 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.28-7.79 (m, 9H), 8.02 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 11.03 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 22.6, 31.2, 39.8, 46.2, 51.6, 112.8, 119.6, 121.6, 123.6, 126.2, 126.8, 127.4, 128.2, 128.3, 128.8, 130.4, 131.7, 133.8, 135.6, 138.0, 139.9, 155.3, 168.1, 171.0, 172.8; Anal. C₂₅H₂₂N₄O₄ 0.2 H₂O 計算値: C, 67.31; H, 5.06; N, 12.56. 実測値: C, 67.37; H, 4.90; N, 12.53.

【0189】

(5.40 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-フェニルアミノイソインドール-1,3-ジオン)

(50.40.1 3-ニトロフタル酸ジメチルエステル)

【化46】



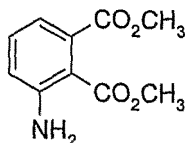
ヨウ化メチル(30.2g, 213mmol)を、DMF(150mL)中の3-ニトロフタル酸(15.0g, 71.0mmol)及び炭酸水素ナトリウム(23.9g, 284mmol)の攪拌混合物へ室温で添加し、その後混合物を、60 に設定した油浴中で4時間加熱した。その後混合物を、氷水700mLに注いだ。氷が溶解した後、混合物を酢酸エチル(3x150mL)で抽出し、有機相を、水(7x500mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、蒸発させ、生成物16.2gを淡黄色固体として収率95%で得た：¹H NMR (CD

Cl₃) 3.95 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 7.69 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 8.36 (m, 2H).

【0190】

(5.40.2 3-アミノフタル酸ジメチルエステル)

【化47】



3:1エタノール-濃HCl(200mL)の混合物を、0 に冷却し、その後3-ニトロフタル酸ジメチルエステル(15.0g, 62.8mmol)を添加した。冷却を維持し、塩化スズ(70.8g, 314mmol)を15分間かけて少しずつ添加した。添加の完了後、冷却浴を取り外し、攪拌を室温で続行した。2時間後、混合物を固形炭酸水素ナトリウムの添加により中和し、得られた混合物を、酢酸エチル(3x150mL)で抽出し、一緒にした抽出物を水(5x250mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)及び蒸発させ、生成物11.3gを黄色油状物として収率86%で得た：¹H NMR (CDCl₃)

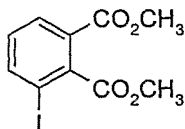
10

3.84 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 5.20 (br, 2H), 6.78 (dd, J = 8.5 Hz, J = 1.0 Hz, 1H), 6.90 (dd, 1H, J = 7.3 Hz, J = 1.0 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.8 Hz, 1H).

【0191】

(5.40.3 3-ヨードフタル酸ジメチルエステル)

【化48】



20

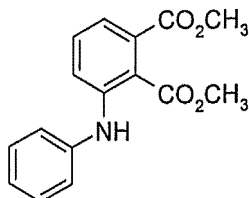
1:1水-濃HCl(300mL)中の3-アミノフタル酸ジメチルエステル(9.5g, 45.4mmol)の溶液を0 に冷却し、この間に沈殿が形成された。その後水10mL中のNaNO₂(3.5g, 50.0mmol)の溶液をゆっくり添加し、この添加の間は温度を0~5 に維持した。添加の完了後、混合物を同じ温度で10分間攪拌し、その後1:1水-濃HClの30mL中のKI(11.3g, 68.3mmol)溶液を添加した。この溶液を一気に全て添加し、次に反応フラスコを、65 に予め加熱した油浴に直ちに移した。混合物を10分間加熱しながら攪拌し、その後氷浴で冷却した。混合物をCH₂Cl₂ (3x150mL)で抽出し、一緒にした有機抽出液を、水で洗浄し(3x150mL)、乾燥し(MgSO₄)、蒸発させ、残渣を、ヘキサン-酢酸エチル勾配を用いるクロマトグラフィーにかけた。17:3ヘキサン-酢酸エチルで溶離した生成物は、明紫色固形物であり、その後ヘキサンで摩砕し、乾燥後、最終生成物9.7g(67%)を無色固体として得た：¹H NMR (CDCl₃) 3.90 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.19 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.9 Hz, 2H).

30

【0192】

(5.40.4 3-フェニルアミノフタル酸ジメチルエステル)

【化49】



40

トルエン6mL中の3-ヨードフタル酸ジメチルエステル(1.0g, 3.1mmol)、アニリン(0.31g, 3.1mmol)、Pd₂(dba)₃ (0.13g, 0.14mmol)、rac-BINAP (0.058g, 0.093mmol)、及び炭酸セシウム(1.4g, 4.3mmol)の混合物を、窒素下で24時間還流加熱した。反応混合物を冷却し、CH₂Cl₂ (10mL)で希釈し、その後セライトを通して濾過し、フィルターを追加のCH₂Cl₂ (30mL)で洗浄した。濾液を蒸発させ、残渣を、ヘキサン-酢酸エチル勾配を使用するクロマトグラフィーにかけ、4:1ヘキサン-酢酸エチルで溶離し、生成物0.60gを収率83%で得た：¹H NMR (CDCl₃) 3.87 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 7.03-7.16 (m, 4H), 7.29-7.40

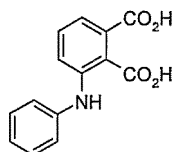
50

(m, 4H), 8.06 (br, 1H).

【 0 1 9 3 】

(5.40.5 3-フェニルアミノフタル酸)

【 化 5 0 】



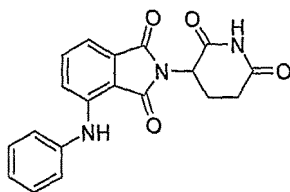
エタノール(100mL)中の3-フェニルアミノフタル酸ジメチルエステル(0.60g, 2.1mmol)及び3N NaOH(50mL)の混合物を、2.5時間還流加熱した。混合物を冷却し、溶媒を真空下で除去した。残渣を水(100mL)に溶解し、酢酸エチル(3x75mL)で洗浄し、酸性とし(HCl)、酢酸エチル(3x75mL)で抽出した。一緒にした有機抽出液を、水で洗浄し(3x75mL)、乾燥し(MgSO₄)、蒸発させ、生成物0.52gを収率97%で得た：¹H NMR (DMSO-d₆) 6.92 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.06-7.09 (m, 2H), 7.18-7.29 (m, 3H), 7.33-7.42 (m, 2H), 7.98 (s, 1H)。

10

【 0 1 9 4 】

(5.40.6 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-フェニルアミノイソインドール-1,3-ジオン)

【 化 5 1 】



20

ピリジン(10mL)中の3-フェニルアミノフタル酸(0.52g, 2.0mmol)及びrac- -アミノグルタリイミド塩酸塩(0.33g, 2.0mmol)の混合物を、16時間還流加熱した。混合物を冷却し、真空下で蒸発させた。残渣を、ヘキサン-酢酸エチル勾配を用いクロマトグラフィーにかけ、4:6ヘキサン-酢酸エチルで溶離し、生成物0.60gを収率83%で得た：mp 214-216 °C；¹H NMR (DMSO-d₆) 1.99-2.09 (m, 1H), 2.53-2.64 (m, 2H), 2.84-2.97 (m, 1H), 5.13 (dd, J = 12.6 Hz, J = 5.4 Hz, 1H), 7.11-7.16 (m, 1H), 7.25 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.31-7.45 (m, 5H), 7.61 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 11.14 (s, 1H)；¹³C NMR (DMSO-d₆) 22.1, 31.0, 48.7, 112.0, 113.4, 119.4, 121.9, 124.0, 129.4, 132.5, 136.2, 139.4, 142.8, 167.0, 168.3, 170.0, 172.8；Anal. C₁₉H₁₅N₃O₄ 計算値：C, 65.32；H, 4.33；N, 12.03。実測値：C, 64.93；H, 4.33；N, 11.79。

30

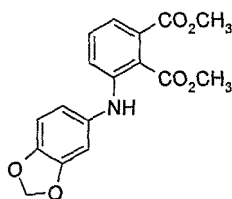
【 0 1 9 5 】

(5.41 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(3,4-メチレンジオキシフェニルアミノ)イソインドール-1,3-ジオン)

(5.41.1 3-(3,4-メチレンジオキシフェニルアミノ)フタル酸ジメチルエステル)

40

【 化 5 2 】



トルエン6mL中の3-ヨードフタル酸ジメチルエステル(1.0g, 3.1mmol)、3,4-メチレンジオキシアニリン(0.43g, 3.1mmol)、Pd₂(dba)₃ (0.13g, 0.14mmol)、rac-BINAP (0.058g, 0.093mmol)、及び炭酸セシウム(1.4g, 4.3mmol)の混合物を窒素下で24時間還流加熱した

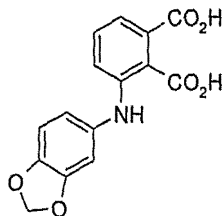
50

。反応混合物を冷却し、 CH_2Cl_2 (10mL)で希釈し、その後セライトを通して濾過し、フィルターを追加の CH_2Cl_2 (30mL)で洗浄した。濾液を蒸発させ、残渣をヘキサン-酢酸エチル勾配を用いるクロマトグラフィーにかけ、85:15ヘキサン-酢酸エチルで溶離し、生成物0.69gを収率67%で得た： ^1H NMR (CDCl_3) 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 5.97 (s, 2H), 6.63 (dd, $J = 8.2$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 7.3$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 7.3$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.06 (br, 1H)

【0196】

(5.41.2 3-(3,4-メチレンジオキシフェニルアミノ)フタル酸)

【化53】

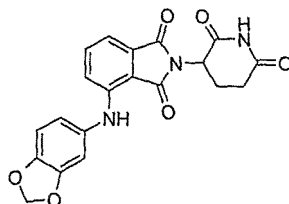


エタノール(100mL)中の3-(3,4-メチレンジオキシフェニルアミノ)フタル酸ジメチルエステル(0.63g, 1.9mmol)及び3N NaOH(50mL)の混合物を、2時間還流加熱した。混合物を冷却し、溶媒を真空下で除去した。残渣を水(100mL)に溶解し、酢酸エチル(3x75mL)で洗浄し、酸性とし(HCl)、酢酸エチル(3x75mL)で抽出した。一緒にした有機抽出液を、水(3x75mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO_4)、蒸発させ、生成物0.50gを収率88%で得た： ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 5.99 (s, 2H), 6.59 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 7.3$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H).

【0197】

(5.41.3 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(3,4-メチレンジオキシフェニルアミノ)イソインドール-1,3-ジオン)

【化54】



ピリジン(10mL)中の3-(3,4-メチレンジオキシフェニルアミノ)フタル酸(0.50g, 1.7mmol)及びrac- -アミノグルタリイミド塩酸塩(0.29g, 1.7mmol)の混合物を、16時間還流加熱した。混合物を冷却し、真空下で蒸発させた。残渣を、塩化メチレン-メタノール勾配を用いるクロマトグラフィーにかけ、95:5塩化メチレン-メタノールで溶離し、生成物0.52gを収率80%で得た：mp > 260 ; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 2.03-2.08 (m, 1H), 2.57-2.63 (m, 2H), 2.83-2.96 (m, 1H), 5.11 (dd, $J = 12.6$ Hz, $J = 5.3$ Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 6.80 (dd, $J = 8.3$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.92-6.95 (m, 2H), 7.16-7.22 (m, 2H), 7.56 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 11.12 (s, 1H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 22.1, 31.0, 48.7, 101.3, 105.5, 108.6, 110.9, 112.7, 116.7, 118.9, 132.3, 133.2, 136.2, 144.1, 144.5, 147.9, 167.1, 168.3, 170.0, 172.8; Anal. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot 0.2 \text{H}_2\text{O}$ 計算値：C, 60.51; H, 3.91; N, 10.58. 実測値：C, 60.49; H, 3.62; N, 10.50.

【0198】

(5.42 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(3,4-ジメトキシフェニルアミノ)イソインドール-1,3-ジオン)

(5.42.1 3-(3,4-ジメトキシフェニルアミノ)フタル酸ジメチルエステル)

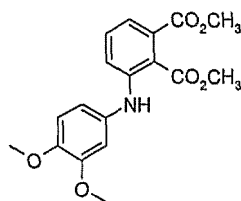
10

20

30

40

【化 5 5】

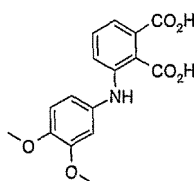


トルエン6mL中の3-ヨードフタル酸ジメチルエステル(1.0g, 3.1mmol)、3,4-ジメトキシアニリン(0.48g, 3.1mmol)、Pd₂(dba)₃ (0.13g, 0.14mmol)、rac-BINAP (0.058g, 0.093mmol)、及び炭酸セシウム(1.4g, 4.3mmol)の混合物を、窒素下で24時間還流加熱した。反応混合物を冷却し、CH₂Cl₂ (10mL)で希釈し、その後セライトを通して濾過し、フィルターを追加のCH₂Cl₂ (30mL)で洗浄した。濾液を蒸発させ、残渣を、ヘキサン-酢酸エチル勾配を用いクロマトグラフィーにかけ、65:35ヘキサン-酢酸エチルで溶離し、生成物0.80gを収率74%で得た：¹H NMR (CDCl₃) 3.84 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 6.71-6.77 (m, 2H), 6.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 8.08 (br, 1H).

【 0 1 9 9 】

(5.42.2 3-(3,4-ジメトキシ-フェニルアミノ)フタル酸)

【化 5 6】

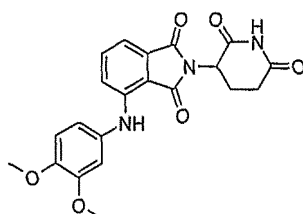


エタノール(100mL)中の3-(3,4-ジメトキシ-フェニルアミノ)フタル酸ジメチルエステル(0.80g, 2.3mmol)及び3N NaOH (50mL)の混合物を、90分間還流加熱した。混合物を冷却し、溶媒を真空下で除去した。残渣を、水(100mL)に溶解し、酢酸エチル(3x75mL)で洗浄し、酸性とし(HCl)、酢酸エチル(3x75mL)で抽出した。一緒にした有機抽出液を、水(3x75mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、蒸発させ、生成物0.59gを収率81%で得た：¹H NMR (DMSO-d₆) 3.72 (s, 6H), 6.68 (dd, J = 8.6 Hz, J = 2.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.98 (br, 1H).

【 0 2 0 0 】

(5.42.3 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(3,4-ジメトキシ-フェニルアミノ)インドール-1,3-ジオン)

【化 5 7】



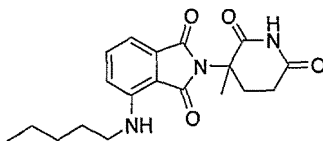
ピリジン(10mL)中の3-(3,4-ジメトキシ-フェニルアミノ)フタル酸(0.59g, 1.9mmol)及びrac- -アミノグルタリミド塩酸塩(0.32g, 1.9mmol)の混合物を、16時間還流加熱した。混合物を冷却し、真空下で蒸発させた。残渣を、塩化メチレン-メタノール勾配を用いるクロマトグラフィーにかけ、96:4塩化メチレン-メタノールで溶離し、生成物0.64gを収率85%で得た：mp > 215-217 ; ¹H NMR (CDCl₃) 2.15-2.19 (m, 1H), 2.74-2.96 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.97 (dd, J = 11.8 Hz, J = 5.1 Hz, 1H), 6.78-6.81 (m, 1H), 6.85-6.91 (m, 2H), 7.16-7.21 (m, 2H), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.07 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) 22.8, 31.4, 49.0, 56.0, 56.2, 108.

6, 110.9, 111.8, 113.2, 116.5, 118.5, 131.7, 132.4, 135.9, 145.2, 147.1, 149.8, 167.4, 168.2, 169.4, 170.8; Anal. $C_{21}H_{19}N_3O_6$ 計算値: C, 61.61; H, 4.68; N, 10.26. 実測値: C, 61.47; H, 4.52; N, 10.12.

【0201】

(5.43 2-(3-メチル-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-ペンチルアミノイソインドール-1,3-ジオン)

【化58】



10

工程1: CH_2Cl_2 (40mL)中の3-アミノフタル酸ジメチル(0.84g, 4.0mmol)の攪拌溶液へ、ペンタナール(0.67g, 8.0mmol)及び酢酸(1.4mL)を添加した。混合物を5分間攪拌し、引き続きトリアセトキシホウ化水素ナトリウム(2.5g, 12mmol)を添加した。混合物を、窒素大気下、周囲温度で一晩攪拌した。反応混合物を、 CH_2Cl_2 60mLで希釈し、水(2x100mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2x100mL)及びブライン(100mL)で洗浄し、乾燥した($MgSO_4$)。溶媒を蒸発させ、明黄色油状物として1.1gを得た。

【0202】

工程2: メタノール(20mL)中の工程1の生成物及び5N NaOH (8mL)の混合物を、一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、得られた白色固形物を水(50mL)に溶解し、ジエチルエーテル(2x100mL)で洗浄し、pH2~3(濃HCl)へ酸性とした。その後水性混合物を、酢酸エチル(3x75mL)で抽出した。一緒にした有機抽出液を、水(100mL)及びブライン(100mL)で洗浄し、乾燥し($MgSO_4$)、蒸発させ、黄色油状物を得た。

20

【0203】

工程3: 工程2の生成物及び 3-メチル- 2-アミノグルタリイミド塩酸塩(0.71g, 4.0mmol)をピリジン(40mL)に溶解し、得られた混合物を4時間還流加熱した。混合物を周囲温度に冷却し、溶媒を真空中で蒸発させた。残渣を CH_2Cl_2 (120mL)に溶解し、水(2x100mL)、0.1 N HCl(2x100mL)、ブライン(100mL)で洗浄し、乾燥した($MgSO_4$)。溶媒を真空中で蒸発させ、得られた黄色固形物を、ジエチルエーテル(10mL)で摩砕し、生成物0.63gを全体の収率44% (3工程)で得た: mp 96-98 ; 1H NMR ($DMSO-d_6$) 0.87 (t, J = 5.9 Hz, 3H), 1.32 (m, 4H), 1.57 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.96-2.07 (m, 1H), 2.48-2.79 (m, 3H), 3.26 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 6.56 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 11.00 (s, 1H); ^{13}C NMR ($DMSO-d_6$) 13.90, 20.97, 21.87, 28.35, 28.52, 28.63, 29.26, 41.77, 58.39, 108.72, 109.91, 116.89, 131.99, 136.18, 146.24, 167.98, 169.91, 172.17, 172.46; Anal. $C_{19}H_{23}N_3O_4$ 計算値: C, 63.85; H, 6.49; N, 11.76. 実測値: C, 63.63; H, 6.27; N, 11.68.

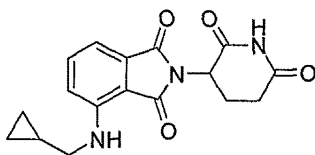
30

【0204】

(5.44 4-(シクロプロピルメチルアミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン)

40

【化59】



工程1: CH_2Cl_2 (40mL)中の3-アミノフタル酸ジメチル(1.1g, 5.0mmol)の攪拌溶液へ、シクロプロパンカルボキシアリデヒド(0.70g, 10.0mmol)及び酢酸(1.7mL)を添加した。混合物を5分間攪拌し、引き続きトリアセトキシホウ化水素ナトリウム(3.2g, 15mmol)を添加した。混合物を、窒素大気下、周囲温度で一晩攪拌した。反応混合物を、 CH_2Cl_2 50mL

50

で希釈し、水(2x100mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100mL)及びブライン(100mL)で洗浄し、乾燥した(MgSO₄)。溶媒を蒸発させ、黄色油状物1.2gを得た。

【0205】

工程2: メタノール(15mL)中の工程1の生成物及び5N KOH (10mL)の混合物を、一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、得られた白色固形物を水(30mL)に溶解し、ジエチルエーテル(2x50mL)で洗浄し、pH2~3(濃HCl)へ酸性とし、酢酸エチル(3x100mL)で抽出した。一緒にした有機抽出液を、ブライン(100mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、蒸発させ、黄色固形物を得、これを高真空中で乾燥し、黄色固形物0.81gを提供した。

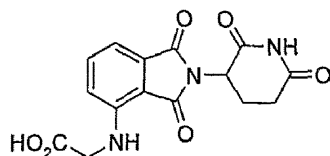
【0206】

工程3: 工程2の生成物及びrac- -アミノグルタルイミド塩酸塩(0.73g, 4.5mmol)を、ピリジン(20mL)に溶解し、得られた混合物を18時間還流加熱した。混合物を周囲温度に冷却し、溶媒を真空中で蒸発させた。残渣をCH₂Cl₂ (100mL)中に溶解し、水(3x100mL)及びブライン(100mL)で洗浄し、乾燥した(MgSO₄)。溶液を、ノライト(~2g)で処理し、15分間攪拌し、セライトを通して濾過した。黄色濾液を、真空中で蒸発させ、黄色固形物を得、これをクロマトグラフィーにかけ、9:1塩化メチレン-酢酸エチルで溶離した。得られた物質を、分取HPLCにより更に精製し、3:2水-アセトニトリルで溶離し、生成物0.59gを黄色固体として、全体の収率36%(3工程)で得た: mp 162-164 ; ¹H NMR (DMSO-d₆) 0.25-0.35 (m, 2H), 0.46-0.53 (m, 2H), 1.06-1.16 (m, 1H), 2.02-2.09 (m, 1H), 2.50-2.63 (m, 2H), 2.82-2.97 (m, 1H), 3.18 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 5.06 (dd, J = 12.5 Hz, J = 5.4 Hz, 1H), 6.58 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 11.11 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 3.21, 10.61, 22.13, 30.95, 46.22, 48.54, 108.97, 110.47, 117.36, 132.10, 136.23, 146.38, 167.26, 168.97, 170.04, 172.76; Anal. C₁₇H₁₇N₃O₄ 0.97 H₂O 計算値: C, 61.77; H, 5.29; N, 12.71. 実測値: C, 61.39; H, 5.24; N, 12.55.

【0207】

(5.45 [2-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルアミノ]酢酸)

【化60】



工程1: CH₂Cl₂ (100mL)中の3-アミノフタル酸ジメチル(4.2g, 20mmol)の攪拌溶液へ、グリオキシル酸(3.7g, 40mmol)及び酢酸(6.9mL)を添加した。混合物を5分間攪拌し、引き続きトリアセトキシホウ化水素ナトリウム(12g, 60mmol)を添加した。混合物を、窒素大気下、周囲温度で一晩攪拌した。反応混合物を、0.1N HCl(3x100mL)及びブライン(100mL)で洗浄し、乾燥した(MgSO₄)。溶媒を蒸発させ、油状の残渣が残存し、これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50mL)に溶解した。この水溶液を、酢酸エチル(3x50mL)で洗浄し、その後pH2~3に酸性とした(濃HCl)。この混合物を、酢酸エチル(3x100mL)で抽出し、一緒にした抽出物を、ブライン(100mL)で洗浄し、乾燥した(MgSO₄)。蒸発は、帯黄白色固形物3.4g(63%)を生じた。

【0208】

工程2: 工程1の生成物及び5N KOH (30mL)の混合物を、室温で一晩攪拌した。その後混合物をpH2~3へ酸性とした(濃HCl)。溶媒を真空中で蒸発させ、黄色固形物残渣を得、これを更に精製することなく使用した。

【0209】

工程3: 工程2の生成物及びrac- -アミノグルタルイミド塩酸塩(2.1g, 13mmol)を、ピリジン(60mL)に溶解し、得られた混合物を6時間還流加熱した。混合物を周囲温度に冷却し、溶媒を真空中で蒸発させた。残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100mL)に溶解し

、酢酸エチル(3x100mL)で洗浄した。水相をpH2~3へ酸性とし(濃HCl)、得られた沈殿を濾過により分離し、追加の水(30mL)、その後酢酸エチル(50mL)で洗浄した。固形物を酢酸エチル50mLで一晩摩砕し、濾過し、高真空下で乾燥し、生成物3.6gを収率84%(最後の2工程)で得た：¹H NMR (DMSO-d₆) 1.98-2.07 (m, 1H), 2.47-2.62 (m, 2H), 2.83-2.95 (m, 1H), 4.11 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 5.08 (dd, J = 12.3 Hz, J = 5.1 Hz, 1H), 6.84 (br, 1H), 6.99 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 11.12 (s, 1H), 12.93 (br, 1H)。

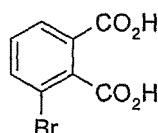
【0210】

(5.46 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(2-メトキシ-1-メチルエチルアミノ)イソインドール-1,3-ジオン)

10

(5.46.1 3-ブロモフタル酸)

【化61】



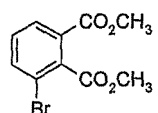
3-ブロモ-2-メチル安息香酸(2.15g, 10.0mmol)を、0.5N KOH 100mLに溶解した。この透明な溶液へ、KMnO₄を添加した。得られた混合物を、70℃で16時間加熱した。この反応混合物へ、エタノール(30mL)を添加し、MnO₂黒色沈殿の形成を生じた。NaHSO₃ (3.0g, 29mmol)を添加し、引き続き無色透明で均質な溶液が得られるまで濃HClをゆっくり添加した。溶液を更にpH2~3へ酸性とし、白色沈殿を得た。混合物を酢酸エチル(3x100mL)で抽出し、一緒にした抽出物を、ブライン(150mL)で洗浄し、乾燥した(MgSO₄)。溶媒を蒸発させ、生成物2.5gを白色固体(100%)として得た：¹H NMR (DMSO-d₆) 7.47 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.92 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 13.49 (br, 2H)。

20

【0211】

(5.46.2 3-ブロモフタル酸ジメチルエステル)

【化62】



30

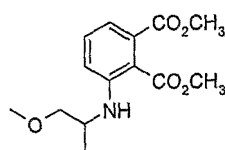
DMF(20mL)中の3-ブロモフタル酸(2.5g, 10mmol)の攪拌溶液へ、ヨードメタン(3.1g, 22mmol)及び炭酸水素ナトリウム(1.8g, 22mmol)を添加した。この混合物を70℃に加熱し、26時間攪拌した。溶媒を真空中で蒸発させ、残渣をジエチルエーテル(100mL)と水(100mL)の間で分配した。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム(100mL)及びブライン(100mL)で洗浄し、乾燥した(MgSO₄)。溶媒を真空中で蒸発させ、高真空下で乾燥し、生成物2.4g(86%)を白色固体として得た：¹H NMR (DMSO-d₆) 3.84 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 7.57 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.1 Hz, 2H)。

【0212】

(5.46.3 3-(2-メトキシ-1-メチルエチルアミノ)フタル酸ジメチルエステル)

40

【化63】



トルエン(20mL)中の3-ブロモフタル酸ジメチルエステル(0.82g, 3.0mmol)の攪拌溶液へ、S-BINAP (56mg, 0.09mmol)、Pd₂(dba)₃ (55mg, 0.06mmol)、Cs₂CO₃ (1.37g, 4.2mmol)、及び1-メトキシ-2-プロパンアミン(0.32g, 3.6mmol)を添加し、得られた混合物を還流加熱し、窒素下で24時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、ジエチルエーテルを添加した(70mL)。混合物を濾過し、濾液を真空中で蒸発させた。残渣をクロマトグラフィーにかけ

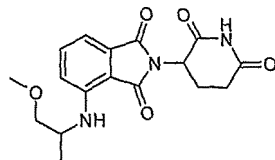
50

、17:3ヘキサン-酢酸エチルで溶離した。得られた物質を分取HPLCにより更に精製し、11:9水-アセトニトリルで溶離し、生成物0.32gを収率38%で得た：¹H NMR (DMSO-d₆) 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.37 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.74-3.80 (m, 1H), 6.53 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.8 Hz, 1H)。

【0213】

(5.46.4 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(2-メトキシ-1-メチルエチルアミノ)イソインドール-1,3-ジオン)

【化64】



10

工程1：メタノール(10mL)中の3-(2-メトキシ-1-メチルエチルアミノ)フタル酸ジメチルエステル(0.47g, 1.7mmol)及び5N KOH (4mL)の混合物を、室温で26時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、水(30mL)を添加した。混合物をジエチルエーテル(2x50mL)で洗浄し、水相をpH2に酸性とし(濃HCl)、酢酸エチル(3x75mL)により抽出した。一緒にした酢酸エチル抽出物を、ブライン(100mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、溶媒を蒸発させた。

【0214】

20

工程2：工程1の生成物及びrac- -アミノグルタルイミド塩酸塩(0.32g, 2.0mmol)を、ピリジン(20mL)に溶解し、得られた混合物を8時間還流加熱した。混合物を周囲温度に冷却し、溶媒を真空中で蒸発させた。残渣をCH₂Cl₂(100mL)に溶解し、水(3x100mL)及びブライン(100mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、溶媒を真空中で蒸発させた。ジエチルエーテル(30mL)で摩砕した後、生成物350mgを、黄色固体(収率64%, 2工程)として得た：mp 193-195 ; ¹H NMR (DMSO-d₆) 1.19 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 2.01-2.06 (m, 1H), 2.62-2.45 (m, 2H), 2.82-2.94 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.43 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 3.97 (m, 1H), 5.06 (dd, J = 12.4 Hz, J = 5.0 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.59 (t, 7.8 Hz, 1H), 11.12 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 17.45, 22.12, 30.96, 46.87, 48.55, 58.52, 75.18, 109.14, 110.66, 117.55, 132.11, 136.31, 145.74, 167.19, 169.11, 170.05, 172.77; Anal. C₁₇H₁₉N₃O₅ 計算値：C, 59.12; H, 5.55; N, 12.17. 実測値：C, 58.83; H, 5.44; N, 12.01.

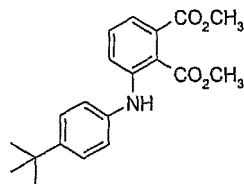
30

【0215】

(5.47 4-(4-tert-ブチルフェニルアミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン)

(5.47.1 3-(4-tert-ブチルフェニルアミノ)フタル酸ジメチルエステル)

【化65】



40

トルエン6mL中の3-ヨードフタル酸ジメチルエステル(1.0g, 3.1mmol)、4-tert-ブチルアニリン(0.46g, 3.1mmol)、Pd₂(dba)₃ (0.13g, 0.14mmol)、rac-BINAP (0.058g, 0.093mmol)、及び炭酸セシウム(1.4g, 4.3mmol)の混合物を、窒素下で24時間還流加熱した。反応混合物を冷却し、CH₂Cl₂ (10mL)で希釈し、セライトを通して濾過し、フィルターを追加のCH₂Cl₂ (30mL)で洗浄した。濾液を蒸発させ、残渣をヘキサン-酢酸エチル勾配を用いるクロマトグラフィーにかけ、85:15ヘキサン-酢酸エチルで溶離し、生成物0.78gを収率74%で得た：¹H NMR (CDCl₃) 1.32 (s, 9H), 3.86 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 7.01-7.11

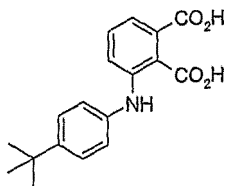
50

(m, 3H), 7.27-7.36 (m, 4H), 8.07 (br, 1H).

【0216】

(5.47.2 3-(4-tert-ブチルフェニルアミノ)フタル酸)

【化66】

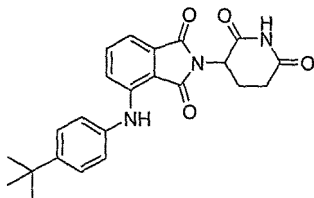


エタノール(100mL)中の3-(4-tert-ブチルフェニルアミノ)フタル酸ジメチルエステル(0.70g, 2.1mmol)及び3N NaOH(50mL)の混合物を、90分間還流加熱した。混合物を冷却し、溶媒を真空下で除去した。残渣を水(100mL)に溶解し、酢酸エチル(3x75mL)で洗浄し、酸性とし(HCl)、酢酸エチル(3x75mL)で抽出した。一緒にした有機抽出液を、水(3x75mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)、蒸発させた。茶色残渣を、1:1ヘキサン-エーテル15mLに溶解した。追加のヘキサン35mLは、明黄色固体としての生成物の沈殿0.50gを生じ、収率78%であった：¹H NMR (CDCl₃) 1.33 (s, 9H), 7.11-7.15 (m, 3H), 7.33-7.39 (m, 4H).

【0217】

(5.47.3 4-(4-tert-ブチルフェニルアミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン)

【化67】



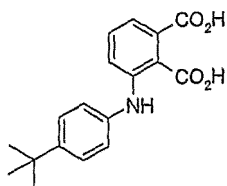
ピリジン(10mL)中の3-(4-tert-ブチルフェニルアミノ)フタル酸(0.50g, 1.6mmol)及びrac-4-アミノグルタリミド塩酸塩(0.26g, 1.6mmol)の混合物を、16時間還流加熱した。混合物を冷却し、真空下で蒸発させた。残渣を酢酸エチル(150mL)に溶解し、希HCl水溶液(2x100mL)及び水(2x100mL)で洗浄し、蒸発させた。残渣を、1:1ヘキサン-酢酸エチルでクロマトグラフィーにかけ、生成物0.60gを溶離し、収率92%であった：mp 228-230 °C；¹H NMR (CDCl₃) 1.34 (s, 9H), 2.14-2.19 (m, 1H), 2.73-2.96 (m, 3H), 4.96 (dd, J = 11.9 Hz, J = 5.1 Hz, 1H), 7.16-7.22 (m, 3H), 7.33-7.49 (m, 4H), 7.98 (s, 1H), 8.07 (s, 1H)；¹³C NMR (CDCl₃) 22.8, 31.3, 31.4, 34.5, 49.0, 111.2, 113.4, 118.6, 122.7, 126.5, 132.5, 135.8, 136.1, 144.4, 148.1, 167.4, 168.4, 169.3, 171.1；Anal. C₂₃H₂₃N₃O₄ 0.25 H₂O 計算値：C, 67.39；H, 5.78；N, 10.25. 実測値：C, 67.42；H, 5.65；N, 10.15.

【0218】

(5.48 4-(4-イソプロピルフェニルアミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン)

(5.48.1 3-(4-イソプロピルフェニルアミノ)フタル酸ジメチルエステル)

【化68】



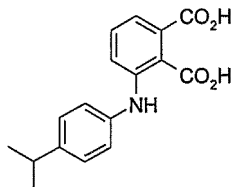
トルエン6mL中の3-ヨードフタル酸ジメチルエステル(1.0g, 3.1mmol)、4-イソプロピルアニリン(0.42g, 3.1mmol)、Pd₂(dba)₃ (0.13g, 0.14mmol)、rac-BINAP (0.058g, 0.093mmol)、及び炭酸セシウム(1.4g, 4.3mmol)の混合物を、窒素下で24時間還流加熱した。反

応混合物を冷却し、 CH_2Cl_2 (10mL)で希釈し、セライトを通して濾過し、フィルターを追加の CH_2Cl_2 (30mL)で洗浄した。濾液を蒸発させ、残渣をヘキサン-酢酸エチル勾配を用いるクロマトグラフィーにかけ、85:15ヘキサン-酢酸エチルで溶離し、生成物0.70gを収率70%で得た： ^1H NMR (CDCl_3) 1.25 (s, J = 6.8 Hz, 6H), 2.90 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 7.01-7.13 (m, 3H), 7.27-7.34 (m, 4H), 8.07 (br, 1H).

【0219】

(5.48.2 3-(4-イソプロピルフェニルアミノ)フタル酸)

【化69】



10

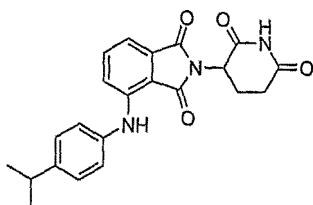
エタノール(100mL)中の3-(4-イソプロピルフェニルアミノ)フタル酸ジメチルエステル(0.70g, 2.1mmol)及び3N NaOH (50mL)の混合物を、90分間還流加熱した。混合物を冷却し、溶媒を真空下で除去した。残渣を水(100mL)に溶解し、酢酸エチル(3x75mL)で洗浄し、酸性とし(HCl)、酢酸エチル(3x75mL)で抽出した。一緒にした有機抽出液を、水(3x75mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO_4)、蒸発させ、定量的収率で0.64gを得た： ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 1.18 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 2.84 (m, 1H), 7.02-7.06 (m, 2H), 7.08-7.18 (m, 3H), 7.26-7.37 (m, 2H), 7.99 (br, 1H).

20

【0220】

(5.48.3 4-(4-イソプロピルフェニルアミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン)

【化70】



30

ピリジン(10mL)中の3-(4-イソプロピルフェニルアミノ)フタル酸(0.64g, 2.1mmol)及びrac- -アミノグルタルイミド塩酸塩(0.35g, 2.1mmol)の混合物を、16時間還流加熱した。混合物を冷却し、真空下で蒸発させた。残渣を、酢酸エチル(150mL)に溶解し、希HCl水溶液(2x100mL)及び水(2x100mL)で洗浄し、蒸発させた。残渣を1:1ヘキサン-酢酸エチルでクロマトグラフィーにかけ、生成物0.74gを収率89%で溶離した：mp 138-140 ; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 1.21 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 2.04-2.08 (m, 1H), 2.52-2.64 (m, 2H), 2.84-2.94 (m, 2H), 5.13 (dd, J = 12.6 Hz, J = 5.3 Hz, 1H), 7.19-7.30 (m, 5H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 11.15 (s, 1H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 22.1, 23.9, 31.0, 32.9, 48.7, 111.3, 113.0, 119.0, 122.5, 127.2, 132.4, 136.2, 136.9, 143.3, 144.5, 167.1, 168.4, 170.0, 172.8; Anal. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ 計算値：C, 67.51; H, 5.41; N, 10.74. 実測値：C, 67.27; H, 5.36; N, 10.64.

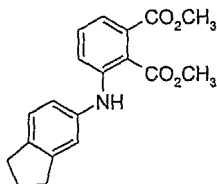
40

【0221】

(5.49 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(インダン-5-イルアミノ)-イソインドール-1,3-ジオン)

(5.49.1 3-(インダン-5-イルアミノ)フタル酸ジメチルエステル)

【化 7 1】



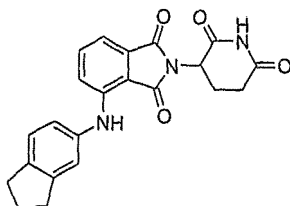
トルエン6mL中の3-ヨードフタル酸ジメチルエステル(1.0g, 3.1mmol)、5-アミノインダン(0.42g, 3.1mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.13g, 0.14mmol)、rac-BINAP (0.058g, 0.093mmol)、及び炭酸セシウム(1.4g, 4.3mmol)の混合物を、窒素下で24時間還流加熱した。反応混合物を冷却し、 CH_2Cl_2 (10mL)で希釈し、セライトを通して濾過し、フィルターを追加の CH_2Cl_2 (30mL)で洗浄した。濾液を蒸発させ、残渣をヘキサン-酢酸エチル勾配を用いるクロマトグラフィーにかけ、85:15ヘキサン-酢酸エチルで溶離し、生成物0.82gを収率82%で得た： ^1H NMR (CDCl_3) 2.09 (m, 2H), 2.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.93 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.99-7.06 (m, 2H), 7.12-7.21 (m, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.40-7.71 (m, 1H), 8.07 (br, 1H).

10

【 0 2 2 2】

(5.49.2 2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-4-(インダン-5-イルアミノ)-イソインドール-1,3-ジオン)

【化 7 2】



20

工程1：エタノール(100ml)中の3-(インダン-5-イルアミノ)フタル酸ジメチルエステル(0.80g, 2.5mmol)及び3N NaOH (50ml)の混合物を、90分間還流加熱した。混合物を冷却し、溶媒を真空下で除去した。残渣を水(100ml)に溶解し、酢酸エチル(3x75ml)で洗浄し、酸性とし(HCl)、酢酸エチル(3x75mL)で抽出した。一緒にした有機抽出液を、水(3x75mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO_4)、蒸発させ、0.14gを提供した。

30

【 0 2 2 3】

工程2：ピリジン(5mL)中の工程1の生成物及びrac- -アミノグルタルイミド塩酸塩(0.082g, 0.5mmol)を、16時間還流加熱した。混合物を冷却し、真空下で蒸発させた。残渣を酢酸エチル(150mL)に溶解し、希HCl水溶液(2x100mL)及び水(2x100mL)で洗浄し、蒸発させた。残渣を、1:1ヘキサン-酢酸エチルでクロマトグラフィーにかけ、生成物0.14gを溶離し、最終二工程にわたる収率15%であった：mp 230-232 ; ^1H NMR (CDCl_3) 2.05-2.19 (m, 3H), 2.72-2.95 (m, 7H), 4.96 (dd, $J = 12.0$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.02 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) 22.8, 25.7, 31.4, 32.4, 33.0, 49.0, 110.1, 113.2, 118.6, 119.6, 121.4, 125.2, 132.4, 135.8, 136.8, 141.4, 144.8, 146.0, 167.4, 168.4, 169.3, 170.8; Anal. $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$ 計算値：C, 67.86; H, 4.92; N, 10.79. 実測値：C, 67.69; H, 4.91; N, 10.61.

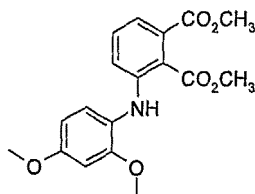
40

【 0 2 2 4】

(5.50 4-(2,4-ジメトキシ-フェニルアミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン)

(5.50.1 3-(2,4-ジメトキシ-フェニルアミノ)フタル酸ジメチルエステル)

【化 7 3】

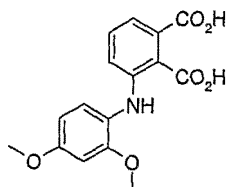


トルエン6mL中の3-ヨードフタル酸ジメチルエステル(1.0g, 3.1mmol)、2,4-ジメトキシアニリン(0.48g, 3.1mmol)、Pd₂(dba)₃ (0.13g, 0.14mmol)、rac-BINAP (0.058g, 0.093mmol)、及び炭酸セシウム(1.4g, 4.3mmol)の混合物を、窒素下で24時間還流加熱した。反応混合物を冷却し、CH₂Cl₂ (10mL)で希釈し、セライトを通して濾過し、フィルターを追加のCH₂Cl₂ (30mL)で洗浄した。濾液を蒸発させ、残渣をヘキサン-酢酸エチル勾配を用いるクロマトグラフィーにかけ、70:30ヘキサン-酢酸エチルで溶離し、生成物0.87gを収率81%で得た：¹H NMR (CDCl₃) 3.81 (s, 6H), 3.87 (s, 6H), 6.46 (dd, J = 8.6 Hz, J = 2.6 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 7.3 Hz, J = 0.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.0 Hz, J = 0.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.92 (br, 1H).

【 0 2 2 5】

(5.50.2 3-(2,4-ジメトキシ-フェニルアミノ)フタル酸)

【化 7 4】

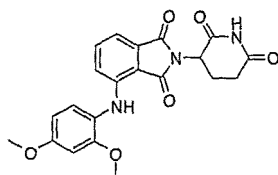


エタノール(100mL)中の3-(2,4-ジメトキシ-フェニルアミノ)フタル酸ジメチルエステル(0.85g, 2.5mmol)及び3N NaOH (50mL)の混合物を、90分間還流加熱した。混合物を冷却し、溶媒を真空下で除去した。残渣を水(100mL)に溶解し、酢酸エチル(3x75mL)で洗浄し、酸性とし(HCl)、酢酸エチル(3x75mL)で抽出した。一緒にした有機抽出液を水(3x75mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)、蒸発させ、0.76gを収率97%で得た：¹H NMR (CDCl₃) 3.82 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.52 (dd, J = 8.6 Hz, J = 2.5 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.52 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (br, 1H).

【 0 2 2 6】

(5.50.3 4-(2,4-ジメトキシ-フェニルアミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)インドール-1,3-ジオン)

【化 7 5】



ピリジン(10mL)中の3-(2,4-ジメトキシ-フェニルアミノ)フタル酸(0.75g, 2.4mmol)及びrac- -アミノグルタリミド塩酸塩(0.40g, 2.4mmol)の混合物を、16時間還流加熱した。この混合物を冷却し、真空下で蒸発させた。残渣を酢酸エチル(150mL)中に溶解し、希HCl水溶液(2x100mL)及び水(2x100mL)で洗浄し、蒸発させた。残渣をヘキサン-酢酸エチル勾配を用いるクロマトグラフィーにかけ、25:75ヘキサン-酢酸エチルで溶離し、生成物0.64gを収率67%で得た：mp 208-210 ; ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.04-2.09 (m, 1H), 2.54-2.64 (m, 2H), 2.83-2.92 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 5.12 (dd, J = 12.7 Hz, J = 5.4 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 8.6 Hz, J = 2.6 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 2.6 Hz

, 1H), 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 11.15 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 22.1, 31.0, 48.7, 55.4, 55.7, 99.5, 104.7, 110.4, 112.2, 118.3, 120.1, 125.2, 132.1, 136.1, 144.2, 153.7, 157.9, 167.2, 168.9, 170.1, 172.8; Anal. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot 0.3 \text{H}_2\text{O}$ 計算値: C, 60.81; H, 4.76; N, 10.13. 実測値: C, 60.87; H, 4.64; N, 10.00.

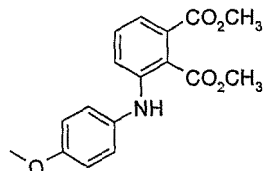
【0227】

(5.51 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(4-メトキシ-フェニルアミノ)イソインドール-1,3-ジオン)

(5.51.1 3-(4-メトキシ-フェニルアミノ)フタル酸ジメチルエステル)

10

【化76】



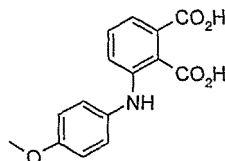
トルエン6mL中の3-ヨードフタル酸ジメチルエステル(1.0g, 3.1mmol)、p-アニシジン(0.38g, 3.1mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.13g, 0.14mmol)、rac-BINAP (0.058g, 0.093mmol)、及び炭酸セシウム(1.4g, 4.3mmol)の混合物を、窒素下で24時間還流加熱した。反応混合物を冷却し、 CH_2Cl_2 (10mL)で希釈し、セライトを通して濾過し、フィルターを追加の CH_2Cl_2 (30mL)で洗浄した。濾液を蒸発させ、残渣をヘキサン-酢酸エチル勾配を用いるクロマトグラフィーにかけ、70:30ヘキサン-酢酸エチルで溶離し、生成物0.80gを収率82%で得た: ^1H NMR (CDCl_3) 3.81 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.86-6.96 (m, 3H), 7.05-7.12 (m, 3H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 8.11 (br, 1H).

20

【0228】

(5.51.2 3-(4-メトキシ-フェニルアミノ)フタル酸)

【化77】



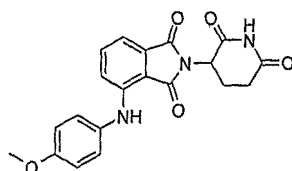
30

エタノール(100mL)中の3-(4-メトキシ-フェニルアミノ)フタル酸ジメチルエステル(0.80g, 2.5mmol)及び3N NaOH (50mL)の混合物を、90分間還流加熱した。混合物を冷却し、溶媒を真空下で除去した。残渣を水(100mL)に溶解し、酢酸エチル(3x75mL)で洗浄し、酸性とし(HCl)、酢酸エチル(3x75mL)で抽出した。一緒にした有機抽出液を水(3x75mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO_4)、蒸発させ、0.61gを収率85%で得た: ^1H NMR (DMSO- d_6) 3.74 (s, 3H), 6.89-6.99 (m, 3H), 7.03-7.12 (m, 3H), 7.29 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (br, 1H).

【0229】

(5.51.3 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(4-メトキシ-フェニルアミノ)イソインドール-1,3-ジオン)

【化78】



40

ピリジン(10mL)中の3-(4-メトキシ-フェニルアミノ)フタル酸(0.52g, 1.8mmol)及びrac-α-アミノグルタルイミド塩酸塩(0.30g, 1.8mmol)の混合物を、16時間還流加熱した。混

50

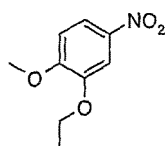
混合物を冷却し、真空下で蒸発させた。残渣を酢酸エチル(150mL)に溶解し、希HCl水溶液(2x100mL)及び水(2x100mL)で洗浄し、蒸発させた。残渣を95:5塩化メチレン-メタノールでクロマトグラフィーにかけ、溶離し、生成物0.58gを収率84%で得た：mp 228-230 ; ^1H NMR (DMSO- d_6) 2.04-2.09 (m, 1H), 2.52-2.64 (m, 2H), 2.83-2.96 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 5.12 (dd, $J = 12.6$ Hz, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.96-7.00 (m, 2H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.54 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 11.13 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 22.1, 31.0, 48.7, 55.3, 110.6, 112.4, 114.7, 118.5, 125.3, 131.8, 132.4, 136.1, 144.3, 156.6, 167.1, 168.4, 170.0, 172.8; Anal. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5$ 計算値：C, 63.32; H, 4.52; N, 11.08. 実測値：C, 63.31; H, 4.47; N, 10.83.

【0230】

(5.52 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(3-エトキシ-4-メトキシ-フェニルアミノ)-イソインドール-1,3-ジオン)

(5.52.1 2-エトキシ-1-メトキシ-4-ニトロベンゼン)

【化79】

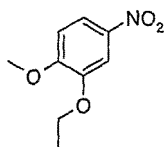


アセトン(100mL)中の2-メトキシ-5-ニトロフェノール(5.3g, 31.3mmol)、ヨードエタン(14.6g, 93.9mmol)、及び炭酸カリウム(43.2g, 310mmol)の混合物を、4時間還流加熱した。反応混合物を冷却し、溶媒を真空で蒸発させた。残渣を水(250mL)に溶解し、酢酸エチル(3x75mL)で抽出した。一緒にした有機抽出液を水(3x75mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO_4)、溶媒を真空下で蒸発させ、生成物5.8gを収率99%で得た： ^1H NMR (CDCl_3) 1.51 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.18 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.22 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

【0231】

(5.52.2 3-エトキシ-4-メトキシ-フェニルアミン)

【化80】

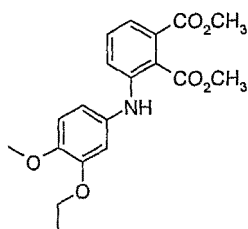


酢酸エチル30mL中の2-エトキシ-1-メトキシ-4-ニトロベンゼン(1.5g, 7.6mmol)及び5% Pd-C (0.3g)の混合物を、50psiの気体水素の下で14時間水素化した。混合物をセライトを通して濾過し、濾液を蒸発させ、生成物1.25gを収率98%で得た： ^1H NMR (CDCl_3) 1.44 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 3.27 (br, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.04 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 8.9$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1H).

【0232】

(5.52.3 3-(3-エトキシ-4-メトキシ-フェニルアミノ)フタル酸ジメチルエステル)

【化81】



10

20

30

40

50

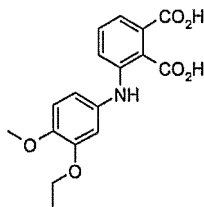
トルエン6mL中の3-ヨードフタル酸ジメチルエステル(1.0g, 3.1mmol)、3-エトキシ-4-メトキシアニリン(0.51g, 3.1mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.13g, 0.14mmol)、rac-BINAP (0.058g, 0.093mmol)、及び炭酸セシウム(1.4g, 4.3mmol)の混合物を、窒素下で24時間還流加熱した。反応混合物を冷却し、 CH_2Cl_2 (10mL)で希釈し、セライトを通して濾過し、フィルターを追加の CH_2Cl_2 (30mL)で洗浄した。濾液を蒸発させ、残渣をヘキサン-酢酸エチル勾配を用いるクロマトグラフィーにかけ、70:30ヘキサン-酢酸エチルで溶離し、生成物0.90gを収率80%で得た： ^1H NMR (CDCl_3) 1.45 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.05 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.71-6.74 (m, 2H), 6.84 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 7.3$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H).

10

【0233】

(5.52.4 3-(3-エトキシ-4-メトキシ-フェニルアミノ)フタル酸)

【化82】



エタノール(100mL)中の3-(3-エトキシ-4-メトキシ-フェニルアミノ)フタル酸ジメチルエステル(0.85g, 2.4mmol)及び3N NaOH (50mL)の混合物を、3時間還流加熱した。混合物を冷却し、溶媒を真空下で除去した。残渣を水(100mL)に溶解し、酢酸エチル(3x75mL)で洗浄し、酸性とし(HCl)、酢酸エチル(3x75mL)で抽出した。一緒にした有機抽出液を、水(3x75mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO_4)、蒸発させ、生成物0.68gを収率87%で得た： ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 1.31 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.96 (q, $J = 6.9$, 2H), 6.69 (dd, $J = 8.6$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H).

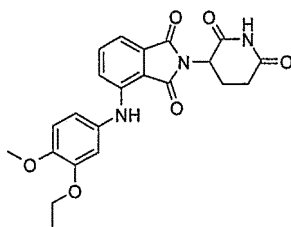
20

【0234】

(5.52.5 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(3-エトキシ-4-メトキシ-フェニルアミノ)-イソインドール-1,3-ジオン)

30

【化83】



ピリジン(10mL)中の3-(3-エトキシ-4-メトキシ-フェニルアミノ)フタル酸(0.85g, 2.6mmol)及びrac- -アミノグルタルイミド塩酸塩(0.43g, 2.6mmol)の混合物を、16時間還流加熱した。混合物を冷却し、真空下で蒸発させた。残渣を酢酸エチル(150mL)に溶解し、希HCl水溶液(2x100mL)及び水(2x100mL)で洗浄し、蒸発させた。残渣を95:5塩化メチレン-メタノールでクロマトグラフィーにかけ、溶離し、生成物0.72を収率67%で得た：mp 162-164 ; ^1H NMR (CDCl_3) 1.46 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.11-2.18 (m, 1H), 2.72-2.94 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.06 (q, $J = 7.0$ Hz, 3H), 4.96 (dd, $J = 12.0$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.76-6.89 (m, 3H), 7.14-7.19 (m, 2H), 7.43 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.43 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) 14.7, 22.8, 31.4, 49.0, 56.2, 64.5, 109.9, 110.8, 112.1, 113.1, 116.4, 118.5, 131.7, 132.4, 135.9, 145.2, 147.4, 149.1, 167.5, 168.4, 169.4, 171.1; Anal. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6$ 計算値：C, 62.41; H, 5.00; N, 9.

40

50

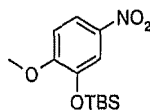
92. 実測値: C, 62.16; H, 4.89; N, 9.72.

【0235】

(5.53 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(3-ヒドロキシ-4-メトキシ-フェニル-アミノ)-イソインドール-1,3-ジオン)

(5.53.1 tert-ブチル-(2-メトキシ-5-ニトロフェノキシ)ジメチルシラン)

【化84】



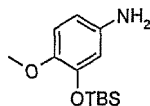
DMF(50mL)中の2-メトキシ-5-ニトロフェノール(3.0g, 17.8mmol)、tert-ブチルジメチルシリルクロリド(3.2g, 21.4mmol)、及びエチルジイソプロピルアミン(5.8g, 44.5mmol)の混合物を、室温で3時間攪拌した。混合物を水(100mL)に注ぎ、塩化メチレン(3x100mL)で抽出した。一緒にした有機抽出液を水(5x100mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、溶媒を真空下で蒸発させた。残渣をエタノール-水から再結晶し、生成物3.2gを白色結晶として収率64%で得た: ¹H NMR (CDCl₃) 0.19 (s, 6H), 1.01 (s, 9H), 3.91 (s, 3H), 6.89 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.9 Hz, J = 2.8 Hz, 1H).

10

【0236】

(5.53.2 3-tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-4-メトキシ-フェニルアミン)

【化85】



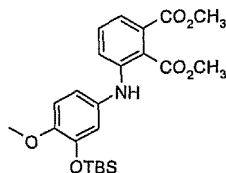
酢酸エチル30mL中のtert-ブチル-(2-メトキシ-5-ニトロフェノキシ)ジメチルシラン(3.0g, 10.6mmol)及び5%Pd-C (0.3g)の混合物を、50psiの気体水素下で14時間水素化した。混合物をセライトを通して濾過し、濾液を蒸発させた。残渣をヘキサン-酢酸エチル勾配を用いるクロマトグラフィーにかけ、85:15ヘキサン-酢酸エチルで溶離し、生成物2.0gを収率74%で得た: ¹H NMR (CDCl₃) 0.15 (s, 6H), 0.99 (s, 9H), 3.37 (br, 2H), 3.72 (s, 3H), 6.23-6.29 (m, 2H), 6.68 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

20

【0237】

(5.53.3 3-[3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-4-メトキシ-フェニルアミノ]フタル酸ジメチルエステル)

【化86】



トルエン6mL中の3-ヨードフタル酸ジメチルエステル(1.0g, 3.1mmol)、3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-4-メトキシ-フェニルアミン(0.79g, 3.1mmol)、Pd₂(dba)₃ (0.13g, 0.14mmol)、rac-BINAP (0.058g, 0.093mmol)、及び炭酸セシウム(1.4g, 4.3mmol)の混合物を、窒素下で24時間還流加熱した。反応混合物を冷却し、CH₂Cl₂ (10mL)で希釈し、セライトを通して濾過し、フィルターを追加のCH₂Cl₂ (30mL)で洗浄した。濾液を蒸発させ、残渣をヘキサン-酢酸エチル勾配を用いるクロマトグラフィーにかけ、90:10ヘキサン-酢酸エチルで溶離し、生成物1.0gを収率71%で得た: ¹H NMR (CDCl₃) 0.16 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 3.81 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.69-6.75 (m, 2H), 6.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 7.3 Hz, J = 1.1 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 7.0 Hz, J = 1.1 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H).

30

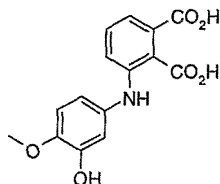
40

【0238】

(5.53.4 3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシ-フェニルアミノ)フタル酸)

50

【化 8 7】



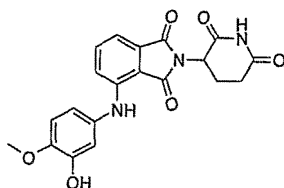
エタノール(100mL)中の3-[3-(tert-ブチルジメチルシリニルオキシ)-4-メトキシ-フェニル-アミノ]フタル酸ジメチルエステル(1.0g, 2.2mmol)及び3N NaOH (50mL)の混合物を、2時間還流加熱した。混合物を冷却し、溶媒を真空下で除去した。残渣を水(100mL)に溶解し、酢酸エチル(3x75mL)で洗浄し、酸性とし(HCl)、酢酸エチル(3x75mL)で抽出した。一緒にした有機抽出液を水(3x75mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、蒸発させ、生成物0.65gを収率96%で得た：¹H NMR (DMSO-d₆) 3.73 (s, 3H), 6.54 (dd, J = 8.5 Hz, J = 2.5 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H).

10

【 0 2 3 9】

(5.53.5 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(3-ヒドロキシ-4-メトキシ-フェニルアミノ)-イソインドール-1,3-ジオン)

【化 8 8】



20

ピリジン(10mL)中の3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシ-フェニルアミノ)フタル酸(0.60g, 2.0mmol)及びrac- -アミノグルタルイミド塩酸塩(0.33g, 2.0mmol)の混合物を、16時間還流加熱した。混合物を冷却し、真空下で蒸発させた。残渣を酢酸エチル(150mL)に溶解し、希HCl水溶液(2x100mL)及び水(2x100mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、蒸発させた。残渣を1:1アセトニトリル-水(15mL)で摩砕し、濾過し、得られた固形物を追加の1:1アセトニトリル-水で洗浄し、高真空下で乾燥し、生成物0.45gを収率58%で得た：mp 225-227 ; ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.03-2.08 (m, 1H), 2.52-2.63 (m, 2H), 2.83-2.92 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 5.11 (dd, J = 12.5 Hz, J = 5.4 Hz, 1H), 6.69-6.76 (m, 2H), 6.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.14-7.23 (m, 2H), 7.56 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 11.13 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 22.1, 31.0, 48.6, 55.9, 110.7, 111.5, 112.5, 113.0, 114.2, 118.8, 132.1, 132.3, 136.1, 144.2, 145.2, 147.2, 167.1, 168.4, 170.0, 172.8; Anal. C₂₀H₁₇N₃O₆ 計算値： C, 60.76; H, 4.33; N, 10.63. 実測値： C, 60.76; H, 4.11; N, 10.42.

30

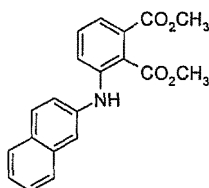
【 0 2 4 0】

(5.54 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(ナフタレン-2-イルアミノ)イソインドール-1,3-ジオン)

(5.54.1 3-(ナフタレン-2-イルアミノ)フタル酸ジメチルエステル)

40

【化 8 9】



トルエン6mL中の3-ヨードフタル酸ジメチルエステル(1.0g, 3.1mmol)、2-アミノナフタレン(0.44g, 3.1mmol)、Pd₂(dba)₃ (0.13g, 0.14mmol)、rac-BINAP (0.058g, 0.093mmol)、及び炭酸セシウム(1.4g, 4.3mmol)の混合物を、窒素下で24時間還流加熱した。反応混

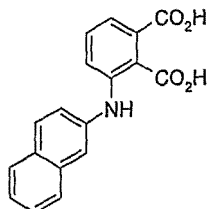
50

合物を冷却し、 CH_2Cl_2 (10mL)で希釈し、セライトを通して濾過し、フィルターを追加の CH_2Cl_2 (30mL)で洗浄した。濾液を蒸発させ、残渣をヘキサン-酢酸エチル勾配を用いるクロマトグラフィーにかけ、85:15ヘキサン-酢酸エチルで溶離し、生成物0.78gを収率75%で得た： ^1H NMR (CDCl_3) 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.14 (dd, $J = 7.3$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.27-7.50 (m, 5H), 7.55 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.77-7.82 (m, 2H), 8.20 (br, 1H).

【0241】

(5.54.2 3-(ナフタレン-2-イルアミノ)フタル酸)

【化90】



10

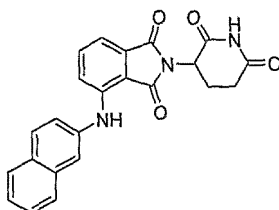
エタノール(100mL)中の3-(ナフタレン-2-イルアミノ)フタル酸ジメチルエステル(0.75g, 2.2mmol)及び3N NaOH (50mL)の混合物を、3時間還流加熱した。混合物を冷却し、溶媒を真空下で除去した。残渣を水(100mL)に溶解し、酢酸エチル(3x75mL)で洗浄し、酸性とし(HCl)、酢酸エチル(3x75mL)で抽出した。一緒にした有機抽出液を水(3x75mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO_4)、蒸発させ、0.64gを収率93%で得た： ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 7.29-7.54 (m, 7H), 7.68 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.76-7.81 (m, 2H), 8.16 (br, 1H).

20

【0242】

(5.54.3 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(ナフタレン-2-イルアミノ)イソインドール-1,3-ジオン)

【化91】



30

ピリジン(10mL)中の3-(ナフタレン-2-イルアミノ)フタル酸(0.62g, 1.8mmol)及びrac-アミノグルタルイミド塩酸塩(0.33g, 2.0mmol)の混合物を、16時間還流加熱した。混合物を冷却し、真空下で蒸発させた。残渣を酢酸エチル(150mL)に溶解し、希HCl水溶液(2x100mL)及び水(2x100mL)で洗浄し、蒸発させた。残渣を95:5 塩化メチレン-メタノールでクロマトグラフィーにかけ、溶離し、生成物0.74gを収率92%で得た：mp 235-237； ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 2.06-2.11 (m, 1H), 2.54-2.64 (m, 2H), 2.85-3.00 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 5.15 (dd, $J = 12.7$ Hz, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.39-7.52 (m, 3H), 7.57-7.69 (m, 2H), 7.80-7.95 (m, 4H), 8.66 (s, 1H), 11.16 (s, 1H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 22.1, 31.0, 48.8, 112.5, 113.8, 117.0, 120.0, 122.1, 124.8, 126.6, 127.0, 127.6, 129.2, 130.0, 132.5, 133.7, 136.2, 137.3, 142.5, 167.0, 168.2, 170.0, 172.8; Anal. $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0.1 \text{H}_2\text{O}$ 計算値：C, 68.86; H, 4.32; N, 10.47. 実測値：C, 68.73; H, 4.01; N, 10.36.

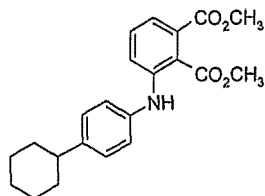
40

【0243】

(5.55 4-(4-シクロヘキシルフェニルアミノ)-2-(2,6-オキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン)

(5.55.1 3-(4-シクロヘキシルフェニルアミノ)フタル酸ジメチルエステル)

【化 9 2】

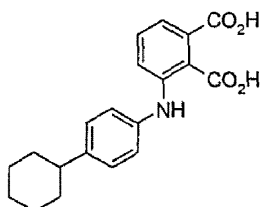


トルエン6mL中の3-ヨードフタル酸ジメチルエステル(1.0g, 3.1mmol)、4-シクロヘキシルアニリン(0.54g, 3.1mmol)、Pd₂(dba)₃ (0.13g, 0.14mmol)、rac-BINAP (0.058g, 0.093mmol)、及び炭酸セシウム(1.4g, 4.3mmol)の混合物を、窒素下で24時間還流加熱した。反応混合物を冷却し、CH₂Cl₂ (10mL)で希釈し、セライトを通して濾過し、フィルターを追加のCH₂Cl₂(30mL)で洗浄した。濾液を蒸発させ、残渣をヘキサン-酢酸エチル勾配を用いるクロマトグラフィーにかけ、90:10ヘキサン-酢酸エチルで溶離し、生成物0.90gを収率78%で得た：¹H NMR (CDCl₃) 1.27-1.44 (m, 6H), 1.73-1.85 (m, 4H), 2.45-2.55 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 7.00-7.10 (m, 3H), 7.15-7.18 (m, 2H), 7.23-7.34 (m, 2H), 8.07 (br, 1H).

【 0 2 4 4】

(5.55.2 3-(4-シクロヘキシルフェニルアミノ)フタル酸)

【化 9 3】

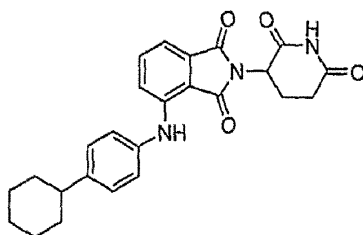


エタノール(100mL)中の3-(4-シクロヘキシルフェニルアミノ)フタル酸ジメチルエステル(0.85g, 2.3mmol)及び3N NaOH (50mL)の混合物を、90分間還流加熱した。混合物を冷却し、溶媒を真空下で除去した。残渣を水(100mL)に溶解し、酢酸エチル(3x75mL)で洗浄し、酸性とし(HCl)、酢酸エチル(3x75mL)で抽出した。一緒にした有機抽出液を水(3x75mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、蒸発させ、0.70gを収率90%で得た：¹H NMR (DMSO-d₆) 1.14-1.44 (s, 5H), 1.67-1.78 (m, 5H), 2.35-2.45 (m, 1H), 7.00-7.04 (m, 2H), 7.08-7.14 (m, 3H), 7.26-7.37 (m, 2H), 7.98 (s, 1H).

【 0 2 4 5】

(5.55.3 4-(4-シクロヘキシルフェニルアミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン)

【化 9 4】



ピリジン(10mL)中の3-(4-シクロヘキシルフェニルアミノ)フタル酸(0.80g, 2.4mmol)及びrac- -アミノグルタリイミド塩酸塩(0.39g, 2.4mmol)の混合物を、16時間還流加熱した。混合物を冷却し、真空下で蒸発させた。残渣を酢酸エチル(150mL)に溶解し、希HCl水溶液(2x100mL)及び水(2x100mL)で洗浄し、蒸発させた。残渣を、1:1ヘキサン-酢酸エチルでクロマトグラフィーにかけ、溶離し、生成物0.86gを収率86%で得た：mp 219-221 ; ¹H NMR (DMSO-d₆) 1.10-1.46 (m, 5H), 1.67-1.80 (m, 5H), 2.04-2.07 (m, 1H), 2.40

-2.50 (m, 1H), 2.53-2.64 (m, 2H), 2.83-2.90 (m, 1H), 5.12 (dd, J = 12.6 Hz, J = 5.3 Hz, 1H), 7.19-7.24 (m, 5H), 7.35 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 11.14 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 22.1, 25.6, 26.4, 31.0, 34.0, 43.2, 48.7, 111.3, 113.0, 119.0, 122.4, 127.6, 132.4, 136.2, 136.9, 143.3, 143.7, 167.1, 168.4, 170.0, 172.8; Anal. $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$ 計算値: C, 69.59; H, 5.84; N, 9.74. 実測値: C, 69.38; H, 5.85; N, 9.41.

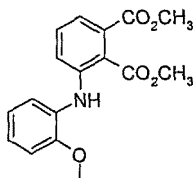
【0246】

(5.56 4-(2-メトキシ-フェニルアミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン)

(5.56.1 3-(2-メトキシ-フェニルアミノ)フタル酸ジメチルエステル)

10

【化95】



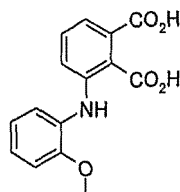
トルエン6mL中の3-ヨードフタル酸ジメチルエステル(1.0g, 3.1mmol)、2-メトキシアニリン(0.38g, 3.1mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.13g, 0.14mmol)、rac-BINAP (0.058g, 0.093mmol)、及び炭酸セシウム(1.4g, 4.3mmol)の混合物を、窒素下で24時間還流加熱した。反応混合物を冷却し、 CH_2Cl_2 (10mL)で希釈し、セライトを通して濾過し、フィルターを追加の CH_2Cl_2 (30mL)で洗浄した。濾液を蒸発させ、残渣をヘキサン-酢酸エチル勾配を用いるクロマトグラフィーにかけ、75:25ヘキサン-酢酸エチルで溶離し、生成物0.75gを収率77%で得た: ^1H NMR (CDCl_3) 3.88 (s, 9H), 6.89-7.00 (m, 3H), 7.14 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.99 (br, 1H).

20

【0247】

(5.56.2 3-(2-メトキシ-フェニルアミノ)フタル酸)

【化96】



30

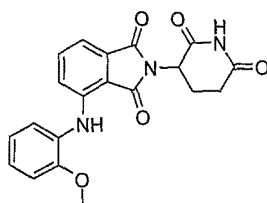
エタノール(100mL)中の3-(2-メトキシ-フェニルアミノ)フタル酸ジメチルエステル(0.74g, 2.4mmol)及び3N NaOH (50mL)の混合物を、90分間還流加熱した。混合物を冷却し、溶媒を真空下で除去した。残渣を水(100mL)に溶解し、酢酸エチル(3x75mL)で洗浄し、酸性とし(HCl)、酢酸エチル(3x75mL)で抽出した。一緒にした有機抽出液を、水(3x75mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO_4)、蒸発させ、0.61gを収率91%で得た: ^1H NMR (DMSO- d_6) 3.83 (s, 3H), 6.89-7.11 (m, 4H), 7.24 (dd, J = 7.5 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 7.33-7.41 (m, 2H), 7.96 (s, 1H).

40

【0248】

(5.56.3 4-(2-メトキシ-フェニルアミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン)

【化97】



50

ピリジン(10mL)中の3-(2-メトキシ-フェニルアミノ)フタル酸(0.55g, 1.9mmol)及びrac-
-アミノグルタルイミド塩酸塩(0.31g, 1.9mmol)の混合物を、16時間還流加熱した。混
合物を冷却し、真空下で蒸発させた。残渣を酢酸エチル(150mL)に溶解し、希HCl水溶液(2
x100mL)及び水(2x100mL)で洗浄し、蒸発させた。残渣を95:5塩化メチレン-メタノールで
クロマトグラフィーにかけ、生成物0.66gを収率92%で溶離した：mp 223-225 ; ¹H NMR
(CDCl₃) 2.13-2.20 (m, 1H), 2.73-2.95 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.97 (dd, J = 11.
9 Hz, J = 5.0 Hz, 1H), 6.94-7.00 (m, 2H), 7.09-7.15 (m, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H),
7.38-7.52 (m, 3H), 8.08 (s, 1H), 8.15 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) 22.8, 31.4, 49
.0, 55.7, 111.4, 112.1, 113.6, 118.8, 120.6, 121.1, 124.8, 128.2, 132.5, 135.7,
143.6, 151.4, 167.4, 168.1, 169.1, 170.8; Anal. C₂₀H₁₇N₃O₅ 0.1 H₂O 計算値：C,
63.02; H, 4.55; N, 11.02. 実測値：C, 62.91; H, 4.42; N, 10.71.

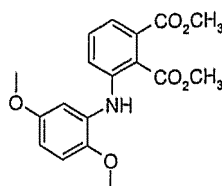
10

【0249】

(5.57 4-(2,5-ジメトキシ-フェニルアミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソ
インドール-1,3-ジオン)

(5.57.1 3-(2,5-ジメトキシ-フェニルアミノ)フタル酸ジメチルエステル)

【化98】



20

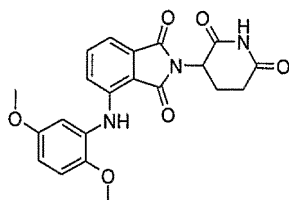
トルエン6mL中の3-ヨードフタル酸ジメチルエステル(1.0g, 3.1mmol)、2,5-ジメトキシ
アニリン(0.48g, 3.1mmol)、Pd₂(dba)₃ (0.13g, 0.14mmol)、rac-BINAP (0.058g, 0.093m
mol)、及び炭酸セシウム(1.4g, 4.3mmol)の混合物を、窒素下で24時間還流加熱した。反
応混合物を冷却し、CH₂Cl₂ (10mL)で希釈し、セライトを通して濾過し、フィルターを追
加のCH₂Cl₂ (30mL)で洗浄した。濾液を蒸発させ、残渣をヘキサン-酢酸エチル勾配を用い
るクロマトグラフィーにかけ、80:20ヘキサン-酢酸エチルで溶離し、生成物0.73gを収率6
8%で得た：¹H NMR (CDCl₃) 3.74 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s,
3H), 6.48 (dd, J = 8.8 Hz, J = 2.9 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J
= 2.9 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 7.7 Hz, J = 0.9 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.9 Hz, 1H),
7.55 (dd, J = 8.5 Hz, J = 0.9 Hz, 1H), 7.95 (br, 1H).

30

【0250】

(5.57.2 4-(2,5-ジメトキシ-フェニルアミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソ
インドール-1,3-ジオン)

【化99】



40

工程1：エタノール(100mL)中の3-(2,5-ジメトキシ-フェニルアミノ)フタル酸ジメチル
エステル(0.71g, 2.1mmol)及び3N NaOH (50mL)の混合物を、3時間還流加熱した。混合物
を冷却し、溶媒を真空下で除去した。残渣を水(100mL)に溶解し、酢酸エチル(3x75mL)で
洗浄し、酸性とし(HCl)、酢酸エチル(3x75mL)で抽出した。一緒にした有機抽出液を、水(
3x75mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、蒸発させ、0.48gを得た。

【0251】

工程2：ピリジン(10mL)中の工程1の生成物及びrac-
-アミノグルタルイミド塩酸塩(0.
26g, 1.6mmol)を、16時間還流加熱した。混合物を冷却し、真空下で蒸発させた。残渣を
酢酸エチル(150mL)中に溶解し、希HCl水溶液(2x100mL)及び水(2x100mL)で洗浄し、蒸発さ

50

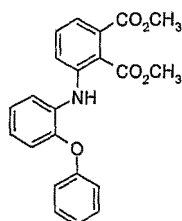
せた。残渣を95:5塩化メチレン-メタノールでクロマトグラフィーにかけ、生成物0.42gを収率68%で得た：mp 231-233；¹H NMR (DMSO-d₆) 2.04-2.09 (m, 1H), 2.53-2.64 (m, 2H), 2.82-2.92 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 5.13 (dd, J = 12.6 Hz, J = 5.3 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.9 Hz, J = 2.6 Hz, 1H), 7.03-7.07 (m, 2H), 7.26 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 11.14 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 22.1, 31.0, 48.7, 55.4, 56.2, 107.3, 108.4, 111.9, 112.6, 113.4, 119.2, 128.6, 132.2, 136.4, 142.2, 144.9, 153.3, 167.0, 168.8, 170.0, 172.8; Anal. C₂₁H₁₉N₃O₆ 計算値：C, 61.61; H, 4.68; N, 10.26. 実測値：C, 61.46; H, 4.50; N, 10.23.

【0252】

(5.58 4-(2-フェノキシフェニルアミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン)

(5.58.1 3-(2-フェノキシフェニルアミノ)フタル酸ジメチルエステル)

【化100】

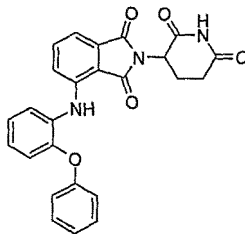


トルエン6mL中の3-ヨードフタル酸ジメチルエステル(1.0g, 3.1mmol)、2-フェノキシアニリン(0.57g, 3.1mmol)、Pd₂(dba)₃ (0.13g, 0.14mmol)、rac-BINAP (0.058g, 0.093mmol)、及び炭酸セシウム(1.4g, 4.3mmol)の混合物を、窒素下で24時間還流加熱した。反応混合物を冷却し、CH₂Cl₂ (10mL)で希釈し、セライトを通して濾過し、フィルターを追加のCH₂Cl₂ (30mL)で洗浄した。濾液を蒸発させ、残渣をヘキサン-酢酸エチル勾配を用いるクロマトグラフィーにかけ、80:20ヘキサン-酢酸エチルで溶離し、生成物0.86gを収率73%で得た：¹H NMR (CDCl₃) 3.75 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.93-7.03 (m, 4H), 7.06-7.12 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 7.3 Hz, J = 1.0 Hz, 1H), 7.29-7.38 (m, 4H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H).

【0253】

(5.58.2 4-(2-フェノキシフェニルアミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン)

【化101】



工程1：エタノール(100mL)中の3-(2-フェノキシフェニルアミノ)フタル酸ジメチルエステル(0.85g, 2.3mmol)及び3N NaOH (50mL)の混合物を、90分間還流加熱した。混合物を冷却し、溶媒を真空下で除去した。残渣を水(100mL)に溶解し、酢酸エチル(3x75mL)で洗浄し、酸性とし(HCl)、酢酸エチル(3x75mL)で抽出した。一緒にした有機抽出液を、水(3x75mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、蒸発させ、0.72gを得た。

【0254】

工程2：ピリジン(10mL)中の工程1の生成物及びrac- -アミノグルタルイミド塩酸塩(0.32g, 2.0mmol)を、16時間還流加熱した。混合物を冷却し、真空下で蒸発させた。残渣を酢酸エチル(150mL)に溶解し、希HCl水溶液(2x100mL)及び水(2x100mL)で洗浄し、蒸発させた。残渣を塩化メチレン-メタノール勾配を用いるクロマトグラフィーにかけ、98:2塩化

10

20

30

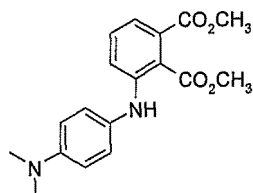
40

50

【 0 2 5 5 】

10

【化 1 0 2】

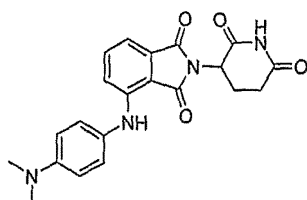


20

【 0 2 5 6 】

30

【化 1 0 3】



40

【 0 2 5 7 】

50

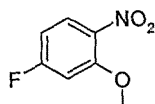
z, 1H), 6.76-6.79 (m, 2H), 7.04-7.17 (m, 4H), 7.52 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 11.13 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 22.1, 31.0, 40.3, 48.6, 110.0, 111.9, 113.1, 118.3, 125.5, 127.6, 132.3, 136.1, 145.0, 148.4, 167.2, 168.6, 170.1, 172.8; Anal. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 0.2 \text{ H}_2\text{O}$ 計算値: C, 62.65; H, 5.13; N, 13.85. 実測値: C, 62.85; H, 4.78; N, 13.67.

【0258】

(5.60 4-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2-メトキシ-フェニルアミノ]-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン)

(5.60.1 4-フルオロ-2-メトキシ-1-ニトロベンゼン)

【化104】

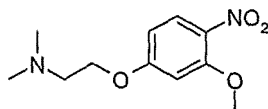


アセトン(80mL)中の5-フルオロ-2-ニトロフェノール(5.0g, 31.8mmol)、ヨードメタン(13.5g, 95.4mmol)、及び炭酸カリウム(16.7g, 159mmol)の混合物を、4時間還流加熱した。混合物を冷却し、真空下で蒸発させ、残渣を酢酸エチル(200mL)に溶解し、水(3x250mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO_4)、蒸発させ、5.25gを収率97%で得た: ^1H NMR (CDCl_3) 3.97 (s, 3H), 6.69-6.82 (m, 2H), 7.97 (dd, J = 8.9 Hz, J = 6.0 Hz, 1H).

【0259】

(5.60.2 [2-(3-メトキシ-4-ニトロフェノキシ)エチル]ジメチルアミン)

【化105】

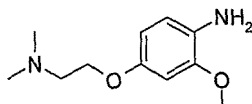


N,N-ジメチルエタノールアミン(0.80g, 9.0mmol)を、粉末としたKOH(0.50g, 9.0mmol)及びアリクワット(Aliquat)336(0.36g, 0.9mmol)の混合物へ添加し、得られた混合物を80で5分間攪拌した。その後4-フルオロ-2-メトキシ-1-ニトロベンゼン(1.28g, 7.5mmol)を添加し、その温度で30分間攪拌を続行した。混合物を冷却し、塩化メチレン(80mL)と希HCl水溶液(50mL)の間で分配し、有機層を希HCl水溶液(2x50mL)で抽出した。一緒にした水相を塩化メチレン(3x75mL)で洗浄し、塩基性とし(3N NaOH)、塩化メチレン(3x75mL)で抽出した。一緒にした有機抽出液を水(3x100mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO_4)、蒸発させ、1.1gを黄色油状物として、収率62%で得た: ^1H NMR (CDCl_3) 2.34 (s, 6H), 2.75 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.12 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 6.51 (dd, J = 9.1 Hz, J = 2.5 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 9.1 Hz, 1H).

【0260】

(5.60.3 4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2-メトキシ-フェニルアミン)

【化106】



酢酸エチル(75mL)中の[2-(3-メトキシ-4-ニトロフェノキシ)エチル]ジメチルアミン(1.0g, 4.2mmol)及び5%Pd-C (0.2g)の混合物を、50psiの水素下で24時間振盪した。混合物をセライトを通して濾過し、蒸発させ、生成物0.80gを明金色油状物として収率91%で得た: ^1H NMR (CDCl_3) 2.33 (s, 6H), 2.69 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.00 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 6.35 (dd, J = 8.3 Hz, J = 2.6 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.3 Hz, 1H).

【0261】

(5.60.4 3-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2-メトキシ-フェニルアミノ]フタル酸ジメチルエステル)

10

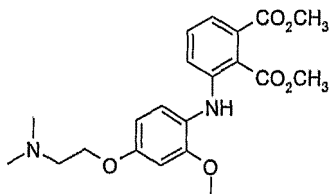
20

30

40

50

【化 1 0 7】

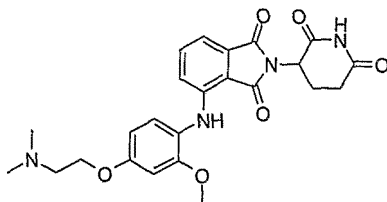


トルエン6mL中の3-ヨードフタル酸ジメチルエステル(1.0g, 3.1mmol)、4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2-メトキシ-フェニルアミン(0.65g, 3.1mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.13g, 0.14mmol)、rac-BINAP (0.058g, 0.093mmol)、及び炭酸セシウム(1.4g, 4.3mmol)の混合物を、窒素下で24時間還流加熱した。反応混合物を冷却し、 CH_2Cl_2 (10mL)で希釈し、セライトを通して濾過し、フィルターを追加の CH_2Cl_2 (30mL)で洗浄した。濾液を蒸発させ、残渣を塩化メチレン-メタノール勾配を用いるクロマトグラフィーにかけ、96:4塩化メチレン-メタノールで溶離し、生成物0.75gを収率60%で得た： ^1H NMR (CDCl_3) 2.35 (s, 6H), 2.73 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.06 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 6.46 (dd, $J = 8.6$ Hz, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 7.3$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.08-7.16 (m, 2H), 7.22 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.93 (br, 1H).

【 0 2 6 2】

(5.60.5 4-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2-メトキシ-フェニルアミノ]-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン)

【化 1 0 8】



工程1：エタノール(100mL)中の3-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2-メトキシ-フェニルアミノ]フタル酸ジメチルエステル(0.72g, 1.8mmol)及び3N NaOH (50mL)の混合物を、90分間還流加熱した。混合物を冷却し、溶媒を真空下で除去した。残渣を水(100mL)に溶解し、酢酸エチル(3x75mL)で洗浄し、pH2~3へ酸性とし(HCl)、蒸発させた、粗生成物を提供し、これを次工程で直接使用した。

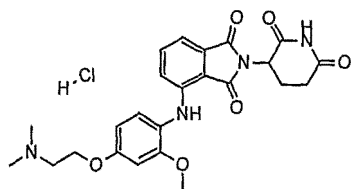
【 0 2 6 3】

工程2：ピリジン(20mL)中の工程1の生成物及びrac- -アミノグルタリミド塩酸塩(0.30g, 1.8mmol)を、16時間還流加熱した。混合物を冷却し、真空下で蒸発させた。残渣を塩化メチレン(100mL)と水(150mL)の間で分配した。水相を塩化メチレン(2x100mL)で洗浄し、塩基性とし(飽和 Na_2CO_3)、塩化メチレン(3x100mL)で抽出した。一緒にした有機層を、水(3x100mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO_4)、蒸発させた。残渣をエーテルで摩砕し、濾過し、生成物0.45gを最後の2工程にわたる収率52%で得た： ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 2.00-2.08 (m, 1H), 2.22 (s, 6H), 2.53-2.65 (m, 4H), 2.83-2.90 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.07 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 5.11 (dd, $J = 12.6$ Hz, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.58 (dd, $J = 8.6$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 11.15 (s, 1H).

【 0 2 6 4】

(5.61 4-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2-メトキシ-フェニルアミノ]-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩)

【化 1 0 9】



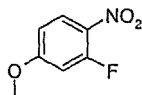
4-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2-メトキシ-フェニルアミノ]-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン(0.45g, 1.0mmol)を、9:1塩化メチレン-メタノール(30mL)に溶解し、及びエーテル(2.0mL)中の塩化水素2M溶液を添加した。この混合物を、室温で1時間攪拌し、真空下で蒸発させた。残渣をエーテルで摩砕し、濾過し、定量的収率で0.49gを得た：mp > 260 ; ^1H NMR (DMSO- d_6) 2.04-2.09 (m, 1H), 2.57-2.64 (m, 2H), 2.84-2.91 (m, 7H), 3.50 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.39 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 5.11 (dd, J = 13.4 Hz, J = 5.2 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 8.6 Hz, J = 2.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 10.57 (br, 1H), 11.14 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 22.1, 31.0, 42.7, 48.7, 55.2, 55.9, 62.7, 100.4, 105.7, 110.6, 112.4, 118.3, 121.1, 124.8, 132.1, 136.2, 144.0, 153.4, 155.9, 167.1, 168.8, 170.0, 172.8; Anal. $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_6$ 0.1 Et_2O 0.8 H_2O 計算値： C, 55.85; H, 5.69; N, 10.68. 実測値： C, 55.80; H, 5.32; N, 10.38.

【 0 2 6 5】

(5.62 4-[2-(2-ジメチルアミノエトキシ)-4-メトキシ-フェニルアミノ]-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩)

(5.62.1 2-フルオロ-4-メトキシ-1-ニトロベンゼン)

【化 1 1 0】

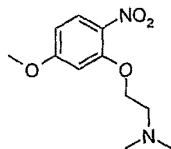


アセトン(80mL)中の3-フルオロ-4-ニトロフェノール(5.0g, 31.8mmol)、ヨードメタン(13.5g, 95.4mmol)、及び炭酸カリウム(16.7g, 159mmol)の混合物を、16時間還流加熱した。混合物を冷却し、真空下で蒸発させ、水(75mL)と塩化メチレン(75mL)の間で分配し、水相を塩化メチレン(2x75mL)で抽出した。一緒にした有機相を水(3x75mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO_4)、蒸発させ、5.30gを収率97%で得た： ^1H NMR (CDCl_3) 3.90 (s, 3H), 6.70-6.79 (m, 2H), 8.09 (t, J = 9.1 Hz, 1H).

【 0 2 6 6】

(5.62.2 [2-(5-メトキシ-2-ニトロフェノキシ)エチル]ジメチルアミン)

【化 1 1 1】



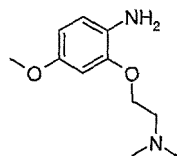
N,N-ジメチルエタノールアミン(0.80g, 9.0mmol)を、粉末としたKOH(0.50g, 9.0mmol)及びアリクワット336(0.36g, 0.9mmol)の混合物へ添加し、得られた混合物を80 で5分間攪拌した。その後2-フルオロ-4-メトキシ-1-ニトロベンゼン(1.28g, 7.5mmol)を添加し、その温度で30分間攪拌を続行した。混合物を冷却し、塩化メチレン(80mL)と希HCl水溶液(50mL)の間で分配し、有機層を希HCl水溶液(2x50mL)で抽出した。一緒にした水相を塩化メチレン(3x75mL)で洗浄し、塩基性とし(3N NaOH)、塩化メチレン(3x75mL)で抽出した。一緒にした有機抽出液を水(3x100mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO_4)、蒸発させ、1.3gを黄色油状物として収率74%で得た： ^1H NMR (CDCl_3) 2.36 (s, 6H), 2.81 (t, J = 5.8 Hz, 2H)

, 3.86 (s, 3H), 4.17 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 6.47-6.54 (m, 2H), 6.97 (d, J = 9.0 Hz, 1H).

【0267】

(5.62.3 2-(2-ジメチルアミノエトキシ)-4-メトキシ-フェニルアミン)

【化112】



10

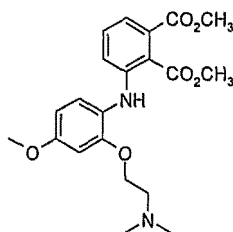
酢酸エチル(75mL)中の[2-(5-メトキシ-2-ニトロフェノキシ)エチル]ジメチルアミン(1.2g, 5.0mmol)及び5%Pd-C(0.3g)の混合物を、50psiの水素下で24時間振盪した。混合物をセライトを通して濾過し、蒸発させ、生成物0.94gを収率90%で得た：¹H NMR (CDCl₃)

2.34 (s, 6H), 2.75 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.08 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 6.36 (dd, J = 8.4 Hz, J = 2.5 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H).

【0268】

(6.62.4 3-[2-(2-ジメチルアミノエトキシ)-4-メトキシ-フェニルアミノ]フタル酸ジメチルエステル)

【化113】



20

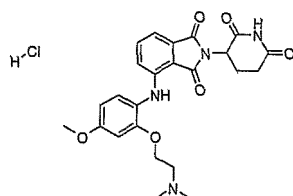
トルエン6mL中の3-ヨードフタル酸ジメチルエステル(1.0g, 3.1mmol)、2-(2-ジメチルアミノエトキシ)-4-メトキシ-フェニルアミン(0.65g, 3.1mmol)、Pd₂(dba)₃ (0.13g, 0.14mmol)、rac-BINAP (0.058g, 0.093mmol)、及び炭酸セシウム(1.4g, 4.3mmol)の混合物を、窒素下で24時間還流加熱した。反応混合物を冷却し、CH₂Cl₂ (10mL)で希釈し、セライトを通して濾過し、フィルターを追加のCH₂Cl₂ (30mL)で洗浄した。濾液を蒸発させ、残渣を塩化メチレン-メタノール勾配を用いるクロマトグラフィーにかけ、95:5塩化メチレン-メタノールで生成物0.82gを溶離した。この物質を塩化メチレン(100mL)に溶解し、希HCl水溶液(3x75mL)で抽出した。一緒にした水性抽出物を塩化メチレン(3x75mL)で洗浄し、塩基性とし(Na₂CO₃)、塩化メチレン(3x75mL)で抽出した。有機相を乾燥し(MgSO₄)、蒸発させ、0.25gを収率20%で得た：¹H NMR (CDCl₃) 2.28 (s, 6H), 2.70 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.06 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 6.46 (dd, J = 8.6 Hz, J = 2.5 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 7.3 Hz, J = 1.1 Hz, 1H), 7.09-7.23 (m, 3H), 7.87 (br, 1H).

30

【0269】

(5.62.5 4-[2-(2-ジメチルアミノエトキシ)-4-メトキシ-フェニルアミノ]-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩)

【化114】



40

工程1：エタノール(100mL)中の3-[2-(2-ジメチルアミノエトキシ)-4-メトキシ-フェニ

50

ルアミノ]フタル酸ジメチルエステル(0.20g, 0.5mmol)及び3N NaOH(50mL)の混合物を、90分間還流加熱した。混合物を冷却し、溶媒を真空下で除去した。残渣を水(100mL)中に溶解し、酢酸エチル(3x75mL)で洗浄し、pH2~3へ酸性とし(HCl)、蒸発させ、粗生成物を提供し、これを直接次工程で使用した。

【0270】

工程2: ピリジン(20mL)中の工程1の生成物及びrac- -アミノグルタルイミド塩酸塩(0.10g, 0.6mmol)を、16時間還流加熱した。混合物を冷却し、真空下で蒸発させた。残渣を塩化メチレン(100mL)と水(150mL)の間で分配した。水相を塩化メチレン(2x100mL)で洗浄し、塩基性とし(飽和Na₂CO₃)、塩化メチレン(3x100mL)で抽出した。一緒にした有機層を、水(3x100mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、蒸発させた。残渣をエーテルで摩砕し、濾過し、生成物0.10gを最終2工程にわたる収率44%で得た。

【0271】

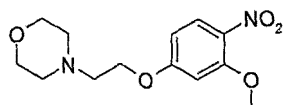
工程3: 4-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2-メトキシ-フェニルアミノ]-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン(0.10g, 0.2mmol)を、塩化メチレン(30mL)に溶解し、エーテル中の塩化水素2M溶液(0.4mL)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、真空下で蒸発させた。残渣をエーテルで摩砕し、濾過し、定量的収率で0.10gを得た: mp 210-212 ; ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.04-2.08 (m, 1H), 2.57-2.71 (m, 8H), 2.83-2.91 (m, 1H), 3.38 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.41 (m, 2H), 5.11 (dd, J = 15.4 Hz, J = 5.3 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 8.7 Hz, J = 2.4 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 10.43 (br, 1H), 11.14 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 22.1, 31.0, 43.0, 48.7, 55.5, 55.6, 63.4, 100.7, 105.6, 110.6, 112.4, 118.5, 120.7, 125.8, 132.1, 136.2, 144.4, 152.1, 157.8, 167.1, 168.8, 170.0, 172.8; Anal. C₂₄H₂₇ClN₄O₆ 0.5 H₂O 計算値: C, 56.31; H, 5.51; N, 10.94. 実測値: C, 56.24; H, 5.34; N, 10.72.

【0272】

(5.63 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-[2-メトキシ-4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)フェニルアミノ]イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩)

(5.63.1 4-[2-(3-メトキシ-4-ニトロフェノキシ)エチル]モルホリン)

【化115】

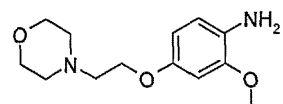


4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリン(0.98g, 9.0mmol)を、粉末としたKOH(0.50g, 9.0mmol)及びアリクワット336(0.36g, 0.9mmol)の混合物へ添加し、得られた混合物を80 で5分間攪拌した。その後4-フルオロ-2-メトキシ-1-ニトロベンゼン(1.28g, 7.5mmol)を添加し、その温度で30分間攪拌を続行した。混合物を冷却し、塩化メチレン(80mL)と希HCl水溶液(50mL)の間で分配し、有機層を希HCl水溶液(2x50mL)で抽出した。一緒にした水相を塩化メチレン(3x75mL)で洗浄し、塩基性とし(3N NaOH)、塩化メチレン(3x75mL)で抽出した。一緒にした有機抽出液を水(3x100mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、蒸発させ、1.2gを黄色油状物として収率57%で得た: ¹H NMR (CDCl₃) 2.58 (t, J = 4.6 Hz, 6H), 2.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.94 (s, 3H), 4.17 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 6.51 (dd, J = 9.1 Hz, J = 2.4 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 9.1 Hz, 1H).

【0273】

(5.63.2 2-メトキシ-4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)フェニルアミン)

【化116】

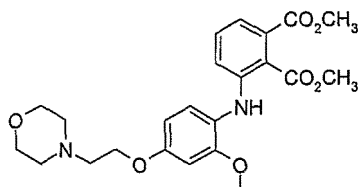


酢酸エチル(75mL)中の4-[2-(3-メトキシ-4-ニトロフェノキシ)エチル]モルホリン(1.2g, 4.3mmol)及び5%Pd-C(0.2g)の混合物を、50psiの水素下で24時間振盪した。混合物をセライトを通して濾過し、蒸発させ、生成物0.95gを明灰色油状物として収率87%で得た：¹H NMR (CDCl₃) 2.57 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.77 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.82 (s, 3H), 4.05 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 6.34 (dd, J = 8.4 Hz, J = 2.5 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H).

【0274】

(5.63.3 3-[2-メトキシ-4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)フェニルアミノ]フタル酸ジメチルエステル)

【化117】

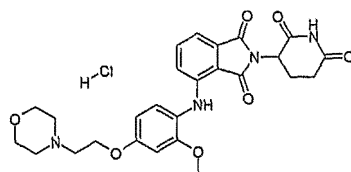


トルエン6mL中の3-ヨードフタル酸ジメチルエステル(1.0g, 3.1mmol)、2-メトキシ-4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)フェニルアミン(0.78g, 3.1mmol)、Pd₂(dba)₃ (0.13g, 0.14mmol)、rac-BINAP (0.058g, 0.093mmol)、及び炭酸セシウム(1.4g, 4.3mmol)の混合物を、窒素下で24時間還流加熱した。反応混合物を冷却し、CH₂Cl₂ (10mL)で希釈し、セライトを通して濾過し、フィルターを追加のCH₂Cl₂ (30mL)で洗浄した。濾液を蒸発させ、残渣を塩化メチレン-メタノール勾配を用いるクロマトグラフィーにかけ、95:5塩化メチレン-メタノールで生成物1.0gを収率72%で得た：¹H NMR (CDCl₃) 2.59 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.81 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.75 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.81 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.11 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 6.45 (dd, J = 8.6 Hz, J = 2.6 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 7.3 Hz, J = 1.0 Hz, 1H), 7.08-7.17 (m, 2H), 7.22 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.93 (br, 1H).

【0275】

(5.63.4 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-[2-メトキシ-4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)フェニルアミノ]-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩)

【化118】



工程1：エタノール(100mL)中の3-[2-メトキシ-4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)フェニルアミノ]フタル酸ジメチルエステル(1.0g, 2.2mmol)及び3N NaOH(50mL)の混合物を、90分間還流加熱した。混合物を冷却し、溶媒を真空下で除去した。残渣を水(100mL)中に溶解し、酢酸エチル(3x75mL)で洗浄し、pH2~3へ酸性とし(HCl)、蒸発させ、粗生成物を提供し、これを直接次工程で使用した。

【0276】

工程2：ピリジン(20mL)中の工程1の生成物及びrac- -アミノグルタルイミド塩酸塩(0.36g, 2.2mmol)を、16時間還流加熱した。混合物を冷却し、真空下で蒸発させた。残渣を塩化メチレン(100mL)と水(150mL)の間で分配した。水相を塩化メチレン(2x100mL)で洗浄し、塩基性とし(飽和Na₂CO₃)、塩化メチレン(3x100mL)で抽出した。一緒にした有機層を、水(3x100mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、蒸発させた。残渣を95:5塩化メチレン-メタノールでクロマトグラフィーにかけ、生成物0.3gを最終2工程にわたる収率27%で得た。

【0277】

工程3：工程2の生成物を9:1塩化メチレン-メタノール(30mL)に溶解し、エーテル中の塩化水素2M溶液(1.0mL)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、真空下で蒸発させた。残

10

20

30

40

50

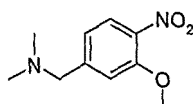
渣をエーテルで摩砕し、濾過し、定量的収率で0.3gを得た：mp > 260 ; ^1H NMR (DMSO- d_6) 2.03-2.13 (m, 1H), 2.57-2.71 (m, 2H), 2.84-2.95 (m, 1H), 3.38 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.42-3.55 (m, 4H), 3.80-3.92 (m, 7H), 4.47 (s, 2H), 5.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.03 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 11.62 (br, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 22.1, 31.0, 48.7, 51.7, 54.8, 55.9, 62.7, 63.2, 100.4, 105.7, 110.6, 112.4, 118.3, 121.0, 124.8, 132.1, 136.2, 144.0, 153.5, 155.9, 167.1, 168.8, 170.0, 172.8; Anal. $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 計算値：C, 55.47; H, 5.55; N, 9.95. 実測値：C, 55.40; H, 5.24; N, 9.66.

【0278】

(5.64 4-(4-ジメチルアミノメチル-2-メトキシ-フェニルアミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン)

(5.64.1 (3-メトキシ-4-ニトロベンジル)ジメチルアミン)

【化119】

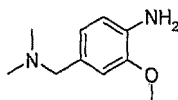


トリエチルアミン(5mL)を、塩化メチレン50mLの中の3-メトキシ-4-ニトロベンジルアルコール(2.5g, 13.6mmol)の溶液へ添加し、この混合物を窒素下で0 に冷却した。塩化メタンスルホニル(1.9g, 16.3mmol)を滴下し、混合物をこの温度で1時間攪拌した。トリエチルアミン(5mL)を添加し、引き続き塩酸ジメチルアミン(1.6g, 20.4mmol)を添加した。5分後、冷却浴を取り除き、混合物を周囲温度で2.5時間攪拌した。混合物を塩化メチレン(75mL)で希釈し、水(3x75mL)で洗浄し、希HCl水溶液(3x75mL)に抽出した。一緒にした水性抽出物を、塩化メチレン(3x75mL)で洗浄し、塩基性とし(3N NaOH)、塩化メチレン(3x75mL)に抽出した。一緒にした有機抽出液を、水(3x75mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO_4)、蒸発させ、生成物1.8gを収率65%で得た： ^1H NMR (CDCl_3) 2.26 (s, 6H), 3.45 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 6.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H).

【0279】

(5.64.2 4-ジメチルアミノメチル-2-メトキシ-フェニルアミン)

【化120】

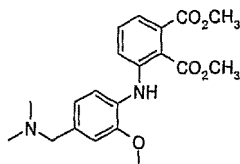


酢酸エチル(75mL)中の(3-メトキシ-4-ニトロベンジル)ジメチルアミン(1.5g, 7.1mmol)及び5%Pd-C(0.2g)の混合物を、50psiの水素下で24時間振盪した。混合物をセライトを通して濾過し、蒸発させ、生成物1.2gを明灰色油状物として収率93%で得た： ^1H NMR (CDCl_3) 2.22 (s, 6H), 3.32 (s, 2H), 3.74 (br, 2H), 3.86 (s, 3H), 6.62-6.67 (m, 2H), 6.78 (s, 1H).

【0280】

(5.64.3 3-(4-ジメチルアミノメチル-2-メトキシ-フェニルアミノ)フタル酸ジメチルエステル)

【化121】



トルエン6mL中の3-ヨードフタル酸ジメチルエステル(1.0g, 3.1mmol)、4-ジメチルアミノメチル-2-メトキシ-フェニルアミン(0.56g, 3.1mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.13g, 0.14mmol)、rac-BINAP (0.058g, 0.093mmol)、及び炭酸セシウム(1.4g, 4.3mmol)の混合物を、窒素

10

20

30

40

50

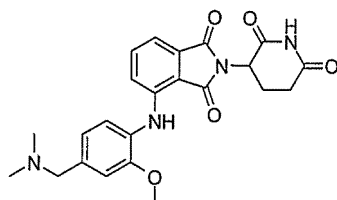
下で24時間還流加熱した。反応混合物を冷却し、 CH_2Cl_2 (10mL)で希釈し、セライトを通して濾過し、フィルターを追加の CH_2Cl_2 (30mL)で洗浄した。濾液を蒸発させ、残渣を塩化メチレン-メタノール勾配を用いるクロマトグラフィーにかけ、92:8塩化メチレン-メタノールで、生成物0.9gを収率78%で得た： ^1H NMR (CDCl_3) 2.31 (s, 6H), 3.47 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.80 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.14 (dd, $J = 7.3$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.99 (br, 1H).

【0281】

(5.64.4 4-(4-ジメチルアミノメチル-2-メトキシ-フェニルアミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン)

10

【化122】



工程1：エタノール(100mL)中の3-(4-ジメチルアミノメチル-2-メトキシ-フェニルアミノ)フタル酸ジメチルエステル(0.9g, 2.4mmol)及び3N NaOH(50mL)の混合物を、90分間還流加熱した。混合物を冷却し、溶媒を真空下で除去した。残渣を水(100mL)中に溶解し、酢酸エチル(3x75mL)で洗浄し、pH2~3へ酸性とし(HCl)、蒸発させ、粗生成物を提供し、これを直接次工程で使用した。

20

【0282】

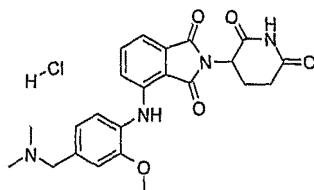
工程2：ピリジン(20mL)中の工程1の生成物及びrac- -アミノグルタリイミド塩酸塩(0.39g, 2.4mmol)を、16時間還流加熱した。混合物を冷却し、真空下で蒸発させた。残渣を塩化メチレン(100mL)と水(150mL)の間で分配した。水相を塩化メチレン(2x100mL)で洗浄し、塩基性とし(飽和 Na_2CO_3)、塩化メチレン(3x100mL)で抽出した。一緒にした有機層を、水(3x100mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO_4)、蒸発させた。残渣を、ジエチルエーテルで摩砕し、濾過し、生成物0.45gを、2工程にわたる収率43%で得た： ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 2.05 -2.09 (m, 1H), 2.11 (s, 6H), 2.53-2.64 (m, 2H), 2.82-2.92 (m, 1H), 3.38 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 5.12 (dd, $J = 12.6$ Hz, $J = 5.3$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.34-7.41 (m, 2H), 7.62 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 11.14 (s, 1H).

30

【0283】

(5.65 4-(4-ジメチルアミノメチル-2-メトキシ-フェニルアミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩)

【化123】



40

4-(4-ジメチルアミノメチル-2-メトキシ-フェニルアミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン(0.42g, 1.0mmol)を、9:1塩化メチレン-メタノール(75mL)に溶解し、エーテル中の塩化水素2M溶液(1.0mL)を添加した。混合物を、室温で1時間攪拌し、真空下で蒸発させた。残渣を、エーテルで摩砕し、濾過し、0.44gを定量的収率で提供した：mp > 260 ; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 1.96-2.14 (m, 1H), 2.53-2.68 (m, 8H), 2.84-2.95 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.24 (s, 2H), 5.13 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.1

50

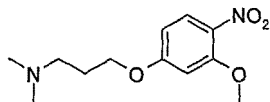
3 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.25-7.66 (m, 4H), 8.41 (s, 1H), 11.11 (br, 1H), 11.14 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 22.1, 31.0, 41.4, 48.8, 56.1, 59.4, 112.3, 113.7, 114.3, 119.3, 123.5, 126.1, 129.0, 132.2, 136.4, 141.7, 150.0, 167.0, 168.8, 170.0, 172.8; Anal. $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_5 \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O} \cdot 0.1 \text{Et}_2\text{O}$ 計算値: C, 57.44; H, 5.56; N, 11.45. 実測値: C, 57.44; H, 5.48; N, 11.08.

【0284】

(5.66 4-[4-(3-ジメチルアミノプロポキシ)-2-メトキシ-フェニルアミノ]-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩)

(5.66.1 [3-(3-メトキシ-4-ニトロフェノキシ)プロピル]ジメチルアミン)

【化124】

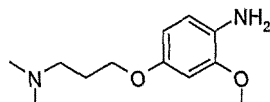


3-ジメチルアミノプロパノール(1.45g, 14.0mmol)を、粉末としたKOH(0.79g, 14.0mmol)及びアリクワット336(0.57g, 1.4mmol)の混合物へ添加し、得られた混合物を80℃で5分間攪拌した。その後4-フルオロ-2-メトキシ-1-ニトロベンゼン(2.0g, 11.7mmol)を添加し、その温度で30分間攪拌を続行した。混合物を冷却し、塩化メチレン(80mL)と希HCl水溶液(80mL)の間で分配し、有機層を希HCl水溶液(2x50mL)で抽出した。一緒にした水相を塩化メチレン(3x75mL)で洗浄し、塩基性とし(3N NaOH)、塩化メチレン(3x75mL)で抽出した。一緒にした有機抽出液を水(3x100mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO_4)、蒸発させ、2.1gを黄色油状物として収率71%で得た: ^1H NMR (CDCl_3) 1.98 (q, $J = 6.8$ Hz, 6H), 2.25 (s, 6H), 2.45 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.74 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.94 (s, 3H), 4.10 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 6.48-6.53 (m, 2H), 7.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H).

【0285】

(5.66.2 4-(3-ジメチルアミノプロポキシ)-2-メトキシ-フェニルアミン)

【化125】

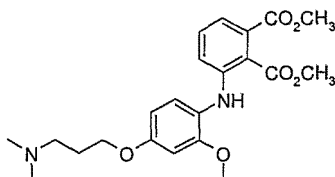


酢酸エチル(75mL)中の[3-(3-メトキシ-4-ニトロフェノキシ)プロピル]ジメチルアミン(2.0g, 7.7mmol)及び5%Pd-C(0.4g)の混合物を、50psiの水素下で24時間振盪した。混合物をセライトを通して濾過し、蒸発させ、生成物1.7gを明灰色油状物として収率97%で得た: ^1H NMR (CDCl_3) 1.86-1.98 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.44 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.44 (br, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.94 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 6.35 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

【0286】

(5.66.3 3-[4-(3-ジメチルアミノプロポキシ)-2-メトキシ-フェニルアミノ]フタル酸ジメチルエステル)

【化126】



トルエン6mL中の3-ヨードフタル酸ジメチルエステル(1.0g, 3.1mmol)、4-(3-ジメチルアミノプロポキシ)-2-メトキシ-フェニルアミン(0.70g, 3.1mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.13g, 0.14mmol)、rac-BINAP (0.058g, 0.093mmol)、及び炭酸セシウム(1.4g, 4.3mmol)の混合物を、窒素下で24時間還流加熱した。反応混合物を冷却し、 CH_2Cl_2 (10mL)で希釈し、セライトを通して濾過し、フィルターを追加の CH_2Cl_2 (30mL)で洗浄した。濾液を蒸発させ、残渣を塩化メチレン-メタノール勾配を用いるクロマトグラフィーにかけ、94:6塩化メチ

10

20

30

40

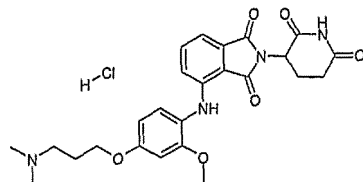
50

レン-メタノールで溶離し、生成物0.6gを収率46%で得た：¹H NMR (CDCl₃) 1.98 (p, J = 6.8 Hz, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.51 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 4.02 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 6.45 (dd, J = 8.6 Hz, J = 2.6 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 7.3 Hz, J = 1.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.5 Hz, J = 1.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.92 (br, 1H).

【0287】

(5.66.4 4-[4-(3-ジメチルアミノプロポキシ)-2-メトキシ-フェニルアミノ]-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩)

【化127】



工程1：エタノール(100mL)中の3-[4-(3-ジメチルアミノプロポキシ)-2-メトキシ-フェニルアミノ]フタル酸ジメチルエステル(0.6g, 1.4mmol)及び3N NaOH (50mL)の混合物を、90分間還流加熱した。混合物を冷却し、溶媒を真空下で除去した。残渣を水(100mL)に溶解し、酢酸エチル(3x75mL)で洗浄し、pH2~3へ酸性とし(HCl)、蒸発させ、粗生成物を得、これを直接次工程で使用した。

【0288】

工程2：ピリジン(20mL)中の工程1の生成物及びrac- -アミノグルタリイミド塩酸塩(0.23g, 1.4mmol)を、16時間還流加熱した。混合物を冷却し、真空下で蒸発させた。残渣を塩化メチレン(100mL)と水(150mL)の間で分配した。水相を塩化メチレン(2x100mL)で洗浄し、塩基性とし(飽和Na₂CO₃)、塩化メチレン(3x100mL)で抽出した。一緒にした有機層を、水(3x100mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、蒸発させた。残渣をジエチルエーテルで摩砕し、濾過し、生成物0.2gを2工程で収率29%で得た。

【0289】

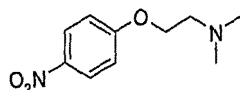
工程3：工程2の生成物を、9:1塩化メチレン-メタノール(25mL)に溶解し、エーテル中の塩化水素の2M溶液(0.8mL)を添加した。混合物を、室温で1時間攪拌し、真空下で蒸発させた。残渣をエーテルで摩砕し、濾過し、0.2gを定量的収率で得た：mp 225-227 ; ¹H NMR (DMSO-d₆) 1.94-2.22 (m, 3H), 2.56-2.62 (m, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.82-2.92 (m, 1H), 3.21 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.09 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 5.11 (dd, J = 12.3 Hz, J = 4.6 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 10.70 (br, 1H), 11.13 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 22.1, 23.9, 31.0, 42.1, 48.7, 54.0, 55.8, 65.3, 100.1, 105.4, 110.5, 112.3, 118.3, 120.4, 125.0, 132.1, 136.1, 144.1, 153.5, 156.8, 167.1, 168.8, 170.0, 172.8; Anal. C₂₅H₂₉ClN₄O₆ · H₂O 計算値：C, 56.13; H, 5.84; N, 10.47. 実測値：C, 55.91; H, 5.62; N, 10.31.

【0290】

(5.67 4-[4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニルアミノ]-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩)

(5.67.1 ジメチル-[2-(4-ニトロ-フェノキシ)-エチル]-アミン)

【化128】



アセトン(100mL)中の4-ニトロフェノール(3.5g, 25mmol)、2-(ジメチルアミノ)エチルクロリド塩酸塩(3.6g, 25mmol)、及び炭酸カリウム(13.2g, 125mmol)の混合物を、30時間還流加熱した。溶媒を真空下で除去した。残渣を水(150mL)と酢酸エチル(150mL)の間で分

10

20

30

40

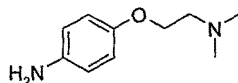
50

配し、水相を酢酸エチル(100mL)で抽出した。一緒にした有機層を、水(3x150mL)で洗浄し、希HCl水溶液(2x125mL)で抽出した。これらの抽出物を、CH₂Cl₂ (2x150mL)で洗浄し、塩基性とし(NaOH)、酢酸エチル(3x75mL)で抽出した。これらの有機抽出液を水(3x75mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、蒸発させ、3.0gを淡黄色固体として収率57%で得た；¹H NMR (CDCl₃) 2.35 (s, 6H), 2.76 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.15 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 6.96-7.00 (m, 2H), 8.17-8.22 (m, 2H)。

【0291】

(5.67.2 4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニルアミン)

【化129】



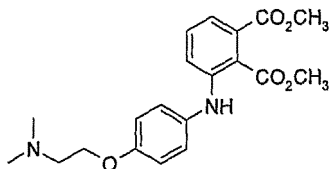
10

酢酸エチル(70mL)中のジメチル-[2-(4-ニトロ-フェノキシ)-エチル]-アミン(3.0g, 14mmol)及び5%Pd-C(0.4g)の混合物を、50psiの水素下で20時間水素化した。混合物をセライトを通して濾過し、濾液を真空中で蒸発させ、2.6gを定量的収率で得た；¹H NMR (CDCl₃) 2.32 (s, 6H), 2.69 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.99 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 6.00-6.66 (m, 2H), 6.73-6.78 (m, 2H)。

【0292】

(5.67.3 3-[4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニルアミノ]-フタル酸ジメチルエステル)

【化130】



20

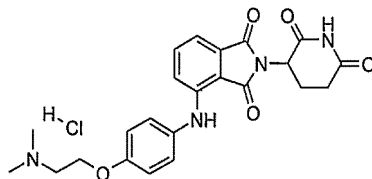
トルエン6mL中の4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニルアミン(0.56g, 3.1mmol)、3-ヨードフタル酸ジメチルエステル(1.0g, 3.1mmol)、Pd₂(dba)₃ (0.13g, 0.14mmol)、rac-BINAP (0.058g, 0.093mmol)、及び炭酸セシウム(1.4g, 4.3mmol)の混合物を、窒素下で16時間還流加熱した。反応混合物を冷却し、CH₂Cl₂ (10mL)で希釈し、セライトを通して濾過し、フィルターを追加のCH₂Cl₂ (30mL)で洗浄した。濾液を真空中で蒸発させ、残渣を塩化メチレン-メタノール勾配を使用するISCOシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、95:5塩化メチレン-メタノールで溶離し、生成物0.53gを収率46%で、淡黄色固体として得た；¹H NMR (CDCl₃) 2.34 (s, 3H), 2.73 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.06 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 6.89-6.96 (m, 3H), 7.06-7.23 (m, 3H), 7.33-7.50 (m, 1H), 8.09 (s, 1H)。

30

【0293】

(5.67.4 4-[4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニルアミノ]-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩)

【化131】



40

工程1：エタノール(100mL)中の3-[4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-フェニルアミノ]-フタル酸ジメチルエステル(0.50g, 1.3mmol)及び3N NaOH (50mL)の混合物を、90分間還流加熱した。混合物を冷却し、溶媒を真空下で除去した。残渣を水(100mL)に溶解し、酢酸エチル(3x75mL)で洗浄し、pH2~3へ酸性とし(HCl)、蒸発させ、粗生成物を得、これを直接次工程で使用した。

50

【 0 2 9 4 】

工程2：ピリジン(20mL)中の工程1の生成物及びrac- -アミノグルタリミド塩酸塩(0.21g, 1.3mmol)を、16時間還流加熱した。混合物を冷却し、真空下で蒸発させた。残渣を水(150mL)と酢酸エチル(75mL)の間で分配した。水相をCH₂Cl₂ (3x75mL)で洗浄し、塩基性とし(飽和Na₂CO₃)、その後酢酸エチル(3x75mL)に抽出した。一緒にした有機抽出液を、水(3x75mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、蒸発させ、残渣をエチルエーテルで摩砕し、濾過し、130mgをオレンジ色固体として得た。

【 0 2 9 5 】

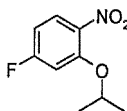
工程3：工程2の生成物を、9:1塩化メチレン-メタノール(20mL)に溶解し、エチルエーテル(0.6mL)中のHClの2N溶液を滴下した。混合物を、室温で1時間攪拌し、その後蒸発させ、0.13gをオレンジ色固体として3工程にわたる収率21%で得た：mp > 260 °C；HPLC, Waters Xterra RP18, 3.9x150mm, 5 μm, 1mL/分, 240nm, 40/60 (CH₃CN/0.1% HCO₂NH₄)：t_R=2.50 (95.99%)；¹H NMR (DMSO-d₆) 2.04-2.12 (m, 1H), 2.53-2.64 (m, 2H), 2.84-2.97 (m, 7H), 3.39 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.37 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 5.12 (dd, J = 12.5 Hz, J = 5.3 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.16-7.20 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 10.53 (br, 1H), 11.14 (s, 1H)；¹³C NMR (DMSO-d₆) 22.1, 31.0, 42.7, 48.7, 55.3, 62.6, 110.9, 112.7, 115.6, 118.6, 125.0, 132.4, 132.7, 136.2, 144.0, 154.7, 167.1, 168.4, 170.0, 172.8；Anal. C₂₃H₂₅ClN₄O₅ 0.7 H₂O 計算値：C, 56.89；H, 5.48；N, 11.54；実測値：C, 57.02；H, 5.28；N, 11.15。

【 0 2 9 6 】

(5.68 4-[4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-2-イソプロポキシ-フェニルアミノ]-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩)

(5.68.1 4-フルオロ-2-イソプロポキシ-1-ニトロ-ベンゼン)

【 化 1 3 2 】

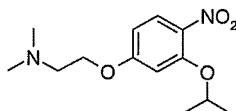


アセトン(40mL)中の5-フルオロ-2-ニトロフェノール(2.5g, 15.9mmol)、2-ヨードプロパン(5.4g, 31.8mmol)、及び炭酸カリウム(4.2g, 39.8mmol)の混合物を、16時間還流加熱した。混合物を冷却し、真空下で蒸発させ、残渣を酢酸エチル(100mL)と水(150mL)の間で分配し、水相を酢酸エチル(100mL)で抽出した。一緒にした有機層を、水(3x150mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、蒸発させ、3.2gを定量的収率で得た：¹H NMR (CDCl₃) 1.42 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 4.63 (septet, J = 6.0 Hz, 6H), 6.64-6.72 (m, 1H), 6.76 (dd, J = 9.8 Hz, J = 2.5 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.9 Hz, J = 6.1 Hz, 1H)。

【 0 2 9 7 】

(5.68.2 [2-(3-イソプロポキシ-4-ニトロ-フェノキシ)-エチル]-ジメチル-アミン)

【 化 1 3 3 】



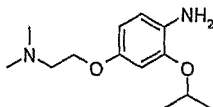
N,N-ジメチルエタノールアミン(1.6g, 18mmol)を、粉末としたKOH(1.0g, 18mmol)及びアリクワット336(0.72g, 1.8mmol)の混合物へ添加し、得られた混合物を80 °Cで5分間攪拌した。その後4-フルオロ-2-イソプロポキシ-1-ニトロベンゼン(3.0g, 15mmol)を添加し、この温度で30分間攪拌を続行した。混合物を冷却し、塩化メチレン(100mL)と希HCl水溶液(100mL)の間で分配し、有機層を希HCl水溶液(2x50mL)で抽出した。一緒にした水相を塩化メチレン(3x150mL)で洗浄し、塩基性とし(3N NaOH)、塩化メチレン(3x100mL)で抽出した。一緒にした有機抽出液を水(3x100mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、蒸発させ、2.2gを黄色油状物として収率55%で得た：¹H NMR (CDCl₃) 1.40 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 2.34 (s,

6H), 2.74 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.10 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.61 (septet, J = 6.1 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 9.1 Hz, J = 2.5 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.1 Hz, 1H).

【0298】

(5.68.3 4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-2-イソプロポキシ-フェニルアミン)

【化134】

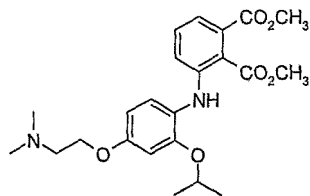


酢酸エチル(70mL)中の[2-(3-イソプロポキシ-4-ニトロフェノキシ)エチル]ジメチルアミン(2.0g, 7.5mmol)及び5%Pd-C(0.3g)の混合物を、50psiの水素下で24時間振盪した。混合物をセライトを通して濾過し、蒸発させ、生成物1.7gを明金色油状物として収率98%で得た：¹H NMR (CDCl₃) 1.34 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 2.32 (s, 6H), 2.68 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.48 (br, 2H), 3.98 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 4.48 (septet, J = 6.0 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 8.4 Hz, J = 2.5 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H).

【0299】

(5.68.4 3-[4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-2-イソプロポキシ-フェニルアミノ]-フタル酸ジメチルエステル)

【化135】

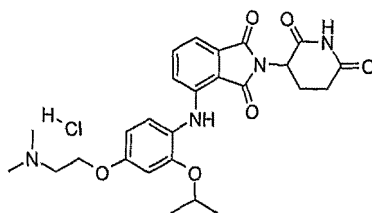


トルエン12mL中の3-ヨードフタル酸ジメチルエステル(2.0g, 6.2mmol)、4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2-イソプロポキシフェニルアミン(1.5g, 6.2mmol)、Pd₂(dba)₃ (0.26g, 0.28mmol)、rac-BINAP (0.12g, 0.19mmol)、及び炭酸セシウム(2.8g, 8.6mmol)の混合物を、窒素下で24時間還流加熱した。反応混合物を冷却し、CH₂Cl₂ (20mL)で希釈し、セライトを通して濾過し、フィルターを追加のCH₂Cl₂ (60mL)で洗浄した。濾液を真空中で蒸発させ、残渣を塩化メチレン-メタノール勾配を用いるISCOシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、96:4塩化メチレン-メタノールで溶離し、生成物1.3gを収率47%で得た：¹H NMR (CDCl₃) 1.31 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 2.96 (d, J = 4.8 Hz, 6H), 3.41-3.47 (m, 2H), 3.87 (s, 6H), 4.47-4.51 (m, 3H), 6.45 (dd, J = 8.7 Hz, J = 2.6 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 6.0 Hz, J = 2.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.20-7.18 (m, 2H), 7.90 (s, 1H).

【0300】

(5.68.5 4-[4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-2-イソプロポキシ-フェニルアミノ]-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩)

【化136】



工程1：エタノール(100mL)中の3-[4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-2-イソプロポキシ-フェニルアミノ]-フタル酸ジメチルエステル(1.1g, 2.7mmol)及び3N NaOH (50mL)の混合物を、90分間還流加熱した。混合物を冷却し、溶媒を真空下で除去した。残渣を水(100mL

10

20

30

40

50

)に溶解し、酢酸エチル(3x75mL)で洗浄し、pH2~3へ酸性とし(HCl)、蒸発させ、粗生成物を得、これを直接次工程で使用した。

【0301】

工程2：ピリジン(20mL)中の工程1の生成物及びrac- -アミノグルタルイミド塩酸塩(0.45g, 2.7mmol)を、16時間還流加熱した。混合物を冷却し、真空下で蒸発させた。残渣を水(150mL)と酢酸エチル(75mL)の間で分配した。水相をCH₂Cl₂ (3x75mL)で洗浄し、塩基性とし(飽和Na₂CO₃)、その後酢酸エチル(3x75mL)に抽出した。一緒にした有機層を、水(3x75mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、蒸発させ、残渣をエチルエーテルで摩砕し、濾過し、260mgをオレンジ色固体として得た。

【0302】

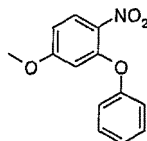
工程3：工程2の生成物を、9:1塩化メチレン-メタノール(20mL)に溶解し、エチルエーテル中のHClの2N溶液(0.3mL)を滴下した。混合物を、室温で1時間攪拌し、その後蒸発させ、0.16gをオレンジ色固体として、3工程にわたる収率12%で得た：mp 247-249 ; HPLC, Waters Xterra RP 18, 3.9x150mm, 5 μm, 1mL/分, 240nm, 40/60 (CH₃CN/0.1% HCO₂NH₄) : t_R=4.02 (96.99%) ; ¹H NMR (DMSO-d₆) 1.25 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 2.05-2.10 (m, 1H), 2.51-2.63 (m, 2H), 2.84-2.91 (m, 7H), 3.49 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.38 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.65 (septet, J = 5.9 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 12.4 Hz, J = 5.2 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 8.7 Hz, J = 2.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.17-7.25 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 10.54 (br, 1H), 11.14 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 21.8, 22.1, 31.0, 42.7, 48.7, 55.2, 62.7, 71.0, 102.8, 106.2, 110.9, 112.6, 118.5, 122.7, 123.2, 132.1, 136.2, 143.4, 150.7, 155.2, 167.1, 168.9, 170.0, 172.8; Anal. C₂₆H₃₁ClN₄O₆ · 0.6 H₂O 計算値：C, 57.64; H, 5.99; N, 10.34; 実測値：C, 57.62; H, 5.87; N, 10.25.

【0303】

(5.69 2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-4-(4-メトキシ-2-フェノキシ-フェニルアミノ)-イソインドール-1,3-ジオン)

(5.69.1 4-メトキシ-1-ニトロ-2-フェノキシ-ベンゼン)

【化137】

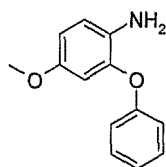


水素化ナトリウム(0.86g, 22mmol)の60%分散液を、ピリジン(300mL)中の臭化銅(2.6g, 17.9mmol)及びフェノール(1.7g, 17.9mmol)の混合物へ添加した。泡立ちが静まった後、混合物を30分間還流加熱した。3-ヨード-4-ニトロアニソール(5.0g, 17.9mmol)を添加し、攪拌を窒素下で20時間続行した。混合物を冷却し、飽和塩化アンモニウム(1mL)により反応を停止した。混合物を真空中で蒸発させた。残渣を酢酸エチル(250mL)に溶解し、希HCl水溶液(2x200mL)、飽和炭酸ナトリウム(2x200mL)及び水(200mL)で洗浄し、真空中で蒸発させた。残渣をヘキサン-酢酸エチル勾配を用いるISCOシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、7:3ヘキサン-酢酸エチルで溶離し、生成物2.8gを収率64%で得た：¹H NMR (CDCl₃) 3.78 (s, 3H), 6.43 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 9.2, J = 2.3 Hz, 1H), 7.03-7.07 (m, 2H), 7.19 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.37-7.41 (m, 2H), 8.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H).

【0304】

(5.69.2 4-メトキシ-2-フェノキシ-フェニルアミン)

【化 1 3 8】



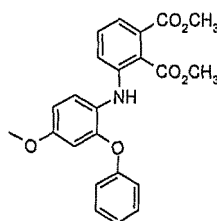
酢酸エチル(100mL)中の4-メトキシ-1-ニトロ-2-フェノキシ-ベンゼン(1.3g, 5.3mmol)及び5%Pd-C(0.3g)の混合物を、50psiの水素下で20時間振盪した。混合物をセライトを通して濾過し、蒸発させ、生成物1.1gを明金色油状物として得た：¹H NMR (CDCl₃) 3.70 (s, 3H), 6.49 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 8.6 Hz, J = 2.6 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.96-7.00 (m, 2H), 7.07 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.28-7.35 (m, 2H).

10

【 0 3 0 5】

(5.69.3 3-(4-メトキシ-2-フェノキシ-フェニルアミノ)-フタル酸ジメチルエステル)

【化 1 3 9】



20

トルエン6mL中の3-ヨードフタル酸ジメチルエステル(1.0g, 3.1mmol)、4-メトキシ-2-フェノキシ-フェニルアミン(0.67g, 3.1mmol)、Pd₂(dba)₃ (0.13g, 0.14mmol)、rac-BINA P (0.058g, 0.093mmol)、及び炭酸セシウム(1.4g, 4.3mmol)の混合物を、窒素下で16時間還流加熱した。反応混合物を冷却し、CH₂Cl₂ (10mL)で希釈し、セライトを通して濾過し、フィルターを追加のCH₂Cl₂ (30mL)で洗浄した。濾液を真空中で蒸発させ、残渣をヘキサン-酢酸エチル勾配を用いるISCOシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、8:2ヘキサン-酢酸エチルで溶離し、生成物0.9gを収率71%で得た：¹H NMR (CDCl₃)

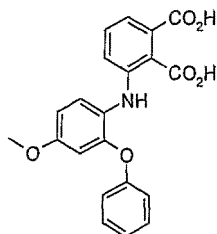
3.74 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.60 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.7 Hz, J = 2.9 Hz, 1H), 6.85-6.89 (m, 2H), 6.97-7.07 (m, 2H), 7.09 (dd, J = 8.5 Hz, J = 1.0 Hz, 1H), 7.22-7.29 (m, 4H), 7.84 (s, 1H).

30

【 0 3 0 6】

(5.69.4 3-(4-メトキシ-2-フェノキシ-フェニルアミノ)-フタル酸)

【化 1 4 0】



40

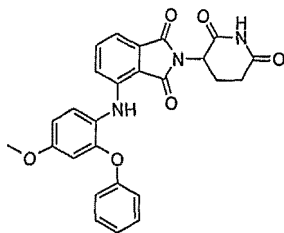
エタノール(100mL)中の3-(4-メトキシ-2-フェノキシ-フェニルアミノ)-フタル酸ジメチルエステル(0.80g, 2.0mmol)及び3N NaOH (50mL)の混合物を、90分間還流加熱した。混合物を冷却し、溶媒を真空下で除去した。残渣を水(100mL)に溶解し、CH₂Cl₂ (2x100mL)で洗浄し、酸性とした(HCl)。得られた混合物を酢酸エチル(4x50mL)で抽出し、一緒にした抽出物を水(3x100mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、蒸発させ、0.69gを収率93%で得た¹H NMR (DMSO-d₆) 3.71 (s, 3H), 6.58 (d, J = 2.7, 1H), 6.80 (dd, J = 8.8 Hz, J = 2.7 Hz, 1H), 6.88-6.94 (m, 3H), 7.03-7.10 (m, 2H), 7.27-7.36 (m, 4H), 8.07 (s, 1H).

【 0 3 0 7】

50

(5.69.5 2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-4-(4-メトキシ-2-フェノキシ-フェニルアミノ)-イソインドール-1,3-ジオン)

【化 1 4 1】



10

ピリジン(10mL)中の3-(4-メトキシ-2-フェノキシ-フェニルアミノ)-フタル酸(0.60g, 1.6mmol)及びrac- -アミノグルタルイミド塩酸塩(0.26g, 1.6mmol)の混合物を、20時間還流加熱した。混合物を冷却し、真空下で蒸発させた。残渣を酢酸エチル(100mL)に溶解し、希HCl水溶液(3x100mL)及び水(100mL)で洗浄し、その後真空下で蒸発させた。残渣を塩化メチレン-メタノール勾配を用いるISCOシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、95:5塩化メチレン-メタノールで溶離し、生成物0.66gをオレンジ色固体として収率89%で得た：mp 142-144；HPLC, Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 m, 1 mL/分, 240 nm, 60/40 CH₃CN/0.1%H₃PO₄, 4.71 分(96.79%); ¹H NMR (DMSO-d₆) 1.9 8-2.04 (m, 1H), 2.49-2.61 (m, 2H), 2.81-2.90 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 5.06 (dd, J = 12.8 Hz, J = 5.3 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.8, J = 2.8 Hz, 1H), 6.90-6.94 (m, 2H), 7.04-7.10 (m, 2H), 7.16 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.3 Hz, J = 7.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 11.10 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 22.1, 30.9, 48.6, 55.5, 105.9, 109.6, 110.7, 112.6, 117.9, 118.7, 122.8, 123.5, 127.2, 129.9, 132.0, 136.0, 144.0, 151.1, 156.2, 157.8, 167.1, 168.5, 169.9, 172.8; Anal. C₂₆H₂₁N₃O₆ 0.3 H₂O 計算値：C, 65.49; H, 4.55; N, 8.84; 実測値：C, 65.43; H, 4.29; N, 8.73.

20

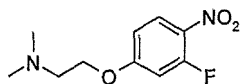
【0308】

(5.70 4-[4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-2-フェノキシ-フェニルアミノ]-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩)

(5.70.1 [2-(3-フルオロ-4-ニトロ-フェノキシ)-エチル]-ジメチル-アミン)

30

【化 1 4 2】



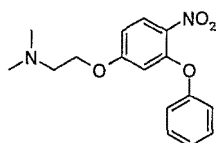
2-ブタノン(75mL)中の3-フルオロ-4-ニトロフェノール(3.0g, 19mmol)、2-(ジメチルアミノ)エチルクロリド塩酸塩(3.0g, 21mmol)及び炭酸カリウム(5.4g, 39mmol)の混合物を、20時間還流加熱した。2-(ジメチルアミノ)エチルクロリド塩酸塩の追加部分(2.0g, 14mmol)を添加し、還流温度で攪拌を24時間続けた。混合物を冷却し、真空下で蒸発させ、残渣を酢酸エチル(100mL)と水(150mL)の間で分配し、水相を酢酸エチル(100mL)で抽出した。一緒にした有機層を、水(3x150mL)で洗浄し、希HCl水溶液(3x75mL)に抽出した。一緒にした水性抽出物を、酢酸エチル(2x100mL)で洗浄し、塩基性とし(NaOH)、得られた混合物を酢酸エチル(3x100mL)で抽出した。一緒にした抽出物を、水(3x100mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、蒸発させ、2.9gを黄色油状物として収率67%で得た：¹H NMR (CDCl₃) 2.34 (s, 6H), 2.76 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 6.72-6.81 (m, 2H), 8.09 (t, J = 9.1 Hz, 1H).

40

【0309】

(5.70.2 ジメチル-[2-(4-ニトロ-3-フェノキシ-フェノキシ)-エチル]-アミン)

【化 1 4 3】

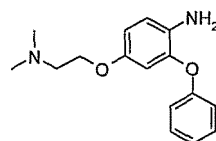


DMF(100mL)中の[2-(3-フルオロ-4-ニトロ-フェノキシ)-エチル]-ジメチル-アミン(2.8g, 12mmol)及びフェノール(1.4g, 15mmol)の混合物を、炭酸カリウム(3.4g, 25mmol)で処理し、混合物をN₂下で攪拌しながら110℃で加熱した。4時間後、混合物を周囲温度に冷却した。混合物を真空中で蒸発させ、残渣を酢酸エチル(100mL)と水(100mL)の間で分配し、水相を酢酸エチル(100mL)で抽出した。一緒にした有機相を、10%炭酸カリウム(2x100mL)及び水(2x100mL)で洗浄し、その後希HCl水溶液(3x75mL)で抽出した。一緒にした水性抽出物を、CH₂Cl₂(2x100mL)で洗浄し、塩基性とし(NaOH)、酢酸エチル(3x75mL)に抽出した。一緒にした有機相を、水(2x100mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、蒸発させ、3.1gを収率84%で得た：¹H NMR (CDCl₃) 2.29 (s, 6H), 2.67 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 4.00 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 6.46 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 9.2 Hz, J = 2.6 Hz, 1H), 7.03-7.07 (m, 2H), 7.18-7.22 (m, 1H), 7.35-7.42 (m, 2H), 8.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H).

【0 3 1 0】

(5.70.3 4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-2-フェノキシ-フェニルアミン)

【化 1 4 4】

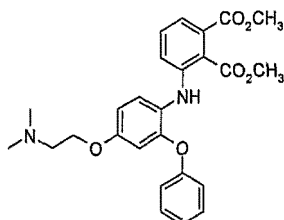


酢酸エチル(100mL)中のジメチル-[2-(4-ニトロ-3-フェノキシ-フェノキシ)-エチル]-アミン(3.0g, 9.9mmol)及び5%Pd-C(0.6g)の混合物を、50psiの水素下で20時間振盪した。混合物をセライトを通して濾過し、蒸発させ、2.7gの生成物を定量的収率で得た：¹H NMR (CDCl₃) 2.30 (s, 6H), 2.65 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.93 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 6.51 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 8.6 Hz, J = 2.9 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.95-7.00 (m, 2H), 7.06 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.28-7.34 (m, 2H).

【0 3 1 1】

(5.70.4 3-[4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-2-フェノキシ-フェニルアミノ]-フタル酸ジメチルエステル)

【化 1 4 5】



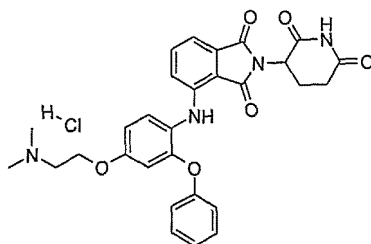
トルエン12mL中の3-ヨードフタル酸ジメチルエステル(2.0g, 6.2mmol)、4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-2-フェノキシ-フェニルアミン(1.9g, 6.2mmol)、Pd₂(dba)₃(0.26g, 0.28mmol)、rac-BINAP(0.12g, 0.19mmol)、及び炭酸セシウム(2.8g, 8.6mmol)の混合物を、窒素下で16時間還流加熱した。反応混合物を冷却し、CH₂Cl₂(20mL)で希釈し、セライトを通して濾過し、フィルターを追加のCH₂Cl₂(60mL)で洗浄した。濾液を真空中で蒸発させ、残渣を塩化メチレン-メタノール勾配を用いるISCOシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、95:5塩化メチレン-メタノールで溶離し、生成物2.2gをオレンジ色固体として収率76%で得た：¹H NMR (CDCl₃) 2.31 (s, 6H), 2.69 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.99 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.5 Hz, J = 2.8 Hz, 1H), 6.86-6.90 (m, 2H), 6.98 (dd, J = 7.3 Hz, J = 1.1 Hz, 1H), 7.01-7.07 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 8.6 Hz, J = 1.1 Hz, 1H)

), 7.22-7.30 (m, 4H), 7.85 (s, 1H).

【0312】

(5.70.5 4-[4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-2-フェノキシ-フェニルアミノ]-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩)

【化146】



10

工程1：エタノール(100mL)中の3-[4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-2-フェノキシ-フェニルアミノ]-フタル酸ジメチルエステル(2.0g, 4.3mmol)及び3N NaOH (50mL)の混合物を、90分間還流加熱した。混合物を冷却し、溶媒を真空下で除去した。残渣を水(100mL)に溶解し、酢酸エチル(3x75mL)で洗浄し、pH2~3へ酸性とし(HCl)、蒸発させ、粗生成物を得、これを直接次工程で使用した。

【0313】

工程2：ピリジン(20mL)中の工程1の生成物及びrac- -アミノグルタルイミド塩酸塩(0.70g, 4.3mmol)を、16時間還流加熱した。混合物を冷却し、真空下で蒸発させた。残渣を、水(150mL)と酢酸エチル(75mL)の間で分配した。水相をCH₂Cl₂ (3x75mL)で洗浄し、塩基性とし(飽和Na₂CO₃)、その後酢酸エチル(3x75mL)に抽出した。一緒にした有機抽出液を水(3x75mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、蒸発させ、残渣をエチルエーテルで摩砕し、濾過し、260mgをオレンジ色固体として得た。

20

【0314】

工程3：工程2の生成物を、9:1塩化メチレン-メタノール(20mL)中に溶解し、エチルエーテル(4.3mL)中のHClの2N溶液を滴下した。混合物を室温で1時間攪拌し、その後蒸発させ、生成物0.98gをオレンジ色固体として3工程にわたる収率41%で得た：mp > 400 ; HPLC, Waters Xterra RP18, 3.9 X 150 mm, 5 m, 1 mL/分, 240 nm, 40/60 (CH₃CN/0.1% HCO₂NH₄): t_R = 5.50 (96.24%); ¹H NMR (DMSO-d₆) 1.99-2.04 (m, 1H), 2.51-2.61 (m, 2H), 2.80-2.94 (m, 7H), 3.46-3.56 (m, 2H), 4.33 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 5.07 (dd, J = 12.6 Hz, J = 5.1 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.8 Hz, J = 2.6 Hz, 1H), 6.93-6.97 (m, 2H), 7.07-7.14 (m, 2H), 7.18 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 10.50 (br, 1H), 11.11 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 22.1, 30.9, 42.7, 48.6, 55.1, 62.7, 106.7, 110.0, 110.9, 112.7, 118.2, 118.7, 123.6, 123.8, 126.8, 130.0, 132.0, 136.1, 143.8, 151.0, 155.9, 156.0, 167.0, 168.6, 169.9, 172.8; Anal. C₂₉H₂₉ClN₄O₆ 0.85 H₂O 計算値: C, 60.02; H, 5.33; N, 9.65; 実測値: C, 60.02; H, 5.30; N, 9.30.

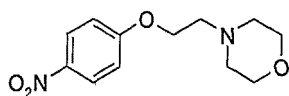
30

【0315】

(5.71 2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-4-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-フェニルアミノ]-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩)

(5.71.1 4-[2-(4-ニトロ-フェノキシ)-エチル]-モルホリン)

【化147】



アセトン(100mL)中の4-ニトロフェノール(3.5g, 25mmol)、N-(2-クロロエチル)モルホリン塩酸塩(4.7g, 25mmol)、及び炭酸カリウム(13.2g, 125mmol)の混合物を、18時間還流加熱した。溶媒を真空下で除去した。残渣を、水(150mL)と酢酸エチル(150mL)の間で分配

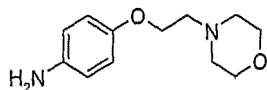
50

し、水相を酢酸エチル(100mL)で抽出した。一緒にした有機層を、水(3x100mL)で洗浄し、希HCl水溶液(2x125mL)で抽出した。これらの抽出物を、CH₂Cl₂ (2x125mL)で洗浄し、塩基性とし(NaOH)、酢酸エチル(3x75mL)に抽出した。これらの有機抽出液を水(3x75mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、蒸発させ、3.4gを淡黄色固体として収率54%で得た：¹H NMR (CDCl₃) 2.59 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.84 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 4.20 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.20 (d, J = 9.0 Hz, 2H).

【0316】

(5.71.2 4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-フェニルアミン)

【化148】



10

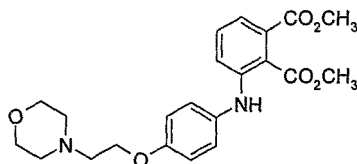
酢酸エチル(70mL)中の4-[2-(4-ニトロ-フェノキシ)-エチル]-モルホリン(3.2g, 13mmol)及び5%Pd-C(0.3g)の混合物を、50psiの水素下で20時間水素化した。混合物をセライトを通して濾過し、濾液を真空中で蒸発させ、2.0gを収率72%で得た：¹H NMR (CDCl₃) 2.57 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.77 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 4.6Hz, 4H), 4.04 (t, J = 5.8Hz, 2H), 6.63 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 8.8 Hz, 2H).

【0317】

(5.71.3 3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-フェニルアミノ]-フタル酸ジメチルエステル)

20

【化149】



トルエン12mL中の4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-フェニルアミン(1.4g, 6.2mmol)、3-ヨードフタル酸ジメチルエステル(2.0g, 6.2mmol)、Pd₂(dba)₃ (0.26g, 0.28mmol)、rac-BINAP (0.12g, 0.19mmol)、及び炭酸セシウム(2.8g, 8.6mmol)の混合物を、窒素下で16時間還流加熱した。反応混合物を冷却し、CH₂Cl₂ (20mL)で希釈し、セライトを通して濾過し、フィルターを追加のCH₂Cl₂ (60mL)で洗浄した。濾液を真空中で蒸発させ、残渣を塩化メチレン-メタノール勾配を用いるISCOシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、95:5塩化メチレン-メタノールで溶離し、生成物1.8gを収率70%で、淡黄色固体として得た：¹H NMR (CDCl₃) 3.00-3.51 (m, 6H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.08-4.34 (m, 4H), 4.52-4.62 (m, 2H), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 7.1, 1H), 7.09-7.12 (m, 3H), 7.23-7.28 (m, 1H), 8.08 (s, 1H).

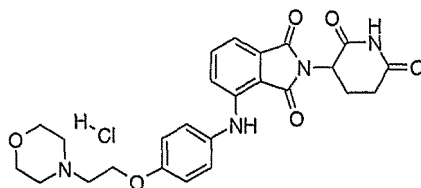
30

【0318】

(5.71.4 2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-4-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-フェニルアミノ]-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩)

【化150】

40



工程1：エタノール(100mL)中の3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-フェニルアミノ]-フタル酸ジメチルエステル(1.5g, 3.6mmol)及び3N NaOH (50mL)の混合物を、90分間還流加熱した。混合物を冷却し、溶媒を真空下で除去した。残渣を水(100mL)に溶解し、酢酸エチル(3x75mL)で洗浄し、pH2~3へ酸性とし(HCl)、蒸発させ、粗生成物を提供し、これを直接次工程で使用した。

50

【 0 3 1 9 】

工程2：ピリジン(20mL)中の工程1の生成物及びrac- -アミノグルタリミド塩酸塩(0.59g, 3.6mmol)を、16時間還流加熱した。混合物を冷却し、真空下で蒸発させた。残渣を、塩化メチレン-メタノール勾配中のISCOシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、93:7塩化メチレン-メタノールで溶離し、0.76gをオレンジ色固体として得た。

【 0 3 2 0 】

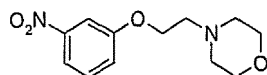
工程3：工程2の生成物を、9:1塩化メチレン-メタノール(20mL)中に溶解し、ジオキサン(1.5mL)中のHClの4N溶液を滴下した。混合物を室温で1時間攪拌し、その後蒸発させ、0.75gをオレンジ色固体として3工程にわたる収率38%で得た：mp 206-208 ; HPLC, Waters Xterra RP18, 3.9 X 150 mm, 5 m, 1 mL/分, 240 nm, 40/60 (CH₃CN/0.1% HCO₂NH₄): t_R = 4.09 (97.99%); ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.05-2.08 (m, 1H), 2.49-2.64 (m, 2H), 2.85-2.97 (m, 1H), 3.07-3.27 (m, 2H), 3.39-3.54 (m, 4H), 3.85-3.94 (m, 4H), 4.36-4.45 (m, 2H), 5.11 (dd, J = 12.5 Hz, J = 5.3 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.16-7.20 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.56 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 11.45 (br, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 22.1, 31.0, 48.6, 51.7, 54.9, 62.5, 63.1, 110.9, 112.1, 115.6, 118.6, 125.0, 132.4, 132.6, 136.1, 144.0, 154.7, 167.1, 168.4, 170.0, 172.8; Anal. C₂₅H₂₇ClN₄O₆ 0.65 H₂O 計算値：C, 57.01; H, 5.42; N, 10.64; 実測値：C, 57.32; H, 5.30; N, 10.26.

【 0 3 2 1 】

(5.72 2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-4-[3-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-フェニルアミノ]-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩)

(5.72.1 4-[2-(3-ニトロ-フェノキシ)-エチル]-モルホリン)

【 化 1 5 1 】

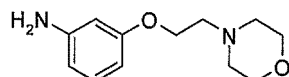


アセトン(100mL)中の3-ニトロフェノール(3.5g, 25mmol)、N-(2-クロロエチル)モルホリン塩酸塩(4.7g, 25mmol)、及び炭酸カリウム(13.2g, 125mmol)の混合物を、20時間還流加熱した。溶媒を真空下で除去した。残渣を、水(150mL)と酢酸エチル(150mL)の間で分配し、水相を酢酸エチル(100mL)で抽出した。一緒にした有機層を、水(3x100mL)で洗浄し、希HCl水溶液(2x125mL)で抽出した。これらの抽出物をCH₂Cl₂ (2x125mL)で洗浄し、塩基性とし(NaOH)、酢酸エチル(3x75mL)へ抽出した。これらの有機抽出液を水(3x75mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、蒸発させ、4.4gを収率70%で得た：¹H NMR (CDCl₃) 2.59 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.75 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 4.19 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.43 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 7.82-7.85 (m, 1H).

【 0 3 2 2 】

(5.72.2 3-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-フェニルアミン)

【 化 1 5 2 】



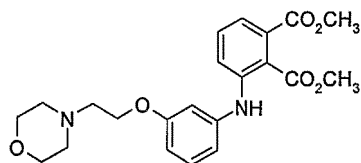
酢酸エチル(100mL)中の4-[2-(3-ニトロ-フェノキシ)-エチル]-モルホリン(4.0g, 13mmol)及び5%Pd-C(0.3g)の混合物を、50psiの水素下で23時間水素化した。混合物をセライトを通して濾過し、濾液を真空中で蒸発させ、3.0gを収率86%で得た：¹H NMR (CDCl₃) 2.58 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.78 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.65 (br, 2H), 3.73 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 4.07 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 6.24-6.34 (m, 3H), 7.05 (t, J = 8.1 Hz, 1H).

【 0 3 2 3 】

(5.72.3 3-[3-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-フェニルアミノ]-フタル酸ジメチルエ

ステル)

【化 1 5 3】

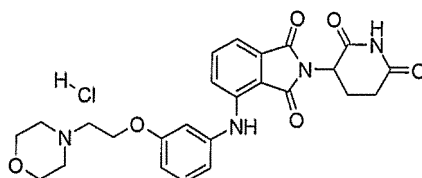


トルエン12mL中の3-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-フェニルアミン(1.4g, 6.1mmol)、3-ヨードフタル酸ジメチルエステル(2.0g, 6.2mmol)、Pd₂(dba)₃ (0.26g, 0.28mmol)、rac-BINAP (0.12g, 0.19mmol)、及び炭酸セシウム(2.8g, 8.6mmol)の混合物を、窒素下で16時間還流加熱した。反応混合物を冷却し、CH₂Cl₂ (20mL)で希釈し、セライトを通して濾過し、フィルターを追加のCH₂Cl₂ (60mL)で洗浄した。濾液を真空中で蒸発させ、残渣を塩化メチレン-メタノール勾配を使用するISCOシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、95:5塩化メチレン-メタノールで溶離し、1.9gの生成物を収率73%で得た：¹H NMR (CDCl₃) 2.57 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.79 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.09 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 6.60 (dd, J = 8.0 Hz, J = 2.0 Hz, 1H), 6.70 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 7.8 Hz, J = 1.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 7.4 Hz, J = 1.0 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.4 Hz, J = 0.9 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H)

【 0 3 2 4】

(5.72.4 2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-4-[3-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-フェニルアミノ]-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩)

【化 1 5 4】



工程1：エタノール(100mL)中の3-[3-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-フェニルアミノ]-フタル酸ジメチルエステル(1.6g, 3.9mmol)及び3N NaOH (50mL)の混合物を、2時間還流加熱した。混合物を冷却し、溶媒を真空下で除去した。残渣を水(100mL)に溶解し、酢酸エチル(3x75mL)で洗浄し、pH2~3へ酸性とし(HCl)、蒸発させ、粗生成物を得、これを直接次工程で使用した。

【 0 3 2 5】

工程2：ピリジン(20mL)中の工程1の生成物及びrac- -アミノグルタルイミド塩酸塩(0.64g, 3.9mmol)を、16時間還流加熱した。混合物を冷却し、真空下で蒸発させた。残渣を、塩化メチレン-メタノール勾配中でクロマトグラフィーにかけ、93:7塩化メチレン-メタノールで溶離し、1.0gをオレンジ色固体として得た。

【 0 3 2 6】

工程3：工程2の生成物を、9:1塩化メチレン-メタノール(20mL)に溶解し、ジオキサン(2.0mL)中のHClの4N溶液を滴下した。混合物を室温で1時間攪拌し、その後蒸発させ、0.96gをオレンジ色固体として3工程にわたる収率48%で得た：mp 249-251 °C; HPLC, Waters Xterra RP 18, 3.9x150mm, 5 µm, 1mL/分, 240nm, 40/60 (CH₃CN/0.1% HCO₂NH₄) : t_R=4.45 (99.53%) ; ¹H NMR (DMSO-d₆) 1.97-2.04 (m, 1H), 2.42-2.27 (m, 2H), 2.79-2.91 (m, 1H), 3.07-3.18 (m, 2H), 3.40-3.57 (m, 4H), 3.77-3.86 (m, 4H), 4.33-4.42 (m, 2H), 5.06 (dd, J = 12.8 Hz, J = 5.3 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.89-6.92 (m, 2H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.6 Hz, J = 7.1 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 11.36 (br, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 22.1, 30.9, 48.7, 51.6, 54.8, 63.1, 66.3, 107.8, 110.1, 112.4, 113.7, 114.2, 119.

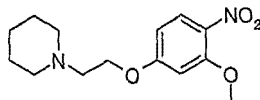
9, 130.3, 132.4, 136.2, 140.9, 142.4, 158.4, 167.0, 168.2, 170.0, 172.8; Anal. $C_{25}H_{27}ClN_4O_6 \cdot 0.65 H_2O$ 計算値: C, 57.01; H, 5.42; N, 10.64; 実測値: C, 57.33; H, 5.42; N, 10.26.

【0327】

(5.73 2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-4-[2-メトキシ-4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルアミノ]-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩)

(5.73.1 1-[3-メトキシ-4-ニトロ-フェノキシ]-エチル]-ピペリジン)

【化155】



10

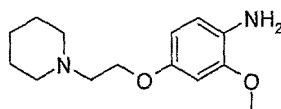
1-ピペリジンエタノール(1.8g, 14mmol)を、粉末としたKOH(0.78g, 14mmol)及びアリクワット336(0.56g, 1.4mmol)の混合物へ添加し、得られた混合物を80℃で5分間攪拌した。その後4-フルオロ-2-メトキシ-1-ニトロベンゼン(2.0g, 12mmol)を添加し、その温度で30分間攪拌を続行した。混合物を冷却し、塩化メチレン(75mL)と水(75mL)の間で分配し、有機層を水(75mL)で洗浄し、希HCl水溶液(3x60mL)で抽出した。一緒にした水相を塩化メチレン(3x75mL)で洗浄し、塩基性とし(3N NaOH)、塩化メチレン(3x75mL)で抽出した。一緒にした有機抽出液を水(3x100mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、蒸発させ、1.6gを収率49%で得た: ¹H NMR (DMSO-d₆) 1.48-1.53 (m, 6H), 2.40-2.44 (m, 4H), 2.67 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.21 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 6.67 (dd, J = 9.3 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.3 Hz, 1H).

20

【0328】

(5.73.2 2-メトキシ-4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルアミン)

【化156】



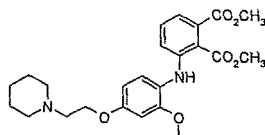
酢酸エチル(70mL)中の1-[2-(3-メトキシ-4-ニトロ-フェノキシ)-エチル]-ピペリジン(1.5g, 5.4mmol)及び5%Pd-C(0.5g)の混合物を、50psiの水素下で18時間振盪した。混合物をセライトを通して濾過し、蒸発させ、生成物1.1gを収率81%で得た: ¹H NMR (DMSO-d₆) 1.45-1.53 (m, 6H), 2.35-2.41 (m, 4H), 2.59 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.93 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 6.28 (dd, J = 8.3 Hz, J = 2.6 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.3 Hz, 1H).

30

【0329】

(5.73.3 3-[2-メトキシ-4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルアミノ]-フタル酸ジメチルエステル)

【化157】



40

トルエン6mL中の3-ヨードフタル酸ジメチルエステル(1.0g, 3.1mmol)、2-メトキシ-4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルアミン(0.78g, 3.1mmol)、Pd₂(dba)₃ (0.13g, 0.14mmol)、rac-BINAP (0.058g, 0.093mmol)、及び炭酸セシウム(1.4g, 4.3mmol)の混合物を、窒素下で20時間還流加熱した。反応混合物を冷却し、CH₂Cl₂ (15mL)で希釈し、セライトを通して濾過し、フィルターを追加のCH₂Cl₂ (25mL)で洗浄した。濾液を真空中で蒸発させ、残渣を塩化メチレン-メタノール勾配を用いるISCOシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、95:5塩化メチレン-メタノールで溶離し、生成物1.1gを収率78%で得た: ¹H NMR (DMSO-d₆) 1.47-1.49 (m, 2H), 1.57-1.64 (m, 4H), 2.50-2.53 (m, 4H), 2.78 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4

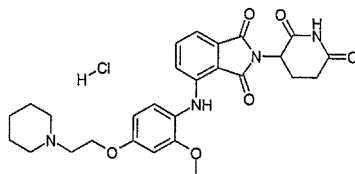
50

.10 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 6.46 (dd, J = 8.7 Hz, J = 2.7 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 7.2 Hz, J = 1.2 Hz, 1H), 7.09-7.16 (m, 2H), 7.21-7.23 (m, 1H), 7.92 (br, 1H).

【0330】

(5.73.4 2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-4-[2-メトキシ-4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルアミノ]-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩)

【化158】



10

工程1: エタノール(100mL)中の3-[2-メトキシ-4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルアミノ]-フタル酸ジメチルエステル(1.0g, 2.2mmol)及び3N NaOH (50mL)の混合物を、90分間還流加熱した。混合物を冷却し、溶媒を真空下で除去した。残渣を水(100mL)に溶解し、酢酸エチル(3x75mL)で洗浄し、pH2~3へ酸性とし(HCl)、蒸発させ、粗生成物を得、これを次工程で直接使用した。

【0331】

工程2: ピリジン(20mL)中の工程1の生成物及びrac- -アミノグルタルイミド塩酸塩(0.36g, 2.2mmol)を、16時間還流加熱した。混合物を冷却し、真空下で蒸発させた。残渣を、塩化メチレン-メタノール勾配中のクロマトグラフィーにかけ、93:7塩化メチレン-メタノールで生成物を溶離した。

20

【0332】

工程3: 工程2の生成物を、9:1塩化メチレン-メタノール(20mL)中に溶解し、ジオキサン(1.0mL)中の塩化水素の4N溶液を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、真空中で蒸発させた。残渣をエーテルで摩砕し、濾過し、0.63gをオレンジ色固体として3工程にわたる収率53%で得た: mp 210-212 ; HPLC, Waters Xterra RP18, 3.9 X 150 mm, 5 m, 1 mL/分, 240 nm, 40/60 (CH₃CN/0.1% HCO₂NH₄): t_R = 4.22 (96.21%); ¹H NMR (DMSO-d₆) 1.37-1.91 (m, 6H), 2.05-2.09 (m, 1H), 2.53-2.64 (m, 2H), 2.85-3.02 (m, 3H), 3.46-3.53 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 4.48 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 5.12 (dd, J = 12.5 Hz, J = 5.3 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 8.6 Hz, J = 2.3 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 10.85 (br, 1H), 11.14 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 21.1, 22.0, 22.2, 30.9, 48.6, 52.5, 54.5, 55.8, 62.6, 100.2, 105.6, 110.5, 112.3, 118.2, 120.9, 124.8, 132.0, 136.1, 143.9, 153.4, 155.9, 167.0, 168.8, 170.0, 172.7; Anal. C₂₇H₃₁ClN₄O₆ 0.5 H₂O 計算値: C, 58.75; H, 5.84; N, 10.15.

30

実測値: C, 58.72; H, 5.90; N, 9.78.

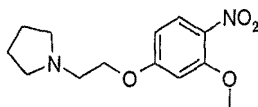
【0333】

(5.74 2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-4-[2-メトキシ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルアミノ]-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩)

40

(5.74.1 1-[2-(3-メトキシ-4-ニトロ-フェノキシ)-エチル]-ピロリジン)

【化159】



1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン(1.6g, 14mmol)を、粉末としたKOH(0.78g, 14mmol)及びアリクワット336(0.56g, 1.4mmol)の混合物へ添加し、得られた混合物を80 で5分間攪拌した。その後4-フルオロ-2-メトキシ-1-ニトロベンゼン(2.0g, 12mmol)を添加し、その温度で30分間攪拌を続行した。混合物を冷却し、塩化メチレン(75mL)及び水(75mL)の間で分配し、有機層を水(75mL)で洗浄し、希HCl水溶液(3x60mL)で抽出した。一緒にした水

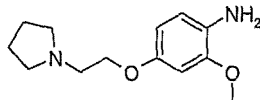
50

相を塩化メチレン(3x75mL)で洗浄し、塩基性とし(3N NaOH)、塩化メチレン(3x75mL)で抽出した。一緒にした有機抽出液を水(3x100mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、蒸発させ、2.4gを、収率76%で得た：HCl塩の¹H NMR(DMSO-d₆) 1.83-2.01 (m, 4H), 3.04-3.19 (m, 4H), 3.58 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.51 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 6.74 (dd, J = 9.0 Hz, J = 2.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 10.97 (br, 1H).

【0334】

(5.74.2 2-メトキシ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルアミン)

【化160】



10

酢酸エチル(70mL)中の1-[2-(3-メトキシ-4-ニトロ-フェノキシ)-エチル]-ピロリジン(2.2g, 8.3mmol)及び5%Pd-C(0.4g)の混合物を、50psiの水素下で22時間振盪した。混合物をセライトを通して濾過し、蒸発させ、生成物1.8gを収率89%で得た：¹H NMR (DMSO-d₆)

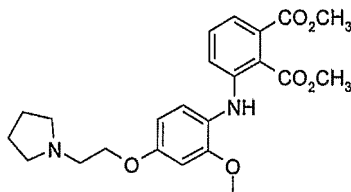
1.78-1.83 (m, 4H), 2.58-2.63 (m, 4H), 2.86 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.53 (by, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.04 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 6.35 (dd, J = 8.4 Hz, J = 2.7 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H).

【0335】

(5.74.3 3-[2-メトキシ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルアミノ]-フタル酸ジメチルエステル]

20

【化161】

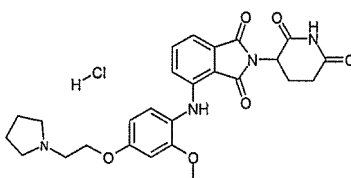


トルエン6mL中の3-ヨードフタル酸ジメチルエステル(1.0g, 3.1mmol)、2-メトキシ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルアミン(0.73g, 3.1mmol)、Pd₂(dba)₃ (0.13g, 0.14mmol)、rac-BINAP (0.058g, 0.093mmol)、及び炭酸セシウム(1.4g, 4.3mmol)の混合物を、窒素下で20時間還流加熱した。反応混合物を冷却し、CH₂Cl₂ (15mL)で希釈し、セライトを通して濾過し、フィルターを追加のCH₂Cl₂ (25mL)で洗浄した。濾液を真空中で蒸発させ、残渣を塩化メチレン-メタノール勾配を用いるISCOシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、95:5塩化メチレン-メタノールで溶離し、生成物0.9gを収率69%で得た：¹H NMR (DMSO-d₆) 1.68-1.71 (m, 4H), 2.49-2.53 (m, 4H), 2.79 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.07 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 6.53 (dd, J = 8.7 Hz, J = 2.6 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.92-6.98 (m, 2H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H).

【0336】

(5.74.4 2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-4-[2-メトキシ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルアミノ]-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩)

【化162】



工程1：エタノール(100mL)中の3-[2-メトキシ-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルアミノ]-フタル酸ジメチルエステル(0.6g, 1.4mmol)及び3N NaOH (50mL)の混合物

50

を、3時間還流加熱した。混合物を冷却し、溶媒を真空下で除去した。残渣を水(100mL)に溶解し、酢酸エチル(3x75mL)で洗浄し、pH2~3へ酸性とし(HCl)、蒸発させ、粗生成物を得、これを次工程で直接使用した。

【0337】

工程2: ピリジン(20mL)中の工程1の生成物及びrac- -アミノグルタルイミド塩酸塩(0.23g, 1.4mmol)を、16時間還流加熱した。混合物を冷却し、真空下で蒸発させた。残渣を、塩化メチレン-メタノール勾配中でクロマトグラフィーにかけ、93:7塩化メチレン-メタノールで溶離し、生成物を得た。

【0338】

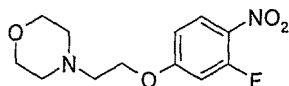
工程3: 工程2の生成物を、9:1塩化メチレン-メタノール(20mL)中に溶解し、ジオキサン(1.0mL)中の塩化水素の4N溶液を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、真空中で蒸発させた。残渣をエーテルで摩砕し、濾過し、0.23gのオレンジ色固体を3工程にわたる収率31%で得た: mp 185-187 ; HPLC, Waters Xterra RP18, 3.9 X 150 mm, 5 m, 1 mL/分, 240 nm, 40/60 (CH₃CN/0.1% HCO₂NH₄): t_R = 2.52 (95.82%); ¹H NMR (DMSO-d₆) 1.91-2.09 (m, 5H), 2.53-2.64 (m, 2H), 2.85-2.97 (m, 1H), 3.12 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.57-3.59 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 4.40 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 5.12 (dd, J = 12.6 Hz, J = 5.4 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.7 Hz, J = 2.7 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.4 Hz, J = 7.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 10.91 (br, 1H), 11.14 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 22.0, 22.5, 30.9, 48.6, 52.5, 53.6, 55.8, 63.6, 100.3, 105.6, 110.5, 112.3, 118.2, 120.9, 124.7, 132.0, 136.1, 143.9, 153.4, 155.9, 167.0, 168.8, 170.0, 172.7; Anal. C₂₆H₂₉ClN₄O₆ · 0.75 H₂O 計算値: C, 57.56; H, 5.67; N, 10.33. 実測値: C, 57.33; H, 5.67; N, 10.04.

【0339】

(5.75 2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-4-[2-フルオロ-4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-フェニルアミノ]-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩)

(5.75.1 4-[2-(3-フルオロ-4-ニトロ-フェノキシ)-エチル]-モルホリン)

【化163】

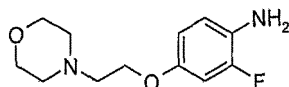


アセトン(50mL)中の3-フルオロ-4-ニトロフェノール(1.6g, 10mmol)、4-(2-クロロエチル)モルホリン塩酸塩(1.9g, 10mmol)、及び炭酸カリウム(5.5g, 52mmol)の混合物を、16時間攪拌しながら還流加熱した。混合物を冷却し、真空下で蒸発させた。残渣を、水(100mL)と酢酸エチル(100mL)の間で分配し、有機相を水(100mL)及びブライン(100mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、蒸発させ、2.6gを収率93%で得た: ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.47 (t, 4H, J = 4.6), 2.71 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 4.6, 4H), 4.25 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 6.99 (dd, J = 9.3 Hz, J = 2.7 Hz, 1H), 7.19-7.24 (m, 1H), 8.14 (t, J = 9.3 Hz, 1H).

【0340】

(5.75.2 2-フルオロ-4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-フェニルアミン)

【化164】

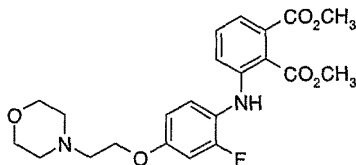


酢酸エチル(70mL)中の4-[2-(3-フルオロ-4-ニトロ-フェノキシ)-エチル]-モルホリン(2.4g, 8.9mmol)及び5%Pd-C(0.3g)の混合物を、50psiの水素下で20時間振盪した。混合物をセライトを通して濾過し、蒸発させ、生成物2.0gを収率94%で得た: ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.44 (t, J = 4.5, 4H), 2.62 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 4.5, 4H), 3.95 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 6.50-6.55 (m, 1H), 6.52-6.72 (m, 2H).

【 0 3 4 1 】

(5.75.3 3-[2-フルオロ-4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-フェニルアミノ]-フタル酸ジメチルエステル)

【 化 1 6 5 】

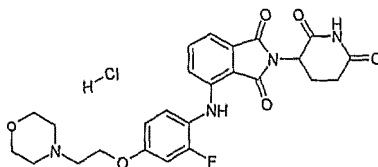


トルエン12mL中の3-ヨードフタル酸ジメチルエステル(2.0g, 6.2mmol)、2-フルオロ-4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-フェニルアミン(1.5g, 6.2mmol)、Pd₂(dba)₃ (0.26g, 0.28mmol)、rac-BINAP (0.12g, 0.19mmol)、及び炭酸セシウム(2.8g, 8.6mmol)の混合物を、窒素下で18時間還流加熱した。反応混合物を冷却し、CH₂Cl₂ (15mL)で希釈し、セライトを通して濾過し、フィルターを追加のCH₂Cl₂(25mL)で洗浄した。濾液を真空中で蒸発させ、残渣を、塩化メチレン-メタノール勾配を用いるISCOシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、95:5塩化メチレン-メタノールで溶離し、生成物2.5gを収率93%で得た：¹H NMR (DMSO-d₆) 2.47 (t, J = 4.7, 4H), 2.69 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 4.7, 4H), 3.80 (s, 6H), 4.10 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 6.76-6.83 (m, 2H), 6.97 (dd, J = 12.6 Hz, J = 2.7 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 7.5 Hz, J = 0.9 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H).

【 0 3 4 2 】

(5.75.4 2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-4-[2-フルオロ-4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-フェニルアミノ]-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩)

【 化 1 6 6 】



工程1：エタノール(100mL)中の3-[2-フルオロ-4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-フェニルアミノ]-フタル酸ジメチルエステル(2.3g, 5.3mmol)及び3N NaOH (50mL)の混合物を、90分間還流加熱した。混合物を冷却し、溶媒を真空下で除去した。残渣を水(100mL)中に溶解し、酢酸エチル(3x75mL)で洗浄し、pH2~3へ酸性とし(HCl)、蒸発させ、粗生成物を得、これを次工程で直接使用した。

【 0 3 4 3 】

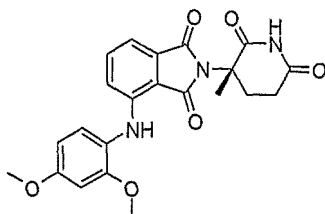
工程2：ピリジン(20mL)中の工程1の生成物及びrac- -アミノグルタルイミド塩酸塩(0.87g, 5.3mmol)を、16時間還流加熱した。混合物を冷却し、真空下で蒸発させた。残渣を、塩化メチレン-メタノール勾配中のISCOシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、92:8塩化メチレン-メタノールで生成物を溶離した。適当な画分をプールし、エチルエーテル(10mL)中の塩化水素の2N溶液で処理した。混合物を室温で1時間攪拌し、真空中で蒸発させた。残渣をエーテルで摩砕し、濾過し、1.8gをオレンジ色固体として2工程にわたる収率65%で得た：mp 219-221 ; HPLC, Waters Xterra RP18, 3.9 X 150 mm, 5 m, 1 mL/分, 240 nm, 40/60 (CH₃CN/0.1% HCO₂NH₄): t_R = 4.56 (98.82%); ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.06-2.09 (m, 1H), 2.54-2.64 (m, 2H), 2.86-2.97 (m, 1H), 3.18-3.24 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 4H), 3.84-3.95 (m, 4H), 4.44-4.52 (m, 2H), 5.12 (dd, J = 12.5 Hz, J = 5.3 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.4 Hz, J = 1.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 12.3 Hz, J = 1.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 11.14 (s, 1H), 11.39 (br, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 22.1, 31.0, 48.7, 51.6, 54.7, 62.9, 63.1, 103.5 (d, J = 23.4 Hz), 110.9, 111.5, 112.8, 118.6, 119.7, 130.3 (d, J = 278 Hz), 13

6.2, 144.0, 155.5, 156.3, 158.8, 167.0, 168.4, 170.0, 172.8; Anal. $C_{25}H_{26}ClFN_4O_6$
1.6 H_2O 計算値: C, 59.25; H, 4.50; N, 10.91. 実測値: C, 59.06; H, 4.20; N,
10.80.

【0344】

(5.76 4-(2,4-ジメトキシ-フェニルアミノ)-2-[(3S)-3-メチル-2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル]-イソインドール-1,3-ジオン)

【化167】



10

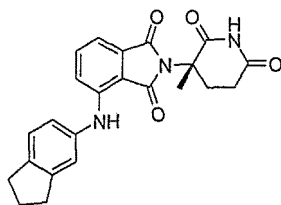
ピリジン(10mL)中の3-(2,4-ジメトキシ-フェニルアミノ)フタル酸(0.37g, 1.2mmol)及び(3S)-3-アミノ-3-メチル-ピペリジン-2,6-ジオン臭化水素酸塩(0.28g, 1.2mmol)の混合物を、24時間還流加熱した。混合物を冷却し、真空下で蒸発させた。残渣を、酢酸エチル(100mL)に溶解し、希HCl水溶液(2x100mL)及び水(2x100mL)で洗浄し、蒸発させた。残渣を、ヘキサン-酢酸エチル勾配を用いるISCOシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、50:50ヘキサン-酢酸エチルで溶離し、生成物0.20gをオレンジ色固体として収率41%で得た: mp 255-257 ; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 m, 1 mL/分, 240 nm, 65/35 ($CH_3CN/0.1\% H_3PO_4$): $t_R = 2.72$ (97.30%); 1H NMR ($DMSO-d_6$) 1.91 (s, 3H), 2.05-2.08 (m, 1H), 2.59-2.73 (m, 3H), 3.79 (s, 6H), 6.57 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.97-7.08 (m, 2H), 7.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 11.01 (s, 1H); ^{13}C NMR ($DMSO-d_6$) 21.0, 28.6, 29.2, 55.4, 55.7, 58.5, 99.5, 104.7, 110.2, 111.8, 118.1, 120.1, 125.0, 131.9, 136.0, 144.0, 153.6, 157.9, 167.8, 169.8, 172.1, 172.4; Anal. $C_{22}H_{21}N_3O_6$ 0.2 H_2O 計算値: C, 61.88; H, 5.05; N, 9.84. 実測値: C, 61.91; H, 5.01; N, 8.52.

20

【0345】

(5.77 4-(インダン-5-イルアミノ)-2-[(3S)-3-メチル-2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル]-イソインドール-1,3-ジオン)

【化168】



30

ピリジン(10mL)中の3-(インダン-5-イルアミノ)-フタル酸(0.62g, 3.1mmol)及び(3S)-3-アミノ-3-メチル-ピペリジン-2,6-ジオン臭化水素酸塩(0.50g, 2.1mmol)の混合物を、17時間還流加熱した。混合物を冷却し、真空下で蒸発させた。残渣を酢酸エチル(100mL)に溶解し、希HCl水溶液(2x100mL)及び水(2x100mL)で洗浄し、蒸発させた。残渣を、ヘキサン-酢酸エチル勾配を用いるISCOシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、70:30ヘキサン-酢酸エチルで溶離し、生成物0.37gをオレンジ色固体として収率45%で得た: mp 200-202 ; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 m, 1 mL/分, 240 nm, 65/35 ($CH_3CN/0.1\% H_3PO_4$): $t_R = 5.40$ (99.54%); 1H NMR ($DMSO-d_6$) 1.91 (s, 3H), 2.00-2.08 (m, 3H), 2.54-2.75 (m, 3H), 2.82-2.88 (m, 4H), 7.04-7.31 (m, 5H), 7.55 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 11.00 (s, 1H); ^{13}C NMR ($DMSO-d_6$) 21.0, 25.2, 28.6, 29.2, 31.8, 32.4, 58.5, 110.9, 112.4, 118.7, 120.7, 124.9, 132.2, 136.0, 137.2, 139.9, 143.4, 145.1, 167.8, 169.4, 172.2, 172.3; Anal. $C_{23}H_{21}N_3O_4$ 計算値: C, 68.47; H, 5.25; N, 10.42. 実測値: C, 68.25; H, 5.12; N, 10.30.

40

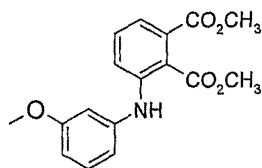
50

【 0 3 4 6 】

(5.78 2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-4-(3-メトキシ-フェニルアミノ)-イソインドル-1,3-ジオン)

(5.78.1 3-(3-メトキシ-フェニルアミノ)-フタル酸ジメチルエステル)

【 化 1 6 9 】



10

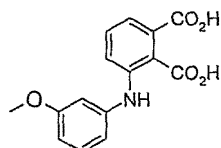
トルエン(6mL)中の3-ヨード-フタル酸ジメチルエステル(1.0g, 3.1mmol)、炭酸セシウム(1.4g, 4.3mmol)、Pd₂(dba)₃(0.13g, 0.14mmol)及びrac-BINAP(0.058g, 0.093mmol)の混合物を、室温で5分間攪拌した。その後m-アニシジン(0.38g, 3.1mmol)を添加し、反応混合物を48時間還流した。反応混合物を、塩化メチレン(20mL)で希釈し、セライトを通して濾過した。フィルターを、追加の塩化メチレン(25mL)で洗浄した。一緒にした濾液を蒸発させ、残渣を、ヘキサン-酢酸エチル勾配を用いるISCOシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、7:3ヘキサン-酢酸エチルで生成物を溶離した。その後アセトニトリル-水勾配を用いる分取HPLCにより精製し、6:4アセトニトリル:水で生成物を溶離し、標題生成物0.46gを収率47%で得た：¹H NMR (CDCl₃) 3.79 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.59-6.75 (m, 3H), 7.09-7.46 (m, 4H), 8.00 (s, 1H).

20

【 0 3 4 7 】

(5.78.2 3-(3-メトキシ-フェニルアミノ)-フタル酸)

【 化 1 7 0 】



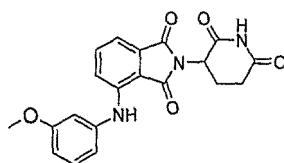
エタノール(50mL)中の3-(3-メトキシ-フェニルアミノ)-フタル酸ジメチルエステル(0.43g, 1.4mmol)及び3N NaOH(25mL)の混合物を、2時間還流加熱し、室温に冷却した。溶媒を真空下で除去し、残渣を水(50mL)に溶解し、CH₂Cl₂(2x50mL)で洗浄し、6N HClでpH 1~2へ酸性とした。得られた混合物を、酢酸エチル(2x50mL)で抽出した。有機抽出液を、水(2x50mL)で洗浄し、乾燥した(MgSO₄)。MgSO₄の濾過後、溶媒を真空中で蒸発させ、生成物0.32gを収率82%で得た：¹H NMR (DMSO-d₆) 3.70 (s, 3H), 6.48 (dd, J = 7.9 Hz, J = 1.7 Hz, 1H), 6.62-6.64 (m, 2H), 7.11-7.44 (m, 4H), 7.92 (s, 1H), 13.12 (br, 2H).

30

【 0 3 4 8 】

(5.78.3 2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-4-(3-メトキシ-フェニルアミノ)-イソインドル-1,3-ジオン)

【 化 1 7 1 】



40

ピリジン(10mL)中の3-(3-メトキシ-フェニルアミノ)-フタル酸(0.32g, 1.1mmol)及びrac-α-アミノグルタリミド塩酸塩(0.18g, 1.1mmol)の混合物を、15時間還流加熱した。反応混合物を冷却し、溶媒を真空中で蒸発させた。残渣を、酢酸エチル(100mL)中に懸濁し、希HCl水溶液(2x100mL)及び水(2x100mL)で洗浄した。溶媒を真空中で蒸発させた。残渣を、メタノール-塩化メチレン勾配を用いるISCOシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、5:95メタノール-塩化メチレンで生成物を溶離し、標題生成物(0.32g,

50

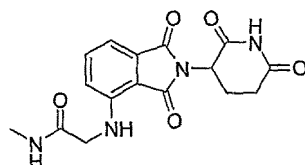
収率76%)を得た: mp 210-212 ; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3.9 x 150 mm, 5 μ m, 1 mL/分, 240 nm, 60/40 CH₃CN/0.1 % H₃PO₄, 2.70 (97.39%); ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.04-2.08 (m, 1H), 2.49-2.64 (m, 2H), 2.84-2.94 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 5.13 (dd, J = 12.6 Hz, J = 5.4 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 8.4 Hz, J = 2.2 Hz, 1H), 6.90-6.92 (m, 2H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60-7.66 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 11.14 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 22.1, 31.0, 48.7, 55.1, 107.3, 109.6, 112.2, 113.6, 119.9, 130.2, 132.5, 136.2, 140.7, 142.6, 160.2, 167.0, 168.2, 170.0, 172.8; Anal. C₂₀H₁₇N₃O₅ 計算値: C, 63.32; H, 4.52; N, 11.08. 実測値: C, 63.22; H, 4.51; N, 10.78.

【0349】

10

(5.79 2-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルアミノ]-N-メチルアセトアミド)

【化172】

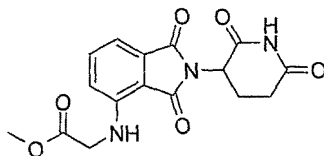


DMF(20mL)中の[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルアミノ]酢酸(0.73g, 2.2mmol)の攪拌溶液へ、HOBt (0.32g, 2.4mmol)、DBU (0.38g, 2.5mmol)、メチルアミン(0.062g, 2.0mmol)及びEDC-Cl (0.58g, 3.0mmol)を連続添加した。溶液は一晩室温で攪拌した。溶媒を真空中で蒸発させ、黄色油状物を得た。この油状物を、CH₂Cl₂ (100mL)に溶解し、水(3x50mL)及びブライン(100mL)で洗浄し、乾燥した(MgSO₄)。溶媒を真空中で蒸発させ、黄色固形物を得た。この物質を、ジエチルエーテルで1時間摩砕し、その後濾過し、得られた固形物をエタノールから再結晶し、この再結晶した固形物を、ジエチルエーテルですすぎ、生成物0.45g(65%)を黄色固体として得た: mp 239-241 ; ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.01-2.05 (m, 1H), 2.47-2.56 (m, 2H), 2.62 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.97-2.82 (m, 1H), 3.91 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 5.07 (dd, J = 12.5 Hz, J = 5.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 11.10 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 22.14, 25.53, 30.95, 45.16, 48.53, 109.87, 110.92, 117.38, 132.02, 136.19, 145.80, 167.28, 168.65, 168.87, 169.99, 172.76; Anal. C₁₆H₁₆N₄O₅ 0.15 H₂O 0.03 Et₂O 計算値: C, 55.44; H, 4.79; N, 16.04. 実測値: C, 55.31; H, 4.56; N, 15.65.

【0350】

(5.80 [2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルアミノ]酢酸メチルエステル)

【化173】



DMF(20mL)中の[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルアミノ]酢酸(0.66g, 2.0mmol)の攪拌溶液へ、ヨウ化メチル(0.34g, 2.4mmol)及び炭酸カリウム(0.33g, 2.4mmol)を添加した。混合物を一晩室温で攪拌した。溶媒を真空中で蒸発させ、黄色油状物を得た。この油状物を、CH₂Cl₂ (100mL)に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100mL)、水(100mL)及びブライン(100mL)で洗浄し、乾燥した(MgSO₄)。溶媒を真空中で蒸発させ、黄色固形物を得た。この物質を、ジエチルエーテルで摩砕し、その後濾過し、得られた固形物をクロマトグラフィーにかけ、9:1塩化

40

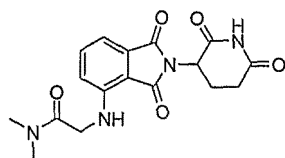
50

メチレン-酢酸エチルで溶離した。得られた固形物を、1:1エチルエーテル-水中で摩砕し、濾過し、高真空下で乾燥し、生成物0.42g(61%)を黄色固体として得た：mp 210-212；¹H NMR (DMSO-d₆) 2.03-2.07 (m, 1H), 2.47-2.63 (m, 2H), 2.96-2.83 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.23 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 5.08 (dd, J = 12.4 Hz, J = 5.2 Hz, 1H), 6.91-7.11 (m, 3H), 7.61 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 11.12 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 22.10, 30.96, 43.62, 48.51, 51.90, 109.76, 111.22, 117.65, 132.01, 136.09, 145.76, 167.21, 168.70, 170.12, 170.65, 172.77; Anal. C₁₆H₁₅N₃O₆ 計算値：C, 55.65; H, 4.38; N, 12.17. 実測値：C, 55.64; H, 4.28; N, 11.98.

【0351】

(5.81 2-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルアミノ]-N-メチルアセトアミド)

【化174】

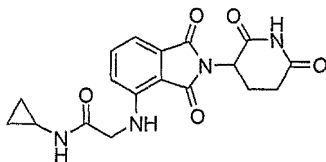


DMF(20mL)中の[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルアミノ]酢酸(0.73g, 2.2mmol)の攪拌溶液へ、HOBt (0.32g, 2.4mmol)、DBU (0.38g, 2.5mmol)、ジメチルアミン(90mg, 2mmol)及びEDC-Cl (0.58g, 3.0mmol)を連続添加した。溶液を一晚室温で攪拌した。溶媒を真空中で蒸発させ、黄色油状物を得た。この油状物を、CH₂Cl₂ (200mL)に溶解し、水(3x100mL)及びブライン(100mL)で洗浄し、乾燥した(MgSO₄)。溶媒を真空中で蒸発させ、黄色固形物を得た。エタノールで摩砕した後、得られた固形物を、分取HPLCにより精製し、生成物0.52gを収率73%で得た：mp 239-241；¹H NMR (DMSO-d₆) 2.02-2.06 (m, 1H), 2.47-2.63 (m, 2H), 2.83-3.01 (m, 7H), 4.15 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 5.08 (dd, J = 12.6 Hz, J = 5.3 Hz, 1H), 7.05-7.10 (m, 3H), 7.60 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 11.12 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 22.12, 30.96, 35.04, 35.34, 45.53, 48.55, 109.48, 110.72, 118.13, 131.98, 136.12, 145.36, 167.31, 167.59, 168.75, 170.02, 172.76; Anal. C₁₇H₁₈N₄O₅ 0.3 H₂O 計算値：C, 56.13; H, 5.15; N, 15.40. 実測値：C, 56.17; H, 5.15; N, 15.26.

【0352】

(5.82 N-シクロプロピル-2-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルアミノ]アセトアミド)

【化175】



N-メチルモルホリン(0.15g, 1.5mmol)を、THF 50mL中の[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルアミノ]酢酸(0.50g, 1.5mmol)の攪拌懸濁液へ、窒素下、室温で添加した。その後クロロギ酸エチル(0.16g, 1.5mmol)を添加した。室温で30分間攪拌した後、シクロプロピルアミン(0.086g, 1.5mmol)を添加し、攪拌を21時間続行した。溶媒を真空中で蒸発させ、暗黄色残渣を酢酸エチル(200mL)に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム(2x100mL)、水(100mL)、1Nクエン酸(2x100mL)、水(100mL)及びブライン(100mL)で洗浄した。有機相を乾燥し(MgSO₄)、蒸発させ、生成物0.15g(27%)を黄色固体として得た：mp 240-242；¹H NMR (DMSO-d₆) 0.39-0.45 (m, 2H), 0.59-0.73 (m, 2H), 2.02-2.06 (m, 1H), 2.45-2.70 (m, 3H), 2.96-2.83 (m, 1H), 3.88 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 5.07 (dd, J = 12.5 Hz, J = 5.3 Hz, 1H), 6.83-6.92 (m, 2H), 7.07 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 11.11 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 5.57, 22.13, 22.26, 30.96, 44.92, 48.59, 109.77, 110.88, 117.42, 132.0

10

20

30

40

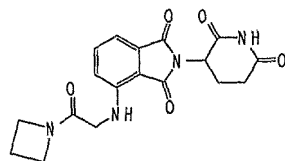
50

2, 136.17, 145.80, 167.28, 168.68, 169.46, 170.07, 172.77; Anal. $C_{18}H_{18}N_4O_5$ 計算値: C, 58.37; H, 4.90; N, 15.13. 実測値: C, 58.16; H, 4.64; N, 14.84.

【0353】

(5.83 4-(2-(アゼチジン-1-イル)-2-オキソエチルアミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン)

【化176】



10

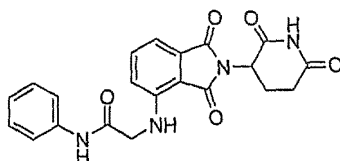
DMF(20mL)中の[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルアミノ]酢酸(0.50g, 1.5mmol)の攪拌溶液へ、HOBt (0.22g, 1.7mmol)、DBU (0.63g, 4.1mmol)、トリメチルアミン(0.15g, 1.7mmol)及びEDC-Cl (0.38g, 2.0mmol)を添加した。溶液を一晩室温で攪拌した。溶媒を真空中で蒸発させ、残渣を酢酸エチル(200mL)に溶解し、水(100mL)、0.1N HCl(100mL)、水(100mL)、及びブライン(100mL)で洗浄し、乾燥した($MgSO_4$)。溶媒を真空中で蒸発させ、残渣を、3:2酢酸エチル-塩化メチレンで溶離するクロマトグラフィーにかけ、生成物0.15gを収率27%で得た: mp 272-274; 1H NMR ($DMSO-d_6$) 1.09-1.99 (m, 1H), 2.20-2.32 (m, 2H), 2.47-2.63 (m, 2H), 2.97-2.82 (m, 1H), 4.04-3.90 (m, 4H), 4.19 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 5.07 (dd, $J = 12.5$ Hz, $J = 5.3$ Hz, 1H), 6.86 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 11.12 (s, 1H); ^{13}C NMR ($DMSO-d_6$) 15.45, 22.11, 30.96, 41.82, 47.99, 48.56, 49.28, 109.58, 110.88, 117.90, 131.99, 136.13, 145.57, 167.28, 167.66, 168.75, 170.02, 172.77; Anal. $C_{19}H_{20}N_4O_5$ 0.15 EtOAc 計算値: C, 58.24; H, 5.05; N, 14.61. 実測値: C, 57.88; H, 4.81; N, 14.72.

20

【0354】

(5.84 2-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルアミノ]-N-フェニル-アセトアミド)

【化177】



30

工程1: CH_2Cl_2 (100mL)中の3-アミノフタル酸ジメチル(4.2g, 20mmol)の攪拌溶液へ、グリオキシル酸(3.7g, 40mmol)及び酢酸(6.9mL)を添加した。混合物を5分間攪拌し、引き続きトリアセトキシホウ化水素ナトリウム(13g, 60mmol)を添加した。混合物を窒素大気下、周囲温度で一晩攪拌した。反応混合物を、0.1N HCl(3x100mL)及びブライン(100mL)で洗浄し、乾燥した($MgSO_4$)。溶媒を蒸発させ、油状の残渣を残し、これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50mL)に溶解した。この水溶液を、酢酸エチル(3x50mL)で洗浄し、その後pH2~3へ酸性とした(濃HCl)。この混合物を、酢酸エチル(3x100mL)で抽出した。一緒にした抽出物を、ブライン(100mL)で洗浄し、乾燥した($MgSO_4$)。蒸発は、帯黄白色固体3.4g(63%)を提供した。

40

【0355】

工程2: 工程1の生成物(0.53g, 2.0mmol)の試料を、THF中に懸濁し、窒素下で0℃に冷却した。N-メチルモルホリン(0.20g, 2.0mmol)を、引き続きクロロギ酸エチル(0.22g, 2.0mmol)を添加した。混合物を10分間攪拌し、その後アニリン(0.19g, 2.0mmol)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、その後1時間還流温度で攪拌した。溶媒を真空中で蒸発させ、残渣を酢酸エチル(100mL)と水(100mL)の間で分配した。有機層を、水(3x100mL)、0.1N

50

HCl (50mL)、飽和炭酸水素ナトリウム (100mL) 及びブライン (100mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、蒸発させた。残渣を、7:3ヘキサン-酢酸エチルで溶離するクロマトグラフィーにかけ、試料0.51gを提供した。

【0356】

工程3：工程2の生成物を、5N KOH (3mL) 及びメタノール (20mL) の混合物へ添加し、得られた混合物を室温で18時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を水 (50mL) に溶解し、酢酸エチル (50mL) で洗浄した。その後水相を pH2~3 へ酸性とし (濃HCl)、その後酢酸エチル (3x75 mL) で抽出した。一緒にした酢酸エチル抽出物を、ブライン (100mL) で洗浄し、乾燥した (MgSO₄)。溶媒を真空中で蒸発させ、試料0.41gを提供した。

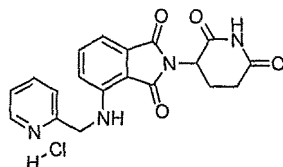
【0357】

工程4：工程3の生成物及び rac- -アミノグルタルイミド塩酸塩 (0.26g, 1.6mmol) を、ピリジン (20mL) に溶解し、得られた混合物を18時間還流加熱した。混合物を周囲温度に冷却し、溶媒を真空中で蒸発させた。残渣を CH₂Cl₂ (150mL) に溶解し、水 (2x100mL)、飽和炭酸水素ナトリウム (100mL)、及びブライン (100mL) で洗浄し、乾燥した (MgSO₄)。溶液をノライト (~1g) で処理し、10分間攪拌し、セライトを通して濾過した。黄色濾液を真空中で蒸発させ、黄色固形物を得、これを分取HPLCにより精製し、7:3水-アセトニトリルで溶離し、黄色固体0.15gとして提供し、生成物0.59gを全体の収率18% (最後の3工程) を得た：
mp 267-268 ; ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.03-2.09 (m, 1H), 2.51-2.64 (m, 2H), 2.84-2.97 (m, 1H), 4.19 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 5.10 (dd, J = 12.5 Hz, J = 5.1 Hz, 1H), 6.95-7.10 (m, 4H), 7.32 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 10.22 (s, 1H), 11.14 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 22.15, 30.98, 45.62, 48.59, 109.81, 111.03, 117.60, 119.18, 123.40, 128.78, 132.06, 136.22, 138.70, 145.95, 167.30, 167.49, 168.74, 170.05, 172.80; Anal. C₂₁H₁₈N₄O₅ 計算値: C, 61.52; H, 4.52; N, 13.66. 実測値: C, 61.35; H, 4.29; N, 13.40.

【0358】

(5.85 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-[(ピリジン-2-イルメチル)アミノ]イソインドル-1,3-ジオン塩酸塩)

【化178】



工程1：CH₂Cl₂ (40mL) 中の3-アミノフタル酸ジメチル (0.84g, 4.0mmol) の攪拌溶液へ、2-ピリジンカルボキシアルデヒド (0.86g, 8.0mmol) 及び酢酸 (1.4mL) を添加した。混合物を5分間攪拌し、引き続きトリアセトキシホウ化水素ナトリウム (2.5g, 12mmol) を添加した。混合物を窒素大気下、周囲温度で一晩攪拌した。反応混合物を、CH₂Cl₂ 50mLに希釈し、水 (3x100mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2x100mL)、及びブライン (100mL) で洗浄し、乾燥した (MgSO₄)。溶媒を真空下で蒸発させた。得られた黄色油状物を、ジエチルエーテルに溶解し、0.1N HCl (2x100mL) で抽出した。一緒にした抽出物を、ジエチルエーテル (2x100mL) で洗浄し、その後飽和炭酸ナトリウム水溶液で塩基性とした。その後一緒にした水相を、ジエチルエーテル (3x100mL) で抽出し、一緒にしたエーテル性抽出物を、ブライン (100mL) で洗浄し、乾燥した (MgSO₄)。溶媒の蒸発時に、試料1.1g (88%) を得た。

【0359】

工程2：メタノール (20mL) 中の工程1の生成物及び5N NaOH (8mL) の混合物を、一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、得られた白色固形物を、水 (20mL) に溶解し、ジエチルエーテル (2x100mL) で洗浄し、pH2~3へ酸性とし (濃HCl)、その後1回よりも多く蒸発させ、白色固体を得た。

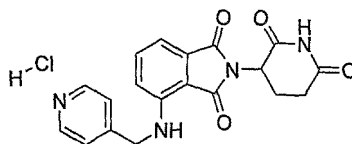
【0360】

工程3：工程2の生成物及びrac- -アミノグルタリミド塩酸塩(0.66g, 4.0mmol)を、ピリジン(40mL)に溶解し、得られた混合物を5時間還流加熱した。混合物を周囲温度へ冷却し、溶媒を真空中で蒸発させた。残渣をCH₂Cl₂ (100mL)に溶解し、水(3x100mL)及びブライン(100mL)で洗浄し、乾燥した(MgSO₄)。溶液をノライト(~2g)で処理し、30分間攪拌し、セライトを通して濾過した。黄色濾液を、真空中で蒸発させ、黄色半固形物を得た。この物質を、25:75 ACN-H₂Oと共に流す分取HPLCにより精製し、遊離塩基0.72gを提供した。この物質を、1:1 CH₂Cl₂-MeOH (30mL)に溶解し、4N HCl/ジオキサン(2mL)で処理した。10分間攪拌後、溶媒を蒸発させ、得られた残渣をエタノール(30mL)から再結晶し、生成物0.45gを黄色固体として、全体の収率30%(3工程)で得た：mp 254-256 ; ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.04-2.08 (m, 1H), 2.51-2.64 (m, 2H), 2.84-2.97 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 5.11 (dd, J = 12.4 Hz, J = 5.2 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 7.56 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.86-7.79 (m, 2H), 8.37 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 11.15 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 22.14, 30.97, 44.16, 48.61, 110.51, 111.62, 117.47, 124.27, 124.83, 132.28, 136.36, 143.39, 144.02, 145.29, 155.10, 167.18, 168.51, 170.04, 172.80; Anal. C₁₉H₁₇ClN₄O₄ 0.3 H₂O 計算値：C, 56.32; H, 4.23; N, 13.64. 実測値：C, 56.18; H, 4.37; N, 13.79.

【0361】

(5.86 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-[(ピリジン-4-イルメチル)アミノ]-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩)

【化179】



工程1：CH₂Cl₂ (40mL)中の3-アミノフタル酸ジメチル(0.84g, 4.0mmol)の攪拌溶液へ、4-ピリジンカルボキシアルデヒド(0.86g, 8.0mmol)及び酢酸(1.4mL)を添加した。混合物を5分間攪拌し、引き続きトリアセトキシホウ化水素ナトリウム(2.5g, 12mmol)を添加した。混合物を窒素大気下、周囲温度で一晩攪拌した。反応混合物を、CH₂Cl₂ 60mLで希釈し、水(3x100mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(3x100mL)、及びブライン(100mL)で洗浄し、乾燥した(MgSO₄)。溶媒を真空中で蒸発させた。得られた黄色油状物を、0.2N HCl(60mL)に溶解した。水溶液を、ジエチルエーテル(2x100mL)で洗浄し、その後飽和炭酸ナトリウム水溶液で塩基性とした。その後一緒にした水相を、ジエチルエーテル(3x100mL)で抽出し、一緒にしたエーテル性抽出物を、ブライン(100mL)で洗浄し、乾燥した(MgSO₄)。溶媒の蒸発時に、試料0.58gを得た。

【0362】

工程2：メタノール(20mL)中の工程1の生成物及び5N NaOH (8mL)の混合物を、一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、得られた白色固形物を、水(20mL)に溶解し、ジエチルエーテル(2x100mL)で洗浄し、pH2~3へ酸性とし(濃HCl)、その後1回よりも多く蒸発させ、得られた固形物を高真空中で一晩乾燥した。

【0363】

工程3：工程2の生成物及びrac- -アミノグルタリミド塩酸塩(0.66g, 4.0mmol)を、ピリジン(30mL)に溶解し、得られた混合物を5時間還流加熱した。混合物を周囲温度へ冷却し、溶媒を真空中で蒸発させた。残渣をCH₂Cl₂ (125mL)に溶解し、水(3x100mL)及びブライン(100mL)で洗浄し、乾燥した(MgSO₄)。溶液をノライト(~3g)で処理し、10分間攪拌し、セライトを通して濾過した。黄色濾液を、真空中で蒸発させ、黄色固形物を得、これをメタノール(15mL)で摩砕し、濾過し、乾燥した。この物質を、MeOHに懸濁し、2N HCl/ジエチルエーテルで処理した。10分間攪拌した後、溶媒を蒸発させ、得られた残渣を水(100mL)に溶解し、酢酸エチルで洗浄した。その後水相を中和し(飽和NaHCO₃水溶液)、酢酸エチル(3x100mL)で抽出した。一緒にした有機抽出液をブライン(100mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、その後2N HCl/ジエチルエーテル(2mL)で処理した。混合物を10分間攪拌し、溶

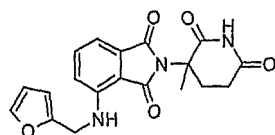
媒を真空下で除去し、生成物0.25gを黄色固体として、全体の収率16% (3工程) で得た : mp 219-221 ; ^1H NMR (DMSO- d_6) 2.05-2.09 (m, 1H), 2.51-2.65 (m, 2H), 2.87-2.98 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 5.11 (dd, $J = 12.2$ Hz, $J = 4.9$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 8.04 (s, 2H), 9.05 (s, 1H), 11.14 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 22.14, 30.96, 45.00, 48.59, 110.29, 111.46, 117.45, 132.35, 136.31, 141.53, 145.23, 159.69, 167.17, 168.49, 170.05, 172.81; Anal. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_4 \cdot 0.35 \text{H}_2\text{O} \cdot 0.14 \text{EtOAc}$ 計算値: C, 56.01; H, 4.52; N, 13.36. 実測値: C, 55.65; H, 4.27; N, 13.36.

【0364】

(5.87 4-[フラン-2-イルメチル)アミノ]-2-(3-メチル-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン)

10

【化180】



工程1: CH_2Cl_2 (40mL)中の3-アミノフタル酸ジメチル(0.84g, 4.0mmol)の攪拌溶液へ、フルフラール(0.77g, 8.0mmol)及び酢酸(1.4mL)を添加した。混合物を5分間攪拌し、引き続きトリアセトキシホウ化水素ナトリウム(2.5g, 12mmol)を添加した。混合物を窒素大気下、周囲温度で一晩攪拌した。反応混合物を、 CH_2Cl_2 60mLに希釈し、水(100mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(3x100mL)、及びブライン(100mL)で洗浄し、乾燥した(MgSO_4)。溶媒を真空下で蒸発させ、試料0.97gを黄色油状物として得た。

20

【0365】

工程2: メタノール(20mL)中の工程1の生成物及び5N NaOH (8mL)の混合物を、一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、得られた白色固形物を、水(50mL)に溶解し、ジエチルエーテル(2x50mL)で洗浄し、pH2~3へ酸性とした(濃HCl)。その後水性混合物を、酢酸エチル(3x75mL)で抽出した。一緒にした有機抽出液を、水(100mL)、ブライン(100mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO_4)、蒸発させ、明茶-黄色油状物として得た。

【0366】

工程3: 工程2の生成物及び 3-メチル- 2-アミノグルタルイミド塩酸塩(0.71g, 4.0mmol)を、ピリジン(30mL)に溶解し、得られた混合物を20時間還流加熱した。混合物を周囲温度へ冷却し、溶媒を真空中で蒸発させた。残渣を CH_2Cl_2 (125mL)に溶解し、水(3x100mL)、0.1N HCl(2x100mL)及びブライン(100mL)で洗浄し、乾燥した(MgSO_4)。溶媒を真空中で蒸発させ、得られた黄色固形物を、クロマトグラフィーにかけ、9:1酢酸エチル-塩化メチレンで溶離し、生成物0.61gを全体の収率42% (3工程) で得た : mp 158-160 ; ^1H NMR (DMSO- d_6) 1.88 (s, 3H), 1.96-2.09 (m, 1H), 2.51-2.77 (m, 3H), 4.53 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 6.35-6.40 (m, 2H), 6.97-7.17 (m, 3H), 7.52-7.59 (m, 2H), 11.01 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 20.99, 28.62, 29.24, 58.39, 107.41, 109.46, 110.43, 110.59, 117.35, 131.92, 135.97, 142.43, 145.61, 151.97, 167.92, 169.73, 172.21, 172.42; Anal. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5$ 計算値: C, 62.07; H, 4.70; N, 11.22. 実測値: C, 62.12; H, 4.66; N, 11.44.

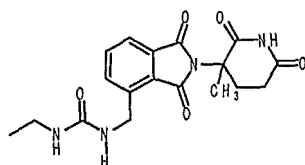
30

40

【0367】

(5.88 1-エチル-3-[2-(3-メチル-2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-尿素)

【化181】



50

工程1: ピリジン(40mL)中の3-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ-メチル)-フタル酸(3.3g, 11.2mmol)及び3-アミノ-3-メチル-ピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩(2.0g, 11.2mmol)の混合物を、17時間還流した。混合物を冷却し、濃縮した。残渣をEtOAc (200mL)及び水(50mL)に溶解した。有機層を水(40mL)、飽和NaHCO₃ (40mL)、水(40mL)、及びブライン(40mL)で洗浄し、乾燥した(MgSO₄)。溶媒を除去し、残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル)により精製し、[2-(3-メチル-2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1*H*-イソインドール-4-イルメチル]-カルバミン酸 *t*-ブチルエステル(2.3g, 51%)を得た: ¹H NMR (CDCl₃) 1.43 (s, 9H, 3(CH₃)), 2.08 (s, 3H, CH₃), 2.10-2.15 (m, 1H), 2.69-2.84 (m, 3H), 4.62 (d, J=6.5 Hz, 2H, CH₂), 5.46 (m, 1H, NH), 7.64-7.76 (m, 3H, Ar), 8.15 (s, 1H, NH).

10

【0368】

工程2: 2N HCl/エーテル溶液(8.5mL)を、酢酸エチル(20mL)中の[2-(3-メチル-2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1*H*-イソインドール-4-イルメチル]-カルバミン酸 *t*-ブチルエステル(2.3g, 5.7mmol)の攪拌溶液へ添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濾過し、固形物を乾燥し、4-アミノメチル-2-(3-メチル-2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(1.6g, 80%)を白色固体として得た: ¹H NMR (DMSO-d₆) 1.90 (s, 3H, CH₃), 2.08 (m, 1H), 2.61-2.71 (m, 3H), 4.44 (m, 2H, CH₂), 7.87-7.95 (m, 3H, Ar), 8.62 (s, 3H, NH₃), 11.05 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 20.97, 28.52, 29.04, 36.98, 58.77, 123.14, 128.38, 131.10, 132.28, 134.64, 135.58, 167.31, 168.00, 171.93, 172.09.

20

【0369】

工程3: 1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン(0.2g, 2.2mmol)を、アセトニトリル(40mL)中の4-アミノメチル-2-(3-メチル-2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.3g, 1.0mmol)の攪拌懸濁液へ添加した。30分間攪拌した後、イソシアン酸エチル(0.09g, 1.3mmol)を添加し、混合物を室温で24時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を塩化メチレン(60mL)に溶解した。塩化メチレン溶液を、水(2x30mL)及びブライン(30mL)で洗浄し、乾燥した(MgSO₄)。溶媒を除去し、クロマトグラフィー(シリカゲル)により精製し、1-エチル-3-[2-(3-メチル-2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1*H*-イソインドール-4-イルメチル]-尿素(0.2g, 55%)を白色固体として得た: mp 220-222 ; ¹H NMR (DMSO-d₆) 0.99 (t, J=7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.90 (s, 3H, CH₃), 2.03-2.09 (m, 1H), 2.50-2.74 (m, 3H), 2.97-3.07 (m, 2H), 4.59 (d, J=5.8 Hz, 2H), 6.09 (t, J=5.0 Hz, 1H), 6.41 (t, J=5.6 Hz, 1H), 7.65-7.82 (e, 3H, Ar), 11.01 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 15.59, 21.01, 28.58, 29.11, 34.16, 38.65, 58.69, 121.25, 126.64, 131.37, 133.26, 134.46, 140.79, 157.92, 167.78, 168.41, 172.14, 172.22; Anal. C₁₈H₂₀N₄O₅ + 0.08H₂O 計算値: C, 57.83; H, 5.44; N, 14.99. 実測値: C, 57.26; H, 5.21; N, 14.79.

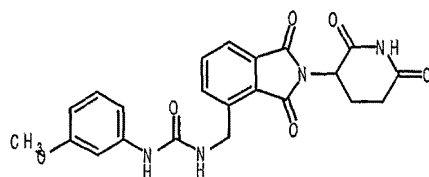
30

【0370】

(5.89 1-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1*H*-イソインドール-4-イルメチル]-3-(3-メトキシ-フェニル)-尿素)

【化182】

40



THF(30mL)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.0mmol)及びトリエチルアミン(0.3g, 2.6mmol)の懸濁液を、5に冷却した。3-メトキシフェニルイソシアネート(0.4g, 2.6mmol)を添加し、混合物を室温で5時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をCH₂Cl₂ (80mL)に溶解した。このCH₂Cl₂溶液を、1N HCl(40mL)、水(40mL)、及びブライン(40mL)で洗浄し、乾燥した(MgSO₄)。溶媒

50

を除去し、固形物をエタノール(20mL)でスラリーとし、1-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-(3-メトキシフェニル)-尿素(0.7g, 80%)を白色固体として得た: mp 160-162 ; ^1H NMR (DMSO- d_6)

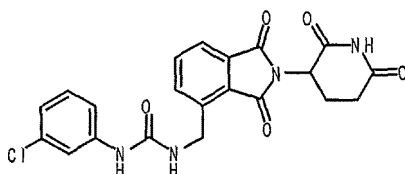
2.06-2.10 (m, 1H), 2.50-2.65 (m, 2H), 2.85-2.99 (m, 1H), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 4.69 (d, J=5.2 Hz, 2H, CH₂), 5.14-5.20 (dd, J=4.6 and 12.1 Hz, 1H, CH), 6.49 (d, J=7.9 Hz, 1H, Ar), 6.76-6.86 (m, 2H, Ar), 7.08-7.14 (m, 2H), 7.76-7.85 (m, 3H, Ar), 8.81 (s, 1H, NH), 11.16 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 21.99, 30.94, 38.72, 48.87, 54.82, 103.44, 106.70, 110.05, 121.86, 127.19, 129.36, 131.61, 133.62, 134.72, 140.23, 141.51, 155.15, 159.62, 167.01, 167.60, 169.82, 172.76; Anal. C₂₂H₂₀N₄O₆ 計算値: C, 60.55; H, 4.62; N, 12.84. 実測値: C, 60.18; H, 4.42; N, 12.63.

10

【 0 3 7 1 】

(5.90 1-(3-クロロ-フェニル)-3-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-尿素)

【 化 1 8 3 】



20

THF(30mL)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.0mmol)及びトリエチルアミン(0.3g, 2.6mmol)の懸濁液を、5

に冷却した。3-クロロフェニルイソシアネート(0.4g, 2.6mmol)を添加し、混合物を室温で5時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をCH₂Cl₂ (80mL)に溶解した。このCH₂Cl₂溶液を、1N HCl(40mL)、水(40mL)、及びブライン(40mL)で洗浄し、乾燥した(MgSO₄)。溶媒を除去し、残渣をエタノール(10mL)でスラリーとし、1-(3-クロロ-フェニル)-3-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-尿素(0.6g, 65%)を白色固体として得た: mp 193-195 ; ^1H NMR(DMSO- d_6)

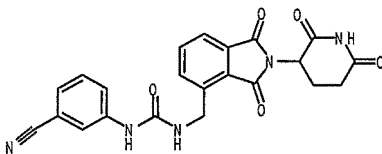
2.05-2.10 (m, 1H), 2.49-2.65 (m, 2H), 2.84-2.97 (m, 1H), 4.70 (d, J=5.8 Hz, 2H, CH₂), 5.13-5.20 (dd, J=5.3 and 12.5 Hz, 1H, CH), 6.84-6.96 (m, 2H), 7.16-7.27 (m, 2H), 7.66-7.68 (m, 1H), 7.75-7.88 (m, 3H), 9.04 (s, 1H, NH), 11.16 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 21.98, 30.93, 48.86, 116.07, 117.05, 120.79, 121.90, 127.21, 130.22, 131.60, 133.08, 133.64, 134.73, 139.98, 141.83, 155.02, 166.99, 167.59, 169.81, 172.75; Anal. C₂₁H₁₇N₄O₅Cl + 0.3C₂H₅OH 計算値: C, 57.06; H, 4.17; N, 12.32; Cl, 7.80. 実測値: C, 56.82; H, 4.21; N, 11.93; Cl, 7.46.

30

【 0 3 7 2 】

(5.91 1-(3-シアノ-フェニル)-3-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-尿素)

【 化 1 8 4 】



40

THF(30mL)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.0mmol)及びトリエチルアミン(0.3g, 2.6mmol)の懸濁液を、5

に冷却した。3-シアノフェニルイソシアネート(0.4g, 2.6mmol)を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をCH₂Cl₂ (80mL)に溶解した。このCH₂Cl₂溶液を、1N HCl(2x25mL), H₂O (2x30mL)及びブライン(30mL)で洗浄し、乾燥した(MgSO₄)。溶媒を除去し、残渣をエタノール(10mL)でスラリーとし、1-(3-シアノ-フェニル)-3-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル

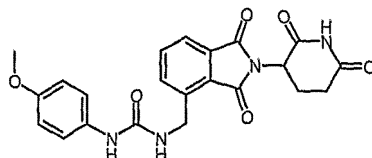
50

メチル]-尿素(0.7g, 80%)を白色固体として得た: mp 228-230 ; ^1H NMR (DMSO- d_6) 2.06-2.10 (m, 1H), 2.50-2.65 (m, 2H), 2.84-2.97 (m, 1H), 4.74 (d, $J=5.8$ Hz, 2H, CH_2), 5.14-5.21 (dd, $J=6.1$ and 12.5 Hz, 1H, CH), 6.96 (t, $J=5.9$ Hz, 1H, NH), 7.36 (d, $J=7.7$ Hz, 1H, Ar), 7.43 (t, $J=7.6$ Hz, 1H, Ar), 7.57 (d, $J=8.6$ Hz, 1H, Ar), 7.76-7.94 (m, 4H, Ar), 9.20 (s, 1H, NH), 11.16 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 21.97, 30.92, 48.86, 111.44, 118.88, 120.19, 121.92, 122.29, 124.67, 127.22, 130.02, 131.60, 133.63, 134.73, 139.84, 141.17, 155.02, 166.97, 167.57, 169.80, 172.73; Anal. $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_5 + 0.15\text{H}_2\text{O}$ 計算値: C, 60.87; H, 4.02; N, 16.18. 実測値: C, 60.82; H, 3.94; N, 15.89.

【0373】

(5.92 1-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-(4-メトキシ-フェニル)-尿素)

【化185】

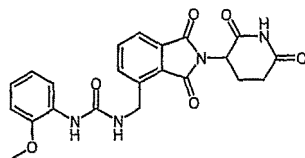


4-メトキシフェニルイソシアネート(0.4g, 2.6mmol)を、THF(30mL)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.0mmol)及びトリエチルアミン(0.3g, 2.8mmol)の攪拌懸濁液へ、5~10 で添加した。10分後、混合物を室温で一晩攪拌した。反応を、メタノール(1mL)により停止し、混合物を濃縮した。残渣を、1N HCl(30mL)と共に1時間攪拌し、その後濾過した。固形物を温エタノール(20mL)でスラリーとし、1-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-(4-メトキシ-フェニル)-尿素(0.5g, 59%)を白色固体として得た: mp 205-207 ; ^1H NMR (DMSO- d_6) 2.05-2.09 (m, 1H), 2.49-2.65 (m, 2H), 2.84-2.97 (m, 1H), 3.68 (s, 3H, OCH_3), 4.70 (d, $J=5.7$ Hz, 2H, CH_2), 5.13-5.20 (dd, $J=5.2$ and 12.4 Hz, 1H, CH), 6.66 (t, $J=5.7$ Hz, 1H, NH), 6.79 (d, $J=9.0$ Hz, 2H, Ar), 7.27 (d, $J=9.0$ Hz, 2H, Ar), 7.75-7.88 (m, 3H, Ar), 8.59 (a, 1H, NH), 11.65 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 21.99, 30.94, 48.86, 55.10, 113.86, 119.50, 121.82, 127.15, 131.59, 133.38, 133.62, 134.70, 140.46, 154.03, 155.45, 167.02, 167.60, 169.84, 172.22; Anal. $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_6$ 計算値: C, 60.55; H, 4.62; N, 12.84. 実測値: C, 60.43; H, 4.42; N, 12.58.

【0374】

(5.93 1-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-(2-メトキシ-フェニル)-尿素)

【化186】



2-メトキシフェニルイソシアネート(0.4g, 2.6mmol)を、THF(30mL)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.0mmol)及びトリエチルアミン(0.3g, 2.8mmol)の攪拌懸濁液へ、5~10 で添加した。5 で10分間攪拌した後、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を1N HCl(30mL)と共に30分間攪拌した。固形物を収集し、メタノール(15mL)でスラリーとし、1-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-(2-メトキシ-フェニル)-尿素(0.7g, 80%)を白色固体として得た: mp 214-216 ; ^1H NMR (DMSO- d_6) 2.05-2.10 (m, 1H), 2.50-2.65 (m, 2H), 2.84-2.97 (m, 1H), 3.83

10

20

30

40

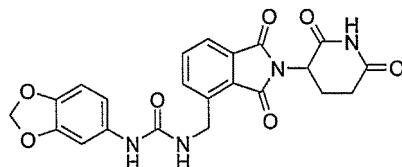
50

(s, 3H, OCH₃), 4.73 (d, J=5.7 Hz, 2H, CH₂), 5.13-5.20 (dd, J=5.3 and 12.5 Hz, 1H, CH), 6.79-6.98 (m, 3H, Ar), 7.49 (t, H=5.7 Hz, 1H, NH), 7.77-7.89 (m, 3H, Ar), 8.04-8.08 (dd, J=1.4 and 7.3 Hz, 1H, Ar), 8.19 (s, 1H, NH), 11.15 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 21.99, 30.93, 48.86, 55.64, 110.59, 118.07, 120.42, 121.22, 121.88, 127.16, 129.20, 131.61, 133.65, 134.77, 140.112, 147.40, 155.24, 167.00, 167.50, 169.83, 172.76; Anal. C₂₂H₂₀N₄O₆ + 0.66 H₂O 計算値: C, 58.94; H, 4.79, N, 12.50. 実測値: C, 59.24; H, 4.86; N, 12.74.

【0375】

(5.94 1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-3-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]尿素)

【化187】

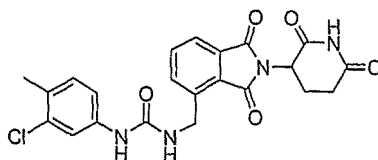


ピリジン10mL中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.50g, 1.6mmol)、3,4-メチレンジオキシフェニルイソシアネート(0.25g, 1.6mmol)、及びジイソプロピルエチルアミン(0.40g, 3.1mmol)の混合物を、N₂下で攪拌しながら40℃に温め、得られた溶液をこの温度で2時間攪拌した。混合物を冷却し、溶媒を真空下で蒸発させた。残渣をクロマトグラフィーにかけ、95:5塩化メチレン-メタノールで溶離し、生成物0.56gを収率81%で得た: mp 216-218℃; ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.05-2.09 (m, 1H), 2.50-2.58 (m, 2H), 2.84-2.91 (m, 1H), 4.69 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 5.16 (dd, J = 12.4 Hz, d = 5.1 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 6.67-6.70 (m, 2H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.75-7.88 (m, 3H), 8.67 (s, 1H), 11.15 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 22.0, 30.9, 38.7, 48.9, 100.5, 100.6, 108.0, 110.4, 121.8, 127.2, 131.6, 133.6, 134.7, 134.8, 140.3, 141.5, 147.1, 155.3, 167.0, 167.6, 169.8, 172.8; Anal. C₂₂H₁₈N₄O₅ 計算値: C, 58.67; H, 4.03; N, 12.44. 実測値: C, 58.35; H, 3.95; N, 12.25.

【0376】

(5.95 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)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]尿素)

【化188】



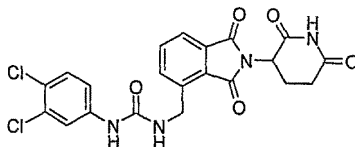
ピリジン10mL中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.50g, 1.6mmol)、3-クロロ-4-メチルフェニルイソシアネート(0.26g, 1.6mmol)、及びジイソプロピルエチルアミン(0.40g, 3.1mmol)の混合物を、N₂下で攪拌しながら40℃に温め、得られた溶液をこの温度で2時間攪拌した。混合物を冷却し、溶媒を真空下で蒸発させた。残渣をクロマトグラフィーにかけ、95:5塩化メチレン-メタノールで溶離し、生成物0.63gを収率90%で得た: mp 238-240℃; ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.05-2.10 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.49-2.65 (m, 2H), 2.84-2.97 (m, 1H), 4.70 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 5.17 (dd, J = 12.5 Hz, d = 5.3 Hz, 1H), 6.81 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.3 Hz, J = 2.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.75-7.85 (m, 3H), 8.90 (s, 1H), 11.15 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 18.7, 22.0, 30.9, 38.7, 48.9, 116.4, 117.6, 121.9, 127.2, 127.5, 131.0, 131.6, 133.0, 133.7, 134.7, 139.5, 140.1, 155.1, 167.0, 167.6, 169.8, 172.8; Anal. C₂₂H₁₉ClN₄O₅

$\text{IN}_4\text{O}_5 \cdot 0.25 \text{H}_2\text{O}$ 計算値: C, 57.52; H, 4.27; N, 12.19. 実測値: C, 57.80; H, 4.33; N, 11.83.

【0377】

(5.96 1-(3,4-ジクロロ-フェニル)-3-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]尿素)

【化189】



10

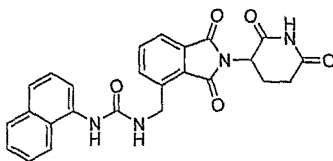
ピリジン10mL中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.50g, 1.6mmol)、3,4-ジクロロフェニルイソシアネート(0.29g, 1.6mmol)、及びジイソプロピルエチルアミン(0.40g, 3.1mmol)の混合物を、 N_2 下で攪拌しながら40℃に温め、得られた溶液をこの温度で2時間攪拌した。混合物を冷却し、溶媒を真空下で蒸発させた。残渣を塩化メチレン-メタノール勾配を使用するクロマトグラフィーにかけ、97:3塩化メチレン-メタノールで溶離し、生成物0.60gを収率82%で得た: mp 241-243℃; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 2.05-2.10 (m, 1H), 2.54-2.64 (m, 2H), 2.84-2.97 (m, 1H), 4.71 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 5.17 (dd, $J = 12.5$ Hz, $d = 5.4$ Hz, 1H), 6.92 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.75-7.88 (m, 4H), 9.15 (s, 1H), 11.15 (s, 1H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 22.0, 30.9, 38.8, 48.9, 117.8, 118.8, 121.9, 122.4, 127.2, 130.4, 130.9, 131.6, 133.7, 134.8, 139.9, 140.5, 154.9, 167.0, 167.6, 169.8, 172.8; Anal. $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 0.25 \text{H}_2\text{O}$ 計算値: C, 52.57; H, 3.47; N, 11.68. 実測値: C, 52.78; H, 3.41; N, 11.37.

20

【0378】

(5.97 1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-ナフタレン-1-イル-尿素)

【化190】



30

ピリジン10mL中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.50g, 1.6mmol)、イソシアナ酸1-ナフチル(0.26g, 1.6mmol)、及びジイソプロピルエチルアミン(0.40g, 3.1mmol)の混合物を、 N_2 下で攪拌しながら40℃に温め、得られた溶液をこの温度で2時間攪拌した。混合物を冷却し、溶媒を真空下で蒸発させた。残渣をクロマトグラフィーにかけ、95:5塩化メチレン-メタノールで溶離し、生成物0.40g収率60%を得た: mp 250-252℃; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 2.06-2.11 (m, 1H), 2.51-2.65 (m, 2H), 2.85-2.97 (m, 1H), 4.78 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 5.18 (dd, $J = 12.6$ Hz, $d = 5.4$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 6.0$, 1H), 7.41 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.49-7.58 (m, 3H), 7.80-7.91 (m, 4H), 7.98 (d, $J = 7.3$, 1H), 8.12 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 11.20 (s, 1H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 22.0, 31.0, 38.9, 48.9, 116.8, 121.4, 121.9, 122.3, 125.4, 125.7, 125.8, 125.9, 127.3, 128.3, 131.7, 133.7, 133.8, 134.8, 134.9, 140.2, 155.7, 167.0, 167.6, 169.8, 172.8; Anal. $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 0.25 \text{H}_2\text{O}$ 計算値: C, 65.14; H, 4.48; N, 12.15. 実測値: C, 65.08; H, 4.48; N, 11.96.

40

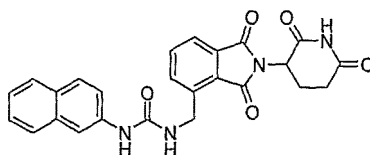
【0379】

(5.98 1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソイ

50

ンドール-4-イルメチル]-3-ナフタレン-2-イル-尿素)

【化 1 9 1】

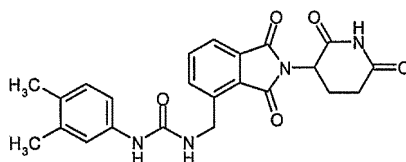


ピリジン10mL中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.50g, 1.6mmol)、イソシアン酸2-ナフチル(0.26g, 1.6mmol)、及びジイソプロピルエチルアミン(0.40g, 3.1mmol)の混合物を、N₂下で攪拌しながら40℃に温め、得られた溶液をこの温度で2時間攪拌した。混合物を冷却し、溶媒を真空下で蒸発させた。残渣をクロマトグラフィーにかけ、96:4塩化メチレン-メタノールで溶離し、生成物0.46gを収率70%で得た：mp 201-203℃；¹H NMR (DMSO-d₆) 2.07-2.11 (m, 1H), 2.54-2.66 (m, 2H), 2.85-2.91 (m, 1H), 4.75 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 5.18 (dd, J = 12.6 Hz, d = 5.4 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.38-7.45 (m, 2H), 7.70-7.88 (m, 6H), 8.05 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.05 (s, 1H), 11.20 (s, 1H)；¹³C NMR (DMSO-d₆) 22.0, 31.0, 38.8, 48.9, 112.7, 119.4, 121.9, 123.6, 126.2, 126.8, 127.2, 127.4, 128.3, 128.8, 131.7, 133.8, 134.8, 137.9, 140.2, 155.3, 167.0, 167.6, 169.8, 172.8；Anal. C₂₅H₂₀N₄O₅ 0.5 H₂O 計算値：C, 64.51；H, 4.54；N, 12.03. 実測値：C, 64.87；H, 4.88；N, 11.59.

【 0 3 8 0】

(5.99 1-(3,4-ジメチル-フェニル)-3-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-尿素)

【化 1 9 2】

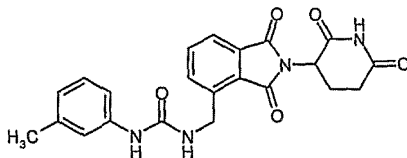


3,4-ジメチルフェニルイソシアネート(0.4g, 3.0mmol)を、THF(40mL)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.8g, 2.3mmol)及びトリエチルアミン(0.3g, 3.2mmol)の攪拌懸濁液へ5℃で添加した。10分間5℃で攪拌した後、混合物を室温へ温め、一晚攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を1N HCl(30mL)と共に30分間攪拌した。固形物を収集し、アセトン(20mL)でスラリーとし、1-(3,4-ジメチル-フェニル)-3-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-尿素(0.8g, 82%)を白色固体として得た：mp 222-224℃；¹H NMR (DMSO-d₆) 2.05-2.08 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.50-2.65 (m, 2H), 2.84-2.97 (m, 1H), 4.70 (d, J=5.8 Hz, 2H), 5.13-5.20 (dd, J=5.3 and 12.6 Hz, 1H), 6.69 (t, J=5.9 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.75-7.88 (m, 3H), 8.57 (s, 1H), 11.14 (s, 1H)；¹³C NMR (DMSO-d₆) 18.60, 19.61, 21.99, 30.94, 38.72, 48.86, 115.33, 119.13, 121.84, 127.18, 128.75, 129.51, 131.60, 133.68, 134.71, 136.11, 137.96, 140.40, 155.29, 167.03, 167.61, 169.84, 172.78；Anal. C₂₃H₂₂N₄O₅ 計算値：C, 63.59；H, 5.10；N, 12.90. 実測値：C, 63.21；H, 5.09；N, 12.74.

【 0 3 8 1】

(5.100 1-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-m-トリル-尿素)

【化 1 9 3】

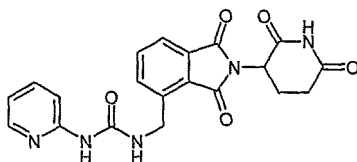


イソシアン酸m-トリル(0.4g, 3.0mmol)を、THF(40mL)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.8g, 2.3mmol)及びトリエチルアミン(0.3g, 3.2mmol)の攪拌懸濁液へ5 で添加した。10分間5 で攪拌した後、混合物を室温へ温め、一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を1N HCl(30mL)と共に30分間攪拌した。固形物を収集し、エーテル(20mL)でスラリーとし、1-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-m-トリル-尿素(0.7g, 76%)を白色固体として得た：mp > 260 ; ^1H NMR (DMSO- d_6) 2.05-2.10 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.50-2.65 (m, 2H), 2.84-2.97 (m, 1H), 4.71 (d, J=6.0 Hz, 2H), 5.13-5.20 (dd, J=5.4 and 12.6 Hz, 1H), 6.70-6.77 (m, 2H), 7.05-7.17 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.75-7.88 (m, 3H), 8.70 (s, 1H), 11.16 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 21.19, 21.99, 30.93, 38.71, 48.86, 114.90, 118.25, 121.85, 121.95, 127.18, 128.46, 131.60, 133.66, 134.71, 137.73, 140.18, 140.30, 155.22, 167.01, 167.59, 169.82, 172.76; Anal. $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_5 + 0.5 \text{H}_2\text{O}$ 計算値：C, 61.53; H, 4.93; N, 13.05 . 実測値：C, 61.87; H, 4.72; N, 12.92.

【 0 3 8 2】

(5.101 1-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-ピリジン-1-イル-尿素)

【化 1 9 4】



工程1：アセトニトリル(20mL)中の2-アミノピリジン(2.0g, 21.3mmol)の溶液を、アセトニトリル(150mL)中のN,N-ジスクシンイミジルカーボネート(5.4g, 21.3mmol)の攪拌懸濁液へ添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を塩化メチレン(120mL)に溶解した。塩化メチレン溶液を、飽和 NaHCO_3 (40mL)、水(2x40mL)、ブライン(40mL)で洗浄し、乾燥した(MgSO_4)。溶媒を除去し、残渣をエーテル(30mL)でスラリーとし、ピリジン-2-イル-カルバミン酸 2,5-ジオキソ-ピロリジン-1-イルエステル(2.5g)を得た。

【 0 3 8 3】

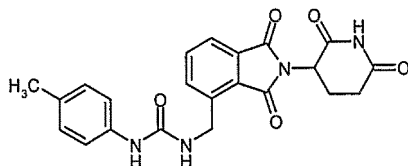
工程2：1,8-ジアザピシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(0.4g, 2.4mmol)を、アセトニトリル(50mL)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.0mmol)の攪拌懸濁液へ添加した。30分間攪拌後、ピリジン-2-イル-カルバミン酸 2,5-ジオキソ-ピロリジン-1-イルエステル(0.7g, 3.0mmol)を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。固形物を収集し、熱アセトン(20mL)でスラリーとし、1-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-ピリジン-2-イル-尿素(0.5g, 64%)を白色固体として得た：mp > 260 ; ^1H NMR (DMSO- d_6) 2.05-2.09 (m, 1H), 2.49-2.65 (m, 2H), 2.84-2.79 (m, 1H), 4.83 (d, J=6.1 Hz, 2H), 5.14-5.21 (dd, J=5.5 and 12.7 Hz, 1H), 6.91-6.96 (m, 1H), 7.33 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.64-7.88 (m, 4H), 8.17-8.20 (dd, J=1.3 and 5.0 Hz, 1H), 8.90 (t, J=5.7 Hz, 1H), 9.44 (s, 1H), 11.16 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 21.96, 30.92, 38.67, 48.85, 93.31, 111.57, 116.91, 121.90, 127.20, 131.67, 133.43, 134.80, 138.23, 139.82, 146.69, 153.27, 154.93, 166.97, 167.49, 169.81, 172.75; Anal. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_5$ 計算値：C, 58.97; H, 4.21; N, 17.19. 実測値：C, 58.69; H, 4.10; N

, 17.05.

【 0 3 8 4 】

(5.102 1-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-p-トリル-尿素)

【化 1 9 5】



10

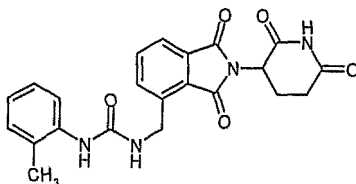
イソシアン酸p-トリル(0.4g, 3.0mmol)を、THF(40mL)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.8g, 2.3mmol)及びトリエチルアミン(0.3g, 3.2mmol)の攪拌懸濁液へ5 で添加した。10分間5 で攪拌した後、混合物を室温へ温め、一晚攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を1N HCl(30mL)と共に30分間攪拌した。固形物を収集し、温エタノール(20mL)でスラリーとし、1-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-p-トリル-尿素(0.8g, 78%)を白色固体として得た：mp 227-229 ; ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.05-2.09 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.49-2.65 (m, 2H), 2.84-2.98 (m, 1H), 4.70 (d, J=6.0 Hz, 2H), 5.13-5.20 (dd, J=5.4 and 12.6 Hz, 1H), 6.71 (t, J=6.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.75-7.88 (m, 3H), 8.66 (s, 1H), 11.15 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 20.26, 21.98, 30.93, 38.72, 48.85, 117.82, 121.83, 127.17, 129.01, 129.92, 131.60, 133.65, 134.70, 137.71, 140.34, 155.28, 167.02, 167.60, 169.83, 172.76; Anal. C₂₂H₂₀N₄O₅ 計算値：C, 62.85; H, 4.79; N, 13.33. 実測値：C, 62.61; H, 4.63; N, 13.26.

20

【 0 3 8 5 】

(5.103 1-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-o-トリル-尿素)

【化 1 9 6】



30

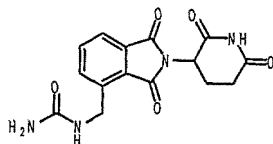
イソシアン酸o-トリル(0.4g, 3.0mmol)を、THF(40mL)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.8g, 2.3mmol)及びトリエチルアミン(0.3g, 3.2mmol)の攪拌懸濁液へ5 で添加した。10分間5 で攪拌した後、混合物を室温へ温め、一晚攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を1N HCl(30mL)と共に30分間攪拌した。固形物を収集し、アセトン(15mL)でスラリーとし、1-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-o-トリル-尿素(0.7g, 72%)を白色固体として得た：mp > 260 ; ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.05-2.09 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.49-2.65 (m, 2H), 2.84-2.98 (m, 1H), 4.73 (d, J=5.9 Hz, 2H), 5.13-5.20 (dd, J=5.4 and 12.7 Hz, 1H), 6.85-7.19 (m, 4H), 7.77-7.92 (m, 5H), 11.15 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 13.90, 17.99, 26.93, 34.68, 44.86, 116.73, 117.88, 118.14, 122.03, 123.05, 123.18, 126.06, 127.61, 129.69, 130.75, 133.93, 136.25, 151.47, 163.00, 163.56, 165.83, 168.76; Anal. C₂₂H₂₀N₄O₅ 計算値：C, 62.85; H, 4.79; N, 13.33. 実測値：C, 62.76; H, 4.75; N, 13.12.

40

【 0 3 8 6 】

(5.104 [2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-尿素)

【化 1 9 7】



工程1：シアン酸カリウム(1.9g, 22.93mmol)を、水(60mL)中の3-アミノメチル-フタル酸ジメチルエステル塩酸塩(2.0g, 7.7mmol)の攪拌溶液へ、少しずつ2時間かけて添加した。更に2時間攪拌した後、混合物をpH4に酸性とした。混合物を濾過し、3-ウレイドメチル-フタル酸ジメチルエステル(1.4g, 70%)を得た：¹H NMR (DMSO-d₆) 3.82 (s, 6H), 4.19 d, J=6.0 Hz, 2H), 5.63 (s, 2H), 6.38 (t, J=5.8 Hz, 1H), 7.54-7.62 (m, 2H), 7.78-7.81 (dd, J=2.2 and 6.4 Hz, 1H).

10

【0 3 8 7】

工程2：水(10mL)中の水酸化ナトリウム(0.4g, 10.5mmol)の溶液を、エタノール(30mL)中の3-ウレイドメチル-フタル酸ジメチルエステル(1.4g, 5.3mmol)の攪拌懸濁液へ添加した。混合物を1時間還流し、その後室温へ冷却した。混合物を濃縮し、残渣を水(30mL)に溶解した。混合物を4N HClでpH1に酸性とした。この混合物を濾過し、3-ウレイドメチル-フタル酸(1.0g, 76%)を得た：¹H NMR (DMSO-d₆) 4.22 (d, J=5.9 Hz, 2H, CH₂), 5.68 (s, 2H, NH₂), 6.40 (t, J=6.0 Hz, 1H, NH), 7.46-7.56 (m, 2H, Ar), 7.73 (d, J=6.9 Hz, 1H, Ar), 13.23 (b, 2H).

【0 3 8 8】

20

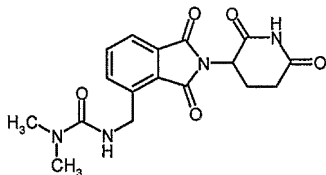
工程3：ピリジン(15mL)中の3-ウレイドメチル-フタル酸(1.5g, 6.1mmol)及び -アミノ-グルタルイミド塩酸塩(1.0g, 6.1mmol)の混合物を、5時間還流した。混合物を濃縮し、残渣を水(20mL)と共に攪拌した。固形物を熱メタノールでスラリーとし、[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-尿素(0.7g, 36%)を得た：mp 292-294 ; ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.04-2.08 (m, 1H), 2.50-2.63 (m, 2H), 2.83-2.98 (m, 1H), 4.61 (d, J=6.1 Hz, 2H, CH₂), 5.11-5.18 (m, dd, J=5.3 and 12.5 Hz, 1H, CH), 5.71 (s, 2H, NH₂), 6.57 (t, J=6.0 Hz, 1H, NH), 7.70-7.87 (m, 3H, Ar), 11.15 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 21.98, 30.92, 38.66, 48.82, 121.63, 126.95, 131.50, 133.32, 134.61, 141.06, 158.65, 167.04, 167.57, 169.82, 172.76; Anal. C₁₅H₁₄N₄O₅ 計算値：C, 54.44; H, 4.27; N, 16.96. 実測値：C, 54.47; H, 4.17; N, 16.76.

30

【0 3 8 9】

(5.105 3-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-1,1-ジメチル-尿素)

【化 1 9 8】



40

1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン(1.0g, 6.8mmol)を、アセトニトリル(50mL)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(1.0g, 3.1mmol)の攪拌懸濁液へ添加した。混合物を30分間攪拌し、その後アセトニトリル(20mL)中のトリホスゲン(0.3g, 1.1mmol)の攪拌溶液へ20分かけてゆっくり添加した。更に10分間攪拌した後、ジメチルアミン/THF(2.0M, 1.6mL, 3.1mmol)及びジヨードプロピルエチルアミン(0.5g, 3.7mmol)の溶液を一気に添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を塩化メチレン(80mL)に溶解した。塩化メチレン溶液を、1N HCl(40mL)、水(40mL)、及びブライン(40mL)で洗浄し、乾燥した(MgSO₄)。溶媒を除去し、クロマトグラフィー(シリカゲル)により精製し、3-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-1,1-ジメチル-尿

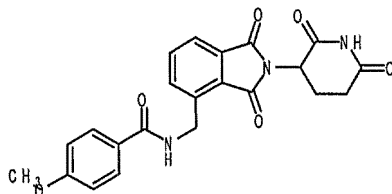
50

素(0.4g, 36%)を白色固体として得た: mp 143-145 ; ^1H NMR (DMSO- d_6) 2.04-2.08 (m, 1H), 2.50-2.63 (m, 2H), 2.84 (s, 6H, 2CH_3), 2.84-2.96 (m, m, 1H), 4.68 (d, $J=5.6$ Hz, 2H, CH_2), 5.11-5.18 (dd, $J=5.2$ and 121.5 Hz, 1H, CH), 6.98 (t, $J=5.6$ Hz, 1H, NH), 7.69-7.85 (m, 3H, Ar), 11.13 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 21.98, 30.93, 35.88, 39.30, 48.82, 121.45, 126.75, 131.38, 132.92, 134.56, 141.44, 148.14, 167.06, 167.63, 169.84, 172.75; Anal. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_5$ 計算値: C, 56.98; H, 5.06; N, 15.63. 実測値: C, 56.87; H, 5.16; N, 15.16.

【0390】

(5.106 N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-4-メトキシ-ベンズアミド)

【化199】

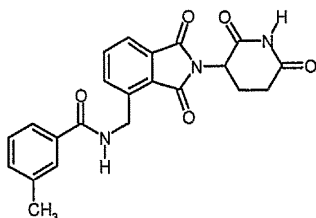


トリエチルアミン(0.5g, 5.0mmol)を、THF(30mL)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.0mmol)及び塩化p-アニソイル(0.5g, 2.8mmol)の攪拌懸濁液へ5~10 でゆっくり添加した。10分後、混合物を室温で一晩攪拌した。反応を、メタノール(1mL)により停止し、混合物を濃縮した。残渣を1N HCl(30mL)と共に1時間攪拌し、その後濾過した。固形物を、温エタノール(15mL)でスラリーとし、N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-4-メトキシ-ベンズアミド(0.6g, 71%)を白色固体として得たmp 193-195 ; ^1H NMR (DMSO- d_6) 2.06-2.10 (m, 1H), 2.50-2.65 (m, 2H), 2.84-2.97 (m, 1H), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 4.93 (d, $J=5.7$ Hz, 2H, CH_2), 5.14-5.21 (dd, $J=5.4$ and 12.7 Hz, 1H, CH), 7.04 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, Ar), 7.69-7.86 (m, 3H, Ar), 7.89 (d, $J=8.7$ Hz, 2H, Ar), 9.01 (t, $J=5.7$ Hz, 1H, NH), 11.15 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 21.99, 30.94, 38.25, 48.87, 55.36, 113.57, 121.80, 126.10, 127.06, 129.15, 131.51, 133.00, 134.77, 139.63, 161.75, 166.08, 166.99, 167.56, 169.85, 172.77; Anal. $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6 + 0.34 \text{H}_2\text{O}$ 計算値: C, 61.81; H, 4.64; N, 9.83. 実測値: C, 61.77; H, 4.54; N, 9.63.

【0391】

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

【化200】



トリエチルアミン(0.5g, 5.0mmol)を、THF(30mL)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.0mmol)及びm-トルオイルクロリド(0.4g, 2.8mmol)の攪拌懸濁液へ5~10 で添加した。10分間5 で攪拌した後、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を1N HCl(20mL)と共に攪拌した。残渣を CH_2Cl_2 (80mL)に溶解し、 H_2O (30mL)及びブライン(30mL)で洗浄し、乾燥した(MgSO_4)。溶媒を除去し、残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル)により精製し、N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-メチル-ベンズアミド(0.5g, 66%)を白色固体として得た: mp 218-220 ; ^1H NMR (

10

20

30

40

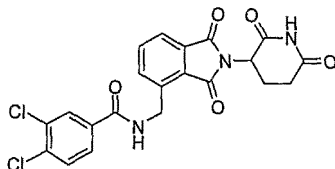
50

DMSO- d_6) 2.06-2.10 (m, 1H), 2.37 (s, 3H, CH₃), 2.50-2.65 (m, 2H), 2.84-2.97 (m, 1H), 4.94 (d, J=5.7 Hz, 2H, CH₂), 5.14-5.21 (dd, J=5.4 and 12.7 Hz, 1H, CH), 7.37-7.41 (m, 2H, Ar), 7.72-7.86 (m, 5H, Ar), 9.10 (t, J=5.6 Hz, 1H, NH), 11.14 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO- d_6) 20.91, 21.98, 30.93, 38.30, 48.87, 121.82, 124.42, 127.10, 127.83, 128.24, 131.52, 131.98, 132.99, 133.92, 134.77, 137.64, 139.39, 166.71, 166.96, 167.53, 169.81, 172.73; Anal. C₂₂H₁₉N₃O₅ + 0.04 H₂O 計算値: C, 65.06; H, 4.74; N, 10.35. 実測値: C, 64.75; H, 4.68; N, 10.02.

【0392】

(5.108 3,4-ジクロロ-N-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]ベンズアミド)

【化201】

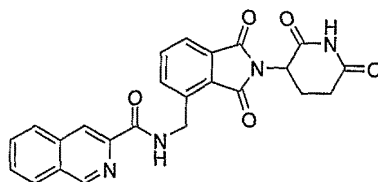


3,4-ジクロロ安息香酸(0.30g, 1.6mmol)を、DMF 10mLに溶解し、CDI(0.30g, 1.9mmol)を添加した。混合物を40℃で1時間攪拌し、その後4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.50g, 1.6mmol)及びトリエチルアミン(0.31g, 3.1mmol)を添加した。更に40℃で90分攪拌した後、混合物を冷却した。溶媒を蒸発させ、残渣をCH₂Cl₂ 60mL中に溶解し、この溶液を水(2x60mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、蒸発させた。残渣を、塩化メチレン-メタノール勾配を用いるクロマトグラフィーにかけ、98:2塩化メチレン-メタノールで溶離し、生成物0.49gを収率70%で得た: mp 161-163℃; ¹H NMR (DMSO- d_6) 2.06-2.09 (m, 1H), 2.51-2.58 (m, 2H), 2.84-2.91 (m, 1H), 4.94 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 5.17 (dd, J = 12.6 Hz, d = 5.3 Hz, 1H), 7.74-7.95 (m, 5H), 8.17 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 9.33 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 11.10 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO- d_6) 22.0, 30.9, 38.5, 48.9, 122.0, 127.2, 127.7, 129.3, 130.8, 131.3, 131.6, 133.3, 134.3, 134.9, 138.8, 164.4, 167.0, 167.5, 169.8, 172.8; Anal. C₂₁H₁₅Cl₂N₃O₅ 計算値: C, 54.80; H, 3.28; N, 9.13. 実測値: C, 54.85; H, 3.36; N, 8.95.

【0393】

(5.109 イソキノリン-3-カルボン酸 [2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]アミド)

【化202】



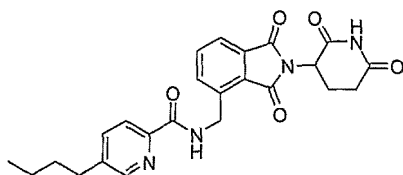
イソキノリン3-カルボン酸(0.39g, 2.0mmol)及びチオニルクロリド(10mL)の混合物を、1時間還流加熱した。過剰なチオニルクロリドを、真空下で除去した。その後この酸クロリドへ、4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.65g, 2.0mmol)、THF(30mL)及びトリエチルアミン(0.61g, 6.0mmol)を添加し、得られた混合物を90分間還流攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗残渣を、塩化メチレン-メタノール勾配を用いるクロマトグラフィーにかけ、96:4塩化メチレン-メタノールで溶離し、生成物0.67gを収率76%で得た: mp 198-200℃; ¹H NMR (DMSO- d_6) 2.07-2.11 (m, 1H), 2.53-2.66 (m, 2H), 2.85-2.97 (m, 1H), 5.02 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 5.19 (dd, J = 12.6 Hz, d = 5.3 Hz, 1H), 7.71-7.92 (m, 5H), 8.21 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.65 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 11.17 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO- d_6) 22.0, 31.0, 38.5, 48.9, 120.0, 121.9, 127.2, 127.8

, 128.0, 129.2, 129.3, 131.4, 131.6, 133.0, 134.8, 135.4, 139.2, 143.4, 151.7, 164.7, 167.0, 167.6, 169.9, 172.8; Anal. $C_{24}H_{18}N_4O_5 \cdot 0.5 H_2O$ 計算値: C, 63.85; H, 4.24; N, 12.41. 実測値: C, 63.85; H, 3.93; N, 12.31.

【0394】

(5.110 5-ブチルピリジン-2-カルボン酸 [2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]アミド)

【化203】



10

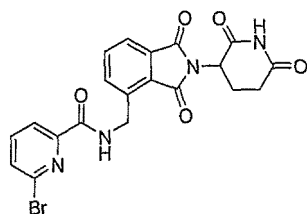
フザリン酸(0.36g, 2.0mmol)及びチオニルクロリド(10mL)の混合物を、1時間還流加熱した。過剰なチオニルクロリドを、真空下で除去した。その後この酸クロリドへ、4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.65g, 2.0mmol)、THF(30mL)及びトリエチルアミン(0.61g, 6.0mmol)を添加し、得られた混合物を室温で16時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗残渣を、塩化メチレン-メタノール勾配を用いるクロマトグラフィーにかけ、95:5塩化メチレン-メタノールで生成物を溶離した。この物質を更に、分取HPLCにより精製し、1:1アセトニトリル-水で溶離し、精製された生成物0.58gを収率64%で得た: mp 137-139 ; 1H NMR (DMSO- d_6) 0.91 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.24-1.39 (m, 2H), 1.54-1.65 (m, 2H), 2.06-2.10 (m, 2H), 2.51-2.72 (m, 4H), 2.84-2.97 (m, 1H), 4.94 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 5.17 (dd, J = 12.6 Hz, d = 5.4 Hz, 1H), 7.66-7.71 (m, 1H), 7.77-7.86 (m, 3H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.43 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 11.16 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 13.7, 21.6, 22.0, 31.0, 31.7, 32.6, 38.5, 48.9, 121.8, 121.9, 127.2, 131.6, 133.0, 134.8, 137.3, 139.2, 141.2, 147.5, 148.5, 164.5, 167.0, 167.6, 169.9, 172.8; Anal. $C_{24}H_{24}N_4O_5 \cdot 0.3 H_2O$ 計算値: C, 63.51; H, 5.46; N, 12.34. 実測値: C, 63.52; H, 5.55; N, 12.05.

20

【0395】

(5.111 6-ブロモピリジン-2-カルボン酸[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]アミド)

【化204】



30

DMF(25mL)中の6-ブロモピコリン酸(0.40g, 2.0mmol)及びCDI (0.39g, 2.4mmol)の混合物を、周囲温度、窒素下で2時間攪拌した。4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.65g, 2.0mmol)及びトリエチルアミン(0.61g, 6.0mmol)を添加し、混合物を16時間攪拌させた。溶媒を真空下で蒸発させ、残渣を、塩化メチレン-メタノール勾配を用いるクロマトグラフィーにかけ、97:3塩化メチレン-メタノールで生成物を溶離した。この物質を分取HPLCにより更に精製し、1:1アセトニトリル-水で溶離し、精製された生成物0.50gを収率53%で得た: mp 181-183 ; 1H NMR (DMSO- d_6) 2.06-2.10 (m, 1H), 2.52-2.65 (m, 2H), 2.84-2.93 (m, 1H), 4.96 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 5.17 (dd, J = 12.6 Hz, d = 5.4 Hz, 1H), 7.67-7.72 (m, 1H), 7.80-7.82 (m, 2H), 7.90 (dd, J = 7.8 Hz, J = 1.0 Hz, 1H), 7.97 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 7.3 Hz, J = 1.1 Hz, 1H), 9.39 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 11.15 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 22.0, 30.9, 38.5, 48.9, 121.7, 121.9, 127.1, 131.2, 131.6, 133.0, 13

40

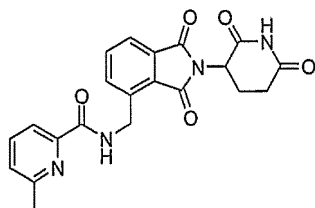
50

4.8, 138.9, 140.3, 141.0, 151.0, 163.1, 167.0, 167.6, 169.8, 172.8; Anal. $C_{20}H_{15}BrN_4O_5 \cdot 0.5 H_2O$ 計算値: C, 50.01; H, 3.35; N, 11.66. 実測値: C, 49.97; H, 3.21; N, 11.56.

【0396】

(5.112 6-メチルピリジン-2-カルボン酸 [2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]アミド)

【化205】



10

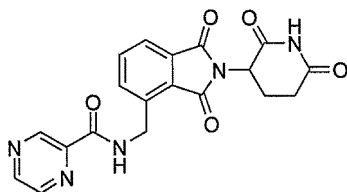
DMF(25mL)中の6-メチルピコリン酸(0.27g, 2.0mmol)及びCDI (0.39g, 2.4mmol)の混合物を、周囲温度、窒素下で1時間攪拌した。4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.65g, 2.0mmol)及びトリエチルアミン(0.61g, 6.0mmol)を添加し、混合物を16時間攪拌させた。溶媒を真空下で蒸発させ、残渣を分取HPLCにより精製し、45:55アセトニトリル-水で溶離し、生成物0.34gを収率54%で得た: mp 197-199 ; 1H NMR (DMSO- d_6) 2.06-2.11 (m, 1H), 2.53-2.65 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.84-2.94 (m, 1H), 4.96 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 5.18 (dd, J = 12.6 Hz, d = 5.4 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 6.8 Hz, J = 1.9 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.5 Hz, J = 4.1 Hz, 1H), 7.79-7.93 (m, 4H), 9.36 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 11.15 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 22.0, 23.9, 30.9, 38.3, 48.9, 119.2, 121.9, 126.3, 127.2, 131.6, 133.0, 134.8, 137.9, 139.2, 149.0, 157.3, 164.5, 167.0, 167.6, 169.8, 172.8; Anal. $C_{21}H_{18}N_4O_5 \cdot 0.6 H_2O$ 計算値: C, 60.45; H, 4.63; N, 13.42. 実測値: C, 60.47; H, 4.53; N, 13.36.

20

【0397】

(5.113 ピラジン-2-カルボン酸 [2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]アミド)

【化206】



30

THF(30mL)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.63g, 1.9mmol)、2-ピラジンカルボニルクロリド(0.25g, 1.9mmol)及びトリエチルアミン(0.61g, 6.0mmol)の混合物を、周囲温度、窒素下で18時間攪拌した。混合物を蒸発させ、残渣を塩化メチレン-メタノール勾配を用いるクロマトグラフィーにかけ、95:5塩化メチレン-メタノールで生成物を溶離した。この物質を、アセトニトリル4mLに溶解し、この溶液を、水50mLに注ぎ、生成物の沈殿を得、これをろ過し、追加の水(20mL)で洗浄し、乾燥し、0.46gを得た(収率61%): mp > 260 ; 1H NMR (DMSO- d_6) 2.06-2.10 (m, 1H), 2.54-2.65 (m, 2H), 2.84-2.91 (m, 1H), 4.97 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 5.18 (dd, J = 12.0 Hz, d = 5.4 Hz, 1H), 7.69-7.83 (m, 3H), 8.29 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 9.21 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 9.61 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 11.15 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 22.0, 30.9, 38.3, 48.9, 121.9, 127.2, 131.2, 131.6, 133.0, 134.7, 143.5, 143.6, 144.5, 147.7, 163.4, 167.0, 167.6, 169.8, 172.8; Anal. $C_{19}H_{15}N_5O_5 \cdot 0.5 H_2O$ 計算値: C, 56.71; H, 4.01; N, 17.41. 実測値: C, 56.64; H, 3.75; N, 17.28.

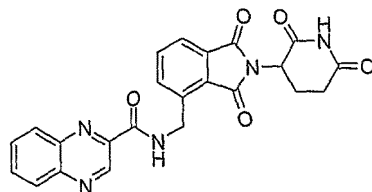
40

【0398】

50

(5.114 キノキサリン-2-カルボン酸 [2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]アミド)

【化 2 0 7】

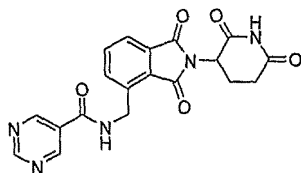


DMF(25mL)中の2-キノキサリンカルボン酸(0.35g, 2.0mmol)及びCDI (0.39g, 2.4mmol)の混合物を、周囲温度、窒素下で90分間攪拌した。4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.65g, 2.0mmol)及びトリエチルアミン(0.61g, 6.0mmol)を添加し、混合物を16時間攪拌させた。混合物を水に注ぎ、生成物の沈殿を得、これを濾過し、追加の水(40mL)で洗浄し、乾燥し、0.61gを収率69%で得た：mp > 260 ; ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.07-2.12 (m, 1H), 2.56-2.65 (m, 2H), 2.85-2.98 (m, 1H), 5.05 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 5.19 (dd, J = 12.6 Hz, d = 5.4 Hz, 1H), 7.78-7.83 (m, 3H), 7.98-8.04 (m, 2H), 8.19-8.24 (m, 2H), 9.50 (s, 1H), 9.76 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 11.16 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 22.0, 30.9, 38.4, 48.9, 121.9, 127.2, 129.1, 129.4, 131.3, 131.6, 132.0, 133.1, 134.8, 138.7, 139.8, 143.0, 143.8, 144.1, 163.7, 167.0, 167.6, 169.8, 172.8; Anal. C₂₃H₁₇N₅O₅ 0.5 H₂O 計算値：C, 61.06; H, 4.01; N, 15.47. 実測値：C, 61.19; H, 3.95; N, 15.37.

【 0 3 9 9】

(5.115 ピリミジン-5-カルボン酸 [2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]アミド)

【化 2 0 8】



DMF(25mL)中のピリミジン-5-カルボン酸(0.25g, 2.0mmol)及びCDI (0.39g, 2.4mmol)の混合物を、周囲温度、窒素下で2時間攪拌した。4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.65g, 2.0mmol)及びトリエチルアミン(0.61g, 6.0mmol)を添加し、混合物を16時間攪拌させた。溶媒を真空下で蒸発させ、残渣を、塩化メチレン-メタノール勾配を用いるクロマトグラフィーにかけ、95:5塩化メチレン-メタノールで溶離し、生成物0.39gを収率50%で得た：mp > 260 ; ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.05-2.10 (m, 1H), 2.53-2.65 (m, 2H), 2.83-2.91 (m, 1H), 4.98 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 5.18 (dd, J = 12.4 Hz, d = 5.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 3H), 9.24 (s, 2H), 9.35 (s, 1H), 9.52 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 11.16 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 22.0, 30.9, 38.3, 48.9, 122.1, 127.3, 127.5, 131.6, 133.4, 134.9, 138.4, 156.0, 160.1, 163.5, 167.0, 167.5, 169.8, 172.8; Anal. C₁₉H₁₅N₅O₅ 0.3 H₂O 計算値：C, 57.23; H, 3.94; N, 17.56. 実測値：C, 57.27; H, 3.71; N, 17.27.

【 0 4 0 0】

(5.116 2,5-ジクロロ-N-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]ニコチンアミド)

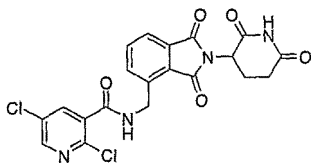
10

20

30

40

【化 2 0 9】



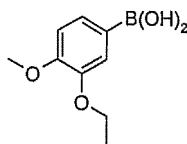
THF(30mL)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.65g, 2.0mmol)、2,5-ジクロロピリジン-3-カルボニルクロリド(0.42g, 2.0mmol)及びトリエチルアミン(0.61g, 6.0mmol)の混合物を、周囲温度、窒素下で18時間攪拌した。混合物を蒸発させ、残渣を塩化メチレン-メタノール勾配を用いるクロマトグラフィーにかけ、95:5塩化メチレン-メタノールで溶離し、生成物0.50g(収率54%)を得た：mp > 260 ; ^1H NMR (DMSO- d_6) 2.05-2.09 (m, 1H), 2.53-2.58 (m, 2H), 2.83-2.97 (m, 1H), 4.93 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 5.17 (dd, J = 12.5 Hz, d = 5.3 Hz, 1H), 7.82-7.91 (m, 3H), 8.28 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 9.35 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 11.15 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 22.0, 30.9, 38.3, 48.9, 122.1, 127.3, 130.3, 131.6, 133.4, 134.9, 137.8, 138.0, 145.0, 148.8, 164.1, 166.9, 167.5, 169.8, 172.8; Anal. $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 0.2 \text{H}_2\text{O}$ 計算値：C, 51.68; H, 3.12; N, 12.05. 実測値：C, 51.64; H, 3.05; N, 11.98.

【0 4 0 1】

(5.117 6-(3-エトキシ-4-メトキシ-フェニル)ピリジン-2-カルボン酸 [2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]アミド)

(5.117.1 3-エトキシ-4-メトキシ-フェニルボロン酸)

【化 2 1 0】

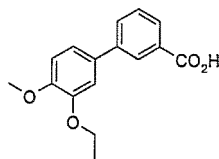


THF(75mL)中の4-ブロモ-2-エトキシ-1-メトキシベンゼン(4.00g, 17.3mmol)の混合物を、-78 に冷却し；冷却時に、沈殿が形成された。t-BuLi (22.4mL, ペンタン中1.7M, 38.1mmol)を滴下し、その間温度を-78 に維持した。添加の完了後、混合物を-78 で1時間攪拌した。B(Oi-Pr)₃ (9.76g, 51.9mmol)を添加した。混合物を室温まで徐々に温め、その後窒素下で16時間攪拌した。3N HCl(20mL)を添加し、混合物を10分間攪拌した。混合物を水(100mL)に注ぎ、ジエチルエーテル(3x75mL)で抽出し、一緒にしたエーテル層を水(3x75mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、蒸発させ、生成物3.15gを収率93%で得た： ^1H NMR (DMSO- d_6) 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.99 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.35-7.37 (m, 2H).

【0 4 0 2】

(5.117.2 3'-エトキシ-4'-メトキシビフェニル-3-カルボン酸)

【化 2 1 1】



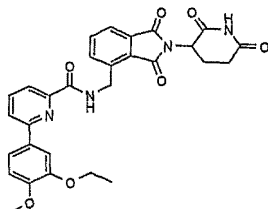
6-ブロモニコチン酸(2.02g, 10.0mmol)を、窒素下でDME(80mL)に溶解した。Pd(PPh₃)₄ (0.58g, 0.5mmol)を添加し、得られた混合物を周囲温度で15分間攪拌した。3-エトキシ-4-メトキシ-フェニルボロン酸(2.4g, 12.2mmol)及び2N Na₂CO₃ (40mL, 80mmol)を添加し、得られた混合物を、24時間攪拌しながら還流加熱した。混合物を水300mLに注ぎ、酢酸エチル(3x200mL)で抽出し、生成物を静置時に沈殿させ、生成物2.05gを収率76%で得た： ^1H

NMR (CDCl₃) 1.53 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.22 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.53-7.58 (m, 2H), 7.91-8.02 (m, 2H), 8.12 (dd, J = 6.9 Hz, J = 1.5 Hz, 1H).

【0403】

(5.117.3 6-(3-エトキシ-4-メトキシ-フェニル)ピリジン-2-カルボン酸 [2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル-メチル]アミド)

【化212】



10

DMF(30mL)中の3'-エトキシ-4'-メトキシビフェニル-3-カルボン酸(0.55g, 2.0mmol)及びCDI (0.39g, 2.4mmol)の混合物を、周囲温度、窒素下で90分間攪拌した。4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.65g, 2.0mmol)及びトリエチルアミン(0.61g, 6.0mmol)を添加し、混合物を3時間攪拌させた。混合物を水(200mL)に注ぎ、酢酸エチル(3x100mL)で抽出した。一緒にした有機相を水(3x150mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、蒸発させ、生成物0.75gを淡黄色固体として(収率69%)得た：

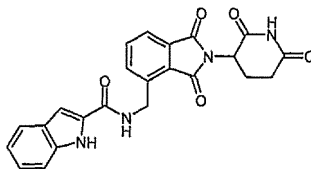
20

mp 196-198 ; ¹H NMR (DMSO-d₆) 1.36 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 2.05-2.10 (m, 1H), 2.54-2.64 (m, 2H), 2.85-2.98 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.18 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 5.02 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 5.20 (dd, J = 12.7 Hz, d = 5.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.74-7.83 (m, 4H), 7.87-7.94 (m, 2H), 8.03 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 9.56 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 11.18 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 14.8, 22.0, 31.0, 38.6, 49.0, 55.5, 64.0, 111.8, 119.8, 120.0, 122.0, 122.4, 127.3, 130.1, 131.7, 133.3, 134.9, 138.6, 139.1, 148.2, 149.2, 150.5, 155.1, 164.5, 167.0, 167.8, 169.8, 172.7; Anal. C₂₉H₂₆N₄O₇ 0.5 H₂O 計算値: C, 63.15; H, 4.93; N, 10.16. 実測値: C, 63.36; H, 4.80; N, 10.19.

【0404】

(5.118 1H-インドール-2-カルボン酸 [2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミド)

【化213】



30

1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(0.8g, 5.0mmol)を、DMF(30mL)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.0mmol)の攪拌懸濁液へ添加した。10分間攪拌後、ヒドロキシベンゼントリアゾール(0.3g, 2.4mmol)及びインドール-2-カルボン酸(0.4g, 2.2mmol)を添加した。反応を、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.6g, 3.0mmol)の添加により開始し、室温で一晩攪拌した。混合物を冷水(120mL)に注ぎ、EtOAc (3x50mL)で抽出した。一緒にしたEtOAc溶液を、水(3x40mL)及びブライン(40mL)で洗浄し、乾燥した(MgSO₄)。溶媒を除去し、固形物残渣を、熱アセトン(20mL)でスラリーとし、1H-インドール-2-カルボン酸 [2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミド(0.6g, 70%)を白色固体として得た: mp > 260 ; ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.08-2.11 (m, 1H), 2.56-2.65 (m, 2H), 2.85-2.98 (m, 1H), 4.99 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 5.15-5.22 (dd, J=5.4 and 12.7 Hz, 1H), 7.05 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.1

40

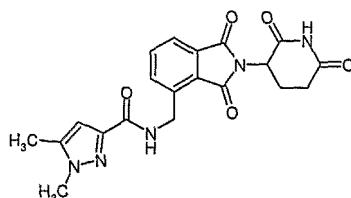
50

6-7.22 (m, 3H), 7.42 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.75-7.83 (m, 3H), 9.15 (t, J=5.4 Hz, 1H), 11.15 (s, 1H), 11.64 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 22.00, 30.34, 37.92, 48.89, 102.95, 112.31, 119.78, 121.54, 121.92, 123.45, 127.04, 127.14, 131.18, 131.57, 133.06, 134.33, 136.54, 139.29, 161.52, 166.97, 167.55, 169.83, 172.75; Anal. $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_5 + 0.24\text{H}_2\text{O}$ 計算値: C, 63.54; H, 4.28; N, 12.89. 実測値: C, 63.39; H, 4.38; N, 12.80.

【0405】

(5.119 1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 [2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミド)

【化214】

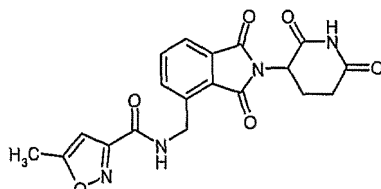


1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(1.0g, 6.6mmol)を、アセトニトリル(40mL)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.0mmol)の攪拌懸濁液へ添加した。10分間攪拌した後、1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-カルボニルクロリド(0.4g, 2.6mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を CH_2Cl_2 (80mL)に溶解した。 CH_2Cl_2 溶液を、水(2x30mL)及びブライン(30mL)で洗浄し、乾燥した(MgSO_4)。溶媒を除去し、残渣をクロマトグラフィー(SiO_2 , CH_2Cl_2 : CH_3OH 97.5:2.5)により精製し、1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 [2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミド(0.3g, 38%)を白色固体として得た: mp 213-215 ; ^1H NMR (DMSO- d_6) 2.05-2.09 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.50-2.64 (m, 2H), 2.84-2.97 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.86 (d, J=5.9 Hz, 2H), 5.13-5.20 (dd, J=5.1 and 12.4 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 7.65-7.79 (m, 3H), 8.69 (t, J=5.9 Hz, 1H), 11.15 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 10.66, 21.97, 30.93, 36.39, 37.80, 48.86, 105.53, 121.71, 127.01, 131.51, 132.78, 134.70, 139.60, 140.35, 144.26, 161.91, 167.00, 167.56, 169.83, 172.75; Anal. $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_5 + 0.4 \text{H}_2\text{O}$ 計算値: C, 57.66; H, 4.79, N, 16.81. 実測値: C, 57.85; H, 4.80; N, 16.64.

【0406】

(5.120 5-メチル-イソオキサゾール-3-カルボン酸 [2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミド)

【化215】



1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(1.0g, 6.6mmol)を、アセトニトリル(40mL)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.0mmol)の攪拌懸濁液へ添加した。10分間攪拌後、5-メチルイソオキサゾール-3-カルボニルクロリド(0.4g, 2.6mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を CH_2Cl_2 (80mL)に溶解した。 CH_2Cl_2 溶液を、水(2x40mL)及びブライン(40mL)で洗浄し、乾燥した(MgSO_4)。溶媒を除去し、残渣をクロマトグラフィー(SiO_2 , CH_2Cl_2 : CH_3OH 97.5:2.5)により精製し、5-メチル-イソオキサゾール-3-カルボン酸 [2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミド(0.4g, 44%)を明茶色固体として得た: mp 207-209 ; ^1H NMR (DMSO

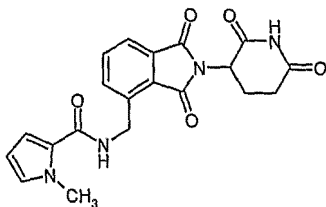
-d₆) 2.05-2.09 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.50-2.64 (m, 2H), 2.84-2.98 (m, 1H), 4.91 (d, J=6.0 Hz, 2H), 5.13-5.20 (dd, J=5.4 and 12.6 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 7.69-7.87 (m, 3H), 9.35 (t, J=6.0 Hz, 1H), 11.15 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 11.82, 21.97, 30.92, 38.00, 48.88, 101.35, 121.99, 127.18, 131.55, 132.87, 134.84, 138.39, 158.61, 159.15, 166.93, 167.47, 169.81, 171.36, 172.84; Anal. C₁₉H₁₆N₄O₆·0.2 H₂O 計算値: C, 57.03; H, 4.14; N, 14.00. 実測値: C, 57.34; H, 3.99; N, 13.70.

【0407】

(5.121 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 [2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミド)

10

【化216】



DMF(30mL)中の1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸(0.3g, 2.6mmol)及びカルボニルジイミダゾール(0.5g, 3.0mmol)の混合物を、2時間攪拌した。トリエチルアミン(0.8g, 6.0mmol)を添加し、引き続き4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.0mmol)を添加した。混合物を75 (油浴)で一晩攪拌した。混合物を室温に冷却し、濃縮した。残渣をEtOAc(80mL)及び水(30mL)と共に攪拌した。EtOAc溶液を、水(2x40mL)及びブライン(40mL)で洗浄し、乾燥した(MgSO₄)。溶媒を除去し、残渣をクロマトグラフィー(SiO₂, CH₂Cl₂: CH₃OH 97.5:2.5)により精製し、1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 [2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミド(0.2g, 25%)を白色固体として得た: mp > 260 ; ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.06-2.10 (m, 1H), 2.50-2.65 (m, 2H), 2.84-2.97 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.86 (d, J=5.8 Hz, 2H), 5.13-5.20 (dd, J=5.5 and 12.7 Hz, 1H), 6.04 (t, J=3.4 Hz, 1H), 6.88-6.93 (m, 2H), 7.70-7.86 (m, 3H), 8.63 (t, J=5.8 Hz, 1H), 11.13 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 21.98, 30.93, 36.19, 37.47, 48.86, 106.75, 112.63, 121.73, 124.98, 126.95, 128.07, 131.49, 132.96, 134.76, 140.06, 161.56, 166.98, 167.58, 169.82, 172.74; Anal. C₂₀H₁₈N₄O₅·0.18 H₂O+0.1 ether 計算値: C, 60.49; H, 4.82; N, 13.83. 実測値: C, 60.54; H, 4.74; N, 13.50.

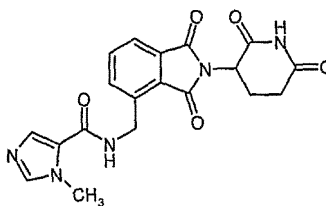
20

30

【0408】

(5.122 3-メチル-3H-イミダゾール-4-カルボン酸 [2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミド)

【化217】



40

DMF(30mL)中の1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸(0.3g, 2.6mmol)及びカルボニルジイミダゾール(0.5g, 3.0mmol)の混合物を、室温で3時間攪拌した。トリエチルアミン(0.8g, 6.0mmol)を添加し、引き続き4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.0mmol)を添加した。混合物を75 (油浴)で3時間攪拌した。混合物を室温へ冷却し、濃縮した。残渣を、EtOAc (100mL)に溶解し、水(2x40mL)及びブライン(40mL)で洗浄し、乾燥した(MgSO₄)。溶媒を除去し、残渣をクロマトグラフィー(SiO₂, CH₂Cl₂: CH₃OH 97.5:2.5)により精製し、3-メチル-3H-イミダゾール

50

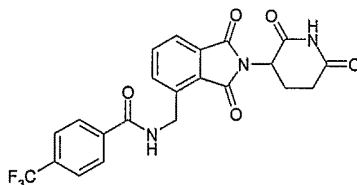
ル-4-カルボン酸 [2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミド(0.2g, 28%)を白色固体として得た: mp > 260; ^1H NMR (DMSO- d_6) 2.05-2.09 (m, 1H), 2.50-2.64 (m, 2H), 2.84-2.97 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.89 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 5.13-5.20 (dd, $J=5.2$ and 12.5 Hz, 1H), 7.68-7.84 (m, 5H), 8.94 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 11.15 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 21.98, 30.93, 33.51, 37.44, 48.88, 121.88, 125.45, 127.05, 131.52, 132.29, 133.09, 134.83, 139.42, 142.08, 160.25, 166.94, 167.53, 169.82, 172.74; Anal. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_5+0.13\text{H}_2\text{O}+0.1\text{Et}_2\text{O}$ 計算値: C, 57.52; H, 4.54; N, 17.29. 実測値: C, 57.23; H, 4.27; N, 16.95.

【0409】

10

(5.123 N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-4-トリフルオロメチル-ベンズアミド)

【化218】



アセトニトリル(20mL)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.97g, 3.0mmol)、4-(トリフルオロメチル)-ベンゾイルクロリド(0.63g, 3.0mmol)及びトリエチルアミン(0.61g, 6.00mmol)の混合物を、室温で13時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を、メタノール- CH_2Cl_2 勾配を用いるISCOシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、5:95メタノール- CH_2Cl_2 で生成物を溶離した。得られた固形物を、エーテル中で5時間攪拌し、濾過し、乾燥し、生成物0.66gを白色固体として収率48%で得た: mp 238-240; HPLC, Waters Symmetry C-18, 3.9x150mm, 5 μm , 1mL/分, 240nm, 50/50 $\text{CH}_3\text{CN}/0.1\%\text{H}_3\text{PO}_4$, 3.90 (99.09%); ^1H NMR (DMSO- d_6) 2.07-2.12 (m, 1H), 2.54-2.65 (m, 2H), 2.86-2.98 (m, 1H), 4.97 (d, $J=5.7$ Hz, 2H), 5.18 (dd, $J=12.6$ Hz, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.74-7.91 (m, 5H), 8.13 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 9.39 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 11.16 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 22.0, 31.0, 38.5, 48.9, 122.0, 123.9 (q, $J=270.8$ Hz), 125.5 (q, $J=3.75$ Hz), 127.2, 128.3, 131.4 (q, $J=31.5$ Hz), 131.6, 133.2, 134.9, 137.7, 138.9, 165.5, 167.0, 167.5, 169.9, 172.8; Anal. $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_3$ 計算値: C, 57.52; H, 3.51; N, 9.15. 実測値: C, 57.35; H, 3.23; N, 8.97.

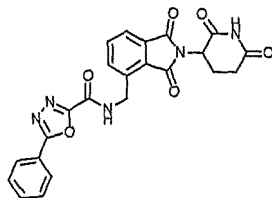
20

30

【0410】

(5.124 5-フェニル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-カルボン酸[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチルアミド])

【化219】



40

CH_3CN (15mL)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(1.55g, 4.8mmol)の攪拌懸濁液に、トリエチルアミン(1.67mL, 11.8mmol)及び5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボニル-クロリド(1.0g, 4.8mmol)を添加した。混合物を、室温で21時間攪拌し、懸濁液を得た。反応混合物を濾過し、固形物を、 CH_3CN (20mL)、水(2x20mL)、 EtOAc (20mL)及び MeOH (20mL)ですすぎ、5-フェニル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-カルボン酸 [2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチルアミド]を白色固体として提供した(1

50

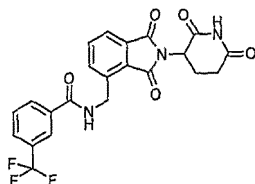
.34g, 61%) : mp, 279-281 ; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9x150mm, 5 μ m, 1mL/分, 240nm, 40/60 (CH₃CN/H₂O) : t_R=4.90分 (99%) ; ¹H NMR (DMSO-d₆) : 2.08-2.10 (m, 1H), 2.53-2.64 (m, 2H), 2.86-2.98 (m, 1H), 4.98 (d, J = 5 Hz, 1H), 5.18 (dd, J = 5, 13 Hz, 1H), 7.62-7.72 (m, 3H), 7.85 (broad, 3H), 8.09-8.12 (m, 2H). 9.97 (t, J = 5 Hz, 1H), 11.15 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-d₆) : 21.90, 30.85, 38.24, 48.82, 122.07, 122.70, 126.98, 127.16, 129.46, 131.49, 132.58, 133.03, 134.77, 137.63, 153.51, 158.29, 164.94, 166.84, 167.42, 169.74, 172.67; Anal. C₂₃H₁₇N₅O₆ 計算値 : C, 60.13; H, 3.73; N, 15.24. 実測値 : C, 56.69; H, 3.34; N, 15.41.

【 0 4 1 1 】

(5.125 N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド)

10

【化 2 2 0】



CH₂Cl₂ (80ml)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.16mmol)の攪拌懸濁液に、ジイソプロピルエチルアミン(0.94mL, 5.4mmol)及び3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド(0.42mL, 2.8mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、懸濁液を得た。反応混合物を濾過し、固形物をCH₂Cl₂ (15mL)、及びアセトン(15mL)ですすいだ。その後固形物を、MeOHで再結晶し、N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-ベンズアミドを白色固体として得た(0.5g, 54%) : mp, 241-243 ; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9x150mm, 5 μ m, 1mL/分, 240nm, 40/60 (CH₃CN/H₂O) : t_R=4.4分 (99%) ; ¹H NMR (DMSO-d₆) : 2.06-2.11 (m, 1H), 2.53-2.65 (m, 2H), 2.85-2.93 (m, 1H), 4.96 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 5.15-5.21 (dd, J = 5, 12 Hz, 1H), 7.46-7.84 (m, 6H), 9.33 (t, J = 6 Hz, 1H), 11.15 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-d₆) : 21.96, 30.92, 38.49, 48.86, 106.93, 110.58, 110.69, 110.82, 110.93, 121.99, 127.21, 131.54, 133.20, 134.83, 137.42, 138.62, 160.51, 160.67, 163.78, 163.95, 164.10, 166.92, 167.48, 169.81, 172.73; Anal. C₂₁H₁₅FN₃O₅ 計算値 : C, 59.02; H, 3.54; N, 9.83; F, 8.89; 実測値 : C, 58.90; H, 3.15; N, 9.73; F, 9.08.

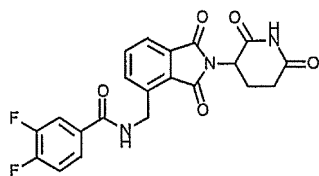
20

30

【 0 4 1 2 】

(5.126 N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3,4-ジフルオロ-ベンズアミド)

【化 2 2 1】



40

CH₂Cl₂ (60ml)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.16mmol)の攪拌懸濁液へ、ジイソプロピルエチルアミン(0.94mL, 5.4mmol)及び3,4-ジフルオロベンゾイルクロリド(0.5g, 2.8mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、懸濁液を得た。反応混合物を、MeOH (1mL)で停止し、濾過した。固形物を、CH₂Cl₂ (5mL)ですすぎ、その後アセトン(4mL)に溶解した。この溶液へ、エーテル(10mL)及びヘキサン(10mL)を添加し、得られた懸濁液を濾過し、N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3,4-ジフルオロ-ベンズアミドを白色固体として提供した(0.7g, 75%) : mp, 218-220 ; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9x150mm, 5 μ m, 1mL/分, 240nm, 40/60 (CH₃CN/H₂O)

50

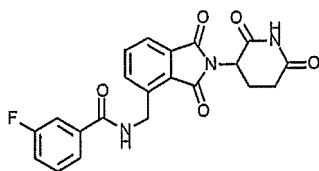
: t_R =4.1分 (99%) ; ^1H NMR (DMSO- d_6): 2.06-2.11 (m, 1H), 2.51-2.64 (m, 2H), 2.87-2.93 (m, 1H), 4.95 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 5.15-5.21 (dd, J = 5, 12 Hz, 1H), 7.55-8.01 (m, 6H), 9.26 (t, J = 6 Hz, 1H), 11.15 (s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6) : 21.96, 30.92, 39.20, 48.86, 116.77, 116.65, 116.89, 117.51, 117.74, 121.95, 124.75, 124.80, 124.85, 124.89, 127.18, 131.28, 131.32, 131.39, 131.53, 133.15, 134.82, 138.86, 147.42, 147.59, 149.70, 149.87, 150.68, 150.85, 153.02, 153.19, 164.45, 166.93, 167.49, 169.81, 172.74; Anal. $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$ 計算値: C, 59.02; H, 3.54; N, 9.83; F, 8.89; 実測値: C, 59.12; H, 3.60; N, 9.68; F, 8.86.

【0413】

(5.127 N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-フルオロ-ベンズアミド)

10

【化222】



CH_2Cl_2 (60 ml)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.16mmol)の攪拌懸濁液へ、ジイソプロピルエチルアミン(0.94mL, 5.4mmol)及び3-フルオロベンゾイルクロリド(0.45g, 2.8mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、懸濁液を得た。反応混合物を、MeOH(1mL)で停止し、真空中で濃縮した。得られた油状物を、ISCOシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(溶離液: CH_2Cl_2 中3%MeOHで10分間、その後 CH_2Cl_2 中5%MeOHで10分間)により精製し、N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-フルオロ-ベンズアミドを白色固体として提供した(0.7g, 77%) : mp, 215-217 ; HP LC: Waters Symmetry C-18, 3.9x150mm, 5 μm , 1mL/分, 240nm, 40/60 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) : t_R =3.2分 (99%) ; ^1H NMR (DMSO- d_6): 2.07-2.12 (m, 1H), 2.54-2.65 (m, 2H), 2.87-2.93 (m, 1H), 4.96 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 5.15-5.21 (dd, J = 5, 12 Hz, 1H), 7.39-7.84 (m, 7H), 9.26 (t, J = 6 Hz, 1H), 11.15 (s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6) : 21.97, 30.92, 38.40, 48.86, 114.29, 118.49, 121.92, 123.50, 127.15, 130.62, 131.52, 133.09, 134.82, 136.31, 138.97, 163.69, 165.31, 166.94, 167.51, 169.83, 172.74; Anal. $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_5$ 計算値: C, 61.61; H, 3.94; N, 10.26; F, 4.64; 実測値: C, 61.36; H, 3.84; N, 10.00; F, 4.74.

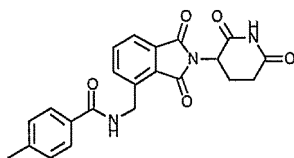
20

30

【0414】

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

【化223】



40

CH_2Cl_2 (60mL)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.16mmol)の攪拌懸濁液へ、ジイソプロピルエチルアミン(0.94mL, 5.4mmol)及びp-トルオイルクロリド(0.43g, 2.8mmol)を添加した。その後混合物を、室温で一晩攪拌し、懸濁液を得た。反応混合物を、MeOH(1mL)で停止し、 H_2O (40mL)、1N HCl(40mL)及びブライン(40mL)で洗浄した。有機層を、 MgSO_4 で乾燥し、真空中で濃縮した。得られた混合物を、ISCOシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(溶離液: CH_2Cl_2 中3%MeOH)により精製し、N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-4-メチル-ベンズアミドを白色固体として

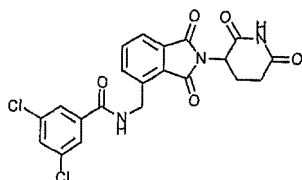
50

提供した(0.5g, 61%) : mp, 218-220 ; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 μ m, 1 mL/分, 240 nm, 40/60 (CH₃CN/H₂O): t_R = 3.3 (97%); ¹H NMR (DMSO-d₆): 2.06-2.11 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.54-2.64 (m, 2H), 2.85-2.93 (m, 1H), 4.94 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 5.15-5.21 (dd, J = 5, 12 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 9.07 (t, J = 6 Hz, 1H), 11.15 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-d₆) : 20.93, 31.97, 30.92, 38.26, 48.85, 121.81, 127.08, 127.30, 128.87, 131.11, 131.51, 132.98, 134.77, 139.47, 141.35, 166.47, 166.97, 167.54, 169.83, 172.74; Anal. C₂₂H₁₉N₃O₅ 計算値: C, 65.18; H, 4.72; N, 10.36; 実測値: C, 64.78; H, 4.72; N, 10.07.

【0415】

(5.129 3,5-ジクロロ-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-ベンズアミド)

【化224】

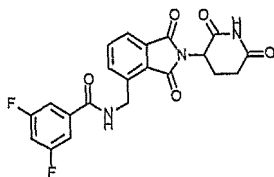


CH₂Cl₂ (60ml)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.16mmol)の攪拌懸濁液へ、ジイソプロピルエチルアミン(0.94mL, 5.4mmol)及び3,5-ジフルオロベンゾイルクロリド(0.59g, 2.8mmol)を添加した。この混合物を室温で一晩攪拌し、懸濁液を得た。その後反応混合物をMeOH (1mL)で停止し、H₂O (40mL)、1N HCl (40mL)及びブライン(40mL)で洗浄した。有機層を、MgSO₄で乾燥し、真空中で濃縮し、得られた混合物をアセトン(10mL)と共に攪拌した。得られた懸濁液を濾過し、固形物をアセトンで洗浄し、真空炉内で乾燥し、3,5-ジクロロ-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-ベンズアミドを白色固体として提供した(0.8g, 76%) : mp, 250-252 ; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 μ m, 1 mL/分, 240 nm, 50/50 (CH₃CN/H₂O): t_R = 4.3 分 (96%); ¹H NMR (DMSO-d₆): 2.05-2.11 (m, 1H), 2.53-2.64 (m, 2H), 2.85-2.93 (m, 1H), 4.95 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 5.15-5.21 (dd, J = 5, 12 Hz, 1H), 7.76-7.94 (m, 6H), 9.37 (t, J = 6 Hz, 1H), 11.15 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-d₆) : 21.97, 30.92, 38.54, 48.86, 121.99, 126.20, 127.21, 130.82, 131.52, 133.27, 134.32, 134.83, 137.11, 138.54, 163.94, 166.92, 167.47, 169.81, 172.74; Anal. C₂₁H₁₅Cl₂N₃O₅ 計算値: C, 54.80; H, 3.28; N, 9.13; Cl, 15.41; 実測値: C, 54.93; H, 2.96; N, 9.01; Cl, 15.62.

【0416】

(5.130 N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3,5-ジフルオロ-ベンズアミド)

【化225】



CH₂Cl₂ (60ml)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.16mmol)の攪拌懸濁液に、ジイソプロピルエチルアミン(0.94mL, 5.4mmol)及び3,5-ジフルオロベンゾイルクロリド(0.5g, 2.8mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、懸濁液を得た。その後反応混合物をMeOH(1mL)で停止し、H₂O (40mL)、1N HCl (40mL)及びブライン(40mL)で洗浄した。有機層を、MgSO₄で乾燥し、真空中で濃縮し、得られた混合物を、ISCOシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(溶離液: CH₂Cl₂中3% MeOHで10分間、その後CH₂Cl₂中5% MeOHで10分間)により精製し、N-[

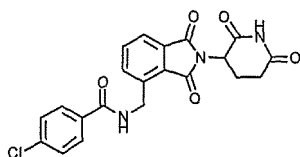
2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3,5-ジフルオロ-ベンズアミドを白色固体として提供した(0.5g, 54%) : mp 218-220 ; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9x150mm, 5 μ m, 1mL/分, 240nm, 40/60 (C H₃CN/H₂O) : t_R=4.4分 (99%) ; ¹H NMR (DMSO-d₆) : 2.06-2.11 (m, 1H), 2.53-2.65 (m, 2H), 2.85-2.93 (m, 1H), 4.96 (d, J = 5.8Hz, 2H), 5.15-5.21(dd, J = 5, 12 Hz, 1 H), 7.46-7.84 (m, 6H), 9.33 (t, J = 6 Hz, 1H), 11.15 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-d₆) : 21.96, 30.92, 38.49, 48.86, 106.93, 110.58, 110.69, 110.82, 110.93, 121.99, 127.21, 131.54, 133.20, 134.83, 137.42, 138.62, 160.51, 160.67, 163.78, 163.95, 164.10, 166.92, 167.48, 169.81, 172.73; Anal. C₂₁H₁₅F₂N₃O₅ 計算値: C, 59.02; H, 3.54; N, 9.83; 実測値: C, 58.90; H, 3.15; N, 9.73.

10

【 0 4 1 7 】

(5.131 4-クロロ-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-ベンズアミド)

【 化 2 2 6 】



CH₂Cl₂ (60ml)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.16mmol)の攪拌懸濁液へ、ジイソプロピルエチルアミン(0.94mL, 5.4mmol)及び4-クロロベンゾイルクロリド(0.5g, 2.8mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、懸濁液を得た。反応混合物をMeOH(1mL)で停止した。その後懸濁液を濾過し、固形物をCH₂Cl₂ (10mL)ですすぎ、4-クロロ-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-ベンズアミドを白色固体として提供した(0.5g, 52%) : mp 233-235 ; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9x150mm, 5 μ m, 1mL/分, 240nm, 40/60 (CH₃CN/H₂O) : t_R=4.7分 (99%) ; ¹H NMR (DMSO-d₆) : 2.06-2.11 (m, 1H), 2.53-2.64 (m, 2H), 2.84-2.93 (m, 1H), 4.95(d, J = 5.8 Hz, 2H), 5.15-5.20(dd, J = 5, 12 Hz, 1H), 7.56-7.59 (dd, J = 1.7, 6.8 Hz, 2H), 7.72-7.83 (m, 3H), 7.93-7.96 (dd, J = 1.8, 6.8 Hz, 2H), 9.23 (t, J = 6 Hz, 1H), 11.15 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-d₆) : 21.97, 30.92, 38.38, 48.86, 121.90, 127.15, 128.45, 129.25, 131.53, 132.65, 133.09, 134.80, 136.28, 139.08, 165.57, 166.94, 167.51, 169.81, 172.74; Anal. C₂₁H₁₆ClN₃O₅ 計算値: C, 59.23; H, 3.79; N, 9.87; Cl, 8.33; 実測値: C, 59.27; H, 3.42; N, 9.75; Cl, 8.57.

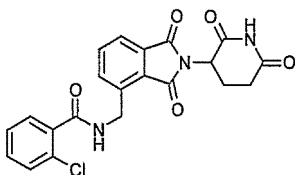
20

30

【 0 4 1 8 】

(5.132 2-クロロ-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-ベンズアミド)

【 化 2 2 7 】



40

CH₂Cl₂ (60ml)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.16mmol)の攪拌懸濁液に、ジイソプロピルエチルアミン(0.94mL, 5.4mmol)及び2-クロロベンゾイルクロリド(0.5g, 2.8mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物をMeOH (1mL)で停止し、その後H₂O(40mL)、1N HCl(40 mL)、ブライン(40mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。有機層を真空中で濃縮し、得られた油状物を、ISCOシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(溶離液: CH₂Cl₂中3%MeOHで10分間、その後CH₂Cl₂中の5%MeOHで10分間)により精製し、2-クロロ-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピ

50

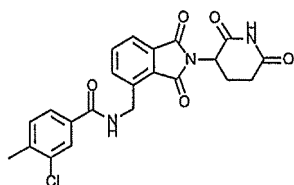
ペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-ベンズアミドを白色固体として提供した(0.55g, 60%) : mp, 209-211 ; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 μ m, 1 mL/分, 240 nm, 40/60 (CH₃CN/H₂O): t_R = 3.0 分 (99%); ¹H NMR (DMSO-d₆): 2.06-2.11 (m, 1H), 2.53-2.64 (m, 2H), 2.87-2.93 (m, 1H), 4.92(d, J = 5.9 Hz, 2H), 5.14-5.20(dd, J = 5, 12 Hz, 1H), 7.39-7.57 (m, 4H), 7.82-7.89 (m, 3H), 9.12 (t, J = 6 Hz, 1H), 11.15 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-d₆) : 21.96, 30.91, 38.10, 48.86, 121.95, 127.15, 128.97, 129.62, 129.83, 130.94, 131.54, 133.10, 134.80, 136.49, 138.74, 166.77, 166.93, 167.48, 169.80, 172.74; Anal. C₂₁H₁₆ClN₃O₅ 計算値: C, 59.23; H, 3.79; N, 9.87; Cl, 8.33; 実測値: C, 59.24; H, 3.45; N, 9.71; Cl, 8.32.

10

【0419】

(5.133 3-クロロ-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-4-メチル-ベンズアミド)

【化228】



CH₃CN (60ml)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.2mmol)の攪拌懸濁液に、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(0.8g, 5.4mmol)を添加した。10分間攪拌した後、1-ヒドロキシベンゼントリアゾール(0.35g, 2.6mmol)及び3-クロロ-4-メチル-安息香酸(0.4g, 2.4mmol)を添加した。その後この反応混合物へ、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.62g, 3.2mmol)を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。その後反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をH₂O (50mL)中で攪拌した。懸濁液が形成され、濾過後、固形物を、アセトン(20mL)中で再度スラリーとした。懸濁液を濾過し、3-クロロ-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-4-メチル-ベンズアミドを白色固体として提供した(0.75g, 79%) : mp, 249-251 ; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 μ m, 1 mL/分, 240 nm, 40/60 (CH₃CN/H₂O): t_R = 6.8 分. (97%); ¹H NMR (DMSO-d₆): 2.06-2.11 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.53-2.64 (m, 2H), 2.85-2.96 (m, 1H), 4.94(d, J = 5.8 Hz, 2H), 5.15-5.20 (dd, J = 5, 12 Hz, 1H), 7.47-7.97 (m, 6H), 7.82-7.89 (m, 3H), 9.22 (t, J = 6 Hz, 1H), 11.15 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-d₆) : 19.55, 21.97, 30.92, 38.36, 48.86, 121.89, 126.07, 127.15, 127.60, 131.22, 131.52, 133.11, 133.33, 134.80, 139.06, 139.10, 165.13, 166.94, 167.50, 169.81, 172.74; Anal. C₂₂H₁₈ClN₃O₅ 計算値: C, 60.08; H, 4.12; N, 9.55; Cl, 8.06; 実測値: C, 59.69; H, 4.15; N, 9.60; Cl, 8.08.

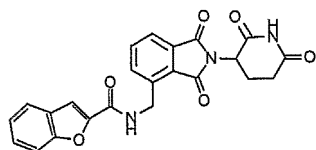
20

30

【0420】

(5.134 ベンゾフラン-2-カルボン酸 [2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミド)

【化229】



CH₃CN (60ml)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.2mmol)の攪拌懸濁液へ、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(0.8g, 5.4mmol)を添加した。10分間攪拌後、1-ヒドロキシベンゼントリアゾール(0.35g, 2.6mmol)及び2-ベンゾフランカルボン酸(0.39g, 2.4mmol)を添加した。その後この反応液へ、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.62g,

40

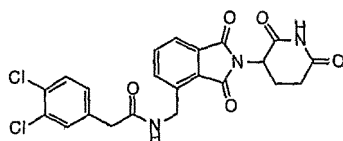
50

3.2mmol)を添加し、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。その後反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を CH_2Cl_2 (50mL)に溶解した。 CH_2Cl_2 溶液を水(2x30mL)及びブライン(30mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した。溶媒を真空中で除去し、得られた油状物を、ISCOシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(溶離液： CH_2Cl_2 中の30%EtOAcで10分間、その後 CH_2Cl_2 中の40%EtOAcで10分間)により精製し、ベンゾフラン-2-カルボン酸 [2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミドを白色固体として提供した(0.59g, 63%) : mp 292-295 ; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9x150mm, 5 μm , 1mL/分, 240nm, 40/60 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$): t_R =4.3分 (98%) ; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 2.09-2.10 (m, 1H), 2.55-2.65 (m, 2H), 2.84-2.93 (m, 1H), 4.97 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 5.15-5.21 (dd, $J = 5, 12$ Hz, 1H), 7.33-7.84 (m, 8H), 9.40 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 11.15 (s, 1H). ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : 21.97, 30.92, 37.90, 48.87, 109.90, 111.79, 121.95, 122.81, 123.74, 126.96, 127.09, 127.15, 131.54, 133.02, 134.83, 138.71, 148.71, 154.27, 158.52, 166.94, 167.51, 169.82, 172.74; Anal. $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_6 + 0.2 \text{H}_2\text{O}$ 計算値: C, 63.51; H, 4.03; N, 9.66; 実測値: C, 63.45; H, 3.76; N, 9.52.

【0421】

(5.135 2-(3,4-ジクロロ-フェニル)-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アセトアミド)

【化230】

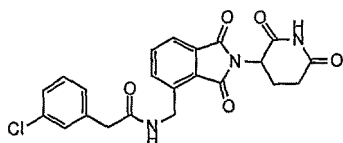


CH_3CN (60mL)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.2mmol)の攪拌懸濁液へ、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(0.8g, 5.4mmol)を添加した。10分間攪拌した後、1-ヒドロキシベンゼントリアゾール(0.35g, 2.6mmol)及び3,4-ジクロロ-フェニル酢酸(0.49g, 2.4mmol)を添加した。その後混合物に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.62g, 3.2mmol)を添加し、一晩室温で攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を CH_2Cl_2 (50mL)に溶解した。 CH_2Cl_2 溶液を、水(2x30mL)及びブライン(30mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した。溶媒を真空中で除去した。得られた油状物を、静置し固化し、混合物をアセトン(10mL)中、その後MeOH(10mL)中で攪拌した。得られた固形物を濾過し、真空炉で乾燥し、2-(3,4-ジクロロ-フェニル)-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アセトアミドを帯黄白色固体(0.69g, 67%)として提供した : mp, 163-165 ; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 μm , 1 mL/分, 240 nm, 40/60 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$): $t_R = 6.5$ 分. (98%); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 2.03-2.08 (m, 1H), 2.52-2.63 (m, 2H), 2.84-2.92 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 4.73 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 5.12-5.18 (dd, $J = 5, 12$ Hz, 1H), 7.26-7.82 (m, 6H), 8.69 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 11.14 (s, 1H). ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : 21.95, 30.90, 37.92, 40.80, 48.83, 121.95, 127.16, 129.13, 129.58, 130.29, 130.65, 131.15, 131.52, 133.31, 134.68, 137.19, 138.92, 166.88, 167.39, 169.77, 172.72; Anal. $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_5 + 0.2 \text{H}_2\text{O}$ 計算値: C, 55.29; H, 3.67; N, 8.79; Cl, 14.84; 実測値: C, 55.19; H, 3.33; N, 8.83; Cl, 14.71.

【0422】

(5.136 2-(3-クロロ-フェニル)-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アセトアミド)

【化 2 3 1】

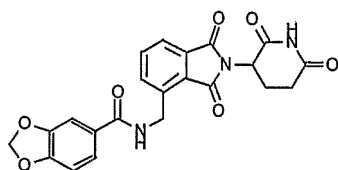


CH₃CN(60ml)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.2mmol)の攪拌懸濁液へ、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(0.8g, 5.4mmol)を添加した。10分間攪拌した後、1-ヒドロキシベンゼントリアゾール(0.35g, 2.6mmol)及び3-クロロ-フェニル酢酸(0.41g, 2.4mmol)を添加した。その後反応液に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.62g, 3.2mmol)を添加し、室温で一晩攪拌した。その後反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をCH₂Cl₂(50mL)に溶解した。CH₂Cl₂溶液を、水(2x30mL)及びブライン(30mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。溶媒を真空中で除去し、得られた油状物を、ISCOシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(溶離液: CH₂Cl₂中の30%EtOAcで10分間、その後20分かけてCH₂Cl₂中の60%EtOAcまで増加)により精製し、2-(3-クロロ-フェニル)-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アセトアミドを白色固体として提供した(0.73g, 76%): mp, 185-187 ; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 μm, 1 mL/分, 240 nm, 40/60 (CH₃CN/H₂O): t_R = 4.2 分.(99%); ¹H NMR (DMSO-d₆): 2.03-2.08 (m, 1H), 2.52-2.63 (m, 2H), 2.86-2.91 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 4.73 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 5.12-5.18 (dd, J = 5, 13 Hz, 1H), 7.23-7.82 (m, 7H), 8.70 (t, J = 6 Hz, 1H), 11.13 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-d₆): 21.95, 30.90, 37.87, 41.53, 48.83, 121.93, 126.40, 127.15, 127.82, 128.94, 130.04, 131.52, 132.74, 133.25, 134.66, 138.54, 139.01, 166.88, 167.41, 169.77, 170.03, 172.73; Anal. C₂₂H₁₈ClN₃O₅ 計算値: C, 60.08; H, 4.12; N, 9.55; Cl, 8.06; 実測値: C, 59.92; H, 3.85; N, 9.55; Cl, 8.37.

【 0 4 2 3】

(5.137 ペンゾ[1,3]ジオキソール-5-カルボン酸 [2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミド)

【化 2 3 2】

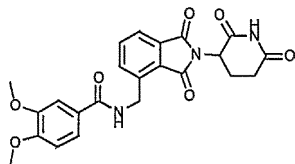


CH₂Cl₂(60ml)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.16mmol)の攪拌懸濁液へ、ジイソプロピルエチルアミン(0.94mL, 5.4mmol)及びピペロニルクロリド(0.5g, 2.8mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、懸濁液を得た。反応混合物を、MeOH(1mL)の添加により停止した。懸濁液を濾過し、固形物をCH₂Cl₂(10mL)ですすぎ、ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-カルボン酸 [2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミドを白色固体として提供した(0.8g, 85%): mp, 231-233 ; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 μm, 1 mL/分, 240 nm, 40/60 (CH₃CN/H₂O): t_R = 2.7 (99%); ¹H NMR (DMSO-d₆): 2.06-2.10 (m, 1H), 2.53-2.64 (m, 2H), 2.86-2.97 (m, 1H), 4.92(d, J = 5.6 Hz, 2H), 5.14-5.20 (dd, J = 5, 12 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 7.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.45-7.85 (m, 5H), 9.00 (t, J = 6 Hz, 1H), 11.15 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-d₆): 21.97, 30.92, 38.33, 48.85, 101.68, 107.34, 107.90, 121.81, 122.35, 127.08, 127.88, 131.50, 133.01, 134.77, 139.44, 147.36, 149.87, 165.70, 166.96, 167.52, 169.82, 172.74; Anal. C₂₂H₁₇N₃O₇ + 0.2 H₂O 計算値: C, 60.19; H, 4.00; N, 9.57; 実測値: C, 60.15; H, 3.71; N, 9.46.

【 0 4 2 4】

(5.138 N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル-メチル]-3,4-ジメトキシ-ベンズアミド)

【化 2 3 3】

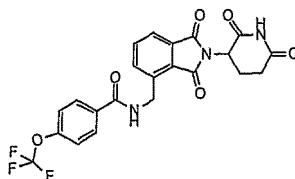


CH₂Cl₂ (60ml)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.16mmol)の攪拌懸濁液へ、ジイソプロピルエチルアミン(0.94mL, 5.4mmol)及び3,4-ジメチルオキシベンゾイルクロリド(0.6g, 2.8mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、引き続きMeOH (1mL)を添加した。その後反応混合物を、水(40mL)、1N HCl(2x40mL)、及びブライン(40mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、真空中で濃縮した。得られた油状物を、ISCOシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(溶離液: CH₂Cl₂中の0% MeOHから5% MeOHへ10分かけて、その後この比で15分間一定)により精製し、N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル-メチル]-3,4-ジメトキシ-ベンズアミドを白色固体として提供した(0.8g, 79%) : mp, 198-200 ; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 μm, 1 mL/分, 240 nm, 40/60 (CH₃CN/H₂O): t_R = 2.2 分.(99%); ¹H NMR (DMSO-d₆): 2.06-2.10 (m, 1H), 2.51-2.59 (m, 2H), 2.64 (m, 1H), 3.81 (s, 6H), 4.94 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 5.14-5.20 (dd, J = 5, 12 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.51-7.58 (m, 2H), 7.83-7.70 (m, 3H), 9.02 (t, J = 6 Hz, 1H), 11.15 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-d₆) : 21.97, 30.92, 38.22, 48.86, 55.53, 55.60, 110.67, 110.92, 120.56, 121.80, 126.10, 127.05, 131.50, 133.06, 134.77, 139.66, 148.28, 151.44, 166.09, 166.96, 167.57, 169.83, 172.74; Anal. C₂₃H₂₁N₃O₇ + 0.2 H₂O 計算値: C, 60.71; H, 4.74; N, 9.23; 実測値: C, 60.39; H, 4.51; N, 8.99.

【 0 4 2 5】

(5.139 N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-4-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド)

【化 2 3 4】



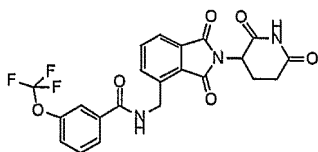
CH₂Cl₂ (60ml)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.16mmol)の攪拌懸濁液へ、ジイソプロピルエチルアミン(0.94mL, 5.4mmol)及び4-トリフルオロメトキシベンゾイルクロリド(0.6g, 2.8mmol)を添加した。その後混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を、MeOH(1mL)で停止し、水(40 mL)、1N HCl(2x40mL)、及びブライン(40mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、真空中で濃縮した。得られた油状物を、ISCOシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(溶離液: CH₂Cl₂中の0% MeOHから5% MeOHへ10分間かけて、その後この比で15分間一定)により精製し、N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-4-トリフルオロメトキシ-ベンズアミドを帯黄白色固体として提供した(0.8g, 78%) : mp, 163-165 ; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 μm, 1 mL/分, 240 nm, 40/60 (CH₃CN/H₂O): t_R = 7.3 分.(99%); ¹H NMR (DMSO-d₆): 2.07-2.10 (m, 1H), 2.51-2.64 (m, 2H), 2.91-2.92 (m, 1H), 4.96(d, J = 5.7 Hz, 2H), 5.15-5.21 (dd, J = 5, 12 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.74-7.84 (m, 3H), 8.04-8.07 (dd, J = 6.8, 1.9 Hz, 2H), 9.28 (t, J = 6 Hz, 1H), 11.15 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-d₆) : 21.97, 30.92, 38.44, 118.23, 120.68, 121.64, 121.90, 127.15, 129.30, 129.

67, 131.53, 133.01, 133.07, 134.80, 139.03, 150.39, 150.42, 165.39, 166.94, 167.51, 169.81, 172.74; Anal. $C_{22}H_{16}F_3N_3O_6$ 計算値: C, 55.59; H, 3.39; N, 8.84; F, 11.99; 実測値: C, 55.43; H, 3.00; N, 8.76; F, 11.77.

【0426】

(5.140 N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド)

【化235】



10

CH_3CN (60ml)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.70g, 2.2mmol)の攪拌懸濁液へ、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(0.80g, 5.4mmol)を添加した。10分間攪拌した後、1-ヒドロキシベンゼントリアゾール(0.35g, 2.6mmol)及び2-ベンゾフランカルボン酸(0.39g, 2.4mmol)を添加し、引き続き1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.62g, 3.2mmol)を添加した。室温で一晩攪拌した後、反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を水と共に攪拌し、濾過した。得られた固形物を、 CH_2Cl_2 (50mL)に溶解し、ISCOシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(溶離液: CH_2Cl_2 中の0% MeOHから5% MeOHへ10分間かけて、その後この比で15分間一定)により精製し、N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-トリフルオロメトキシ-ベンズアミドを帯黄白色固体として提供した(0.75g, 73%): mp, 162-164 ; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 μm , 1 mL/分, 240 nm, 40/60 (CH_3CN/H_2O): t_R = 7.2 分(99%); 1H NMR ($DMSO-d_6$): 2.06-2.10 (m, 1H), 2.50-2.64 (m, 2H), 2.86-2.93 (m, 1H), 4.97 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 5.15-5.21(dd, J = 5, 12 Hz, 1H), 7.57-7.99 (m, 7H), 9.34 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 11.15 (s, 1H). ^{13}C NMR ($DMSO-d_6$) : 21.91, 30.86, 38.37, 48.81, 118.26, 119.78, 121.67, 121.89, 123.95, 126.37, 127.12, 130.57, 131.48, 133.12, 134.78, 136.02, 138.83, 148.27, 148.30, 164.93, 166.83, 167.45, 169.76, 172.68; Anal. $C_{22}H_{16}F_3N_3O_6$ 計算値: C, 55.59; H, 3.39; N, 8.84; F, 11.99; 実測値: C, 55.53; H, 3.01; N, 8.70; F, 11.94.

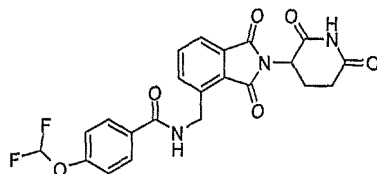
20

30

【0427】

(5.141 4-ジフルオロメトキシ-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-ベンズアミド)

【化236】



40

CH_3CN (60ml)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.70g, 2.2mmol)の攪拌懸濁液に、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(0.82g, 5.4mmol)を添加した。10分間攪拌した後、1-ヒドロキシベンゼントリアゾール(0.35g, 2.6mmol)及び4-ジフルオロメトキシ安息香酸(0.45g, 2.4mmol)を添加し、引き続き1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.62g, 3.2mmol)を添加した。室温で一晩攪拌後、反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を CH_2Cl_2 (50mL)中に溶解した。 CH_2Cl_2 溶液を、水(2x30mL)及びブライン(30mL)で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥した。溶媒を真空中で除去し、得られた油状物を、ISCOシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(溶離液: CH_2Cl_2 中の0% MeOHから5% MeOHへ10分間かけて、その後この比で15分間一定)により精製し、4-ジフルオロメトキシ-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-

50

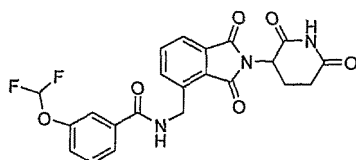
1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-ベンズアミドを黄色固体として提供した(0.63g, 64%) : mp, 155-157 ; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 μ m, 1 mL/分, 240 nm, 40/60 (CH₃CN/H₂O): t_R = 4.2 分.(97%); ¹H NMR (DMSO-d₆): 2.06-2.11 (m, 1H), 2.50-2.65 (m, 2H), 2.85-2.92 (m, 1H), 4.95(d, J = 5.8 Hz, 2H), 5.16-5.21(dd, J = 5, 12 Hz, 1H), 7.28-7.30 (m, 2H), 7.36 (t, J = 73.5 Hz, 1H), 7.72-7.86 (m, 3H), 7.98-8.02 (m, 2H), 9.18 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 11.15 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-d₆) : 21.97, 30.92, 38.34, 48.86, 112.61, 116.03, 117.97, 119.45, 121.87, 127.13, 129.45, 130.55, 131.52, 133.05, 134.79, 139.22, 153.30, 165.60, 166.95, 167.52, 169.81, 172.74; Anal. C₂₂H₁₇F₂N₃O₆ 計算値: C, 57.77; H, 3.75; N, 9.19; F, 8.31; 実測値: C, 57.67; H, 3.59; N, 9.01; F, 8.22.

10

【0428】

(5.142 3-ジフルオロメトキシ-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-ベンズアミド)

【化237】



CH₃CN (60ml)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.70g, 2.2mmol)の攪拌懸濁液へ、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(0.82g, 5.4mmol)を添加した。10分間攪拌した後、1-ヒドロキシベンゼントリアゾール(0.35g, 2.6mmol)及び3-ジフルオロメトキシ安息香酸(0.45g, 2.4mmol)を添加し、引き続き1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.62g, 3.2mmol)を添加した。室温で一晩攪拌した後、反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をCH₂Cl₂ (50mL)中に溶解した。その後このCH₂Cl₂溶液を、水(2x30mL)及びブライン(30mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。溶媒を真空中で除去し、得られた油状物を、ISCOシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(溶離液: CH₂Cl₂中の0% MeOHから5% MeOHへ10分間かけて、その後この比で15分間一定)により精製し、3-ジフルオロメトキシ-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-ベンズアミドを白色固体として提供した(0.64g, 65%) : mp 164-166 ; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9x150mm, 5 μ m, 1mL/分, 240nm, 40/60 (CH₃CN/H₂O): t_R =3.6分 (99%); ¹H NMR (DMSO-d₆): 2.04-2.09 (m, 1H), 2.53-2.64 (m, 2H), 2.85-2.93 (m, 1H), 4.92(d, J = 6.0 Hz, 2H), 5.14-5.20 (dd, J = 5, 12 Hz, 1H), 6.97-7.86 (m, 8H), 8.97 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 11.15 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-d₆) : 21.95, 30.91, 38.29, 48.86, 113.18, 116.60, 119.08, 120.02, 121.91, 125.34, 127.12, 128.74, 129.58, 131.48, 131.54, 113.18, 116.60, 119.08, 120.02, 121.91, 125.34, 127.12, 127.74, 128.58, 131.48, 131.54, 132.96, 134.64, 138.89, 147.66, 165.60, 166.94, 167.51, 169.81, 172.73; Anal. C₂₂H₁₇F₂N₃O₆ 計算値: C, 57.77; H, 3.75; N, 9.19; F, 8.31; 実測値: C, 57.62; H, 3.60; N, 8.99; F, 8.32.

20

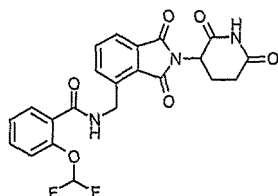
30

40

【0429】

(5.143 2-ジフルオロメトキシ-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-ベンズアミド)

【化238】



50

CH₃CN (60ml)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.70g, 2.2mmol)の攪拌懸濁液へ、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(0.82g, 5.4mmol)を添加した。10分間攪拌した後、1-ヒドロキシベンゼントリアゾール(0.35g, 2.6mmol)及び2-ジフルオロメトキシ安息香酸(0.45g, 2.4mmol)を添加し、引き続き1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.62g, 3.2mmol)を添加した。室温で一晩攪拌した後、反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をCH₂Cl₂(50mL)に溶解した。その後CH₂Cl₂溶液を、水(2x30mL)及びブライン(30mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。溶媒を真空中で除去し、得られた油状物を、ISCOシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(溶離液: CH₂Cl₂中の0% MeOHから5% MeOHへ10分間かけて、その後この比で15分間一定により精製し、4-ジフルオロメトキシ-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-ベンズアミドを固体として提供した(0.64g, 65%): mp, 164-166 ; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 mL/分, 240 nm, 40/60 (CH₃CN/H₂O): t_R = 3.6 (99%); ¹H NMR (DMSO-d₆): 2.04-2.09 (m, 1H), 2.53-2.64 (m, 2H), 2.85-2.93 (m, 1H), 4.92 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 5.14-5.20 (dd, J = 5, 12 Hz, 1H), 6.97-7.86 (m, 8H), 8.97 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 11.15 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-d₆) : 21.95, 30.91, 38.29, 48.86, 113.18, 116.60, 119.08, 120.02, 121.91, 125.34, 127.12, 128.74, 129.58, 131.48, 131.54, 132.96, 134.64, 138.89, 147.66, 165.60, 166.94, 167.51, 169.80, 172.73; Anal. C₂₂H₁₇F₂N₃O₆ 計算値: C, 57.77; H, 3.75; N, 9.19; F, 8.31; 実測値: C, 57.62; H, 3.60; N, 8.99; F, 8.32.

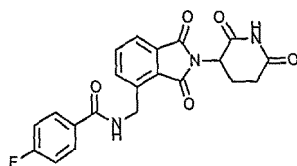
10

20

【0430】

(5.144 N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-4-フルオロ-ベンズアミド)

【化239】



CH₂Cl₂ (60ml)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.16mmol)の攪拌懸濁液へ、ジイソプロピルエチルアミン(0.94mL, 5.4mmol)及び4-フルオロベンゾイルクロリド(0.45g, 2.8mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、引き続きMeOH (1mL)を添加した。濾過後、得られた固形物をCH₂Cl₂で洗浄し、その後CH₃OH中で再結晶し、N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-4-フルオロ-ベンズアミドを白色固体として提供した(0.5g, 59%): mp, 233-235 ; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 mL/分, 240 nm, 40/60 (CH₃CN/H₂O): t_R = 3.6 (96%); ¹H NMR (DMSO-d₆): 2.06-2.11 (m, 1H), 2.53-2.64 (m, 2H), 2.86-2.98 (m, 1H), 4.95(d, J = 5.7 Hz, 2H), 5.15-5.21(dd, J = 5, 12 Hz, 1H), 7.30-7.38 (m, 2H), 7.72-7.86 (m, 3H), 7.96-8.03 (m2H), 9.18 (t, J = 6 Hz, 1H), 11.15 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-d₆) : 21.97, 30.92, 38.35, 48.86, 115.15, 115.44, 121.87, 127.12, 129.91, 130.03, 130.37, 131.52, 133.05, 134.80, 139.21, 162.35, 165.54, 165.64, 166.95, 167.52, 169.82, 172.74; Anal. C₂₁H₁₆FN₃O₅ 計算値: C, 66.61; H, 3.94; N, 10.26; F, 4.64; 実測値: C, 61.53; H, 3.82; N, 10.20; F, 4.72.

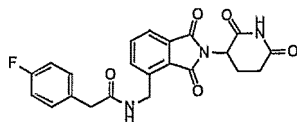
30

40

【0431】

(5.145 N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-(4-フルオロ-フェニル)-アセトアミド)

【化 2 4 0】

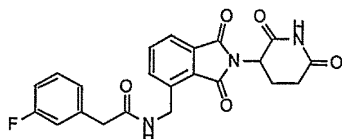


CH₃CN (60ml)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.70g, 2.2mmol)の攪拌懸濁液へ、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(0.82g, 5.4mmol)を添加した。10分間攪拌した後、1-ヒドロキシベンゼントリアゾール(0.35g, 2.6mmol)及び4-フルオロフェニル酢酸(0.37g, 2.4mmol)を添加し、引き続き1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.62g, 3.2mmol)を添加した。室温で一晩攪拌し、その後真空中で濃縮し、残渣をCH₂Cl₂ (50mL)に溶解した。このCH₂Cl₂溶液を、水(2x30mL)及びブライン(30mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。有機溶媒を真空中で除去し、得られた油状物を、ISCOシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(溶離液: CH₂Cl₂中の0% MeOHから5% MeOHへ10分間かけて、その後この比で15分間一定)により精製し、N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-(4-フルオロ-フェニル)-アセトアミドを白色固体として提供した(0.64g, 65%): mp, 214-216 ; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 μm, 1mL/分, 240 nm, 40/60 (CH₃CN/H₂O): t_R = 3.0分 (99%); ¹H NMR (DMSO-d₆): 2.03-2.08 (m, 1H), 2.51-2.63 (m, 2H), 2.86-2.91 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 4.72 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 5.12-5.18 (dd, J = 5, 12 Hz, 1H), 7.10-7.16 (m, 2H), 7.29-7.34 (m, 2H), 7.62-7.65 (m, 1H), 7.78-7.81 (m, 2H), 8.67 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 11.14 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-d₆): 21.95, 30.90, 37.83, 41.17, 48.82, 114.77, 115.05, 121.89, 127.12, 130.81, 130.92, 131.51, 132.24, 132.28, 133.19, 134.67, 139.09, 159.42, 162.62, 166.90, 167.42, 169.78, 170.51, 172.73; Anal. C₂₂H₁₈FN₃O₅ 計算値: C, 62.41; H, 4.29; N, 9.92; F, 4.49; 実測値: C, 62.05; H, 4.18; N, 9.85; F, 4.48.

【 0 4 3 2】

(5.146 N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-(3-フルオロ-フェニル)-アセトアミド)

【化 2 4 1】



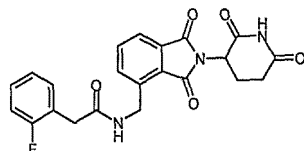
CH₃CN (60ml)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.70g, 2.2mmol)の攪拌懸濁液へ、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(0.82g, 5.4mmol)を添加した。10分間攪拌した後、1-ヒドロキシベンゼントリアゾール(0.35g, 2.6mmol)及び3-フルオロフェニル酢酸(0.37g, 2.4mmol)を添加し、引き続き1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.62g, 3.2mmol)を添加した。室温で一晩攪拌した後、混合物を真空中で濃縮し、残渣をCH₂Cl₂ (50mL)に溶解した。その後このCH₂Cl₂溶液を、水(2x30mL)及びブライン(30mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。溶媒を真空中で除去し、得られた油状物を、ISCOシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(溶離液: CH₂Cl₂中の40% EtOAcで5分間、その後CH₂Cl₂中の80% EtOAcまで20分間かけて増加)により精製し、N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-(3-フルオロ-フェニル)-アセトアミドを白色固体として提供した(0.63g, 69%): mp, 192-194 ; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 μm, 1 mL/分, 240 nm, 40/60 (CH₃CN/H₂O): t_R = 3.0 分 (98%); ¹H NMR (DMSO-d₆): 2.03-2.08 (m, 1H), 2.52-2.63 (m, 2H), 2.84-2.91 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 4.73 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 5.12-5.18 (dd, J = 5, 12 Hz, 1H), 7.03-7.14 (m, 3H), 7.31-7.39 (m, 1H), 7.63-7.67 (m, 1H), 7.78-7.81 (m, 2H), 8.69 (t, J =

6.0 Hz, 1H), 11.14 (s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6) : 21.94, 30.90, 37.86, 41.67, 48.82, 113.08, 113.35, 115.69, 115.98, 121.91, 125.19, 125.22, 127.13, 129.98, 130.09, 131.51, 133.22, 134.67, 138.77, 138.87, 139.03, 160.38, 163.60, 166.88, 167.41, 169.78, 170.06, 172.73; Anal. $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_5$ 計算値: C, 62.41; H, 4.29; N, 9.92; F, 4.49; 実測値: C, 62.55; H, 4.04; N, 9.80; F, 4.36.

【0433】

(5.147 N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-(2-フルオロ-フェニル)-アセトアミド)

【化242】

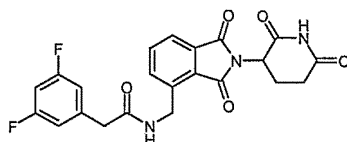


アセトニトリル(60mL)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.2mmol)の攪拌懸濁液へ、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(0.82g, 5.4mmol)を添加した。10分間攪拌した後、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.4g, 2.6mmol)及び2-フルオロフェニル酢酸(0.4g, 2.4mmol)を添加し、引き続き1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.6g, 3.2mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、その後真空中で濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 (80mL)に溶解し、溶液を水(40mL)、1N HCl(2x30mL)、水(40mL)及びブライン(40mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した。溶媒を、真空中で除去し、残渣をISCOシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(溶離液: EtOAc: CH_2Cl_2 =4:6)により精製し、N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-(2-フルオロ-フェニル)-アセトアミド(0.7g, 79%)を白色固体として提供した: mp 172-174 ; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 μm , 1 mL/分, 240 nm, 40/60 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$): t_R = 2.87 分. (98%); ^1H NMR (DMSO- d_6) 2.04-2.09 (m, 1H), 2.51-2.63 (m, 2H), 2.84-2.94 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 4.75 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 5.12-5.18 (dd, $J=5.3$ and 12.7 Hz, 1H), 7.12-7.38 (m, 4H), 7.68-7.86 (m, 3H), 8.70 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 11.14 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 21.95, 30.90, 35.20, 37.87, 48.83, 114.83 (115.12), 121.88, 122.95 (123.17), 124.14 (124.19), 127.10, 128.60 (128.71), 131.51, 131.85 (131.91), 133.11, 134.68, 139.15, 158.96 (162.20), 166.90, 167.44, 169.59, 169.78, 172.73; Anal. $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}$ 計算値: C, 62.41; H, 4.29; N, 9.92; F, 4.49. 実測値: C, 62.65; H, 4.25; N, 9.95; F, 4.62.

【0434】

(5.148 2-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アセトアミド)

【化243】



アセトニトリル(60mL)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.2mmol)の攪拌懸濁液を、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(0.8g, 5.4mmol)へ添加した。10分間攪拌した後、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.4g, 2.6mmol)及び3,5-ジフルオロフェニル酢酸(0.4g, 2.4mmol)を添加し、引き続き1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.6g, 3.2mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。得られた懸濁液を濾過し、固形物を熱アセトン(15mL)で再度スラリーとし、2-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アセトアミド(0.5g, 56%)を白色固体として提供した: mp, 238-240 ; HPLC: Waters Symm

10

20

30

40

50

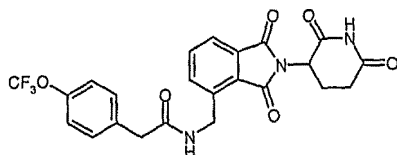
etry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 μ m, 1 mL/分, 240 nm, 40/60 (CH₃CN/H₂O): t_R = 3.63 分. (97%); ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.02-2.07 (m, 1H), 2.51-2.63 (m, 2H), 2.84-2.96 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 4.73 (d, J=5.8 Hz, 2H), 5.12-5.18 (dd, J=5.3 and 12.7 Hz, 1H), 6.89-7.14 (m, 3H), 7.65-7.84 (m, 3H), 8.70 (t, J=5.8 Hz, 1H), 11.14 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 21.94, 30.90, 37.91, 41.41, 48.83, 101.62 (101.95, 102.30), 112.18 (112.28, 112.41, 112.51), 121.95, 127.16, 131.52, 133.29, 134.68, 138.91, 140.24 (140.37, 140.50), 160.39 (160.57, 163.64, 163.82), 166.88, 167.41, 169.53, 169.77, 172.72; Anal. C₂₂H₁₇N₃O₅F₂ 計算値: C, 59.87; H, 3.88; N, 9.52; F, 8.61. 実測値: C, 59.66; H, 3.83; N, 9.77; F, 8.47.

【 0 4 3 5 】

10

(5.149 N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-アセトアミド)

【化 2 4 4】

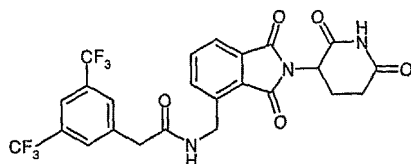


アセトニトリル(60mL)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.2mmol)の攪拌懸濁液へ、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン(0.8g, 5.4mmol)を添加した。10分間攪拌した後、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.4g, 2.6mmol)及び4-トリフルオロメトキシ-フェニル酢酸(0.5g, 2.4mmol)を添加し、引き続き1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.6g, 3.2mmol)を添加した。室温で一晩攪拌した後、反応混合物を真空中で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂ (80mL)に溶解し、溶液を水(40mL)、1N HCl(2x30mL)、水(40mL)、及びブライン(40mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。溶媒を真空中で除去し、残渣をISCOシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(溶離液: EtOAc: CH₂Cl₂=4:6)により精製し、N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-アセトアミド(0.7g, 64%)を白色固体として提供した: mp 134-136 ; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 μ m, 1 mL/分, 240 nm, 40/60 (CH₃CN/H₂O): t_R = 6.41 分. (98%); ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.03-2.08 (m, 1H), 2.52-2.63 (m, 2H), 2.84-2.91 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 4.73 (d, J=5.8 Hz, 2H), 5.12-5.18 (dd, J=5.3 and 12.7 Hz, 1H), 7.29-7.32 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.40-7.43 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.63-7.82 (m, 2H), 8.72 (t, J=5.9 Hz, 1H), 11.14 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 21.94, 30.90, 37.85, 41.23, 48.83, 120.81, 118.37 (121.76, 125.15), 121.91, 127.14, 130.91, 131.52, 133.22, 134.65, 135.64, 139.02, 147.02, 166.88, 167.41, 169.78, 170.21, 172.72; Anal. C₂₃H₁₈N₃O₆F₃ 計算値: C, 56.45; H, 3.71; N, 8.59; F, 11.65. 実測値: C, 56.20; H, 3.39; N, 8.44; F, 11.87.

【 0 4 3 6 】

(5.150 2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アセトアミド)

【化 2 4 5】



アセトニトリル(60mL)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.2mmol)の攪拌懸濁液へ、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン(0.8g, 5.4mmol)を添加した。10分間攪拌した後、1-ヒドロキシベン

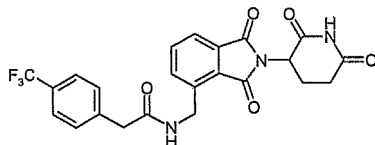
50

ゾトリアゾール(0.4g, 2.6mmol)及び3,5-ジ-(トリフルオロメチル)-フェニル酢酸(0.7g, 2.4mmol)を添加し、引き続き1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.6g, 3.2mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、真空中で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂ (80mL)に溶解し、水(40mL)、1N HCl(2x30mL)、水(40mL)、及びブライン(40mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。溶媒を真空中で除去し、残渣をISCOシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(溶離液: EtOAc: CH₂Cl₂ 3:7)により精製し、2-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アセトアミド(0.6g, 54%)を白色固体として提供した: mp 202-204 ; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 mL/分, 240 nm, 40/60 (CH₃CN/H₂O): t_R = 13.69 分. (97%); ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.03-2.08 (m, 1H), 2.51-2.63 (m, 2H), 2.84-2.92 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 4.75 (d, J=5.8 Hz, 2H), 5.12-5.18 (dd, J=5.3 and 12.7 Hz, 1H), 7.67-7.83 (m, 3H), 8.00 (s, 3H), 8.82 (t, J=5.8 Hz, 1H), 11.14 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 21.93, 30.89, 37.91, 40.88, 48.83, 117.94, 120.21 (120.26, 120.31), 121.98, 117.94 (121.55, 125.17, 128.75), 127.19, 130.14, 129.28 (129.71, 130.57), 131.54, 133.27, 134.60, 138.86, 139.45, 166.87, 167.39, 169.43, 169.76, 172.71; Anal. C₂₄H₁₇N₃O₅F₆ 計算値: C, 53.24; H, 3.16; N, 7.76; F, 21.05. 実測値: C, 53.16; H, 2.99; N, 7.73; F, 21.14.

【0437】

(5.151 (N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-アセトアミド)

【化246】

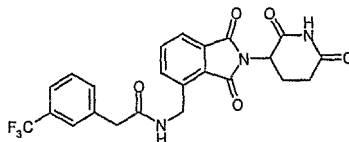


アセトニトリル(60mL)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.2mmol)の攪拌懸濁液へ、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン(0.8g, 5.4mmol)を添加した。10分間攪拌した後、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.4g, 2.6mmol)及び4-(トリフルオロメチル)フェニル酢酸(0.6g, 2.4mmol)を添加し、引き続き1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.6g, 3.2mmol)を添加した。室温で一晩攪拌した後、反応混合物を真空中で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂ (80mL)に溶解し、その後水(40mL)、1N HCl(2x30mL)、水(40mL)、及びブライン(40mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。溶媒を真空中で除去し、残渣をISCOシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(溶離液: EtOAc: CH₂Cl₂ 4:6)により精製し、N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-アセトアミド(0.7g, 71%)を白色固体として提供した: mp 144-146 ; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 mL/分, 240 nm, 40/60 (CH₃CN/H₂O): t_R = 5.58 分. (97%); ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.03-2.08 (m, 1H), 2.51-2.63 (m, 2H), 2.84-2.91 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 4.74 (d, J=5.9 Hz, 2H), 5.12-5.18 (dd, J=5.3 and 12.7 Hz, 1H), 7.50-7.82 (m, 7H), 8.75 (t, J=5.8 Hz, 1H), 11.14 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 21.94, 30.90, 37.89, 41.75, 48.83, 121.93, 124.95 (125.01, 125.05, 125.10), 122.56 (126.16), 126.96 (127.15, 127.38), 129.94, 131.52, 133.26, 134.69, 138.95, 140.95, 166.88, 167.41, 169.78, 169.87, 172.73; Anal. C₂₃H₁₈N₃O₅F₃ 計算値: C, 58.35; H, 3.83; N, 8.88; F, 12.04. 実測値: C, 58.19; H, 3.53; N, 8.73; F, 12.07.

【0438】

(5.152 N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-アセトアミド)

【化 2 4 7】

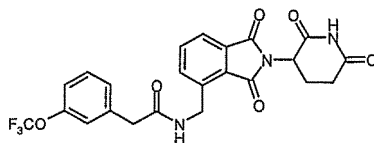


アセトニトリル(60mL)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.2mmol)の攪拌懸濁液へ、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン(0.8g, 5.4mmol)を添加した。10分間攪拌した後、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.4g, 2.6mmol)及び3-(トリフルオロメチル)フェニル酢酸(0.6g, 2.4mmol)を添加し、引き続き1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.6g, 3.2mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、その後真空中で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂ (80mL)に溶解し、水(40mL)、1N HCl(2x30mL)、水(40mL)、及びブライン(40mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。溶媒を真空中で除去し、残渣をISCOシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(溶離液: EtOAc: CH₂Cl₂ 3:7)により精製し、N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-アセトアミド(0.7g, 70%)を白色固体として提供した: mp 156-158 ; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9x150mm, 5 µm, 1mL/分, 240nm, 40/60 (CH₃CN/H₂O): t_R=5.36分 (98%); ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.03-2.09 (m, 1H), 2.51-2.63 (m, 2H), 2.84-2.91 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 4.74 (d, J=5.8 Hz, 2H), 5.12-5.18 (dd, J=5.3 and 12.7 Hz, 1H), 7.52-7.82 (m, 7H), 8.77 (t, J=5.9 Hz, 1H), 11.14 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 21.94, 30.90, 37.84, 41.53, 48.83, 121.94, 123.12 (123.17, 123.22), 125.50 (125.56, 125.60, 125.66), 127.15, 128.68, 129.09, 129.23, 131.53, 133.19, 133.31, 134.61, 137.51, 138.99, 166.88, 167.40, 179.77, 170.00, 172.72; Anal. C₂₃H₁₈N₃O₅F₃ 計算値: C, 58.35; H, 3.83; N, 8.88; F, 12.04. 実測値: C, 58.13; H, 3.53; N, 8.83; F, 11.69.

【 0 4 3 9】

(5.153 N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-(3-トリフルオロメトキシ-フェニル)-アセトアミド)

【化 2 4 8】



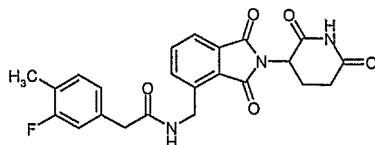
アセトニトリル(60mL)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.2mmol)の攪拌懸濁液へ、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン(0.8g, 5.4mmol)を添加した。10分間攪拌した後、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.4g, 2.6mmol)及び3-トリフルオロメトキシ-フェニル酢酸(0.5g, 2.4mmol)を添加し、引き続き1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.6g, 3.2mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、その後真空中で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂ (80mL)に溶解し、水(40mL)、1N HCl(2x30mL)、水(40mL)、及びブライン(40mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。溶媒を真空中で除去し、残渣をISCOシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(溶離液: EtOAc: CH₂Cl₂ 3:7)により精製し、N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-(3-トリフルオロメトキシ-フェニル)-アセトアミド(0.8g, 74%)を白色固体として提供した: mp 178-180 ; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 µm, 1 mL/分, 240 nm, 40/60 (CH₃CN/H₂O): t_R = 6.32 分. (97%); ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.02-2.09 (m, 1H), 2.52-2.63 (m, 2H), 2.84-2.96 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 4.72 (d, J=5.8 Hz, 2H), 5.12-5.18 (dd, J=5.3 and 12.7 Hz, 1H), 7.23-8.10 (m, 7H), 8.74 (t, J=5.9 Hz, 1H), 11.14 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 21.94, 30.90, 37.84, 48.83, 118.96, 121.43, 121.93, 127.15, 128.29, 130.07, 131.53, 133.15, 134.61, 138.80, 139.00, 148.24, 1

66.88, 167.41, 169.77, 169.96, 172.72; Anal. $C_{23}H_{18}N_3O_6F_3$ 計算値: C, 56.45; H, 3.71; N, 8.59; F, 11.65. 実測値: C, 56.44; H, 3.44; N, 8.46; F, 11.89.

【0440】

(5.154 N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-(3-フルオロ-4-メチル-フェニル)-アセトアミド)

【化249】



10

アセトニトリル(60mL)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.2mmol)の攪拌懸濁液へ、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン(0.8g, 5.4mmol)を添加した。10分間攪拌した後、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.4g, 2.6mmol)及び3-フルオロ-4-メチル-フェニル酢酸(0.4g, 2.4mmol)を添加し、引き続き1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.6g, 3.2mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、その後真空中で濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 (80mL)に溶解し、水(40mL)、1N HCl(2x30mL)、水(40mL)、及びブライン(40mL)で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥した。溶媒を真空中で除去し、残渣をISCOシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(溶離液: EtOAc: CH_2Cl_2 3:7)により精製し、N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-(3-フル

20

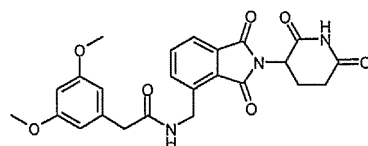
オロ-4-メチル-フェニル)-アセトアミド(0.7g, 70%)を白色固体として提供した: mp 148-150; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 μ m, 1 mL/分, 240 nm, 40/60 (CH_3CN/H_2O): t_R = 4.06 分. (98%); 1H NMR ($DMSO-d_6$) 2.04-2.07 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.52-2.63 (m, 2H), 2.84-2.96 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 4.70 (d, $J=5.7$ Hz, 2H), 5.12-5.18 (dd, $J=5.1$ and 12.7 Hz, 1H), 6.99-7.07 (dd, $J=11.2$ and 14.7 Hz, 2H), 7.21 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.63-7.76 (dd, $J=3.3$ and 7.5 Hz, 1H), 7.77-7.83 (dd, $J=7.6$ and 11.9 Hz, 2H), 8.65 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 11.14 (s, 1H); ^{13}C NMR ($DMSO-d_6$) 13.74 (13.78), 21.95, 30.90, 37.84, 41.41, 48.83, 115.31, 115.60, 121.89, 124.84 (124.87), 127.12, 131.02 (131.28), 131.51, 133.20, 134.66, 135.87 (135.97), 139.09, 158.77 (161.98), 166.90, 167.42, 169.78, 170.26, 172.73; Anal. $C_{23}H_{20}N_3O_5F$ 計算値: C, 63.15; H, 4.61; N, 9.61; F, 4.34. 実測値: C, 62.78; H, 4.45; N, 9.32; F, 4.47.

30

【0441】

(5.155 2-(3,5-ジメトキシ-フェニル)-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アセトアミド)

【化250】



40

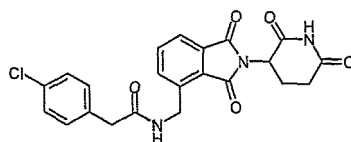
アセトニトリル(60mL)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.2mmol)の攪拌懸濁液へ、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン(0.8g, 5.4mmol)を添加した。10分間攪拌した後、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.4g, 2.6mmol)及び3,5-ジメトキシ-フェニル酢酸(0.5g, 2.4mmol)を添加し、引き続き1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.6g, 3.2mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、その後真空中で濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 (80mL)に溶解し、水(40mL)、1N HCl(2x30mL)、水(40mL)、及びブライン(40mL)で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥した。溶媒を真空中で除去し、残渣をISCOシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(溶離液: EtOAc: CH_2Cl_2 3:7)により精製し、2-(3,5-ジメトキシ-フェニル)-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール

50

-4-イルメチル]-アセトアミド(0.8g, 79%)を白色固体として提供した: mp 294-296 ; H PLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 μ m, 1 mL/分, 240 nm, 40/60 (CH₃CN/H₂O): t_R = 2.88 分. (98%); ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.03-2.07 (m, 1H), 2.52-2.63 (m, 2H), 2.84-2.94 (m, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.71 (s, 6H), 4.70 (d, J=5.9 Hz, 2H), 5.12-5.18 (dd, J=5.3 and 12.8 Hz, 1H), 6.37 (t, J=2.2 Hz, 1H), 6.46 (d, J=2.2 Hz, 2H), 7.51-7.67 (m, 1H), 7.72-7.81 (m, 2H), 8.61 (t, J=5.9 Hz, 1H), 11.13 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 21.94, 30.90, 37.83, 42.51, 48.82, 55.05, 98.34, 107.08, 121.88, 127.12, 131.51, 133.17, 134.61, 138.20, 139.18, 160.28, 166.90, 167.42, 169.77, 170.34, 172.73; Anal. C₂₄H₂₃N₃O₇ 計算値: C, 61.93; H, 4.98; N, 9.03. 実測値: C, 61.62; H, 4.61; N, 8.91.

【0442】

(5.156 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)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アセトアミド)
【化251】

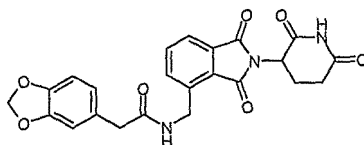


アセトニトリル(60mL)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.2mmol)の攪拌懸濁液を、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン(0.8g, 5.4mmol)に添加した。10分間攪拌した後、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.4g, 2.4mmol)及び4-クロロ-フェニル酢酸(0.4g, 2.4mmol)を添加し、引き続き1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.6g, 3.2mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、その後濾過した。固形物を熱アセトン(15mL)でスラリーとし、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)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アセトアミド(0.8g, 82%)を白色固体として提供した: mp 243-245 ; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 μ m, 1 mL/分, 240 nm, 40/60 (CH₃CN/H₂O): t_R = 4.04 分. (86%); ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.02-2.08 (m, 1H), 2.51-2.63 (m, 2H), 2.84-2.96 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 4.72 (d, J=5.9 Hz, 2H), 5.12-5.18 (dd, J=5.3 and 12.8 Hz, 1H), 7.29-7.38 (m, 4H), 7.61-7.67 (m, 1H), 7.71-7.83 (m, 2H), 8.68 (t, J=5.8 Hz, 1H), 11.14 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 21.95, 30.90, 37.86, 41.31, 48.83, 121.90, 127.13, 128.14, 130.94, 131.14, 131.52, 133.22, 134.69, 135.11, 139.95, 166.89, 167.42, 169.78, 170.24, 172.73; Anal. C₂₂H₁₈N₃O₅Cl 計算値: C, 60.08; H, 4.12; N, 9.55; Cl, 8.06. 実測値: C, 60.06; H, 3.85; N, 9.67; Cl, 8.07.

【0443】

(5.157 2-ベンゾ[1,3]ジオキソ-5-イル-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アセトアミド)

【化252】



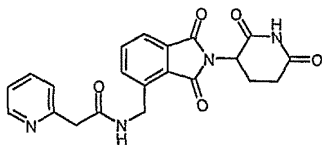
アセトニトリル(60mL)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.1mmol)の攪拌懸濁液を、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン(0.8g, 5.4mmol)に添加した。10分間攪拌した後、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.4g, 2.6mmol)及び3,4-(メチレンジオキシ)-フェニル酢酸(0.4g, 2.4mmol)を添加し、引き続き1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.6g, 3.2mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、その後真空中で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂ (80mL)に溶解し、水(40mL)、1N HCl(2x30mL)、水(40mL)、及びブライン(40mL)

で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した。溶媒を真空中で除去し、残渣をISCOシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(溶離液: $\text{EtOAc}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 3:7)により精製し、2-ベンゾ[1,3]ジオキソ-5-イル-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アセトアミド(0.8g, 77%)を白色固体として提供した: mp 196-198 ; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 μm , 1 mL/分, 240 nm, 40/60 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$): t_R = 2.59 分. (98%); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 2.03-2.07 (m, 1H), 2.52-2.63 (m, 2H), 2.84-2.96 (m, 1H), 3.44 (s, 2H), 4.71 (d, $J=5.7$ Hz, 2H), 5.12-5.18 (dd, $J=5.2$ and 12.7 Hz, 1H), 5.97 (m, 2H), 6.73-6.75 (m, 1H), 6.83-6.85 (m, 2H), 7.61-7.66 (m, 1H), 7.79-7.83 (m, 2H), 8.56 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 11.13 (s, 1H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 21.95, 30.90, 37.84, 41.78, 48.83, 100.73, 108.01, 109.48, 121.87, 1222.04, 127.11, 129.70, 131.51, 133.18, 134.66, 139.18, 145.80, 147.07, 166.90, 167.42, 169.78, 170.73, 172.73; Anai. Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_7$: C, 61.47; H, 4.26; N, 9.35. 実測値: C, 61.53; H, 3.94; N, 9.16.

【0444】

(5.158 N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-ピリジニル-2-イル-アセトアミド)

【化253】

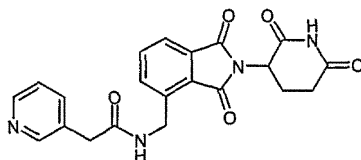


アセトニトリル(60mL)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.2mmol)の攪拌懸濁液へ、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン(0.8g, 5.4mmol)を添加した。10分間攪拌した後、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.4g, 2.6mmol)及び2-ピリジル酢酸塩酸塩(0.4g, 2.4mmol)を添加し、引き続き1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.6g, 3.2mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、その後真空中で濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 (80mL)に溶解し、水(3x40mL)及びブライン(40mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した。溶媒を真空中で除去し、残渣をISCOシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(溶離液: $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 3:97)により精製し、N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-ピリジニル-2-イル-アセトアミド(0.7g, 74%)を白色固体として提供した: mp 146-148 ; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 μm , 1 mL/分, 240 nm, 40/60 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$): t_R = 0.91 分. (96%); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 2.02-2.09 (m, 1H), 2.53-2.63 (m, 2H), 2.84-2.96 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 4.75 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 5.12-5.18 (dd, $J=5.2$ and 12.7 Hz, 1H), 7.24-7.37 (m, 2H), 7.71-7.85 (m, 4H), 8.50-8.52 (d, $J=0.8$ and 4.9 Hz, 1H), 8.74 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 11.14 (s, 1H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 21.95, 30.91, 37.94, 44.77, 48.83, 121.81, 123.84, 127.07, 131.48, 133.23, 134.66, 136.52, 139.14, 148.92, 156.09, 166.93, 167.46, 169.65, 169.80, 172.73; Anal. $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_5$ 計算値: C, 62.07; H, 4.46; N, 13.79. 実測値: C, 61.74; H, 4.18; N, 13.41.

【0445】

(5.159 N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-ピリジニル-3-イル-アセトアミド)

【化254】



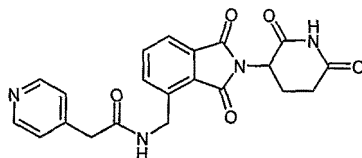
アセトニトリル(60mL)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソ

インドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.2mmol)の攪拌懸濁液へ、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン(0.8g, 5.4mmol)を添加した。10分間攪拌した後、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.4g, 2.6mmol)及び3-ピリジル酢酸塩酸塩(0.4g, 2.4mmol)を添加し、引き続き1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.6g, 3.2mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、その後真空中で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂ (80mL)に溶解し、水(3x40mL)及びブライン(40mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。溶媒を真空中で除去し、残渣を、ISCOシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(溶離液: CH₃OH: CH₂Cl₂ 3:97)で精製し、N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]-2-ピリジニル-3-イル-アセトアミド(0.5g, 57%)を白色固体として提供した: mp 292-294 ; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 μ m, 1 mL/分, 240 nm, 40/60 (CH₃CN/H₂O): t_R = 0.87 分. (97%); ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.04-2.07 (m, 1H), 2.52-2.63 (m, 2H), 2.84-2.96 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 4.74 (d, J=5.8 Hz, 2H), 5.12-5.18 (dd, J=5.2 and 12.7 Hz, 1H), 7.32-7.36 (m, 1H), 7.65-7.71 (m, 2H), 7.80-7.84 (m, 2H), 8.43-8.49 (m, 2H), 8.75 (t, J=5.8 Hz, 1H), 11.14 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 21.95, 30.90, 37.89, 39.03, 48.83, 121.93, 123.33, 127.15, 131.52, 131.79, 133.26, 134.70, 136.64, 138.97, 147.65, 150.01, 166.89, 167.41, 169.78, 170.03, 172.73; Anal. C₂₁H₁₈N₄O₅ 計算値: C, 62.07; H, 4.46; N, 13.79. 実測値: C, 61.73; H, 4.46; N, 13.55.

【0446】

(5.160 N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]-2-ピリジン-4-イル-アセトアミド)

【化255】

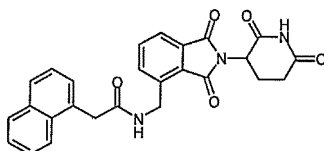


アセトニトリル(60mL)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-インドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.2mmol)の攪拌懸濁液へ、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン(1.2g, 7.8mmol)を添加した。10分間攪拌した後、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.4g, 2.6mmol)及び4-ピリジル酢酸塩酸塩(0.4g, 2.4mmol)を添加し、引き続き1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.6g, 3.2mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣をISCOシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(溶離液: CH₃OH: CH₂Cl₂ 3:97)により精製し、N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]-2-ピリジン-4-イル-アセトアミド(0.4g, 50%)を白色固体として提供した: mp 294-296 ; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 μ m, 1 mL/分, 240 nm, 40/60 (CH₃CN/H₂O): t_R = 0.87 分. (98%); ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.02-2.07 (m, 1H), 2.52-2.96 (m, 2H), 2.84-2.96 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 5.12-5.18 (dd, J=5.2 and 12.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J=5.5 Hz, 2H), 7.64-7.70 (m, 1H), 7.79-7.84 (m, 2H), 8.50 (d, J=5.6 Hz, 2H), 8.77 (t, J=5.8 Hz, 1H), 11.14 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 21.95, 30.90, 37.91, 41.27, 48.83, 121.96, 124.54, 127.17, 131.53, 133.30, 134.71, 138.88, 144.92, 149.37, 166.88, 167.41, 169.33, 169.78, 172.73; Anal. C₂₁H₁₈N₄O₅ 計算値: C, 62.07; H, 4.46; N, 13.79. 実測値: C, 61.77; H, 4.39; N, 13.59.

【0447】

(5.161 N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]-2-ナフタレン-1-イル-アセトアミド)

【化 2 5 6】

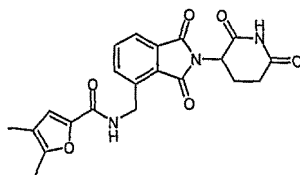


アセトニトリル(60mL)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.2mmol)の攪拌懸濁液へ、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン(0.8g, 5.4mmol)を添加した。10分間攪拌した後、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.4g, 2.6mmol)及び1-ナフチル酢酸(0.4g, 2.4mmol)を添加し、引き続き1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.6g, 3.2mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、その後真空中で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂ (80mL)に溶解し、水(40mL)、1N HCl(2x30mL)、水(40mL)及びブライン(40mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。溶媒を真空中で除去し、残渣をISCOシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(溶離液: EtOAc: CH₂Cl₂ 3:7)により精製し、N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-ナフタレン-1-イル-アセトアミド(0.7g, 74%)を白色固体として提供した: mp 187-189 ; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 μm, 1 mL/分, 240 nm, 40/60 (CH₃CN/H₂O): t_R = 4.70 分. (98%); ¹H NMR (DMSO-d₆) 1.98-2.06 (m, 1H), 2.54-2.63 (m, 2H), 2.83-2.96 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 4.74 (d, J=5.8 Hz, 2H), 5.11-5.17 (dd, J=5.2 and 12.8 Hz, 1H), 7.43-8.11 (m, 10H), 8.71 (t, J=4.6 Hz, 1H), 11.13 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 21.95, 30.90, 37.89, 48.82, 121.86, 124.17, 125.52, 125.64, 125.95, 127.11, 127.15, 127.92, 128.37, 131.48, 131.90, 132.47, 133.23, 133.33, 134.56, 139.23, 166.89, 167.42, 169.77, 170.60, 172.72; Anal. C₂₆H₂₁N₃O₅ 計算値: C, 68.56; H, 4.65; N, 9.23. 実測値: C, 68.24; H, 4.54; N, 9.19.

【 0 4 4 8】

(5.162 2-(4,5-ジメチル-フラン-2-イル)-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-2-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アセトアミド)

【化 2 5 7】



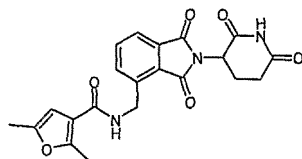
アセトニトリル(60mL)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.2mmol)の攪拌懸濁液へ、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン(0.8g, 5.4mmol)を添加した。10分間攪拌した後、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.4g, 2.6mmol)及び4,5-ジメチル-2-フロ酸(0.3g, 2.4mmol)を添加し、引き続き1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.6g, 3.2mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、真空中で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂ (80mL)に溶解し、水(40mL)、1N HCl(2x30mL)、水(40mL)、及びブライン(40mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。溶媒を真空中で除去し、残渣をISCOシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(溶離液: EtOAc: CH₂Cl₂ 3:7)により精製し、2-(4,5-ジメチル-フラン-2-イル)-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アセトアミド(0.6g, 72%)を白色固体として提供した: mp 221-223 ; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 μm, 1 mL/分, 240 nm, 40/60 (CH₃CN/H₂O): t_R = 2.85 分. (99%); ¹H NMR (DMSO-d₆) 1.95 (s, 3H), 2.05-2.11 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.52-2.64 (m, 2H), 2.85-2.97 (m, 1H), 4.86 (d, J=6.0 Hz, 2H), 5.13-5.19 (dd, J=5.3 and 12.6 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.65-7.85 (m, 3H), 8.81 (t, J=6.0 Hz, 1H), 11.14 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 9.41, 11.41, 21.96, 30.91, 37.55, 48.84, 116.30, 117.01, 121.80, 127.01, 131.48, 132.88, 134.76, 139.33, 144.63, 150.08, 158

.18, 166.95, 167.52, 169.81, 172.74; Anal. $C_{21}H_{19}N_3O_6$ 計算値: C, 61.61; H, 4.68; N, 10.36. 実測値: C, 61.63; H, 4.43; N, 10.03.

【0449】

(5.163 2-(2,5-ジメチル-フラン-3-イル)-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アセトアミド)

【化258】



10

アセトニトリル(60mL)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.2mmol)の攪拌懸濁液へ、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン(0.8g, 5.4mmol)を添加した。10分間攪拌した後、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.4g, 2.6mmol)及び2,5-ジメチル-3-フロ酸(0.3g, 2.4mmol)を添加し、引き続き1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.6g, 3.2mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、真空中で濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 (80mL)中に溶解し、水(40mL)、1N HCl(2x30mL)、水(40mL)、及びブライン(40mL)で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥した。溶媒を真空中で除去し、残渣をISCOシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(溶離液: EtOAc: CH_2Cl_2 3:7)により精製し、2-(2,5-ジメチル-フラン-3-イル)-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アセトアミド(0.65g, 73%)を白色固体として提供した: mp 193-195 ; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 μ m, 1 mL/分, 240 nm, 40/60 (CH_3CN/H_2O): t_R = 3.45 分. (99%); 1H NMR ($DMSO-d_6$) 2.06-2.11 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.54-2.63 (m, 2H), 2.85-2.97 (m, 1H), 4.85 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 5.14-5.20 (dd, $J=5.3$ and 12.6 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 7.67-7.86 (m, 3H), 8.54 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 11.14 (s, 1H); ^{13}C NMR ($DMSO-d_6$) 12.98, 13.08, 21.96, 30.92, 37.53, 48.85, 104.86, 115.84, 121.77, 126.99, 131.48, 132.99, 134.76, 139.69, 149.11, 154.47, 163.32, 166.96, 167.54, 169.81, 172.74; Anal. $C_{21}H_{19}N_3O_6$ 計算値: C, 61.61; H, 4.68; N, 10.26. 実測値: C, 61.66; H, 4.37; N, 9.99.

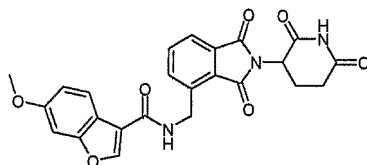
20

30

【0450】

(5.164 N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]2-(6-メトキシ-ベンゾフラン-3-イル)-アセトアミド)

【化259】



アセトニトリル(60mL)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.2mmol)の攪拌懸濁液へ、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン(0.8g, 5.4mmol)を添加した。10分間攪拌した後、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.4g, 2.6mmol)及び2-(6-メトキシ-1-ベンゾフラン-3-イル)-酢酸を添加し、引き続き1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.6g, 3.2mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、真空中で濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 (80mL)中に溶解し、水(40mL)、1N HCl(2x30mL)、水(40mL)、及びブライン(40mL)で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥した。溶媒を真空中で除去し、残渣をISCOシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(溶離液: EtOAc: CH_2Cl_2 3:7)により精製し、N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]2-(6-メトキシ-ベンゾフラン-3-イル)-アセトアミド(0.76g, 73%)を白色固体として提供した: mp 143-145 ;

40

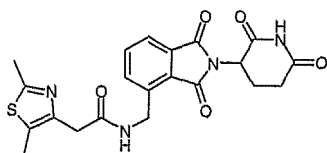
50

HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 μ m, 1 mL/分, 240 nm, 40/60 (CH₃CN/H₂O): t_R = 3.41 分. (98%); ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.03-2.07 (m, 1H), 2.51-2.63 (m, 2H), 2.84-2.91 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.74 (d, J=5.9 Hz, 2H), 5.12-5.18 (dd, J=5.3 and 12.8 Hz, 1H), 6.85-6.89 (dd, J=2.2 and 8.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.64-7.81 (m, 4H), 8.69 (t, J=5.9 Hz, 1H), 11.14 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 21.95, 30.51, 30.90, 37.91, 48.83, 55.53, 95.93, 111.42, 114.55, 120.21, 120.91, 121.90, 127.12, 131.49, 133.29, 134.63, 139.06, 142.19, 155.57, 157.68, 166.90, 167.43, 169.78, 172.63, 172.73; Anal. C₂₅H₂₁N₃O₇ 計算値: C, 63.16; H, 4.45; N, 8.84. 実測値: C, 62.90; H, 4.44; N, 8.74.

10

【 0 4 5 1 】

(5.165 2-{2,5-ジメチル-1,3-チアゾール-4-イル}-N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アセトアミド}
【化 2 6 0】



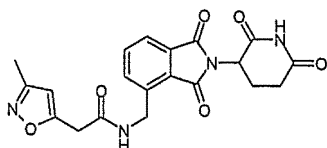
アセトニトリル(60mL)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソ
インドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.2mmol)の攪拌懸濁液へ、1,8-ジアザビシクロ[5,4
,0]ウンデカ-7-エン(0.8g, 5.4mmol)を添加した。10分間攪拌した後、1-ヒドロキシベン
ゾトリアゾール(0.4g, 2.6mmol)及び2-(2,5-ジメチル-1,3-チアゾール-4-イル)酢酸(0.4g
, 2.4mmol)を添加し、引き続き1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド
塩酸塩(0.6g, 3.2mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、真空中で濃縮した。残
渣をCH₂Cl₂ (80mL)中に溶解し、水(3x40mL)及びブライン(40mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し
た。溶媒を真空中で除去し、残渣をISCOシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(溶離
液: CH₃OH: CH₂Cl₂ 3:97)により精製し、2-(2,5-ジメチル-1,3-チアゾール-4-イル)-N-[2
-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-
イルメチル]-アセトアミド(0.7g, 76%)を白色固体として提供した: mp 140-142 ; HPLC
: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 μ m, 1 mL/分, 240 nm, 40/60 (CH₃CN/H₂O):
 t_R = 1.39 分. (99%); ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.04-2.09 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.51-2.63 (m, 2H), 2.84-2.91 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 4.73 (d, J=5.9 Hz, 2H), 5.12-5.18 (dd, J=5.3 and 12.7 Hz, 1H), 7.76-7.85 (m, 3H), 8.58 (t, J=6.0 Hz, 1H), 11.13 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 10.84, 18.56, 21.95, 30.91, 35.85, 37.94, 48.82, 121.81, 127.03, 127.91, 131.46, 133.21, 134.60, 139.26, 145.51, 160.87, 166.94, 167.48, 169.51, 169.79, 172.73; Anal. C₂₁H₂₀N₄O₅S 計算値: C, 57.27; H, 4.58; N, 12.72; S, 7.28. 実測値: C, 57.13; H, 4.71; N, 12.45; S, 7.18.

20

30

【 0 4 5 2 】

(5.166 N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソ
インドール-4-イルメチル]-2-(3-メチル-イソオキサゾール-5-イル)-アセトアミド)
【化 2 6 1】



アセトニトリル(60mL)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソ
インドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.2mmol)の攪拌懸濁液へ、1,8-ジアザビシクロ[5,4
,0]ウンデカ-7-エン(0.8g, 5.4mmol)を添加した。10分間攪拌した後、1-ヒドロキシベン
ゾトリアゾール(0.4g, 2.6mmol)及び3-メチル-5-イソオキサゾール酢酸(0.3g, 2.4mmol)

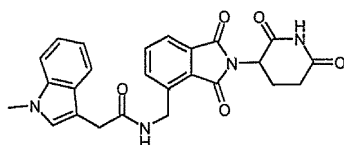
50

を添加し、引き続き1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.6g, 3.2mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、真空中で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂ (80mL)中に溶解し、水(3x40mL)及びブライン(40mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。溶媒を真空中で除去し、残渣をISCOシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(溶離液: CH₃OH: CH₂Cl₂ 5:95)により精製し、N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]-2-(3-メチル-イソオキサゾール-5-イル)-アセトアミド(0.8g, 84%)を白色固体として提供した: mp 179-181 ; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 μm, 1 mL/分, 240 nm, 40/60 (CH₃CN/H₂O): t_R = 1.71 分. (97%); ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.04-2.09 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.53-2.63 (m, 2H), 2.84-2.92 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 4.73 (d, J=5.8 Hz, 2H), 5.12-5.18 (dd, J=5.3 and 12.7 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 7.69-7.87 (m, 3H), 8.80 (t, J=5.9 Hz, 1H), 11.13 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 10.91, 21.95, 30.90, 33.46, 38.00, 48.85, 103.79, 121.99, 127.18, 131.54, 133.27, 134.75, 138.66, 159.51, 166.85, 166.90, 167.41, 169.77, 172.72; Anal. C₂₀H₁₈N₄O₆ 計算値: C, 58.54; H, 4.42; N, 13.65. 実測値: C, 58.18; H, 4.19; N, 13.52.

【 0 4 5 3 】

(5.167 N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]-2-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-アセトアミド)

【化 2 6 2】

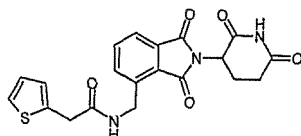


アセトニトリル(60mL)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-インドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.2mmol)の攪拌懸濁液へ、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン(0.8g, 5.4mmol)を添加した。10分間攪拌した後、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.4g, 2.6mmol)及び1-メチル-3-インドール酢酸(0.5g, 2.4mmol)を添加し、引き続き1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.6g, 3.2mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、真空中で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂ (80mL)中に溶解し、水(3x40mL)及びブライン(40mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。溶媒を真空中で除去し、残渣をISCOシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(溶離液: CH₃OH: CH₂Cl₂ 5:95)により精製し、N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]-2-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-アセトアミド(0.8g, 83%)を黄色固体として提供した: mp 231-233 ; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 μm, 1 mL/分, 240 nm, 40/60 (CH₃CN/H₂O): t_R = 3.53 分. (98%); ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.02-2.07 (m, 1H), 2.54-2.63 (m, 2H), 2.83-2.91 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.70 (d, J=5.9 Hz, 2H), 5.10-5.16 (dd, J=5.2 and 12.7 Hz, 1H), 6.99-7.04 (dd, J=7.1 and 7.9 Hz, 1H), 7.12-7.17 (dd, J=7.1 and 7.9 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.54-7.79 (m, 4H), 8.47 (t, J=5.9 Hz, 1H), 11.15 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 21.95, 30.90, 32.23, 32.34, 37.86, 48.83, 107.82, 109.50, 118.39, 118.78, 121.07, 121.79, 127.06, 127.47, 128.27, 131.46, 133.19, 134.54, 136.53, 139.38, 166.91, 167.45, 169.77, 171.15, 172.71; Anal. C₂₅H₂₂N₄O₅ 計算値: C, 65.49; H, 4.84; N, 12.22. 実測値: C, 65.11; H, 4.54; N, 12.05.

【 0 4 5 4 】

(5.168 N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イルメチル]-2-チオフェン-2-イル-アセトアミド)

【化 2 6 3】

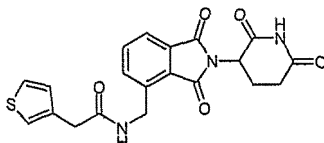


アセトニトリル(60mL)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.2mmol)の攪拌懸濁液へ、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン(0.8g, 5.4mmol)を添加した。10分間攪拌した後、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.4g, 2.6mmol)及び2-チオフエン酢酸(0.3g, 2.4mmol)を添加し、引き続き1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.6g, 3.2mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、真空中で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂ (80mL)中に溶解し、水(3x40mL)及びブライン(40mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。溶媒を真空中で除去し、残渣をISCOシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(溶離液: EtOAc: CH₂Cl₂ 3:7)により精製し、N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-チオフエン-2-イル-アセトアミド(0.7g, 78%)を白色固体として提供した: mp 171-173 ; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 μm, 1 mL/分, 240 nm, 40/60 (CH₃CN/H₂O): t_R = 2.24 分. (99%); ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.02-2.09 (m, 1H), 2.51-2.63 (m, 2H), 2.84-2.96 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 4.72 (d, J=5.9 Hz, 2H), 5.12-5.18 (dd, J=5.3 and 12.7 Hz, 1H), 6.95-6.97 (m, 2H), 7.35-7.38 (m, 1H), 7.65-7.69 (m, 1H), 7.78-7.84 (m, 2H), 8.70 (t, J=5.9 Hz, 1H), 11.13 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 21.95, 30.90, 36.35, 37.87, 48.84, 121.91, 124.90, 126.22, 126.60, 127.13, 131.52, 133.21, 134.68, 137.33, 138.97, 166.89, 167.42, 169.61, 169.78, 172.73; Anal. C₂₀H₁₇N₃O₅S 計算値: C, 58.39; H, 4.16; N, 10.21; S, 7.79. 実測値: C, 58.41; H, 4.01; N, 10.07; S, 7.62.

【 0 4 5 5】

(5.169 N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-チオフエン-3-イル-アセトアミド)

【化 2 6 4】



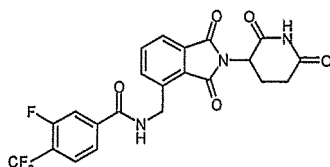
アセトニトリル(60mL)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.2mmol)の攪拌懸濁液へ、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン(0.8g, 5.4mmol)を添加した。10分間攪拌した後、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.4g, 2.6mmol)及び3-チオフエン酢酸(0.3g, 2.4mmol)を添加し、引き続き1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.6g, 3.2mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、真空中で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂ (80mL)中に溶解し、水(3x40mL)及びブライン(40mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。溶媒を真空中で除去し、残渣をISCOシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(溶離液: EtOAc: CH₂Cl₂ 3:7)により精製し、N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-チオフエン-3-イル-アセトアミド(0.7g, 80%)を白色固体として提供した: mp 163-165 ; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 μm, 1 mL/分, 240 nm, 40/60 (CH₃CN/H₂O): t_R = 2.39 分. (99%); ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.02-2.09 (m, 1H), 2.52-2.63 (m, 2H), 2.84-2.96 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 4.71 (d, J=5.9 Hz, 2H), 5.12-5.18 (dd, J=5.3 and 12.7 Hz, 1H), 7.04-7.06 (m, 1H), 7.28-7.29 (m, 1H), 7.45-7.48 (m, 1H), 7.61-7.67 (m, 1H), 7.76-7.83 (m, 2H), 8.60 (t, J=5.9 Hz, 1H), 11.13 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 21.95, 30.90, 36.88, 37.83, 48.83, 121.87, 122.35, 125.76, 127.11, 128.67, 131.51, 133.18, 134.67, 135.82, 139.17, 166.91, 167.44, 169.78, 170.23, 172.73; Anal. C₂₀H₁₇N₃O₅S 計算値: C, 58.39; H, 4.16; N, 10.21; S, 7.79.

4.16; N, 10.21; S, 7.79. 実測値: C, 58.37; H, 3.98; N, 10.05; S, 7.83.

【0456】

(5.170 N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-フルオロ-4-トリフルオロメチル-ベンズアミド)

【化265】



10

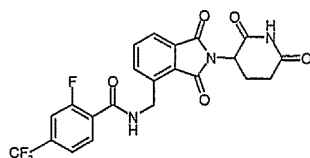
無水塩化メチレン(60mL)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.2mmol)及び3-フルオロ-4-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド(0.6g, 2.8mmol)の攪拌懸濁液へ、ジイソプロピルエチルアミン(0.7g, 5.4mmol)を添加した。室温で一晩攪拌した後、反応混合物を、メタノール(1mL)で停止し、水(2x40mL)及びブライン(40mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。溶媒を真空中で除去し、残渣をISCOシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(溶離液: CH₃OH: CH₂Cl₂ 3:97)により精製し、N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-3-フルオロ-4-トリフルオロメチル-ベンズアミド(0.6g, 53%)を白色固体として提供した: mp 165-167; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 μm, 1 mL/分, 240 nm, 40/60 (CH₃CN/H₂O): t_R = 8.20 分. (99%); ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.06-2.12 (m, 1H), 2.53-2.65 (m, 2H), 2.87-2.93 (m, 1H), 4.98 (d, J=5.7 Hz, 2H), 5.15-5.21 (dd, J=5.3 and 12.5 Hz, 1H), 7.76-7.84 (m, 3H), 7.95-8.01 (m, 3H), 9.45 (t, J=5.7 Hz, 1H), 11.15 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 21.97, 30.92, 38.54, 48.87, 115.88 (116.17), 118.56 (118.72, 119.00, 119.16), 122.30, 123.94 (123.98), 120.52 (124.13), 127.25, 127.74 (127.80), 131.55, 133.24, 134.83, 138.51, 140.42 (140.52), 157.04 (160.38), 164.19, 166.91, 167.48, 169.81, 172.74; Anal. C₂₂H₁₅N₃O₅F₄ 計算値: C, 55.35; H, 3.17; N, 8.80; F, 15.92. 実測値: C, 55.00; H, 2.95; N, 8.80; F, 15.92.。

20

【0457】

(5.171 N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-フルオロ-4-トリフルオロメチル-ベンズアミド)

【化266】



30

無水塩化メチレン(60mL)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.2mmol)及び2-フルオロ-4-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド(0.6g, 2.8mmol)の攪拌懸濁液へ、ジイソプロピルエチルアミン(0.7g, 5.4mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、メタノール(1mL)で停止し、水(2x40 mL)及びブライン(40mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。溶媒を真空中で除去し、残渣をISCOシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(溶離液: CH₃OH: CH₂Cl₂ 3:97)により精製し、N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-メチル]-2-フルオロ-4-トリフルオロメチル-ベンズアミド(0.9g, 83%)を白色固体として提供した: mp 238-240; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 μm, 1 mL/分, 240 nm, 40/60 (CH₃CN/H₂O): t_R = 7.16 分. (99%); ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.06-2.09 (m, 1H), 2.53-2.64 (m, 2H), 2.85-2.93 (m, 1H), 4.96 (d, J=5.8 Hz, 2H), 5.15-5.21 (dd, J=5.3 and 12.6 Hz, 1H), 7.69-7.92 (m, 6H), 9.22 (t, J=5.4 Hz, 1H), 11.15 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 21.96, 30.91, 38.46, 48.87, 113.68 (113.72, 11

40

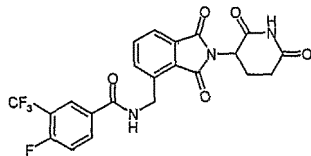
50

4.02, 114.07), 121.45 (121.49, 121.54), 122.04, 124.17 (124.81), 127.24, 127.65 (127.85), 131.39 (131.43), 131.60, 132.18 (132.50, 132.62), 133.00, 134.86, 138.40, 157.20 (160.53), 163.05, 166.91, 167.46, 169.80, 172.74; Anal. $C_{22}H_{15}N_3O_5F_4$ 計算値: C, 55.35; H, 3.17; N, 8.80; F, 15.92. 実測値: C, 55.12; H, 2.88; N, 7.74; F, 15.86.

【 0 4 5 8 】

(5.172 N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド)

【 化 2 6 7 】



10

無水塩化メチレン (60mL) 中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩 (0.7g, 2.2mmol) 及び4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-ベンゾイルクロリド (0.6g, 2.8mmol) の攪拌懸濁液へ、ジイソプロピルエチルアミン (0.7g, 5.4mmol) を添加した。室温で一晩攪拌した後、反応混合物を、メタノール (1mL) で停止した。得られた懸濁液を濾過し、固形物を塩化メチレンで洗浄し、N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド (0.8g, 79%) を白色固体として提供した: mp 171-173 ; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 μ m, 1 mL/分, 240 nm, 40/60 (CH_3CN/H_2O): t_R = 7.5 分. (99%); 1H NMR ($DMSO-d_6$) 2.06-2.12 (m, 1H), 2.54-2.65 (m, 2H), 2.85-2.98 (m, 1H), 4.97 (d, J=5.7 Hz, 2H), 5.15-5.21 (dd, J=5.4 and 12.5 Hz, 1H), 7.68 (t, J=8.9 Hz, 1H), 7.76-7.84 (m, 3H), 8.28-8.35 (m, 2H), 9.43 (t, J=5.7 Hz, 1H), 11.15 (s, 1H); ^{13}C NMR ($DMSO-d_6$) 21.91, 30.86, 38.43, 48.82, 116.20 (116.37, 116.64, 116.80), 117.35 (117.63), 120.50 (124.10), 121.92, 126.51 (126.56), 127.14, 130.65 (130.70), 131.48, 133.22, 134.58, 134.71 (134.77), 138.70, 158.78 (162.21), 164.19, 166.87, 167.44, 169.75, 172.68; Anal. $C_{22}H_{15}N_3O_5F_4 + 0.2 H_2O$ 計算値: C, 54.94; H, 3.23; N, 8.74; F, 15.80. 実測値: C, 54.68; H, 3.17; N, 8.63; F, 15.72.

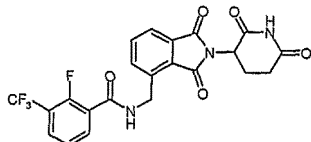
20

30

【 0 4 5 9 】

(5.173 N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-1-フルオロ-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド)

【 化 2 6 8 】



無水塩化メチレン (60mL) 中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩 (0.7g, 2.2mmol) 及び2-フルオロ-3-トリフルオロメチル-ベンゾイルクロリド (0.6g, 2.8mmol) の攪拌懸濁液へ、ジイソプロピルエチルアミン (0.7g, 5.4mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、その後メタノール (1mL) で停止した。得られた懸濁液を濾過し、固形物を塩化メチレンで洗浄し、N-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-2-フルオロ-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド (0.8g, 72%) を白色固体として提供した: mp 155-157 ; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 μ m, 1 mL/分, 240 nm, 40/60 (CH_3CN/H_2O): t_R = 6.23 分. (99%); 1H NMR ($DMSO-d_6$) 2.04-2.11 (s, 1H), 2.53-2.64 (m, 2H), 2.85-2.97 (m, 1H), 4.96 (d, J=5.8 Hz, 2H), 5.15-5.21 (dd, J=5.3 and 12.6 Hz, 1H), 7.52 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.79-8.01 (m, 5H), 9.26 (t, J=5.7 Hz, 1H)

40

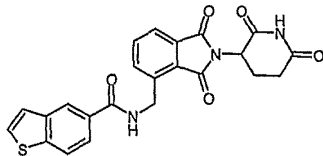
50

, 11.15 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 21.96, 30.91, 38.46, 48.87, 117.03 (117.29, 117.45), 120.65 (124.26), 122.03, 125.09 (125.15), 125.45 (125.64), 127.22, 129.24 (129.29), 131.58, 132.97, 134.89, 138.41, 154.37 (157.77), 162.90, 166.91, 167.45, 169.80, 172.73; Anal. $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_4$ 計算値: C, 55.35; H, 3.17; N, 8.80; F, 15.92. 実測値: C, 55.13; H, 2.95; N, 8.73; F, 15.69.

【0460】

(5.174 ベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸 [2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミド)

【化269】

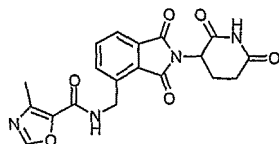


アセトニトリル(60mL)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.7g, 2.2mmol)の攪拌懸濁液へ、1,8-ジアザピシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン(0.8g, 5.4mmol)を添加した。10分間攪拌した後、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.4g, 2.6mmol)及び1-ベンゾチオフェン-5-カルボン酸(0.4g, 2.4mmol)を添加し、引き続き1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.6g, 3.2mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、真空中で濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 (80mL)中に溶解し、水(3x40mL)及びブライン(40mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した。溶媒を真空中で除去し、残渣をISCOシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(溶離液: EtOAc: CH_2Cl_2 3:7)により精製し、ベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸 [2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミド(0.5g, 53%)を白色固体として提供した: mp 261-263 ; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 μm , 1 mL/分, 240 nm, 40/60 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$): t_R = 4.22 分. (99%); ^1H NMR (DMSO- d_6) 2.07-2.11 (m, 1H), 2.55-2.65 (m, 2H), 2.86-2.98 (m, 1H), 4.99 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 5.16-5.22 (dd, $J=5.0$ and 12.4 Hz, 1H), 7.59 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.79-7.92 (m, 5H), 8.11 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 9.24 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 11.16 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 21.99, 30.93, 38.44, 48.88, 121.85, 122.50, 122.91, 122.95, 124.39, 127.14, 128.84, 130.39, 131.54, 133.07, 134.79, 139.18, 139.38, 141.92, 166.79, 166.97, 167.55, 169.83, 172.74; Anal. $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} + 0.2 \text{H}_2\text{O}$ 計算値: C, 61.24; H, 3.89; N, 9.32; S, 7.11. 実測値: C, 61.04; H, 3.57; N, 8.96; S, 7.19.

【0461】

(5.175 4-メチル-オキサゾール-5-カルボン酸 [2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミド)

【化270】



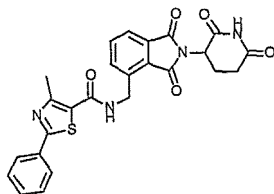
CH_3CN (25mL)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(1.90g, 5.9mmol)の懸濁液へ、トリエチルアミン(2.05mL, 14.7mmol)及び4-メチル-オキサゾール-5-カルボニル-クロリド(0.85g, 5.9mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、懸濁液を得た。反応混合物を濾過し、固形物を CH_3CN (20mL)、水(2x20mL)及びEtOAc (20mL)ですすぎ、4-メチル-オキサゾール-5-カルボン酸 [2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミドを白色固体として提供した(1.82g, 78%): mp, 308-310 ; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 μm , 1mL/分, 240 nm, 勾配は10分かけて10/90 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2$

0) から95/5(CH₃CN/H₂O)へ: $t_R = 5.49$ (98%); ¹H NMR (DMSO-d₆): 2.06-2.10 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.59-2.64 (m, 2H), 2.85-2.97 (m, 1H), 4.88 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 5.17 (dd, J = 6, 12 Hz, 1H), 7.70-8.47 (m, 4H), 9.05 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 11.16 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-d₆): 12.52, 21.96, 30.92, 37.57, 48.86, 121.91, 127.09, 131.51, 133.01, 134.81, 138.86, 138.89, 140.67, 151.42, 157.96, 166.94, 167.51, 169.82, 172.74; Anal. C₁₉H₁₆N₄O₆ 計算値: C, 57.58; H, 4.07; N, 14.14; 実測値: C, 57.48; H, 4.04; N, 14.33.

【0462】

(5.176 4-メチル-2-フェニル-チアゾール-5-カルボン酸 [2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミド)

【化271】



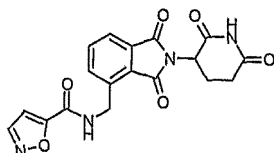
CH₃CN (25mL)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(1.45g, 4.5mmol)の懸濁液へ、トリエチルアミン(1.56mL, 11.22mmol)及び4-メチル-2-フェニル-1,3-チアゾール-5-カルボニル-クロリド(1.07g, 4.5mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。得られた懸濁液を濾過し、固形物をCH₃CN (20mL)、水(2x20mL)及びEtOAc (20mL)ですすぎ、4-メチル-2-フェニル-チアゾール-5-カルボン酸 [2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミドを白色固体として提供した(1.45g, 66%): mp, 277-279 ; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 μm, 1 mL/分, 240 nm, 勾配は10分かけて 10/90 (CH₃CN/H₂O)から 95/5(CH₃CN/H₂O)へ: $t_R = 6.96$ 分. (99%); ¹H NMR (DMSO-d₆):

2.08-2.10 (m, 1H), 2.55-2.59 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.86-2.98 (m, 1H), 4.91 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 5.18 (dd, J = 6, 12 Hz, 1H), 7.53-7.98 (m, 8H), 8.91 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 11.16 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-d₆): 17.20, 30.92, 38.56, 48.87, 121.98, 125.65, 126.65, 126.25, 127.18, 129.37, 130.95, 131.57, 132.36, 133.15, 134.85, 138.83, 155.65, 161.37, 166.14, 166.93, 167.51, 169.82, 172.75; Anal. C₂₅H₂₀N₄O₅S 計算値: C, 61.47; H, 4.13; N, 11.47; S: 6.56. 実測値: C, 61.44; H, 4.04; N, 11.63; S: 6.49.

【0463】

(5.177 イソオキサゾール-5-カルボン酸[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミド)

【化272】



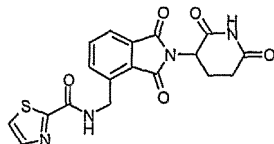
CH₃CN (25mL)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(2.7g, 8.4mmol)の懸濁液へ、トリエチルアミン(2.9mL, 8.4mmol)及びイソオキサゾール-5-カルボニル-クロリド(1.07g, 4.5mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、懸濁液を得た。反応混合物を濾過し、固形物をCH₃CN (20mL)、水(2x20mL)及びEtOAc (20mL)ですすいだ。固形物をCH₂Cl₂ (5mL)に溶解し、ISCOシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(溶離液: CH₂Cl₂中2%MeOH)により精製し、イソオキサゾール-5-カルボン酸 [2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミドを明黄色固体として提供した(0.87g, 27%): mp, 257-259 ; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 μm, 1 mL/分, 240 nm, 勾配は10分

かけて 10/90 (CH₃CN/H₂O) から 95/5(CH₃CN/H₂O)へ: t_R = 5.62 (99%); ¹H NMR (DMSO-d₆): 2.04-2.11 (m, 1H), 2.53-2.64 (m, 2H), 2.85-2.97 (m, 1H), 4.93 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 5.17 (dd, J = 6, 12 Hz, 1H), 7.14-8.78 (m, 5H), 9.60 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 11.15 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-d₆): 21.96, 30.92, 37.96, 48.87, 106.26, 122.11, 127.25, 131.56, 133.14, 134.89, 138.00, 151.75, 155.95, 162.35, 166.90, 167.44, 169.80, 172.73; Anal. C₁₈H₁₄N₄O₆ 計算値: C, 56.55; H, 3.69; N, 14.65; 実測値: C, 56.20; H, 3.36; N, 14.47.

【 0 4 6 4 】

(5.178 チアゾール-2-カルボン酸 [2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミド)

【化 2 7 3】

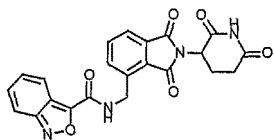


CH₃CN (10ml)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(0.57g, 1.75mmol)の懸濁液へ、トリエチルアミン(0.61mL, 4.4mmol)及び1,3-チアゾール-2-カルボニル-クロリド(1.07g, 4.5mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、懸濁液を得た。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。得られた油状物を、ISCOシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(溶離液: CH₂Cl₂中3%MeOH)により精製し、チアゾール-2-カルボン酸[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミドを白色固体として提供した(0.52g, 74%): mp, 189-191 ; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 μm, 1 mL/分, 240 nm, 勾配は10分かけて 10/90 (CH₃CN/H₂O)から 95/5(CH₃CN/H₂O)へ: t_R = 5.9 分 (97%); ¹H NMR (DMSO-d₆): 2.05-2.12 (m, 1H), 2.53-2.65 (m, 2H), 2.86-2.98 (m, 1H), 4.94 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 5.18 (dd, J = 5, 11 Hz, 1H), 7.68-8.10 (m, 5H), 9.50 (t, J = 6 Hz, 1H), 11.15 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-d₆): 21.96, 30.92, 38.32, 48.88, 121.98, 125.99, 127.17, 131.56, 132.92, 134.85, 138.43, 143.98, 159.59, 163.18, 166.93, 167.51, 169.81, 172.73; Anal. C₁₈H₁₄N₄O₅S 計算値: C, 54.27; H, 3.54; N, 14.06; S, 8.05; 実測値: C, 53.98; H, 3.49; N, 13.75; S, 8.22.

【 0 4 6 5 】

(5.179 ベンゾ[c]イソオキサゾール-3-カルボン酸 [2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミド)

【化 2 7 4】



DMF(20ml)中の4-アミノメチル-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩(1.8g, 5.7mmol)の攪拌懸濁液へ、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(0.9g, 6.8mmol)を添加した。10分間攪拌した後、1-ヒドロキシベンゼントリアゾール(0.9g, 6.8mmol)及びベンゾ[c]イソオキサゾール-3-カルボン酸(1.0g, 6.3mmol)を添加し、引き続き1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(1.6g, 8.5mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、真空中で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂ (50mL)に溶解し、水(2x30mL)及びブライン(30mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。溶媒を真空中で除去し、得られた油状物を、ISCOシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(溶離液: CH₂Cl₂中3%MeOH)により精製し、ベンゾ[c]イソオキサゾール-3-カルボン酸 [2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミドを黄色固体として提供した(1.93g, 78%): mp, 253-255 ; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 μm, 1mL/分, 240 nm, 勾配は10分かけて 10/90 (CH₃CN/H₂O)

10

20

30

40

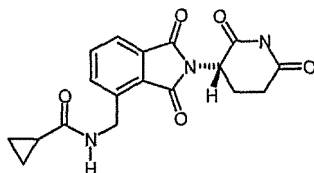
50

から 95/5(CH₃CN/H₂O)へ: $t_R = 6.6$ 分 (96%); ¹H NMR (DMSO-d₆): 2.08-2.13 (m, 1H), 2.53-2.65 (m, 2H), 2.86-2.94 (m, 1H), 5.02 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 5.19 (dd, J = 6, 12 Hz, 1H), 7.27-7.97 (m, 5H), 9.90 (t, J = 6 Hz, 1H), 11.16 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-d₆): 21.98, 30.93, 40.33, 48.89, 115.15, 118.27, 120.74, 122.07, 127.24, 131.54, 131.96, 133.20, 134.88, 138.13, 156.43, 156.52, 156.97, 160.91, 166.93, 167.49, 169.82, 172.75; Anal. C₂₂H₁₆N₄O₆ + 0.2 H₂O 計算値: C, 60.61; H, 3.79; N, 12.85; 実測値: C, 60.38; H, 3.50; N, 12.80.

【 0 4 6 6 】

(5.180 シクロプロパンカルボン酸 [2-((3S)-2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル]-アミド)

【 化 2 7 5 】



工程1: トリエチルアミン(1.2g, 11.8mmol)を、トルエン(90mL)中の(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-4-イルメチル)カルバミン酸t-ブチルエステル(2.1g, 7.9mmol)及びL-グルタミンt-ブチルエステル塩酸塩(2.1g, 8.6mmol)の攪拌懸濁液へ添加した。混合物を、ディーン-スターク型水分離器で一晩還流した。混合物を室温へ冷却し、CH₂Cl₂ (60mL)で希釈した。溶液をH₂O (2x40mL)及びブライン(40mL)で洗浄し、乾燥した(MgSO₄)。溶媒を除去し、残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル)により精製し、(2S)-2-[4-(t-ブトキシカルボニルアミノ-メチル)-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル]-4-カルバモイル-酪酸t-ブチルエステル(1.1g, 29%)を得た: ¹H NMR (CDCl₃) 1.41 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 2.25-3.60 (m, 4H), 4.65 (d, J=6.5 Hz, 2H), 4.76-4.82 (dd, J=4.9 and 9.8 Hz, 1H), 5.47-5.61 (m, 3H), 7.67-7.79 (m, 3H); キラル HPLC: Daice I ChiralPak AD, 46x250 mm, 20/80 IPA/ヘキサン, 1 mL/分, 240 nm, 8.87 分 (98% ee).

【 0 4 6 7 】

工程2: 2N HCl/エーテル(14mL)を、CH₂Cl₂ (25mL)中の(2S)-2-[4-(t-ブトキシカルボニルアミノ-メチル)-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル]-4-カルバモイル-酪酸t-ブチルエステル(2.5g, 5.4mmol)の攪拌溶液へ添加した。混合物を5時間攪拌した。固形物を濾過により収集し、(2S)-2-(4-アミノメチル-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-4-カルバモイル酪酸t-ブチルエステル塩酸塩(2.1g, 97%)を得た: ¹H NMR (DMSO-d₆) 1.37 (s, 9H), 2.08-2.37 (m, 4H), 4.47-4.51 (m, 2H), 4.73-4.79 (dd, J=4.6 and 10.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.92-8.03 (m, 3H), 8.68 (s, 3H).

【 0 4 6 8 】

工程3: トリエチルアミン(1.3g, 12.6mmol)を、アセトニトリル(45mL)中の(2S)-2-(4-アミノメチル-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-4-カルバモイル酪酸t-ブチルエステル塩酸塩(2.1g, 5.2mmol)の攪拌懸濁液へ添加した。混合物を10分間攪拌し、シクロプロパンカルボニルクロリド(0.7g, 6.8mmol)を20 でゆっくり添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をCH₂Cl₂ (100mL)に溶解した。CH₂Cl₂溶液をH₂O (2x30mL)及びブライン(30mL)で洗浄し、乾燥した(MgSO₄)。溶媒を除去し、残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル)により精製し、(2S)-4-カルバモイル-2-{4-[(シクロプロパンカルボニル-アミノ)-メチル]-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル}-酪酸 t-ブチルエステル(1.4g, 64%)を得た: ¹H NMR (CDCl₃) 0.70-0.75 (m, 2H), 0.90-0.96 (m, 2H), 1.35-1.40 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 2.25-2.31 (m, 2H), 2.44-2.59 (m, 2H), 4.73 (d, J=6.5 Hz, 2H), 4.76-4.83 (dd, J=5.1 and 9.8 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 6.92 (t, J=6.3 Hz, 1H), 7.63-7.78 (m, 3H).

【 0 4 6 9 】

工程4: HCl(気体)を、CH₂Cl₂ (25mL)中の(2S)-4-カルバモイル-2-{4-[シクロプロパンカルボニル-アミノ]-メチル}-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル}-酪酸 t-ブチルエステル(1.4g, 3.3mmol)の攪拌溶液へ、1時間泡立てた。混合物を更に1時間攪拌し、その後濾過し、(2S)-4-カルバモイル-2-{4-[(シクロプロパンカルボニル-アミノ)-メチル]-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル}-酪酸(1.2g, 96%)を白色固体として得た: ¹H NMR (DMSO-d₆) 0.69-0.72 (m, 4H), 1.65-1.69 (m, 1H), 2.06-2.38 (m, 4H), 4.72-4.77 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.66-7.87 (m, 3H), 8.73 (t, J=5.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 6.42, 13.50, 23.97, 31.35, 37.70, 51.17, 121.76, 127.03, 131.51, 133.17, 134.65, 139.34, 167.16, 167.72, 170.37, 173.06, 173.12.

10

【 0 4 7 0 】

工程5: 無水CH₂Cl₂ (87mL)中の(2S)-4-カルバモイル-2-{4-[(シクロプロパンカルボニル-アミノ)-メチル]-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル}-酪酸(1.4g, 3.8mmol)の懸濁液を、IPA/ドライアイス浴で-40 に冷却した。チオニルクロリド(0.5g, 4.1mmol)を滴下し、引き続きピリジン(0.3g, 4.1mmol)を添加した。混合物を-40 で30分間攪拌した。トリエチルアミン(0.4g, 4.2mmol)を滴下し、混合物を-30 ~ -40 で3時間攪拌した。混合物を氷水(150mL)へ濾過した。水層をCH₂Cl₂ (40mL)で抽出し、一緒にしたCH₂Cl₂溶液をH₂O(2x40mL)及びブライン(40mL)で洗浄し、乾燥した(MgSO₄)。溶媒を除去し、固形物をエタノール(20mL)でスラリーとし、シクロプロパンカルボン酸{2-((3S)-2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルメチル}-アミド(1.0g, 74%)を白色固体として得た: mp 219-221 ; キラルHPLC: Daicel ChiralPak AD, 46x250 mm, 70/30 IPA/ヘキサン, 0.6mL/分, 19.76分 (98.5% ee); ¹H NMR (DMSO-d₆) 0.69-0.72 (m, 4H), 1.61-1.71 (m, 1H), 2.04-2.08 (m, 1H), 2.50-2.63 (m, 2H), 2.83-2.97 (m, 1H), 4.74 (d, J=5.7 Hz, 2H, CH₂), 5.11-5.18 (dd, J=5.2 and 12.4 Hz, 1H, CH), 7.67-7.88 (m, 3H, Ar), 8.69 (t, J=5.6 Hz, 1H, NH), 11.13 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 6.41, 13.50, 21.96, 30.91, 37.74, 48.84, 121.84, 127.08, 131.51, 133.31, 134.76, 139.39, 166.92, 167.44, 169.78, 172.72, 173.09; Anal. C₁₈H₁₇N₃O₅ 計算値: C, 60.84; H, 4.82; N, 11.82. 実測値: C, 60.49; H, 4.76; N, 11.51.

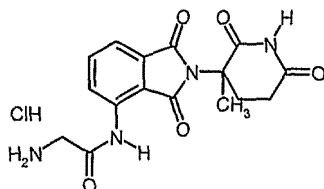
20

30

【 0 4 7 1 】

(5.181 2-アミノ-N-[2-(3-メチル-2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]-アセトアミド塩酸塩)

【 化 2 7 6 】



工程1: クロロアセチルクロリド(0.9g, 7.8mmol)を、THF(20mL)中の4-アミノ-2-(3-メチル-2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン(1.5g, 5.2mmol)の攪拌懸濁液へ添加した。混合物を30分間還流した。混合物を室温に冷却し、濾過し、2-クロロ-N-[2-(3-メチル-2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]-アセトアミド(1.6g, 84%)を得た: ¹H NMR (DMSO-d₆) 1.89 (s, 3H, CH₃), 2.03-2.08 (m, 1H), 2.50-2.70 (m, 3H), 4.53 (s, 2H, CH₂), 7.60 (d, J=7.3 Hz, 1H, Ar), 7.84 (t, J=7.7 Hz, 1H, Ar), 8.51 (d, J=8.4 Hz, 1H, Ar), 10.26 (s, 1H, NH), 11.05 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 20.98, 28.53, 29.04, 43.14, 58.89, 116.95, 118.54, 125.27, 131.30, 135.39, 136.16, 165.69, 167.31, 168.74, 171.98, 172.16.

40

【 0 4 7 2 】

50

工程2: アセトン(50mL)中のアジ化ナトリウム(0.4g, 6.2mmol)、ヨウ化ナトリウム(20mg)及び2-クロロ-N-[2-(3-メチル-2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]-アセトアミド(1.5g, 4.1mmol)の混合物を、一晚還流加熱した。混合物を室温へ冷却し、濃縮した。残渣をH₂O(30mL)と共に30分間攪拌し、その後濾過した。固形物をエタノール(15mL)でスラリーとし、2-アジド-N-[2-(3-メチル-2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]-アセトアミド(1.4g, 91%)を得た: ¹H NMR (DMSO-d₆) 1.90 (s, 3H, CH₃), 2.03-2.10 (m, 1H), 2.48-2.70 (m, 3H), 4.34 (s, 2H, CH₂), 7.59 (d, J=7.2 Hz, 1H, Ar), 7.80-7.86 (dd, J=7.4 and 8.3 Hz, 1H, Ar), 8.50 (d, J=8.4 Hz, 1H, Ar), 10.06 (s, 1H, NH), 11.05 (s, 1H, NH).

10

【 0 4 7 3 】

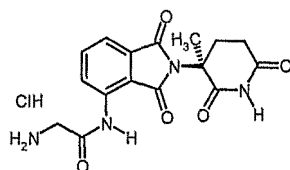
工程3: メタノール(100mL)及び4N HCl(20mL)中の2-アジド-N-[2-(3-メチル-2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]-アセトアミド(1.4g, 3.8mmol)及び10%Pd/C(0.2g)の混合物を、Parr Shakerにおいて5時間水素化した。H₂O(10mL)を添加し、混合物をセライトを通して濾過した。濾液を濃縮し、残渣をエタノール(3x20mL)で蒸発させた。固形物を熱メタノール(30mL)でスラリーとし、2-アミノ-N-[2-(3-メチル-2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]-アセトアミド塩酸塩(0.5g, 35%)を黄色固体として得た。mp 111-113 ; ¹H NMR (DMSO-d₆) 1.90 (s, 3H, CH₃), 2.04-2.09 (m, 1H), 2.50-2.72 (m, 3H), 3.97 (s, 2H, CH₂), 7.64 (d, J=7.2 Hz, 1H, Ar), 7.86 (t, J=7.7 Hz, 1H, Ar), 8.32 (d, J=8.2 Hz, 1H, Ar), 8.40 (s, 3H, NH₃), 10.30 (s, 1H, NH), 11.05 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 21.05, 28.55, 29.10, 41.11, 58.83, 117.98, 118.92, 127.13, 131.76, 134.74, 135.99, 166.18, 167.22, 167.75, 172.04, 172.18; Anal. C₁₆H₁₇N₄O₅Cl 計算値: C, 50.47; H, 4.50; N, 14.71; Cl, 9.31. 実測値: C, 50.35; H, 4.40; N, 14.54; Cl, 9.01.

20

【 0 4 7 4 】

(5.181-1 (3'S)-2-アミノ-N-[2'-(3'-メチル-2',6'-ジオキソ-ピペリジン-3'-イル)-1",3"-ジオキソ-2",3"-ジヒドロ-1"H-イソインドール-4"-イル]-アセトアミド塩酸塩)

【 化 2 7 7 】



30

工程1: クロロアセチルクロリド(0.9g, 7.8mmol)を、THF(40mL)中の(3'S)-4-アミノ-2-(3'-メチル-2',6'-ジオキソ-ピペリジン-3'-イル)-イソインドール-1,3-ジオン(1.5g, 5.2mmol)の攪拌懸濁液へ添加した。得られた混合物を、30分間還流し、その後室温へ冷却した。混合物を半量に濃縮し、エーテル(30mL)を添加した。混合物を30分間攪拌し、その後濾過し、(3'S)-2-クロロ-N-[2'-(3'-メチル-2',6'-ジオキソ-ピペリジン-3'-イル)-1",3"-ジオキソ-2",3"-ジヒドロ-1"H-イソインドール-4"-イル]-アセトアミド(1.9g, 100%)を帯黄白色固体として得た: ¹H NMR (DMSO-d₆) 1.89 (s, 3H, CH₃), 2.03-2.10 (m, 1H), 2.49-2.68 (m, 3H), 4.53 (s, 2H, CH₂), 7.60 (d, J=7.3 Hz, 1H, Ar), 7.84 (t, J=7.8 Hz, 1H, Ar), 8.51 (d, J=8.3 Hz, 1H, Ar), 10.26 (s, 1H, NH), 11.05 (s, 1H, NH).

40

【 0 4 7 5 】

工程2: アセトン(70mL)中の(3'S)-2-クロロ-N-[2'-(3'-メチル-2',6'-ジオキソ-ピペリジン-3'-イル)-1",3"-ジオキソ-2",3"-ジヒドロ-1"H-イソインドール-4"-イル]-アセトアミド(1.9g, 4.1mmol)、アジ化ナトリウム(0.5g, 7.8mmol)、及びヨウ化ナトリウム(40mg)の混合物を、一晚還流した。混合物を室温に冷却し、その後濃縮した。残渣をH₂O(30mL)と共に30分間攪拌し、その後濾過した。固形物をエタノール(20mL)でスラリーとし、(3'S

50

) -2-アジド-N-[2'-(3'-メチル-2',6'-ジオキソ-ピペリジン-3'-イル)-1",3"-ジオキソ-2",3"-ジヒドロ-1"H-イソインドール-4"-イル]-アセトアミド(1.8g, 94%)を黄色固体として得た: ^1H NMR (DMSO- d_6) 1.90 (s, 3H, CH_3), 2.03-2.10 (m, 1H), 2.49-2.71 (m, 3H), 4.34 (s, 2H, CH_2), 7.59 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, Ar), 7.83 (t, $J=7.7$ Hz, 1H, Ar), 8.50 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Ar), 10.05 (s, 1H, NH), 11.05 (s, 1H, NH).

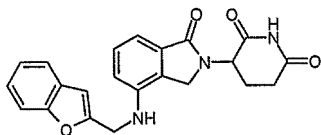
【0476】

工程3: メタノール(200mL)中の(3'S)-2-アジド-N-[2'-(3'-メチル-2',6'-ジオキソ-ピペリジン-3'-イル)-1",3"-ジオキソ-2",3"-ジヒドロ-1"H-イソインドール-4"-イル]-アセタミド(1.8g, 4.9mmol)、10%Pd/C(150mg)、及び4N HCl(20mL)の混合物を、60psiの H_2 で5時間水素化した。 H_2O (20mL)を添加し、混合物をセライトを通して濾過した。濾液を濃縮し、残渣をエタノール(3x20mL)と共に蒸発させた。残渣を熱メタノール(30mL)でスラリーとし、粗生成物をメタノール(150mL)から再結晶し、(3'S)-2-アミノ-N-[2'-(3'-メチル-2',6'-ジオキソ-ピペリジン-3'-イル)-1",3"-ジオキソ-2",3"-ジヒドロ-1"H-イソインドール-4"-イル]-アセトアミド塩酸塩(0.9g, 46%)を黄色固体として得た: mp >260 ; ^1H NMR (DMSO- d_6) 1.90 (s, 3H, CH_3), 2.04-2.09 (m, 1H), 2.51-2.72 (m, 3H), 3.97 (s, 2H, CH_2), 7.64 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, Ar), 7.86 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, Ar), 8.40 (b, 3H, NH_3), 10.30 (b, 1H, NH), 11.05 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 21.06, 28.57, 29.11, 41.11, 58.83, 117.99, 118.94, 127.14, 131.77, 134.74, 136.00, 166.19, 167.24, 167.76, 172.06, 172.20; Anal. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_5\text{Cl} + 0.46 \text{H}_2\text{O}$ 計算値: C, 49.39; H, 4.64; N, 14.40; Cl, 9.11. 実測値: C, 49.07; H, 4.52; N, 14.11; Cl, 8.81.

【0477】

(5.182 3-{4-[(ベンゾフラン-2-イルメチル)-アミノ]-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278】



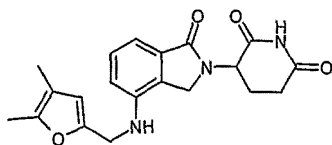
メタノール(40mL)中の3-(4-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピペリジン-1,3-ジオン(0.7g, 2.7mmol)及び2-ベンゾフランカルボキシアリデヒド(0.4g, 3.0mmol)の混合物を、3時間還流した。メタノールを真空中で除去し、残渣を酢酸(15mL)に溶解した。得られた混合物をトリアセトキシホウ化水素ナトリウム(0.9g, 4.1mmol)で処理し、一晚攪拌した。混合物を酢酸エチル(120mL)で希釈し、水(2x45mL)、飽和 NaHCO_3 (2x45mL)、水(45mL)、及びブライン(45mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した。溶媒を真空中で除去し、残渣を熱アセトンでスラリーとし、粗生成物を得た。粗生成物をメタノールから再結晶し、3-{4-[(ベンゾフラン-2-イルメチル)-アミノ]-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(0.7g, 64%)を白色固体として提供した: mp 253-255 ; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 μm , 1 mL/分, 240 nm, 40/60 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$): t_R = 5.42 分. (99%); ^1H NMR (DMSO- d_6) 2.03-2.07 (m, 1H), 2.25-2.39 (m, 1H), 2.59-2.65 (m, 1H), 2.87-2.99 (m, 1H), 4.22 (d, $J=17.3$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J=17.1$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 5.09-5.15 (dd, $J=5.1$ and 13.2 Hz, 1H), 6.40 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.90 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.17-7.29 (m, 3H), 7.50-7.57 (m, 2H), 11.02 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 22.76, 31.22, 45.74, 51.52, 103.67, 110.81, 110.87, 112.37, 120.76, 122.72, 123.76, 126.84, 128.08, 129.10, 132.17, 142.92, 154.15, 156.18, 168.67, 171.19, 172.86; Anal. $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$ 計算値: C, 67.86; H, 4.92; N, 10.79. 実測値: C, 67.82; H, 4.97; N, 10.76.

【0478】

(5.183 3-{4-[(4,5-ジメチル-フラン-2-イルメチル)-アミノ]-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 2 7 9】

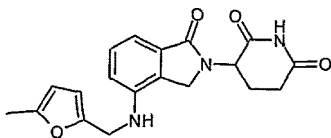


メタノール(40mL)中の3-(4-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピペリジン-1,3-ジオン(1.0g, 3.9mmol)及び4,5-ジメチルフルアルデヒド(0.5g, 4.2mmol)の混合物を、2時間還流した。メタノールを真空中で除去し、残渣を酢酸(15mL)中に溶解した。トリアセトキシホウ化水素ナトリウム(1.2g, 5.8mmol)を添加し、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。その後混合物を、CH₂Cl₂ (40mL)で希釈し、濾過し、粗生成物1gを提供した。粗生成物をメタノール(250mL)から再結晶し、3-{4-[(4,5-ジメチル-フラン-2-イルメチル)-アミノ]-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(0.7g, 48%)を白色固体として提供した: mp 237-239 ; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 μm, 1 mL/分, 240 nm, 40/60 (CH₃CN/H₂O): t_R = 4.82 分. (99%); ¹H NMR (DMSO-d₆) 1.84 (s, 3H), 2.01-2.05 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.24-2.35 (m, 1H), 2.59-2.64 (m, 1H), 2.86-2.98 (m, 1H), 4.10-4.28 (m, 4H), 5.07-5.14 (d, J=5.1 and 13.2 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 6.13 (t, J=6.6 Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.27 (t, J=7.7 Hz, 1H), 11.01 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 9.67, 11.22, 22.88, 31.34, 39.75, 45.86, 51.61, 110.38, 110.62, 112.42, 114.17, 126.83, 129.16, 132.19, 143.22, 145.81, 149.75, 168.86, 171.32, 172.99; Anal. C₂₀H₂₁N₃O₄ 計算値: C, 65.38; H, 5.76; N, 11.44. 実測値: C, 65.30; H, 5.74; N, 11.36.

【0 4 7 9】

(5.184 3-{4-[(5-メチル-フラン-2-イルメチル)-アミノ]-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 2 8 0】



メタノール(40mL)中の3-(4-アミノ-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(1.0g, 3.9mmol)及び5-メチルフルフラール(0.5g, 4.2mmol)の混合物を、2時間還流した。メタノールを真空中で除去し、残渣を酢酸(15mL)に溶解した。トリアセトキシホウ化水素ナトリウム(1.2g, 5.8mmol)を添加し、得られた混合物を室温で2時間攪拌した。混合物をCH₂Cl₂ (40mL)で希釈し、濾過した。得られた固形物をメタノール(400mL)から再結晶し、3-{4-[(5-メチル-フラン-2-イルメチル)-アミノ]-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(0.8g, 57%)を白色固体として提供した: mp 242-244 ; HPLC: Waters Symmetry C-18, 3.9 X 150 mm, 5 μm, 1 mL/分, 240 nm, 40/60 (CH₃CN/H₂O): t_R = 3.44 分. (99%); ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.00-2.06 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.27-2.35 (m, 1H), 2.58-2.64 (m, 1H), 2.86-2.98 (m, 1H), 4.11-4.30 (m, 4H), 5.07-5.14 (dd, J=5.1 and 13.2 Hz, 1H), 5.97 (d, J=1.9 Hz, 1H), 6.17-6.19 (m, 2H), 6.86 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.26 (t, J=7.7 Hz, 1H), 11.01 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 13.27, 22.75, 31.21, 39.65, 45.74, 51.48, 106.25, 107.93, 110.53, 112.32, 126.72, 129.02, 132.08, 143.09, 150.55, 150.87, 168.72, 171.19, 172.86; Anal. C₁₉H₁₉N₃O₄ 計算値: C, 64.58; H, 5.42; N, 11.89. 実測値: C, 64.51; H, 5.70; N, 11.88.

【0 4 8 0】

(5.185 アッセイ)

(5.185.1 PMBCにおけるTNF 阻害アッセイ)

健常ドナー由来の末梢血単核細胞(PBMC)を、Ficoll Hypaque (Pharmacia, ピスカタウェイ, NJ, 米国)密度勾配遠心から得る。細胞を、10%AB+ ヒト血清(Gemini Bio-products, ウッドランド, CA, 米国)、2mM L-グルタミン、100U/mlペニシリン、及び100 µg/mlストレプトマイシン(Life Technologies)を補充したRPMI 1640 (Life Technologies, グランドアイランド, NY, 米国)において培養する。

【0481】

PBMC(2×10^5 個細胞)を、96-ウェル平底Costar組織培養プレート(Corning, NY, 米国)に3つ組みで播種する。細胞を、化合物の存在又は非存在下で、LPS(ウマ流産菌(*Salmonella abortus-equi*, Sigmaカタログ番号L-1887, セントルイス, MO, 米国)の最終1ng/mlで刺激する。本発明の化合物は、DMSO(Sigma)に溶解し、使用直前に培養培地中に更に希釈する。全てのアッセイにおいて最終DMSO濃度は、約0.25%であることができる。化合物を、LPS刺激の1時間前に細胞に添加する。その後細胞を5%CO₂中で37℃で18~20時間インキュベーションし、次に上清を収集し、培養培地で希釈し、ELISA (Endogen, ボストン, MA, 米国)により、TNF レベルについて評価する。IC₅₀を、上端100%及び下端0%とし、変動勾配を可能にした、非線形回帰S字型用量-反応曲線を用いて計算する(GraphPad Prism v3.02)。

10

【0482】

(5.185.2 T細胞によるIL-2及びMIP-3 産生)

1×10^8 個PBMCを、10cm組織培養皿1個あたり10mlの完全培地(10%熱で失活したウシ胎仔血清、2mM L-グルタミン、100U/mlペニシリン、及び100 µg/mlストレプトマイシンを補充したRPMI 1640)中に、37℃、5%CO₂のインキュベーター内で30~60分間播種することにより、PBMCを、接着性単球枯渇する。この皿を培地ですすぎ、全ての非接着性PBMCを除去する。T細胞は、 1×10^8 個非接着性PBMC毎に以下の抗体(PharMingen)及びDynabead (Dyna)の混合物を用いる、負の選択により精製する: 0.3ml ヒツジ抗-マウスIgGビーズ、15 µl 抗-CD16、15 µl 抗-CD33、15 µl 抗-CD56、0.23ml 抗-CD19ビーズ、0.23ml 抗-HLAクラスIIビーズ、及び56 µl 抗-CP14ビーズ。細胞及びビーズ/抗体混合物を、30~60分間4℃で転倒回転させる。精製されたT細胞を、Dyna磁石を用い、ビーズから取り外す。典型的収率は、フローサイトメトリーにより、T細胞約50%、CD3⁺ 87~95%である。

20

【0483】

組織培養96-ウェル平底プレートを、PBS中5 µg/mlの抗-CD3抗体OKT3により100 µl/ウェルとなるようコートし、37℃で3~6時間インキュベーションし、その後T細胞を添加する直前に、完全培地100 µl/ウェルで4回洗浄する。化合物は、丸底組織培養96-ウェルプレート中の最終濃度の20倍に希釈する。最終濃度は、約10 µM~約0.00064 µMである。2%DMSO中200 µMの最初の20x希釈について、本発明の化合物の10mMストック液を、1:50で完全培地に希釈し、段階的に2%DMSOに1:5希釈する。化合物を、10 µl/200 µl培地で添加し、最終DMSO濃度を0.1%とする。培地を、37℃で5%CO₂中2~3日間培養し、上清をELISA (R&D Systems)によりIL-2及びMIP-3 について分析する。IL-2及びMIP-3 のレベルは、所定量の本発明の化合物の存在下で産生された量に対し標準化し、EC₅₀を、上端100%及び下端0%とし、変動勾配を可能にした、非線形回帰S字型用量-反応曲線を用いて算出する(GraphPad Prism v3.02)。

30

40

【0484】

(5.185.3 細胞増殖アッセイ)

細胞株Namalwa、MUTZ-5、及びUT-7は、Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (Braunschweig, 独国)から入手する。細胞株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)(マナサス, VA, 米国)から入手する。³H-チミジン取込みにより示された細胞増殖は、全ての細胞株について、以下のように測定する。

【0485】

細胞を、96-ウェルプレートにおいて培地中に、6000個細胞/ウェルで播種する。細胞を、約0.25%DMSO中最終濃度約100、10、1、0.1、0.01、0.001、0.0001及び0 µMの化合物で

50

、37 の加湿したインキュベーター内で5%CO₂下、72時間前処理する。その後³H-チミジン1μ (Amersham)を、各ウェルに添加し、細胞を再度37 で加湿したインキュベーター内5%CO₂、6時間処理する。細胞収集器(Tomtec)を用い、細胞を、UniFilter GF/Cフィルタープレート(Perkin Elmer)上に収集し、プレートを一晩乾燥させる。Microscint 20(Packard)(25μl/ウェル)を添加し、プレートをTopCount NXT (Packard)において分析する。各ウェルを、1分間計数した。細胞増殖の阻害率(%)を、全ての3つ組みを平均し、DMSO対照(0%阻害)に対し標準化することにより算出する。各化合物は、3回の個別の実験において、各細胞株において試験する。最終IC₅₀は、上端100%及び下端0%とし、変動勾配を可能にした、非線形回帰S字型用量-反応曲線を用いて算出する(GraphPad Prism v3.02)。

【0486】

10

(5.185.4 免疫沈降及び免疫プロット法)

Namalwa細胞を、DMSO又は所定量の本発明の化合物で1時間処理し、その後Epo (R&D Systems)10U/mlで30分間刺激する。細胞溶菌液を調製し、Epo受容体Abで免疫沈降させるか、又はSDS-PAGEにより直ぐに分離する。免疫プロットは、Akt抗体、ホスホ-Akt抗体(Ser473又はThr308)、ホスホ-Gab1抗体(Y627)、Gab1抗体、IRS2抗体、アクチン抗体及びIRF-1抗体でプロービングし、Storm 860 Imager上でImageQuant ソフトウェア (Molecular Dynamics)を用いて分析する。

【0487】

(5.185.5 細胞周期分析)

細胞を、DMSO又は所定量の本発明の化合物で一晩処理する。細胞周期のヨウ化プロピジウム染色を、CycleTEST PLUS(Becton Dickinson)を製造業者のプロトコールに従い行う。染色後、細胞をFACSCaliburフローサイトメーターにより、ModFit LT ソフトウェア(Becton Dickinson)を用い分析する。

20

【0488】

(5.185.6 アポトーシス分析)

細胞を、様々な時点で、DMSO又は所定量の本発明の化合物で処理し、その後アネキシン-V洗浄緩衝液(BD Biosciences)で洗浄する。細胞を、アネキシン-V結合タンパク質及びヨウ化プロピジウム(BD Biosciences)と共に10分間インキュベーションする。試料をフローサイトメーターにより分析する。

【0489】

30

(5.185.7 ルシフェラーゼアッセイ)

Namalwa細胞を、1x10⁶個細胞につき4μgのAP1-ルシフェラーゼ(Stratagene)及びリポフェクタミン2000試薬(Invitrogen)3μlにより、製造業者の指示に従いトランスフェクションする。トランスフェクション後6時間で、細胞をDMSO又はある量の本発明の化合物で処理する。ルシフェラーゼ活性は、ルシフェラーゼ溶解緩衝液及び基質(Promega)を用いて評価し、ルミノメーター(Turner Designs)を用いて測定する。

【0490】

先に説明された本発明の実施態様は、単なる例証を意図するものであり、当業者は、特定の化合物、物質、及び手順の多くの同等物を認めるか、又はこれらを更なる慣習的実験を行うことなく確定することができるであろう。そのような同等物は全て、本発明の範囲内であると考えられ、添付された「特許請求の範囲」により包含される。

40

【0491】

本明細書において引用された特許、特許出願及び刊行物は全て、それらの全体が引用により本明細書に組み込まれている。本出願のいずれかの参照の引用又は確定は、そのような参照が本発明の先行技術として利用可能であることを承認するものではない。本発明の完全な範囲は、添付された「特許請求の範囲」を参照しより良く理解される。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 417/14	(2006.01)	C 0 7 D 417/14	
A 6 1 K 31/454	(2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/4545	(2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/4725	(2006.01)	A 6 1 K 31/4725	
A 6 1 K 31/497	(2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/498	(2006.01)	A 6 1 K 31/498	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 7/06	(2006.01)	A 6 1 P 7/06	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/20	(2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 33/00	(2006.01)	A 6 1 P 33/00	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	A 6 1 P 37/02	

(72)発明者 ホン ワフ マン

アメリカ合衆国 0 8 5 4 0 ニュージャージー州 プリンセトン グラント ワイ 2 7

(72)発明者 アレクアンデル エル・ルチェルマン

アメリカ合衆国 0 8 5 1 4 ニュージャージー州 クレアム リドゲ クトテル コウルト 1
5

審査官 深谷 良範

(56)参考文献 特表2004-525889(JP,A)

特表2002-506861(JP,A)

国際公開第2005/021532(WO,A1)

特表2005-508966(JP,A)

特開2001-106673(JP,A)

国際公開第1998/042666(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 4 0 1 / , 4 0 5 / , 4 0 9 / , 4 1 3 / , 4 1 7 /

A 6 1 K 3 1 /

REGISTRY/CAPLUS(STN)