

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5057273号
(P5057273)

(45) 発行日 平成24年10月24日(2012.10.24)

(24) 登録日 平成24年8月10日(2012.8.10)

(51) Int. Cl.	F I
C O 7 D 209/48 (2006.01)	C O 7 D 209/48 C S P Z
C O 7 D 401/12 (2006.01)	C O 7 D 401/12
C O 7 D 405/12 (2006.01)	C O 7 D 405/12
C O 7 D 403/12 (2006.01)	C O 7 D 403/12
C O 7 D 403/06 (2006.01)	C O 7 D 403/06

請求項の数 13 (全 97 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2007-528986 (P2007-528986)
(86) (22) 出願日	平成17年8月26日 (2005. 8. 26)
(65) 公表番号	特表2008-511601 (P2008-511601A)
(43) 公表日	平成20年4月17日 (2008. 4. 17)
(86) 国際出願番号	PCT/GB2005/003345
(87) 国際公開番号	W02006/024837
(87) 国際公開日	平成18年3月9日 (2006. 3. 9)
審査請求日	平成20年6月23日 (2008. 6. 23)
(31) 優先権主張番号	0419481.7
(32) 優先日	平成16年9月2日 (2004. 9. 2)
(33) 優先権主張国	英国 (GB)

(73) 特許権者	506028683
	カンサー リサーチ テクノロジー リミ テッド
	イギリス国 ロンドン ダブリュシー2エ ー 3エヌエル、サルディニア ストリー ト サルディニア ハウス
(74) 代理人	100128624
	弁理士 穂坂 道子
(74) 代理人	100066898
	弁理士 河野 昭
(74) 代理人	100138483
	弁理士 村上 晃一

最終頁に続く

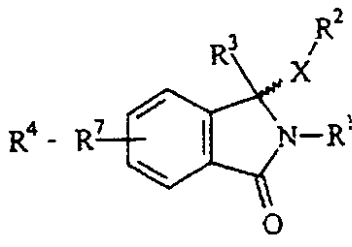
(54) 【発明の名称】 イソインドリン-1-ワン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式1の化合物又は薬剂的に受け入れ可能な前記化合物の塩。

【化1】



(式1において、

Xは酸素であり；

R¹は、置換され若しくは置換されないアルキル基、置換されたアリール基若しくはヘテロアリール基、置換されないヘテロアリール基及び置換され若しくは置換されないアラルキル基若しくはヘテロアラルキル基から選択され；R²は、置換され若しくは置換されないアルキル基、置換され若しくは置換されないヒドロキシアルキル基及び置換され若しくは置換されないアラルキル基若しくはヘテロアルキル基から選択され；

R³ は、置換され若しくは置換されないアリール基から選択され；

R⁴ - R⁷ は R⁴、R⁵、R⁶ 及び R⁷ のグループを表示するのに用いられ、各 R は水素、水酸基、アルキル基、アルコキシル基、ヒドロキシアルキル基、ハロゲン基、CF₃、NH₂、NO₂、COOH から独立して選択され；

R¹ が置換され若しくは置換されない 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基の場合には、R² が 1 ~ 6 個の炭素原子を有する置換されないアルキル基でなく、

R¹ がベンジル基又はフェニルエチル基である場合には、R² はメトキシベンジル又は 1 ~ 6 個の炭素原子を有する置換されないアルキル基でなく；

前記の置換されていてもよいとされる 1 以上の置換基は、ヒドロオキシル基、ヒドロオキシアルキル基、アシル基、アセトアミド基、カルボキシル基、シアノ基、カルボキサミド基（カルバモイル基）、スルフォンアミド基、スルフォン基、スルフォキシド基、アミノ基、アルコキシル基、シリコン配位体、ハロゲン基、ニトロ基、アミド基、アルキル基、カルボニル基、スルフォネート基、アリルオキシ基、アルキン基、O S E M 基から選択される。）

10

【請求項 2】

R¹ は置換され若しくは置換されないアルキル基又は置換されたアリール基であり、R² はヒドロキシアルキル又は置換され若しくは置換されないヘテロアルキル基であり、R³ は置換され若しくは置換されないアリール基であり、R⁴、R⁵ 及び R⁶ は水素原子である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R¹ が 1 から 4 の炭素原子を含むアルキル基、フェニル基又はアセトアミド基で置換されたアルキル基から選択される請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 4】

R² が置換され若しくは置換されないアルキル基である請求項 1 から請求項 3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 5】

R² が置換されたアルキル基である請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

R³ がフェニル、4-クロロフェニル又はシリルエトキシメトキシフェニルから選択された置換され又は置換されないアリール基である請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の化合物。

30

【請求項 7】

治療に使用される請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 8】

MDM2 蛋白の p53 との相互作用を抑制している請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 9】

癌の治療に有効な薬剤に使用される請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 10】

医薬の製造に使用される請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 11】

癌の治療のための医薬の製造に使用される請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の化合物。

40

【請求項 12】

請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の化合物又はその塩を有効成分とする薬剤。

【請求項 13】

請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の化合物又はその塩を少なくとも一つ含む医薬を投与する段階を含む哺乳動物（ヒトを除く）を治療する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

この発明は、がんの治療において特別の効用を示す一連のイソインドリン - 1 - ワン誘導体に関するものである。

50

【背景技術】

【0002】

低酸素症及びDNA損傷のようなストレス条件の下で、細胞レベルのp53が増加することが知られている。p53は、細胞サイクルを通しての進行を支配する多数の遺伝子の転写、DNA修復の設定及び細胞のプログラム化された死を開始することで知られている。したがって、p53は腫瘍抑制因子である。

【0003】

p53の活性は、MDM2タンパク質によって厳しく調整されており、その転写はp53によって自ら調整される。p53は、それがMDM2タンパク質のp53転写促進領域に拘束されるようになったときには、非活性化される。ひとたび非活性化されれば、p53の活性は抑制され、p53 - MDM2複合体が普遍化の目標となる。

10

【0004】

正常な細胞においては、活性のp53と非活性のMDM2 拘束のp53との均衡が自動調整の負帰還ループにおいて維持される。換言すれば、p53はMDM2の発現を活性化することができ、それは結果としてp53の抑制に導く。

【0005】

突然変異によるp53 の非活性化がすべての腫瘍のほぼ半数において一般的であることが発見されている。そのみならず、腫瘍の約7%において、MDM2の過剰出現が機能的なp53の喪失をもたらしており、それによって悪性の転写及び腫瘍の制御されない成長が可能となっている。

20

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

MDM2 - p53複合体のX線結晶分析が実施され、MDM2の表面に疎水性のポケットの存在が明らかになり、その中でp53上のPhe19、Trp 23及びLeu26の側鎖が結合している。それ故、MDM2 - p53結合の相互作用の抑制がMDM2を過剰出現している細胞における正常なp53活性を回復し、それによって反腫瘍効果を発揮させる手段としての癌の治療法を開発している研究者にとって魅力的な目標である。

【課題を解決するための手段】

【0007】

MDM2 - p53の相互作用に対する多数の抑制因子が発見され、これらにはペプチド抑制因子、自然物塩素融合体及びWO03/051359に記載されているイミダゾリンのような小分子が含まれていた。

30

【0008】

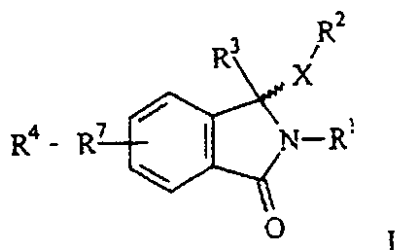
この発明は、MDM2 - p53の相互作用を抑制し、生体外での活性を励起させる斬新なシリーズの化合物について述べている。

【0009】

この発明の第一局面に従って、一般式1で表される化合物、又は前記化合物のプロドラッグ（それ自体は不活性物質であるが、生体内において他の化学物質と作用して活性化する薬剤）及び薬学的に受入れ可能なその塩が提供される。

40

【化1】



(式1において、

50

Xは、酸素、窒素又は硫黄から選択され；

R¹は、水素、ハロゲン基、ヒドロキシ基、置換され若しくは置換されないアルキル基、置換され若しくは置換されないヒドロキシアルキル基、置換され若しくは置換されないアルキルアミン、アルコキシ基、置換され若しくは置換されないアリール基若しくはヘテロアリール基及び置換され若しくは置換されないアラルキル基若しくはヘテロアラルキル基から選択され；

R²は、水素、ハロゲン基、ヒドロキシ基、置換され若しくは置換されないアルキル基、置換され若しくは置換されないヒドロキシアルキル基、置換され若しくは置換されないアルキルアミン、アルコキシ基、置換され若しくは置換されないアリール基若しくはヘテロアリール基及び置換され若しくは置換されないアラルキル基若しくはヘテロアラルキル基から選択され；

10

R³は、水素、ハロゲン基、ヒドロキシ基、置換され若しくは置換されない合金、置換され若しくは置換されないヒドロキシアルキル基、置換され若しくは置換されないアルキルアミン、アルコキシ基、置換され若しくは置換されないアリール基若しくはヘテロアリール基及び置換され若しくは置換されないアラルキル基若しくはヘテロアラルキル基から選択され；そして

R⁴ - R⁷はR⁴、R⁵、R⁶及びR⁷のグループを表示するのに用いられ、各Rは水素、水酸基、アルキル基、アルコキシ基、アルキルアミン、ヒドロキシアルキル基、ハロゲン基、CF₃、NH₂、NO₂、COOH、C=Oから独立して選択される。))

【0010】

20

好都合なことに、この発明に係る化合物は、MDM2 - p53複合体の形成に対する良好な抑制因子であることが示されている。

【0011】

この書類において「ハロゲン基」の用語は、フッ素、塩素、ホウ素又はヨウ素から選択されるハロゲン元素を示すために用いられる。

【0012】

この書類において「アルキル基」の用語は、低級アルキル基すなわち1個ないし8個の炭素原子を有する環式、分岐式又は直鎖式の炭化水素を示すために用いられる。

【0013】

この書類において「アリール基」の用語は、少なくとも1個の芳香族環を有する炭素環式グループ又は構造体を示すために用いられる。この環は、多重圧縮環構造体例えばフェニル、ナフタリン及びアントラセンの部分構成することがある。

30

【0014】

この書類において「アラルキル基」の用語は、既に定義したアルキル基で、その中に既に定義したアリール基例えばベンジルが存するものを示すために用いられる。

【0015】

この書類において「ヘテロアリール基」の用語は、既に定義したアリール基で、その中に上記の基が上記の少なくとも1個の芳香族環における例えば窒素、酸素又は硫黄から選択された少なくとも1個のヘテロ原子を含むものを示すために用いられる。適切な例として、ピリンジン、ピロール、フラン、チオフェン及びイミダゾールが含まれるが、これらに限定されるものではない。

40

【0016】

この書類において「ヘテロアラルキル基」の用語は、既に定義したアラルキル置換基で、その中に上記の少なくとも1個の芳香族環が例えば窒素、酸素又は硫黄から選択された少なくとも1個のヘテロ原子を含むものを示すために用いられる。適切な例として、メチルピリンジン及びメチルフランが含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0017】

この書類において「置換されたアルキル基」の用語は、既に定義したアルキル置換基で、1個又は複数個の機能性の基と置換されたものを示すために用いられる。適切な例として、プロパノイック酸、ブタナール(ブチルアルデヒド)及びブタノン(エチルメチルケ

50

トン)、フェニルアミノエタン並びにスルホン酸エタンが含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0018】

この書類において「置換されたアリール基」の用語は、既に定義したアリール置換基で、1個又は複数個の機能性の基と置換されたものを示すために用いられる。適切な例として、安息香酸及びニトロベンゼンが含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0019】

この書類において「置換されたヘテロアリール基」の用語は、既に定義したヘテロアリール置換基で、1個又は複数個の機能性の基と置換されたものを示すために用いられる。

【0020】

この書類において「置換されたアラリキル基」の用語は、既に定義したヘテロアラリキル置換基で、1個又は複数個の機能性の基と置換されたものを示すために用いられる。

【0021】

この書類において「置換されたヘテロアラリキル基」の用語は、既に定義したヘテロアラリキル置換基で、1個又は複数個の機能性の基と置換されたものを示すために用いられる。

【0022】

この書類において「アルコキシル基」の用語は、既に定義したアルキル基で、酸素原子を手段として前記のいずれにもなりうる第二化学構造につながるものを示すために用いられる。アルキル基の炭素鎖は、「置換されたアルコキシル基」を供給するために、1個又は複数個の機能性の基と置換することができる。適切な例として、エトキシ基、メトキシ基及びプロポピキシ基が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0023】

この書類において「アルキルアミン」の用語は、既に定義したアルキル基で、少なくとも1個のアミン機能を含むものを示すために用いられる。アルキル基の炭素鎖1個又は複数個の機能性の基と置き換えることができる。アミン機能は、第一次、第二次又は第三次となりうる。適切な例として、エチルアミン及びジエチルアミンが含まれるが、これらに限定されるものではない。アミン機能は、環式若しくは芳香族的構造又はその他の機能性例えばアミドの部分構成することができる。

【0024】

この書類において参照したように、適切な機能性の基は単独で又は組み合わせて用いることができる次のもの：ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、アシル基アセトアミド基、カルボキシル基、シアノ基、カルボキシアミド基(カルバモイル基)、スルホンアミド基、スルホン基、スルフォキシド基、アミノ基、アルコキシル基又はシリコン配位体を含むが、これらに限定されるものではない。

【0025】

特に関心のある化合物は、その化合物のR¹が置換され若しくは置換されないアルキル基又は置換され若しくは置換されないアリール基であり、その化合物のR²がヒドロキシアルキル又は置換され若しくは置換されないヘテロアラリキル基であり、その化合物のR³が置換され若しくは置換されないアリール基であり、R⁴、R⁵及びR⁶が水素原子である化合物である。

【0026】

望ましくは、R¹が1個ないし4個の炭素原子を含むアルキル基、1個のフェニル基又は1個のアセトアミドの機能性の基である。

【0027】

望ましくは、R²が1個若しくは複数個の機能性の基をもっているアリール基で、この機能性の基はアルコキシル基、水酸基及びアルキル基、ヒドロキシアルキル基又はヘテロアラリキル基から独立して選択されるものである。

【0028】

もっとも望ましくは、アルコキシル基はメトキシであり、アルキル基はブチルであり、

10

20

30

40

50

ヒドロキシアルキル基はエチルアルコールであり、ヘテロアルキル基はピリジン半量を含む。

【0029】

望ましくは、 R^3 は置換され又は置換されないアリアル基である。最も望ましくは、 R^3 はフェニル、4-クロロフェニル又はシリレトキシメトキシフェニルから選択される。

【0030】

一般式1の化合物への言及がこの明細書においてなされる場合は、かかる言及は、適切である限り、薬剂的に受入れ可能なこの化合物の塩及びその他の薬剂的に受入れ可能なこの化合物の生物的前駆剤(プロドラッグ形態のもの)にも拡張するものと解釈されるべきことは理解されるであろう。「プロドラッグ」の用語は、この明細書においては、哺乳動物の治療処置の過程において投与特に静脈注射による投与の後に活性の化合物に転化するように、生物的に分解し又は生体内で変容する、薬剂的に活性の化合物の変容形態又は誘導体を示すのに用いられる。かかるプロドラッグが通例選択されるのは、水溶性媒体の溶解性が高まるためであり、これによって形成問題を克服し、場合によっては活性薬剤の比較的緩慢な又は制御された解放をももたらすのが支援される。

10

【0031】

これらの言及された化合物のいずれかが2以上の異性体の若しくはジアステレオマーの形態又はこれらの双方の形態で存在することができる場合は、これらすべての形態、これらの混合物及びこれらの調製と利用は、この発明の範囲内にあるということも理解されるべきである。しかしながら、立体化学的検討が重要であると思われること、及び異なる異性体又はジアステレオマーが顕著に異なる抑制的な活性をもっているという点で顕著な選択性がありうるということに注意すべきである。

20

【0032】

ある化合物においては、 R^4 から R^7 までの1個又は複数個が5個から7個までの成員をもつ環式構造を構成するように結合した残余のR基の2個をともしする水素である。この環式構造は、飽和することが望ましく、窒素、酸素又は硫黄から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含むことができる。

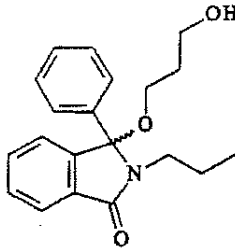
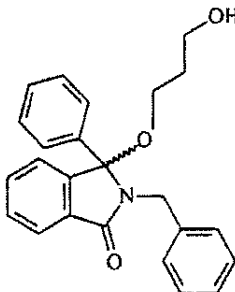
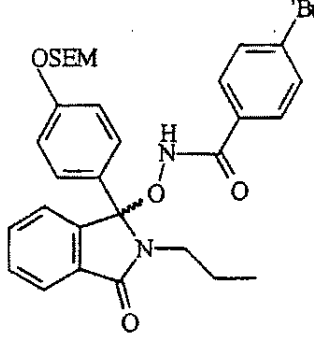
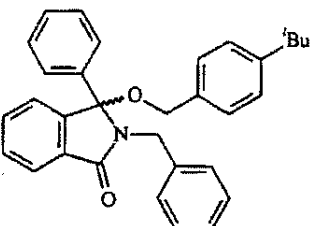
【0033】

この発明を実施することについて、現在特別の関係があり又は使用が望まれる化合物の例には、次のものが含まれる。

30

【0034】

【表1】

番号	化合物の種類	構造式	ELISA分析値 IC ₅₀ (nM)
NU8033	3-(3-ヒドロキシプロポキシ)-3-フェニル-2-プロピル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドリン-1-ワン		> 500 μM
NU8034	2-ベンジル-3-(ヒドロキシプロポキシ)-3-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドリン-1-ワン		245 ± 11
NU8104	4-ブチル-N-[(2-プロピル-3-オキソ-1-(4-シリレトキシメトキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドリン-1-イル)オキシ]ベンズアミド		27
NU8113	2-ベンジル-3-(4-ブチルベンジロキシ)-3-フェニル-2,3-ジヒドロ-イソインドリン-1-ワン		92 ± 11

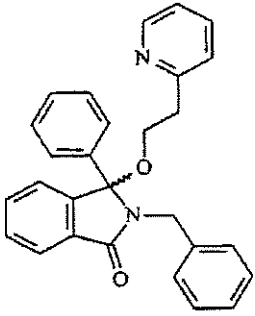
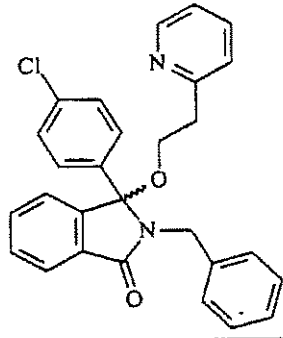
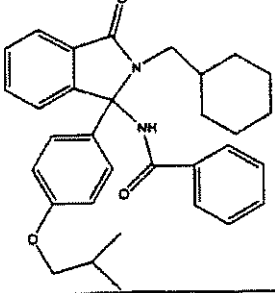
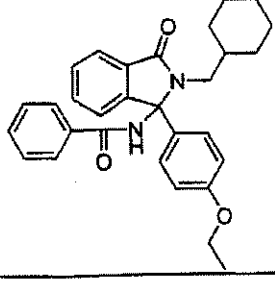
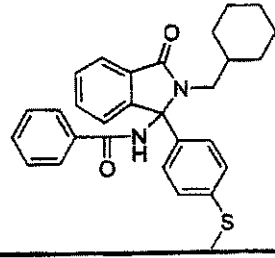
10

20

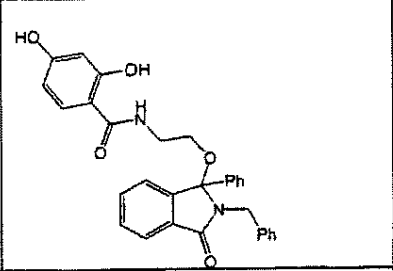
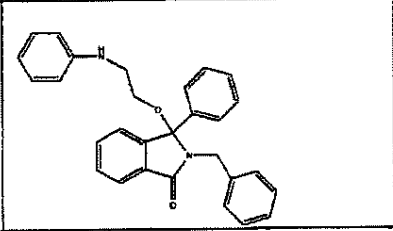
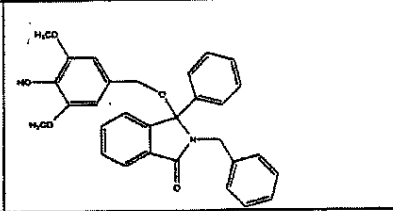
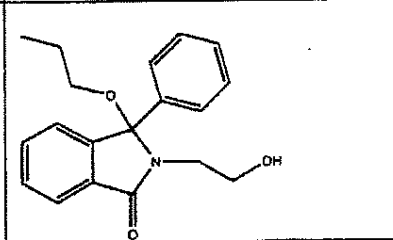
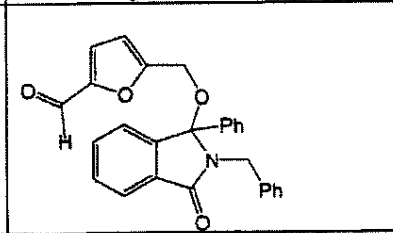
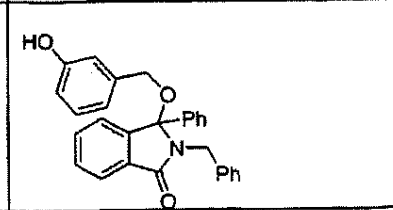
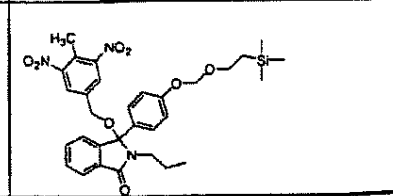
30

【0035】

【表 2】

NU8133	2-ベンジル-3-フェニル-3-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インドリン-1-ワン		206 ± 130	10
NU8170	2-ベンジル-3-(4-クロロフェニル)-3-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インドリン-1-ワン		26.2 ± 4.2	20
NU8200	N-[2-シクロヘキシルメチル-1-(4-イソプロキシフェニル)-3-オキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インドリン-1-イル]-ベンズアミド 496.64 $C_{32}H_{36}N_2O_3$		123 ± 30	30
NU8201	N-[2-シクロヘキシルメチル-1-(4-エトキシフェニル)-3-オキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インドリン-1-イル]-ベンズアミド 468.59 $C_{30}H_{32}N_2O_3$		209 ± 28	40
NU8202	N-[2-シクロヘキシルメチル-1-(4-メチルサルファニルフェニル)-3-オキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インドリン-1-イル]-ベンズアミド 470.63 $C_{29}H_{30}N_2O_2S$		82 ± 16	40

【表 3】

NU8203 494.54 $C_{30}H_{26}N_2O_5$	N-[2-(2-ベンジル-3-オキソ-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドリン-1-イロキシ)-エチル]-2,4-ジヒドロキシ-ベンズアミド 	96 ± 30
NU8204 434.53 $C_{29}H_{26}N_2O_2$	2-ベンジル-3-フェニル-3-(2-フェニルアミノ-エトキシ)-2,3-ジヒドロ-イソインドリン-1-ワン 	116 ± 20
NU8205 481.54 $C_{30}H_{27}NO_5$	2-ベンジル-3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシ-ベンジロキシ)-3-フェニル-2,3-ジヒドロ-イソインドリン-1-ワン 	17.9 ± 0.3
NU8206 311.37 $C_{19}H_{21}NO_3$	2-(2-ヒドロキシ-エチル)-3-フェニル-3-プロポキシ-2,3-ジヒドロ-イソインドリン-1-ワン 	>500
NU8207 423.26 $C_{27}H_{21}NO_4$	5-(2-ベンジル-3-オキソ-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドリン-1-イロキシメチル)-フラン-2-カルバルデヒド 	97 ± 30
NU8208 421.29 $C_{28}H_{23}NO_3$	2-ベンジル-3-(3-ヒドロキシ-ベンジロキシ)-3-フェニル-2,3-ジヒドロ-イソインドリン-1-ワン 	58 ± 14
NU8209 607.73 $C_{31}H_{37}N_3O_8Si$	3-(4-メチル-3,5-ジニトロ-ベンジロキシ)-2-プロピル-3-[4-(2-トリメチルシアニル-エトキシメトキシ)-フェニル]-2,3-ジヒドロ-イソインドリン-1-ワン 	103 ± 44

10

20

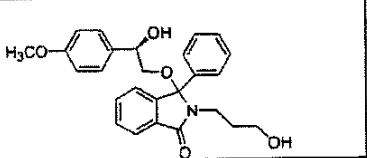
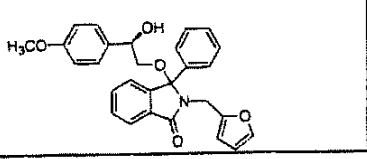
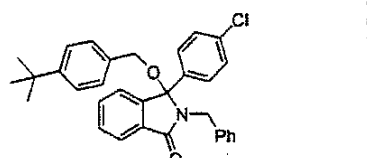
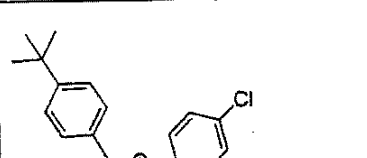
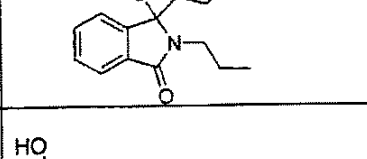
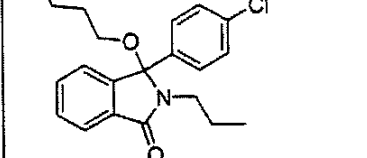
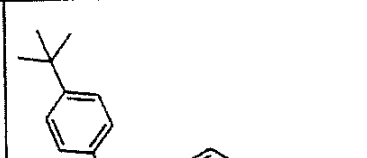
30

40

【表4】

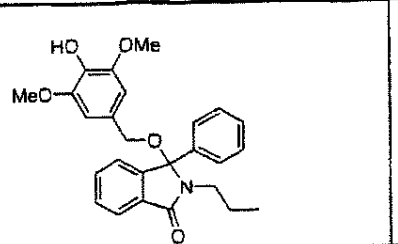
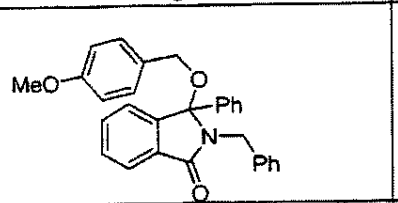
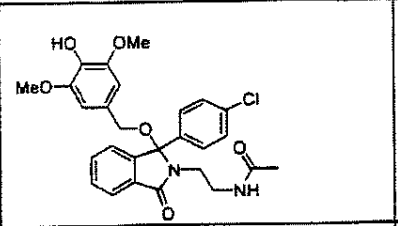
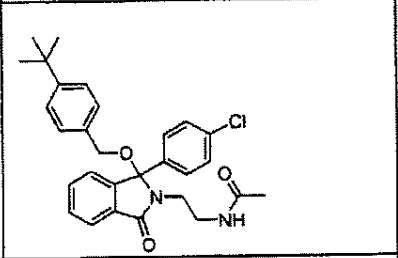
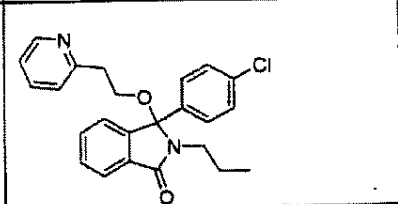
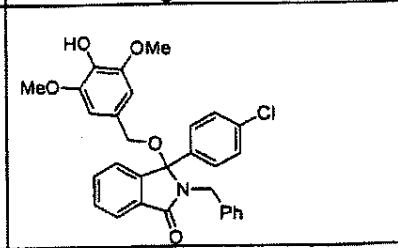
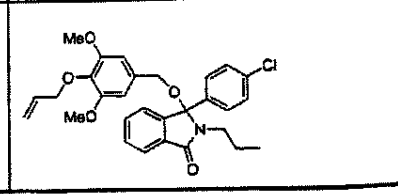
NU8210	ナトリウム;2-(2-ベンジル-3-オキソ-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドリン-1-イロキシ)-エタンサルフォネート 445.46 $C_{23}H_{20}NNaO_5S$		345 ± 55	
NU8211	2-ベンジル-3-フェニル-3-(2-ピペラジン-1-イル-エトキシ)-2,3-ジヒドロ-イソインドリン-1-ワン 427.54 $C_{27}H_{29}N_3O_2$		315 ± 72	10
NU8212	2-ベンジル-3-(2-ブチル-3H-イミダゾール-4-イルメトキシ)-3-フェニル-2,3-ジヒドロ-イソインドリン-1-ワン 451.23 $C_{29}H_{29}N_3O_2$		78 ± 16	
NU8213	N-(2-[1-(4-テルト-ブチル-ベンジロキシ)-3-オキソ-1-フェニル-1,3-ジヒドロ-イソインドリン-2-イル]-エチル)-アセトアミド 456.58 $C_{29}H_{32}N_2O_3$		14.4 ± 0.3	20
NU8214	3-(4-テルト-ブチル-ベンジロキシ)-2-[2-(3H-イミダゾール-4-イル)-エチル]-3-フェニル-2,3-ジヒドロ-イソインドリン-1-ワン 465.24 $C_{30}H_{31}N_2O_3$		214 ± 56	
NU8215	2-ベンジル-3-(4-ヒドロキシ-ベンジロキシ)-3-フェニル-2,3-ジヒドロ-イソインドリン-1-ワン $C_{28}H_{23}NO_3$		79 ± 11	30
NU8216	2-メチル-アクリルアジド 2-[1-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-2-フェニル-エチルアミノ)-3-オキソ-1-フェニル-1,3-ジヒドロ-イソインドリン-2-イル]-エチルエステル 486.56 $C_{29}H_{30}N_2O_5$		103 ± 43	
NU8217	2-(4,4-ジメトキシ-ブチル)-3-フェニル-3-プロポキシ-2,3-ジヒドロ-イソインドリン-1-ワン 383.48 $C_{23}H_{29}NO_4$		70 ± 6	40

【表5】

NU8218	3-[2-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル)- エトキシ]-2-(3-ヒドロキシプロピル)-3- フェニル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン 433.50 C ₂₆ H ₂₇ NO ₅		326 ± 64	
NU8219	2-フラン-2-イルメチル-3-[2-ヒドロキシ-2- (4-メトキシフェニル)-エトキシ]-3-フェニル -2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン 455.50 C ₂₈ H ₂₅ NO ₅		181 ± 46	10
NU8220	2-ベンジル-3-(4-テルト-ブチルベンジロキシ) -3-(4-クロロフェニル)-2,3- ジヒドロイソインドリン-1-ワン 496.04 C ₃₂ H ₃₀ ClNO ₂		99 ± 18	
NU8221	3-(4-テルト-ブチルベンジロキシ)-3-(4- クロロフェニル)-2-プロピル-2, 3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン 448.00 C ₂₈ H ₃₀ ClNO ₂		187 ± 38	20
NU8222	3-(4-クロロフェニル)-3-(3- ヒドロキシプロポキシ)-2-プロピル-2, 3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン 359.85 C ₂₀ H ₂₂ ClNO ₃		16.4 ± 1.6	
NU8223	3-(4-テルト-ブチルベンジロキシ)-3-フェニル -2-プロピル-2,3-ジヒドロイソインドリン -1-ワン 413.55 C ₂₈ H ₃₁ NO ₂		> 500	30
NU8224	3-フェニル-2-プロピル-3-(2-ピリジン-2-イル -エトキシ)-2,3-ジヒドロイソインドリン-1- ワン 372.46 C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₂		100 ± 14	40

【0039】

【表 6】

NU8225 3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシベンジロキシ)-3-フェニル-2-プロピル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン 433.50 $C_{26}H_{27}NO_5$		82 ± 8
NU8226 2-ベンジル-3-(4-メトキシベンジロキシ)-3-フェニル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン 435.51 $C_{29}H_{25}NO_3$		456 ± 44
NU8227 N-(2-[1-(4-クロロフェニル)-1-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシベンジロキシ)-3-オキソ-1,3-ジヒドロイソインドリン-2-イル]-エチル}-アセトアミド 510.97 $C_{27}H_{27}ClN_2O_6$		76 ± 4
NU8228 N-(2-[1-(4-tert-ブチルベンジロキシ)-1-(4-クロロフェニル)-3-オキソ-1,3-ジヒドロイソインドリン-2-イル]-エチル}-アセトアミド 491.02 $C_{23}H_{31}ClN_2O_3$		91.4 ± 0.4
NU8229 3-(4-クロロフェニル)-2-プロピル-3-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン 406.90 $C_{24}H_{23}ClN_2O_2$		56.8 ± 5.5
NU8230 2-ベンジル-3-(4-クロロフェニル)-3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシベンジロキシ)-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン 515.98 $C_{30}H_{26}ClNO_5$		41.6 ± 7.8
NU8232 3-(4-アリロキシ-3,5-ジメトキシベンジロキシ)-3-(4-クロロフェニル)-2-プロピル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン 508.00 $C_{29}H_{30}ClNO_5$		264 ± 38

10

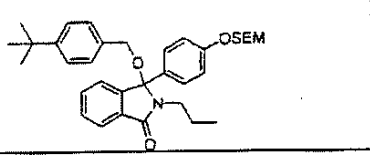
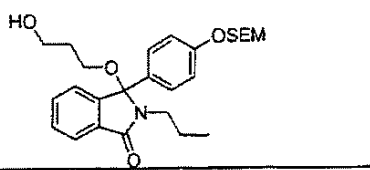
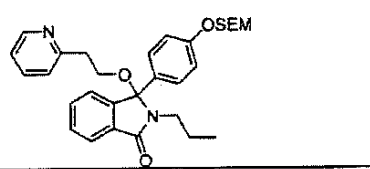
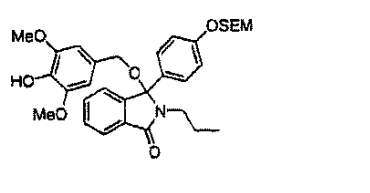
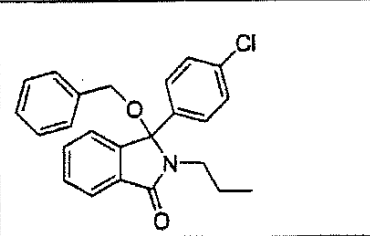
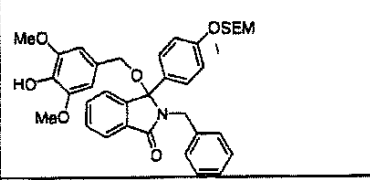
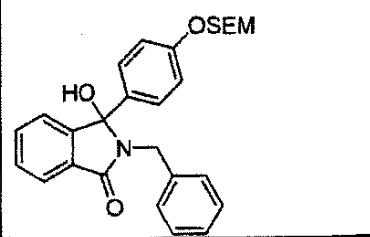
20

30

40

【 0 0 4 0 】

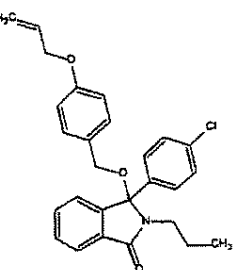
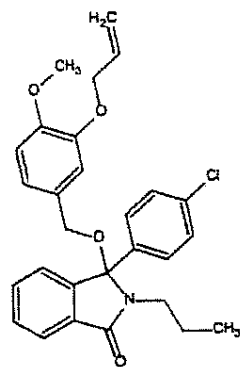
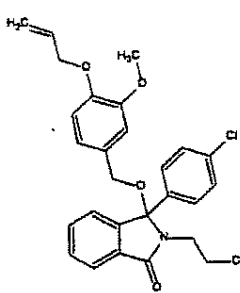
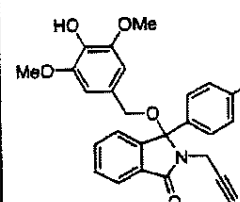
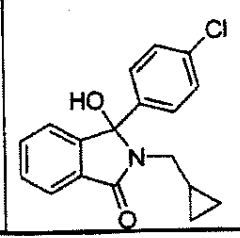
【表 7】

NU8233	3-(4-tert-ブチルベンジロキシ)-2- プロピル-3-[4-(2-トリメチルシアニル エトキシメトキシ)-フェニル]-2, 3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン 559.81 $C_{34}H_{45}NO_4Si$		464 ± 31	
NU8234	3-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-2-プロピル-3- [4-(2-トリメチルシアニル-エトキシメトキシ) -フェニル]-2,3-ジヒドロ-イソインドリン-1- ワン 471.66 $C_{26}H_{37}NO_5Si$		476 ± 24	10
NU8235	2-プロピル-3-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)- 3-[4-(2-トリメチルシアニル- エトキシメトキシ)-フェニル]-2, 3-ジヒドロ-イソインドリン-1-ワン 518.2 $C_{30}H_{38}N_2O_4Si$		312 ± 22	
NU8236	3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシベンジロキシ))-2-プロピル-3-[4-(2-トリメチルシアニル エトキシメトキシ)フェニル]-2, 3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン 579.76 $C_{32}H_{31}NO_7Si$		118 ± 24	20
NU8237	3-ベンジロキシ-3-(4-クロロフェニル)-2- プロピル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン 391.89 $C_{24}H_{22}ClNO_2$		409 ± 43	
NU8238	2-ベンジル-3-(4-ヒドロキシ-3, 5-ジメトキシベンジロキシ)-3-[4-(2- トリメチルシアニルエトキシメトキシ) フェニル]-2,3-ジヒドロイソインドリン-1- ワン 627.80 $C_{36}H_{41}NO_7Si$		257 ± 34	30
NU8239	2-ベンジル-3-ヒドロキシ-3-[4-(2- トリメチルシアニルエトキシメトキシ) フェニル]-2,3-ジヒドロイソインドリン-1- ワン 461.62 $C_{27}H_{31}NO_4Si$		366 ± 61	

【 0 0 4 1 】

40

【表 8】

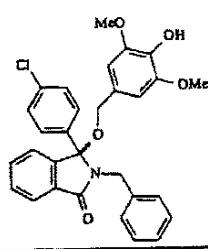
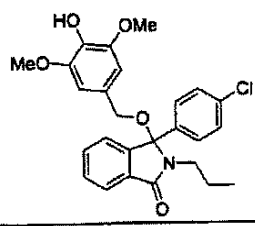
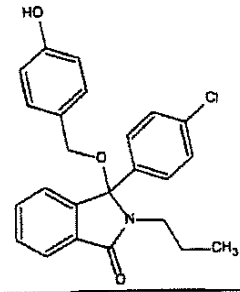
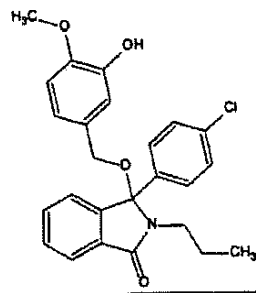
NU8240 447.95 $C_{27}H_{26}ClNO_3$	3-(4-クロロフェニル)-3-(4-アリロキシベンジル)-2-プロピル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン		304 ± 42	10
NU8241 477.97 $C_{28}H_{28}ClNO_4$	3-(4-クロロフェニル)-3-(3-(3-アリロキシ-4-メトキシベンジロキシ)-2-プロピル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン		83 ± 5	20
NU8242 477.97 $C_{28}H_{28}ClNO_4$	3-(4-クロロフェニル)-3-(4-(3-アリロキシ-3-メトキシベンジロキシ)-2-プロピル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン		272 ± 5	30
NU8245 463.9 $C_{26}H_{22}ClNO_5$	3-(4-クロロフェニル)-3-(4-(3-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシベンジロキシ)-2-prop-2-ynyl-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン		23 ± 4	40
NU8265 313.77 $C_{18}H_{16}ClNO_2$	3-(4-クロロフェニル)-2-シクロプロピルメチル-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン		>20	40

【 0 0 4 2 】

特に、この発明を実施するのに使用するための化合物で、特に強力な活性をもつことが分かっている化合物の望ましい例には、次のものが含まれる。

【 0 0 4 3 】

【表 9】

番号	化合物の種類	構造式	ELISA分析値 IC ₅₀ (□M)
NU8165	2-ベンジル-3-(4-クロロフェニル)- 3-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2, 3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン		15.9 ± 0.8
NU8231	3-(4-クロロフェニル)-3-(4- ヒドロキシ-3,5-ジメトキシ- ベンジロキシ)-2-プロピル-2, 3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン 467.94 C ₂₆ H ₂₆ ClNO ₅		5.3 ± 0.9
NU8243	3-(4-クロロフェニル)-3-(4- ヒドロキシベンジル)-2-プロピル- 2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン 407.88 C ₂₄ H ₂₂ ClNO ₃		7.7 ± 0.3
NU8244	3-(4-クロロフェニル)-3-(3- ヒドロキシ-4-メトキシ- ベンジロキシ)-2-プロピル-2, 3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン 437.91 C ₂₅ H ₂₄ ClNO ₄		9.5 ± 1.9

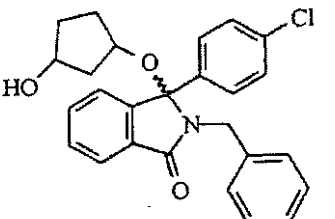
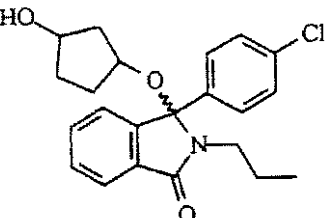
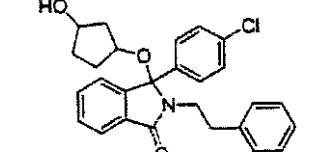
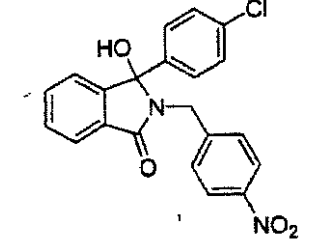
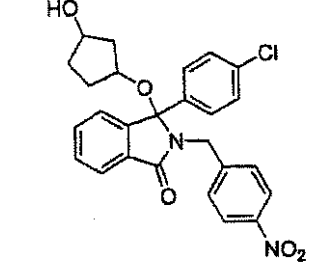
10

20

30

【 0 0 4 4 】

【表 10】

<p>NU8249</p>	<p>2-ベンジル-3-(4-クロロフェニル)-3-(3-ヒドロキシシクロペンチロキシ)-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン</p>		<p>3 ± 1</p>
<p>NU8253</p>	<p>3-(4-クロロフェニル)-3-(3-ヒドロキシシクロペンチロキシ)-2-プロピル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン</p>		<p>3.0 ± 0.7</p>
<p>NU8257</p>	<p>3-(4-クロロフェニル)-3-(3-ヒドロキシシクロペンチロキシ)-2-フェネチル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン</p> <p>447.95 C₂₇H₂₆ClNO₃</p>		<p>5.5 ± 1.7</p>
<p>NU8260</p>	<p>SK149 3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-ニトロベンジル)-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン</p> <p>394.8 C₂₁H₁₅ClN₂O₄</p>		<p>670nM ± 150</p>
<p>NU8261</p>	<p>3-(4-クロロフェニル)-3-(3-ヒドロキシシクロペンチロキシ)-2-(4-ニトロベンジル)-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン</p> <p>478.9 C₂₆H₂₃ClN₂O₅</p>		<p>700 ± 160 nM</p>

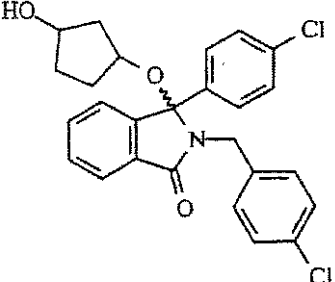
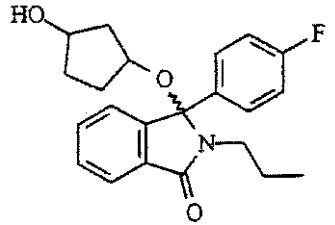
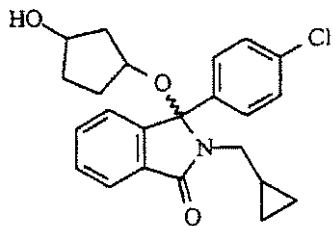
10

20

30

【 0 0 4 5 】

【表 1 1】

NU8274	2-(4-クロロベンジル)-3-(4-クロロフェニル)-3-(3-ヒドロキシシクロペンチロキシ)-2-プロピル-1-イソインドリン-1-ワン		2.4 ± 0.7
NU8279	3-(4-フルロフェニル)-3-(3-ヒドロキシシクロペンチロキシ)-2-プロピル-1-イソインドリン-1-ワン		>20
NU8280	3-(4-クロロフェニル)-2-(シクロプロピルメチル)-3-(3-ヒドロキシシクロペンチロキシ)-2-プロピル-1-イソインドリン-1-ワン		15.4 ± 2.3

10

20

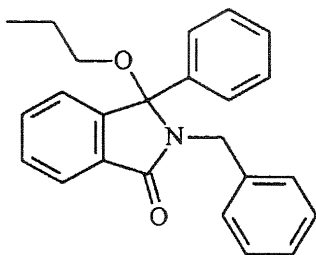
【 0 0 4 6 】

MDM2蛋白質上のp53結合ポケットの研究は、合成された分子の性質を導くものであった。したがって、この発明はイソインドリンワン土台をベースとするMDM2-p53相互作用の小分子抑制剤を提供するものである。MDM2-p53の生体外での結合分析を用いた予備的なスクリーニング調査は、化合物NU8001、NU8006及びNU8009を200 μM程度のIC₅₀ (IC₅₀は、測定された比活性の50%を抑制、この事例ではMDM2-p53の相互作用の抑制、するのに必要とされる特定の化合物の濃度である。)を有するMDM2-p53の相互作用の緩やかな抑制剤として識別した。

30

【 0 0 4 7 】

【化 2】

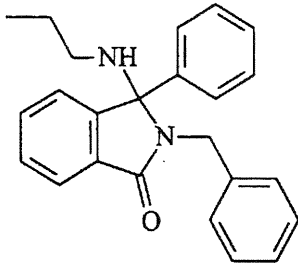


40

2-ベンチル-3-フェニル3-プロポキシ イソインドリン-1-ワン (NU8001)

【 0 0 4 8 】

【化3】

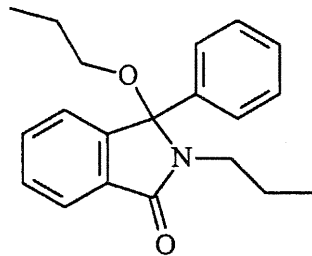


2-ベンチル-3-フェニル3-(プロピルアミノ)イソインドリン-1-ワン (NU8006)

10

【0049】

【化4】



2-プロピル-3-フェニル3-プロポキシイソインドリン-1-ワン (NU8009)

20

【0050】

これらの化合物は、NCI 60細胞系スクリーンにおいて抑制活性の成長をも示し、重要なことに、既知の種類の反腫瘍媒体に関してCOMPAREネガティブと評価された。実施されたこの研究は、試験対象化合物のMDM2-p53相互作用を抑制する特性が効果的な反腫瘍薬剤として働くこれらの特性を発揮する能力を反映しているという理論を完全に支持するものである。

【0051】

この発明の化合物の抑制剤としての有効性は、疑問の回避のために次に記載するELISA分析を使用して決定された。

30

【0052】

ELISA分析

ストレプトタビジン被膜の96穴の金属板がビオチン表示のIP3 p53誘導のペプチド (MPRF MDYWEGLN) を固定化するのに使用される。これはMDM2 (QETFSDLWKLLP) に対するp53結合サイトから生じるペプチド類似体である。IP3は、本来のペプチドよりもMDM2に対して高い親和性をもっており、MDM2とp53との結合の拮抗剤を識別するために各所で使用されてきた(ストールほか2001年)。生体外変換によって生じるMDM2のアルコートは、IP3被膜の96穴の金属板への転移の前に、試験化合物及び対照物とともに室温(すなわち20 から25)で20分間事前培養される。4で90分間のさらなる培養時間に次いで、金属板は未結合のMDM2を除去するために洗浄され、残余の結合MDM2は第一次のモノクローナル抗体MDM2Ab-1、クローンIF2、オンコジェネ・リサーチの産出物) 及びHRP接合の第二次抗体(ヤギの反マウス、ダコP0447)を使用して発見される。

40

【0053】

HRP(ホースラディッシュ・ペルオキシダーゼ)は、標準試薬 (AmershamPharmaciaTMRPN 2106) を使用した化学発光反応及び自動注入96穴金属板照度計 (EG&GBertholdMicroplate LB 96V) によって測定される。

【0054】

立証のためにそして事後における積極的な対照物として、その時点において最高の拮抗する活性を示すイソインドリン-1-ワン主体のリード化合物とともにIP3&APが使用される。化合物NU8231は、現在標準的な「リード化合物」の積極的な対照物として含まれている

50

。APは、高度の有効性 (IC₅₀=5.0nM) をもってp53-MDM2相互作用を抑制するオクトマー合成ペプチドで、p53と無傷の腫瘍細胞系における下流への自死触媒反応を励起することが報告されている (チェンほか2000年)。APペプチドは、細胞の自由結合分析におけるイソインドリンワンの生物学的評価のための積極的対照物として含まれる。

【 0 0 5 5 】

すべての化合物は、DMSO (ジメチルスルホキシド) 中で溶解され、5 %DMSOの固定最終濃度の存在の下で、3種の標準濃度 (当初20 μM、100 μM及び500 μM) で試験される。複合体形成の抑制百分率は、DMSOのみの対照物及び補間によって決定される、MDM2-p53複合体形成の50%抑制のために必要とされる濃度として定義されるIC₅₀に関して表示されている

。

【 0 0 5 6 】

ELISA分析は、典型的には平均値の10 - 15%とされる n = 3 独立IC₅₀確定値に対する標準誤差を示している。したがって、個々の化合物に対するIC₅₀確定値の変動は、今まで測定された化合物に対する値の範囲 (26.7 > 500 μM) よりもはるかに小さい。

【 0 0 5 7 】

全細胞案

細胞外の分析におけるp53-MDM2結合の抑制の証拠を示す化合物は、p53転写機能の活性化、成長抑制及び細胞毒性のための健全な細胞システムにおいて試験されるであろう。これらの試験は、p53とMDM2の確立された状態にある細胞上で実施されるであろう。細胞は、化合物のみとあるいはDNA損傷媒体とともに挑戦されるであろう。

【 0 0 5 8 】

p53活性に対する機能上の終点は、ルシフェラーゼをベースとする報告遺伝子分析並びにウェスタン・ブロッティング及び免疫細胞化学によって分析される内生的なp53によって調整される遺伝子 (WAF1及びMDM2) の転写促進を含むであろう。適切な場合は、関係の化合物への細胞反応のさらなる特性化は、流動細胞計数及び健全な細胞からのp53-MDM2複合体の免疫沈降反応によって測定される細胞サイクル・チェックポイント・アレストを含むであろう。

【 0 0 5 9 】

ウェスタン・プロット法

骨肉腫細胞系のSJSA-1は、5 %のCO₂濃度で37 °Cの加湿培養器の中で (Sanyo, MCO20A IC) 48時間にわたり10%の胎児牛血清 (FBS, Gibco)、1% (v/v) のHEPES (Gibco)、1% (v/v) のピルビン酸ソーダ (Gibco) 及び1.25g/500ml のグルコース (Sigma) によって補充される3mLのRPMI1640媒体 (Sigma) 中で2.5 × 10⁵の濃度で55mmの皿の中で表面が加工された。

【 0 0 6 0 】

この皿は、6時間にわたって、1 % DMSO及び処理されない対照物の標本とともに、(DM SO1%で) 5、10及び20 μMの最終濃度でNU8231によって処理された。この媒体は次いで吸引され、この皿は3 mLの冷PBSによって洗浄された。それから、これらの細胞は、20マイクロンで3x 5 秒の超音波処理 (Soniprep 150, MSE) の前に100 °Cで沸騰する溶解緩衝液である40 μLの硫酸ドデシルソーダで溶解される (SDS, Sigma)。

【 0 0 6 1 】

それから各々の標本について蛋白質の濃縮はBCAタンパク質分析キットを使用して測定され、そして 2-メルカプトエタノール (Sigma) 及び0.5%プロモフォル・ブルー (Sigma) から成る 1 : 1 負荷緩衝剤が40 μgの蛋白質に加えられ、30 μLの最終量まで作られ、100 °Cで5分間煮沸された。

【 0 0 6 2 】

それからこの標本は、あらかじめ染色されたマーカー蛋白質 (シーブルー、インビトロゲン) とともに、あらかじめ成型された4-20%の勾配をもつポリアクリルアミドのトリス・グリシンのゲル (15の穴、1.5mmの厚さ、インビトロゲン・ライフ・テクノロジー) に負荷された。このゲルは、180Vでノベックス・エキスセル (インビトロゲン) 内で処理

10

20

30

40

50

され、30Vで朝までハイ・ボンド C 膜 (アメルシヤム・ライフ・サイエンス) にプロットされた。

【0063】

それからこの膜は、5%の無脂肪牛乳 (TBST-M) を含む (TBS-Tween) 中で室温で1時間ブロックされ、続いてMDM2 (MDM2-Ab1、1:500、Oncogene)、p53 (p53-D07、1:1000、Novacastra)、p21 (p21、Ab1、1:100、Oncogene) 及びActin (Actin AC40、1:1000、Sigma) に対する第1級抗体とともに1時間にわたってPBST-M中で培養が行われた。

【0064】

この膜は、TBST中で3回 (1回につき15分) 洗浄され、それからさらに1時間PBST-M中で反マウス又はウサギのホースラディッシュ・ペルオキシダーゼ (HRP) 第2級抗体 (Dako、1:1000) とともに培養され、続いてTBSTによって1洗浄につき5分間で6洗浄から成る最終洗浄が行われた。それから、高度化学発光 (ECL、Amersham) 検出試薬が加えられ、青色光に敏感なX線フィルム (富士写真フィルム株式会社) にさらされた膜に加えられ、自動X線フィルム処理機に現像された (Mediphot937)。

【0065】

この発明は、この書類に記載されたイソインドリン-1-ワン化合物にも関係するものである。

【0066】

したがって、この発明のさらなる局面によれば、治療において使用するためにこの書類の前の部分で定義されたイソインドリン-1-ワン化合物が提供される。より特定すれば、この発明は、癌の治療のため有効な薬剤として使用するためにこの書類の前の部分に記載されたイソインドリン-1-ワン化合物をも提供するものである。

【0067】

この発明のさらなる局面において、癌の治療のための薬剤の製造においてこの書類の前の部分で定義されたイソインドリン-1-ワン化合物の使用が提供される。さらに、この発明のさらなる局面において、癌の治療のための薬剤の製造においてこの書類の前の部分で定義されたイソインドリン化合物の使用が提供される。

【0068】

この書類において言及したように、「癌」又は「腫瘍」は、肺、結腸、膵臓、胃、卵巣、頸部、胸部、前立腺、骨、脳又は皮膚の癌を含むが、これらに限定されるものではない。

【0069】

この発明の化合物は、p53のMDM2との相互作用を抑制することが示されてきた。かかる抑制は細胞の捕獲及び自死に導くものである。

【0070】

したがって、この発明の化合物は、ある範囲の選択された癌腫瘍の治療にとって特別の関係をもつものである。そしてこの発明は、癌に苦しむ患者の治療のためのさらなる一つの方法を提供するものである。したがって、この書類の前の部分で定義した一般式1の化合物の診療的に有効で、非毒性の量が、経口的にあるいは非経口的に (皮下注射、筋肉内注射及び静脈内注射又は局所注射による方法を含む。) に適切に投与される。この投与は、一般に、間隔において反復的に例えば1日に1回又は数回行われるであろう。

【0071】

哺乳動物を治療するための抗腫瘍剤として有効であるために必要とされる一般式1の化合物の量は、もちろん、各々の特定の症例について、可変的で、究極的には哺乳動物を治療する臨床医師又は臨床獣医の裁量により決定されるであろう。このような臨床実務家例えば内科医によって検討されるべき要素には、投与及び薬剤形成の道筋、哺乳動物の体重、体表面の面積、年齢、一般状態及び投与される化合物の化学的形態が含まれる。しかしながら、適切で効果的な抗腫瘍剤の投与量は、体重1キロにつき約1.0から75mgの範囲であろうが、望ましくは体重1キロにつき約5から40mgの範囲で、最も適切な投与量は例えば体重1キロにつき10から30mgの範囲であろう。毎日の治療の場合には、例えば、1日の総投与

10

20

30

40

50

量は、単一投与、複数回投与例えば1日に2回から6回又は選択された継続時間による静脈内注入によって提供することができる。例えば、体重75キログラムの哺乳動物の場合は、投与量の範囲は、1日につき75から500mgであり、典型的な投与量は、通常1日につき100mgであることが期待されている。別個の複数回投与が指示された場合は、処置は典型的には処方化合物50mgをカプセル錠剤、液状剤（例えばシロップ）又は注射薬の形態で、1日に4回投与されるであろう。

【0072】

一般式1の化合物が原料化学物質としてのみで投与されることは可能であるかもしれないが、薬剤としての構成物としてこの化合物を提供することが望ましい。したがって、この発明は、この書類の前の部分で定義したイソインドリンワン化合物で、施療上の活性成分を形成する有効量を含む薬剤としての構成物をも提供するものである。医学的使用のためのかかる薬剤としての構成物は、便宜な方法で投与するための製薬技術においてよく知られている方法のいずれかに従って製剤されるであろう。このイソインドリン-1-ワン化合物は、通常、薬剤学的に受け入れ可能な添加物としての担体、希釈剤又は賦形剤を提供する少なくとも1種の他の成分と混合され単位投与形態で提供されうであろう。

10

【0073】

この担体は、成形物の他の成分と両立するという意味において薬剤学的に受け入れ可能でなければならず、かつ、その薬剤の提供を受ける者にとって有害なものであってはならない。

【0074】

可能な成形物には、経口、直腸経由、局所対応及び注射（皮下注射、筋肉下注射及び静脈注射を含む。）による投与又は肺若しくは鼻道のようなその他の吸気機関への投与に相当なものが含まれる。

20

【0075】

かかる薬剤としての構成物の製剤において成形のすべての方法には、一般に、一般式1の化合物を1種又は複数種の付随的成分を構成する担体と合体させる段階が含まれる。通常、この成形物は、液状の担体若しくは微細に分割された固体の担体又はこれらの両者と均一にかつ本質的に合体させることによって作成され、必要な場合は、それからその産物を希望された成形物に調製する。

【0076】

経口投与に適切なこの発明の成形物は、カプセル、カシェー、錠剤又はドロップのような別個の単位物として提供され、各単位物は一般式1の化合物のあらかじめ定められた量を含んでいる。これらの単位物は、粉末若しくは顆粒、水性液体若しくはシロップのような、非水性液体、エリキシル剤、エマルジョン又はドラフトとして提供される。一般式1の化合物は、丸薬、なめ薬又はペーストとして提供することもできる。

30

【0077】

錠剤は、選択的に1種又は数種の付随成分とともに、圧縮し又成形することによって製造することができる。圧縮による錠剤は、粉末又は顆粒のような自由流動性の形態の一般式1の化合物を、選択的に結合剤、潤滑剤、不活性の希釈剤、界面活性剤又は分散剤とともに、適切な機械の中で圧縮することによって作製することができる。成形による錠剤は、粉末となった一般式1の化合物の混合物を適切な担体とともに、適切な機械の中で成形することによって作製することができる。

40

【0078】

シロップは、糖類例えば蔗糖に希望する付随的成分を加えたものの濃縮された水溶液に一般式1の化合物を加えることによって作ることができる。かかる付随的成分は、香料、糖類の結晶化を遅らせる薬剤、又は多価アルコール例えばグリセリン又はソルビトールのようなその他の成分の可溶性を増加させる薬剤を含むことができる。

【0079】

直腸投与のための成形は、ココア・バターのような通常の担体をもった座薬として提供することができる。

50

【0080】

便宜な非経口投与に適切な成形は、望ましくは投与を受ける者の血液と等張である、一般式1の化合物の滅菌水による調製を含むものである。

【0081】

前述の成分に加えて、この発明の薬剤の成形例えば軟膏、クリーム及びこれらの類似物は、1種又は数種の付随的成分例えば希釈剤、緩衝剤、香料、結合剤、界面活性剤、増粘剤、潤滑剤若しくは防腐剤（酸化防止剤を含む。）又はその他の薬剤学的に不活性の賦形剤を含むことができる。

【0082】

この発明の化合物は、既存の技術でよく知られている方法によって作製することができるリポソーム成形物での投与のために構成することもできる。したがって、この発明は、癌の治療のための医薬又は薬剤混合物の製造のための、この書類の前の部分で定義したイソインドリンワン化合物の使用をも含むものである。この場合、イソインドリンワンそれ自身が有効な抗癌剤機能を提供する。

【0083】

この発明のイソインドリンワン化合物は、そのみで投与し、又は在来の放射線療法又は化学療法による治療とともに組み合わせ療法として投与することができる。

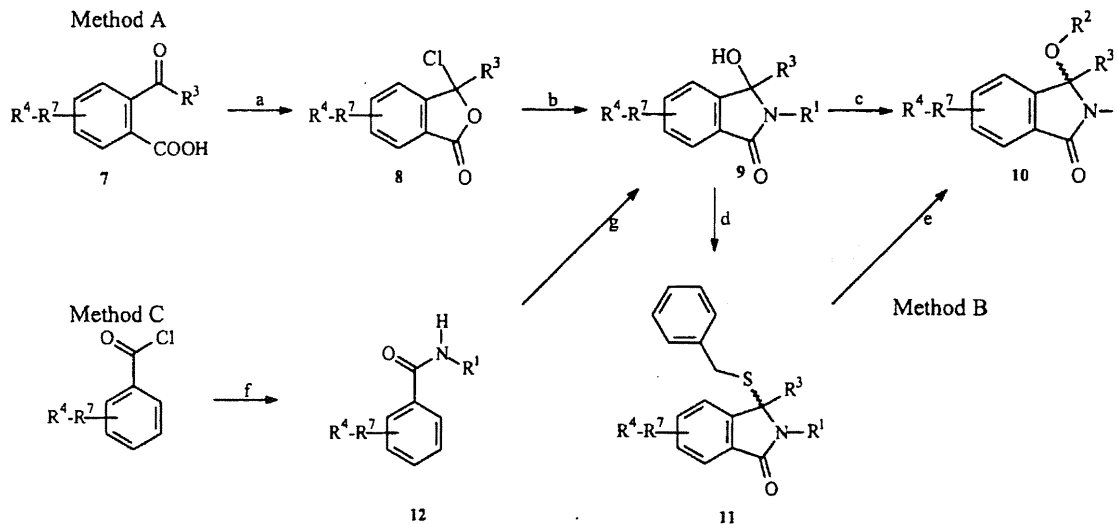
【0084】

この発明は、さらに例示の方法のみによって記述される。関係のある種々の化合物の作成の合成経路の諸段階の次の例示及び記述は、この発明を説明するのにさらに役立つものである。

【0085】

xが酸素である場合のイソインドリン-1-ワンの作成の一般的方法

【化5】



【0086】

スキーム 1

a) SOCl_2 , DMF, THF; b) R^1NH_2 , THF; c) SOCl_2 , DMF, THF; ii) ROH, THF.; d) THF, メルカプタム; e) NIS, CIS, R^2OH ; f) $\text{R}^1\text{-NH}_2$; 及び g) s-BuLi, R^3COOEt , THF, c) i) SOCl_2 , THF, ii) R^2OH , d) R^2COCl , THF, ベース。

【0087】

最終の化合物 (10) は、ラセミ混合物として孤立していた。

【0088】

この発明の化合物は、下記の一般的手順の一つを利用して合成された。この一般的手順

10

20

30

40

50

は、特定の一般的種類に該当するイソインドリン-1-ワンズに関して記述されている。

【0089】

一般的手順 A : 3-ヒドロキシ-3-アリール-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワンズ

【0090】

蒸留されたTHF (20mL) が3-クロロ-3-アリール-3H-イソベンゾフラン-1-ワン (1モル等価) に加えられ、続いて適当なアミン (別の記載がない限り) の超過分及びトリエチルアミンの超過分で白色又は黄色のクリーム状の沈殿物をもたらした。このシステムは、室温で窒素の下で4時間 (別の記載がない限り) にわたり攪拌され、TLCによって監視された。この完了とともに、溶媒が真空下において除去され、残留物はエチルアセテート (30mL) 中で取り上げられ、水 (3x20mL) と塩水 (10mL) で洗浄され、硫酸マグネシウム (Mg SO₄) によって乾燥された。この溶媒は真空下において除去され、生じた白色又は黄色のクリーム状の固体 (別の記載がない限り) が最低量の沸騰しているエチルアセテート (別の記載がない限り) の中で再結晶された。

10

【0091】

一般的手順 B : 3-クロロ-3-アリール-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワンズ

【0092】

蒸留されたTHF (10mL) が適切な3-ヒドロキシ-3-アリール-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (1モル当量) に加えられ、続いて塩化チオニル (2モル当量) (別の記載がない限り) 及び触媒量のDMF (3滴) に加えられた。このシステムは、室温で窒素の下で4時間 (別の記載がない限り) にわたり攪拌され、TLCによって監視された。真空下における溶媒の除去によって、さらなる純化をしないで直ちに使用される黄色又は無色の油として3-クロロ-3-フェニル2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワンが与えられた。

20

【0093】

一般的手順 C : 3-アルコキシ-3-アリール-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワンズ

【0094】

蒸留されたTHF (10mL) が適切な3-クロロ-3-アリール-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (1モル当量) に加えられ、続いて過剰量の適切なアルコール (別の記載がない限り) 及び過剰量の適切なベース (別の記載がない限り) に加えられた。このシステムは、室温で窒素の下で4時間 (別の記載がない限り) にわたり攪拌され、TLCによって監視された。

30

【0095】

この完了とともに、溶媒が真空下において除去され、残留物はエチルアセテート (30mL) 中で取り上げられ、水 (3x20mL) と塩水 (10mL) で洗浄され、硫酸マグネシウム (MgSO₄) によって乾燥された。この溶媒は、生の3-アルコキシ-3-フェニル2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワンを提供するために、除去された。

【0096】

一般的手順 D : 3-ヒドロオキシイソインドリン-1-ワンズ(10) の合成

【0097】

THFにおいて適切な2-ベンゾイルベンゾイック酸(1.0 当量)の溶液に塩化チオニル(2.2 当量)及びDMF(3滴)が加えられた。この混合物は室温で16時間にわたって攪拌され、それから清澄な油を提供するために真空中で濃縮された。残余物は、THF(10mL)中で溶解され、適切な第1級アミン(1.0当量)とトリエチルアミン(2.2当量)が加えられ、この混合物は室温で16時間にわたって攪拌された。この混合物は、濾過されEtOAc(15mL)、重炭酸ソーダ(20mL)及び水(15mL)による抽出のために提出され、又はEtOAc(15mL)、飽和重炭酸ソーダ(15mL)及び水(15mL)によって直ちに処理された。有機層が結合され、乾燥され(硫酸ソーダ)、真空中で濃縮された。クロマトグラフィー(EtOAc、ガソリン1:4)又は最低量のEtOAcによる結晶化及びガソリンの超過分によって希望する産出物が与えられた。

40

【0098】

一般的手順 E : 3-クロロ-3-(4-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワンズ

50

【0099】

蒸留されたTHF(10mL)が適切な3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワンズ(1モル、当量)に加えられ、続いて塩化チオニル(2モル、当量)(別の記載がない限り)及び触媒量のDMF(3滴)に加えられた。このシステムは、室温で窒素の下で4時間(別の記載がない限り)にわたり攪拌され、TLCによって監視された。真空下における溶媒の除去によって、さらなる純化をしないで直ちに使用される黄色又は無色の油として3-クロロ-3-(4-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワンが与えられた。

【0100】

一般的手順 F: 3-アルコキシ-3-(4-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワンズ

10

【0101】

蒸留されたTHF(10mL)が適切な3-クロロ-3-(4-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワンズ(1モル、当量)に加えられ、続いて適切なアルコールの超過分(別の記載がない限り)と適切なベース(別の記載がない限り)に加えられた。このシステムは、室温で窒素の下で4時間(別の記載がない限り)にわたり攪拌され、TLCによって監視された。この完了とともに、溶媒が真空下において除去され、残留物はエチルアセテート(30mL)中で取り上げられ、水(3x20mL)と塩水(10mL)で洗浄され、硫酸マグネシウム(MgSO₄)によって乾燥された。この溶媒は、生の3-アルコキシ-3-(4-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワンを提供するために、除去された。

20

【0102】

一般的手順 G: 3-クロロ-3-[4-(2-トリメチルシラニルエトキシ)-メトキシ]-フェニル]-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン

【0103】

蒸留されたTHF(10mL)が適切な3-ヒドロキシ-3-[4-(2-トリメチルシラニルエトキシ)-メトキシ]-フェニル]-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン(1モル、当量)に加えられ、続いて塩化チオニル(1.4モル、当量)(別の記載がない限り)及び触媒量のDMF(3滴)に加えられた。このシステムは、室温で窒素の下で4時間(別の記載がない限り)にわたり攪拌され、TLCによって監視された。真空下における溶媒の除去によって、さらなる純化をしないで直ちに使用される黄色又は無色の油として3-クロロ-3-[4-(2-トリメチルシラニルエトキシ)-メトキシ]-フェニル]-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワンが与えられた。

30

【0104】

一般的手順 H: 3-アルコキシ-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワンズ

【0105】

THF(7mL)中の11aの溶液(0.51g、1.50mモル)に適切なアルコール(3.0又は4.0モル当量)が加えられた。この反応物は、室温で窒素の下で72時間(別の記載がない限り)にわたり攪拌され、その後真空中で濃縮された。この残余物は、EtOAc(20mL)中で溶解され、水(3x10mL)で洗浄された。この反応の有機層は、生の3-アルコキシ-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワンを提供するために、乾燥され(硫酸ソーダ)、真空中で濃縮された。

【0106】

一般的手順 I: R⁴アルコキシ置換物によるイソインドリン-1-ワンズ誘導体の合成

40

【0107】

THF(10mL)中の適切な3-ヒドロキシイソインドリンワン10(1.0当量)の溶液が塩化チオニルの溶液(2.2当量)及び触媒量のDMFとともに処理された。16時間後にこの混合物は真空中で濃縮された。この残余物は、適切なものとしてのDMF(5-10ml)又はTHF(5-10mL)のいずれかの中で溶解され、適切な第1級アルコール(1.1当量又は2.2当量)とともに、そしてトリエチルアミン(2.2当量)を伴い又は伴わずに処理された。この反応混合物は、室温で20時間の反応中攪拌された。この混合物は、室温で窒素ガス(EtOAc/ガソリン3:2)の下で攪拌された。20時間後に、溶剤は真空中で除去された。生の産出物がEtOAc(20mL)及び水(3x10mL)とともに抽出された。この反応の有機層は、結合され、乾燥され

50

(硫酸ソーダ)、そして真空中で濃縮された。瞬間クロマトグラフィによる純化 (EtOAc/ガソリン1:4) 及び再結晶化が適切な溶媒から生じた。

【0108】

一般的手順 J: 3-アルコキシ-2,3-ジヒドロ-イソインドリン-1-ワンズ

【0109】

THF (4mL) 中の適切な3-アリール-2-ベンジル-3-ベンジルサルファニル-2,3-ジヒドロ-イソインドリン-1-ワン (1モル、当量) がTHF (3mL) 中でNIS (1.1モル、当量)、CSA (0.1モル、当量) 及び適切なアルコール (2.2モル、当量) の溶液に加えられた。この反応物は、真空下での溶媒の除去の前に、暗所において室温で4時間にわたって攪拌された。褐色の残余物は、エチルアセテート (30mL) 中に取り上げられ、チオ硫酸ソーダ液 (2 x 30mL) で洗浄された。有機層は、収集の上乾燥され (硫酸ソーダ)、溶媒は、3-アルコキシ-2,3-ジヒドロ-イソインドリン-1-ワンを提供するために、除去された。

10

【0110】

N-シクロヘキシルメチルベンザミド

【0111】

シクロヘキシルメチルアミン (4.37mL, 33.6mモル) がTHF中で0 で塩化ベンゾイル溶液に加えられ、攪拌が16時間続けられた。この混合物は、濾過され、水 (10mL) で希釈され、EtOAc (3x10mL) で抽出された。結合された有機層は、塩水 (10mL) で洗浄の上乾燥され、真空中で濃縮された。産出物は、(2.1g, 45%) $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.76 (1H, m, Ar); 1.04 (2H, m, CH_2); 1.14 (2H, m, CH_2); 1.61 (7H, m, 3 x CH_2); 3.23 (2H, t, j, =6.78 Hz, N- CH_2); 6.15 (1H, s, NH); 7.37 (3H, m, ArH); LCMS (ESI+) 218[M+H] $^+$ 。

20

【0112】

一般的手順 K: THF (5mL) 中において n-シクロヘキシルメチルベンザミドの溶液 (250mg, 1.14mモル) に滴状の s-ブチル・リチウム (ヘキサン中1.4M; 1.79mL, 2.51mモル) が -78 で加えられ、攪拌が30分間続けられた。

【0113】

THF (1mL) 中において適切なベンゾニトリルの溶液 (0.17g, 1.3mモル) が滴状に加えられ、さらなる攪拌が -78 で30分間続けられた。この反応は、抑制され (sat 塩化アンモニウム)、DCM (4 x 50 mL) とともに抽出された。結合した有機抽出物は、塩水 (50mL) で洗浄の上乾燥され (硫酸マグネシウム)、白色の微粒子としての産出物を提供するために真空中で濃縮された。

30

【0114】

一般的手順 L: DCM (2mL) 中において適切な3-アミノイソインドリンワン (200mg, 0.57mモル) 及びトリエチルアミン (0.24mL, 1.71mモル) に塩化ベンゾイル (0.13mL, 1.14mモル) が加えられた。この溶液は20時間にわたって攪拌され、それから真空中で濃縮された。クロマトグラフィが産出物を提供した。

【0115】

この書類の前の部分で述べた次の特定例が上記の一般的手順を使って作成された。いくつかの前駆化合物の作成も記述されている。

【0116】

2-ベンジル-3-クロロ-3-フェニル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (11a)

40

【0117】

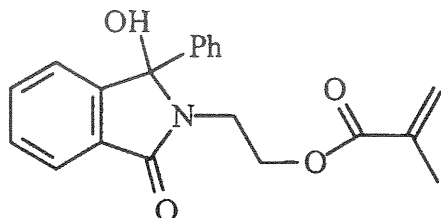
THF (20mL) 中において2-ベンジル-3-ヒドロキシ-3-フェニル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン10a (0.25g, 0.79mモル) の溶液が塩化チオニル (0.07mL, 0.87mモル) 及びDMF (3滴) と反応させられ、その混合物が16時間にわたって攪拌され、真空中で濃縮された。これによりさらなる純化をすることなく使用されるオレンジ色の固体 (0.27g, 0.79mモル) として11aが与えられた。

【0118】

2-メチルアクリル酸 2-(1-ヒドロキシ-3-オキソ-1-フェニル-1,3-ジヒドロイソインドリン-2-イルエチル・エステル (10d)

50

【化6】



【0119】

一般的手順 D: THF (10mL) 中において2-ベンゾイル安息香酸(0.75g、3.3mモル)、2-アミノエチル・メタクリル酸塩化水素(0.60g、3.65mモル)及びトリエチルアミン(1.01mL、7.26mモル)。クロマトグラフィ(二酸化ケイ素; EtOAc、ガソリン; 3:7)が清澄な油(1.04g、3.08mモル)FTIRv (cm^{-1}): 3326 (OH)、2930 (CH-Ar)、1679 (非常に強力なC=O吸収)として10dを提供した。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) H (ppm) 1.90(3H, s, CH_3)、3.13 (1H, m, CH_2)、4.12 (2H, m, OCH_2)、4.67(1H, m, NCH_2)、5.58 (1H, s, CH)、6.09 (1H, s, CH)、7.28 - 7.80 (13H, m, Ar-H)、7.81 (1H, m, Ar- H_4)。 $^{13}\text{C NMR}$ (75MHz, CDCl_3) C (ppm) 14.6(CH_3)、18.7(CH_2)、38.9 (CH_2)、63.5 (CH_2)、91.8(O-C-N)、123 - 149.5 (C-Ar)、168.3(C=O)、168.5 (C=O)。LCMS (ESI+) m/z = 360、 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

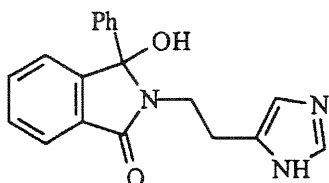
10

【0120】

3-ヒドロキシ-2-[2-(3H-イミダゾル-4-イル)エチル]-3-フェニル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (10e)

20

【化7】



【0121】

一般的手順 D: 2-ベンゾイル安息香酸(0.75g、3.3mモル)、ヒスタミン・ジヒドロクロライド(0.67g、3.63mモル)及びトリエチルアミン(1.51mL、10.9mモル)。クロマトグラフィ(二酸化ケイ素; MeOH、DCM; 5:95)が白色粉(0.34g、1.07mモル、33%)融点190、FTIR v (cm^{-1}): 1782 (NC=C)、1693 (C=O)として10eを提供した。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) H (ppm): 2.87 (1H, m, CH_2)、3.11(2H, m, CH_2)、4.03(1H, m, CH_2)、6.67 (1H, s, CH)、7.28 (1, s, CH)、7.40 (8H, m, Ar-H)、7.93(1H, m, H_7)。 $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) C (ppm): 26 (CH_2)、39.1(CH_2)、53.8(C=CH)、92.6 (N - C - O)、115.4 - 139.7(C-Ar)、150.7 (C=C - N)、169 (C=O)。LCMS(ESI+): m/z =320 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。Anal. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ のための計算: C, 71.46%; H, 5.37%; N, 13.16%; C, 70.99%; H, 4.27%; N, 7.54%であることが判明。

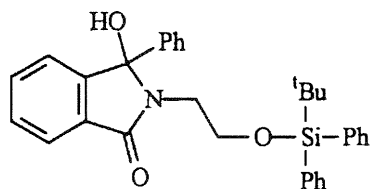
30

【0122】

2-[2-(第3級ブチルジフェニルシリロキシ)エチル]-3-ヒドロキシ-3-フェニル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン(10q):

40

【化8】



【0123】

50

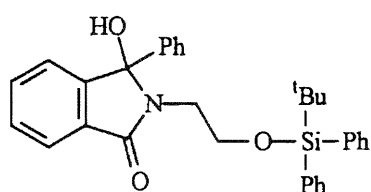
一般の手順 D: 2-ベンゾイル安息香酸(460mg、2mモル)、塩化チオニル(483mg、4.0mモル)、2-(第3級ブチルジフェニルシラニロキシ)エチルアミン³⁴(720mg、2.4mモル)、トリエチルアミン(600mg、6.0mモル)。クロマトグラフィ(二酸化ケイ素; 20%EtOAc、石油エーテル)が白色固体(860mg、83%) IR ν (cm^{-1}): 2936、2859、1683、1470、1421、1398、1312、1195、1170、1107、1051、935、822として10qを提供した。¹H NMR(300 MHz、 CDCl_3) δ 7.74 (1H, m, Ar)、7.46 (4H, m, Ar); 7.28 (14H, m, Ar)。5.65(1H, s, OH); 3.90 (2H, m, OCH_2); 3.58(1H, dt, $J=3.09$ & 6.34Hz, NCH_2); 2.89 (1H, dt, $J=3.42$ & 4.79 Hz, NCH_2); 0.98 (9H, s, tBu)。 ¹³C-NMR(75 MHz, CDCl_3) δ 19.46、27.21、42.14、64.08、90.98、123.08、123.77、126.76、128.27、128.31、128.80、129.13、129.50、130.21、130.45、130.48、132.26、132.53、133.13、135.92、140.11、149.60、168.56。

10

【0124】

2-[4-(第3級ブチルジフェニルシラニロキシ)プロピル]-3-ヒドロキシ-3-フェニル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン(10s)

【化9】



20

【0125】

一般の手順 D: 2-ベンゾイル安息香酸(230mg、1.0mモル)、塩化チオニル(240mg、2.0mモル)、2-(第3級ブチルジフェニルシラニロキシ)プロピルアミン(383mg、1.2mモル)、トリエチルアミン(310mg、6.0mモル)。クロマトグラフィ(二酸化ケイ素; 40%EtOAc、石油エーテル)が白色固体(375mg、71%)として10sを提供した。¹H NMR (300 MHz、 CDCl_3) δ 7.99 (1H, d, $J=7.53$ Hz, Ar); 7.50(8H, m, Ar); 7.24 (10H, m, Ar); 3.63 (3H, m, OCH_2 及 NCH_2); 2.79(1H, q, $J=7.01$ Hz, NCH_2); 1.87 (1H, m, CH_2); 1.58 (1H, m, CH_2); 0.81 (9H, s, tBu)。 ¹³C-NMR(75MHz, CDCl_3) δ 19.37、27.05、30.98、37.83、63.22、92.08、123.04、123.65、126.55、128.10、128.81、128.99、129.70、129.90、130.13、120.85(?), 131.19、132.96、133.38、133.55、135.88、135.97、137.45、139.40、142.87、149.64、168.70、170.00。LCMS(ESI+)522 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

30

【0126】

2-Furan-2-イルメチル-3-ヒドロキシ-3-フェニル-2,3-ジヒドロ-イソインドリン-1-ワン(10t)。

【0127】

2-ベンゾイル安息香酸(460mg、2mモル)、塩化チオニル(482mg、4.0mモル)、フルフリルアミン(236mg、2.4mモル) トリエチルアミン(610mg、6.0mモル)。

【0128】

クロマトグラフィ(二酸化ケイ素; 40%EtOAc、石油エーテル)が白色固体(360mg、58%)として10tを提供した。

40

【0129】

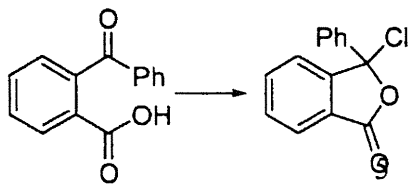
¹H NMR (300 MHz、 CDCl_3) δ 7.62 (1H, m, Ar); 7.35 (2H, m, Ar); 7.19 (6H, m, Ar); 7.06(1H, s, OH); 6.01 (1H, m, CH_2); 5.84 (1H, m, Ar); 4.43 (1H, d, $J=15.76$ Hz, CH); 4.03 (2H, t, $J=15.75$ Hz, NCH_2)。 ¹³C-NMR(125 MHz, CDCl_3) δ 35.57、91.57、108.63、110.70、123.25、123.80、126.44、128.66、128.74、129.81、130.23、133.29、138.56、141.97、149.49、150.86、168.16。LCMS(ESI+)306 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0130】

3-クロロ-3-フェニル-3H-イソベンゾフラン-1-ワン

50

【化10】



【0131】

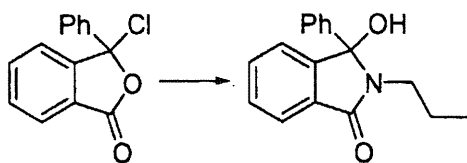
乾燥THF (20mL)が2-ベンゾイル安息香酸(0.51g、2.25mモル)に加えられ、続いて塩化チオニル (0.18mL、2.48 mモル)及びDMF(3滴)に加えられた。この反応混合物は室温で夜通し攪拌され、TLCによって監視された。真空中における溶媒の除去によって、清澄な油(0.55g、2.26mモル、100%) ; R_f 0.68(40:60 エチルアセテート : ガソリン)が得られた。

10

【0132】

3-ヒドロキシ-3-フェニル-2-プロピル-2,3-ジヒドロ-イソインドリン-1-ワン

【化11】



20

【0133】

3-クロロ-3-フェニル-3H-イソベンゾフラン-1-ワン(0.56g、2.21mモル)が一般的手順 A については再蒸留されたプロピルアミン(0.40mL、2.43mモル)とともに反応させられ、非白色固体としての3-ヒドロキシ-3-フェニル-2-プロピル-2,3-ジヒドロ-イソインドリン-1-ワンを提供した。この産物は、最少限の沸騰エチルアセテート中で溶解され、白色固体(0.51g、1.92mモル、87%) ; R_f 0.48(40:60 エチルアセテート : 石油) ; 融点179-183、Lit.184-185 を提供するために石油の滴状添加によって再結晶された。

【0134】

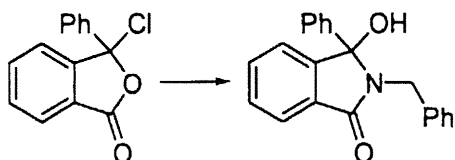
$C_{17}H_{17}NO_2$ についての分析計算 : C, 76.40; H, 6.41; N, 5.24%。判定 : C, 76.00; H, 6.11; N, 5.06%。IR(臭化カリ) \max (cm^{-1}): 3180 (OH)、1678(CO)、1059、771、702。 1H NMR (200 MHz, d_6 -DMSO) 0.83 - 0.90(3H, t, $J=7.5$ Hz, -NCH₂CH₂CH₃)、1.74 - 1.61 (?) (2H, m, -NCH₂CH₂CH₃)、2.90 - 3.05 (2H, m, -NCH₂CH₂CH₃)、7.19(1H, s, -OH、D₂Oと交換可能)、7.34 - 7.51 (6H, m, 芳香族-H) ; 7.58 - 7.69 (2H, m, イソインドリンワン-H)、7.80 - 7.84 (1H, m, イソインドリンワン-H)。 ^{13}C -NMR (50 MHz, d_6 -DMSO) 11.92 (CH₃)、22.01(-CH₂CH₃)、41.07 (-NCH₂-)、90.87 (C-3)、122.70、123.05、126.16、128.37、128.78、129.46、130.97、132.70 (C8)、140.64(C9)、149.97、166.96 (C-1)。MS(EI)m/z 267[M⁺]。

30

【0135】

2-ベンジル-3-ヒドロキシ-3-フェニル-2,3-ジヒドロ-イソインドリン-1-ワン

【化12】



50

【 0 1 3 6 】

3-クロロ-3-フェニル-3H-イソベンゾフラン-1-ワン (0.55g、2.23mmol) は、一般的手順 Aにおいては再蒸留されたベンジルアミン (0.53mL、2.45mmol) とともに反応させられ、油状の白色固体としての2-ベンジル-3-ヒドロキシ-3-フェニル-2,3-ジヒドロ-イソインドリン-1-ワンを提供した。この産物は、最少限の沸騰エチルアセテート中で溶解され、結晶構造の白色固体 (0.58g、1.84mmol、83%) ; R_f 0.53 (40:60 エチルアセテート : 石油) ; 融点 151-155 °C、Lit. 151-152 °C²³² を提供するために石油の滴状添加によって再結晶された。

【 0 1 3 7 】

$C_{21}H_{17}NO_2$ についての分析計算 : C, 80.00; H, 5.43; N, 4.44%。判定 : C, 79.65; H, 5.33; N, 4.54%。IR (臭化カリ) ν_{max} (cm^{-1}): 3287 (OH)、1678 (CO)、1061、768、706。 1H NMR (200 MHz, d_6 -DMSO) 4.23 - 4.31 (1H, d, $J=15.5$ Hz, $-NCH_2C_6H_5$)、4.55 - 4.63 (1H, d, $J=15.5$ Hz, $-NCH_2CH_3$)、7.26 - 7.29 (5H, m, $-NCH_2C_6H_5$)、7.31 (1H, s, $-OH$, D_2O と交換可能)、7.36 - 7.58 (6H, m, 芳香族-H) ; 7.61 - 7.70 (2H, m, 芳香族-H) ; 7.82 - 7.86 (1H, m, イソインドリン-1-ワン-H)。 ^{13}C -NMR (50 MHz, d_6 -DMSO) 42.91 ($NCH_2C_6H_5$)、91.05 (C-3)、122.85、123.25、126.32、126.78、128.09、128.16、128.30、128.66、129.57、130.78、132.92 (C8)、138.47、140.27 (C-9)、149.93、167.22 (C-1)。MS(EI) m/z 315 [M^+]。

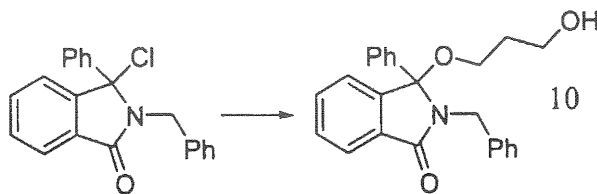
10

【 0 1 3 8 】

2-ベンジル-3-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-3-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドリン-1-ワン (NU8034)

20

【 化 1 3 】



10

【 0 1 3 9 】

THF (5 mL) 中において2-ベンジル-3-クロロ-3-フェニル2,3ジヒドロ-イソインドリン-1-ワン (0.53g、1.60mmol) が、1,3-プロパンジオール (10mL) に滴状に加えられ、室温で20時間にわたって攪拌された。溶媒は真空下で除去され、生の反応混合物がDCM (2x20 mL) 中に取り上げられ、水 (2x20 mL) で洗浄された。この有機層は、収集され、乾燥された (硫酸ソーダ)。真空中での溶媒の除去によって、黄色の油として2-ベンジル-3-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-3-フェニル2,3ジヒドロ-1H-イソインドリン-1-ワンが産出された。この産物は、最少限のジエチルエーテル中で溶解され、白色の固体 (0.21g、0.56mmol、35%) ; R_f 0.23 (40:60 エチルアセテート : 石油) ; 融点 89 - 92 °C を提供するために、ガソリンの滴状追加によって再結晶化された。

30

【 0 1 4 0 】

$C_{24}H_{23}NO_3$ についての分析計算 * : C, 77.19; H, 6.21; N, 3.75%。判定 : C, 76.76; H, 6.01; N, 3.62%。IR (臭化カリ) ν_{max} (cm^{-1}): 3428 (OH)、1690 (CO)。 1H NMR (200 MHz, d_6 -DMSO) 1.20 - 1.53 (2H, m, $-OCH_2CH_2CH_2OH$)、2.77 - 2.94 (2H, m, $-OCH_2CH_2CH_2OH$)、3.29 - 3.44 (2H, m, $-OCH_2CH_2CH_2OH$)、4.04 - 4.11 (1H, d, $J=15.0$ Hz, $-NCH_2C_6H_5$)、4.39 - 4.44 (1H, t, $-OCH_2CH_2CH_2OH$, D_2O と交換可能)、4.71 - 4.79 (1H, d, $J=15.0$ Hz, $-NCH_2C_6H_5$)、7.29 - 7.41 (11H, m, 芳香族-H) ; 7.65 - 7.75 (2H, m, 芳香族-H) ; 7.93 - 7.97 (1H, m, イソインドリン-1-ワン-H)。 ^{13}C NMR (50 MHz, d_6 -DMSO) 32.20 ($-OCH_2CH_2CH_2OH$)、42.82 ($-NCH_2C_6H_5$)、57.87及び57.99 ($-OCH_2CH_2CH_2OH$)、60.05 ($-OCH_2CH_2CH_2OH$)、95.12 (C-3)、123.38、123.49、126.39、127.28、128.34、128.70、128.85、130.22、131.37、133.26、137.89、139.05、145.73、167.68 (C-1)。MS(EI) m/z 373 [M^+]。

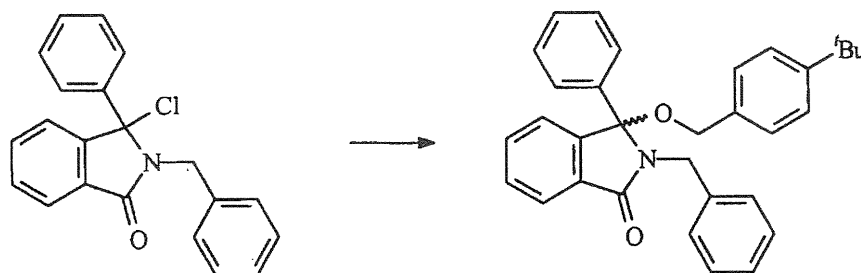
40

50

【 0 1 4 1 】

2-ベンジル-3-(4-第3級ブチル-ベンジロキシ)-3-フェニル-2,3-ジヒドロ-イソインドリン-1-ワン (NU8113)

【化 1 4】



10

【 0 1 4 2 】

2-ベンジル-3-クロロ-3-フェニル-2,3-ジヒドロ-イソインドリン-1-ワン(0.51g、1.50mmol)は、一般的手順Gにおいては4-第3級-ブチル-ベンジル・アルコール(1.06mL、5.99mmol)とともに反応させられ、清澄な油としての2-ベンジル-3-(4-第3級-ブチル-ベンジロキシ)-3-フェニル-2,3-ジヒドロ-イソインドリン-1-ワンを産出した。この生の産出物は、雲状の白色の油を提供するために、フラッシュ・カラム・クロマトグラフィ(シリカ・ゲル、10:90エチルアセテート:ガソリン)によって純化された。

20

【 0 1 4 3 】

ガソリン中の細粒は、白色の粉末(0.30g、0.64mmol、43%) ; Rf 0.25 (10:90 エチルアセテート:ガソリン) ; 融点 107-108 を産出した。

【 0 1 4 4 】

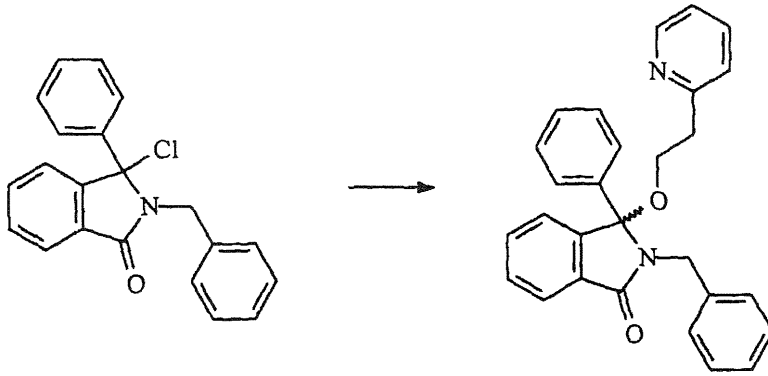
$C_{32}H_{31}NO_2$ についての分析計算 : C, 83.27; H, 6.77; N, 3.03%。判定 : C, 83.29; H, 6.63; N, 2.83%。IR(ダイヤモンド ATR) $\text{max}(\text{cm}^{-1})$: 1698(CO), 1383, 1356, 1050, 760, 699。 $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) 1.23 (9H, s, $-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{CH}_3)_3$)、3.59 - 3.72(2H, テント状に覆われた dd, $-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{CH}_3)_3$)、3.97 - 4.04(1H, d, $J=14.5$ Hz, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$)、4.68 - 4.75 (1H, d, $J=14.5$ Hz, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$)、6.81 - 6.85 (2H, d, $J=8.0$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{CH}_3)_3$)、7.08 - 7.29(13H, m, 芳香族-H)、7.39 - 7.43 (2H, m, 芳香族-H)、7.39 - 7.43 (2H, m, 芳香族-H)、7.86(1H, m, イソインドリン-1-ワン-H)。 $^{13}\text{CNMR}$ (50 MHz, CDCl_3) 31.57 ($-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{CH}_3)_3$)、43.63 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$)、64.88 ($-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{CH}_3)_3$)、95.89 (C-3)、123.35, 123.75, 125.23, 126.80, 127.35, 128.70, 128.38, 128.60, 129.67, 129.85, 132.02, 132.82, 134.59, 137.75, 138.82, 146.06, 150.65, 168.82 (C-1)。MS(LC) m/z 147, 209, 298, 462 [MH^+]、484 [MNa^+]。

30

【 0 1 4 5 】

2-ベンジル-3-フェニル-3-(2-ピリジン-2-イル-エソキシ)-2,3-ジヒドロ-イソインドリン-1-ワン (NU8133)

【化15】



10

【0146】

2-ベンジル-3-クロロ-3-フェニル-2,3-ジヒドロ-イソインドリン-1-ワン(0.51g、1.50mmol)は、一般的手順Gにおいては2-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン(0.67mL、5.97mmol)とともに反応させられ、ピンク・オレンジ色の油としての2-ベンジル-3-フェニル-3-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-2,3-ジヒドロ-イソインドリン-1-ワンを産出した。この生の産出物は、雲状の白色の油を提供するために、フラッシュ・カラム・クロマトグラフィ(シリカ・ゲル、40:60エチルアセテート:ガソリン)によって純化された。この純化された産出物は、最少限の沸騰するエチルアセテートに溶解され、大型の白色の結晶(0.11g、0.26mmol、18%); Rf0.19(40:60 エチルアセテート:ガソリン); 融点 115-118を提供するために再結晶化された。

20

【0147】

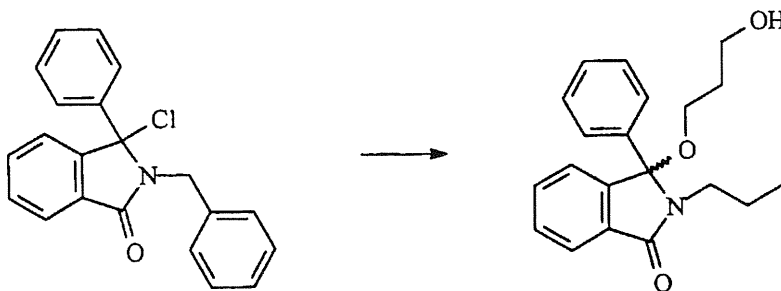
$C_{28}H_{24}N_2O_2$ についての分析計算: C, 79.98; H, 5.75; N, 6.66%。判定: C, 79.66; H, 5.74; N, 6.71%。IR(ダイヤモンド ATR) $\text{max}(\text{cm}^{-1})$: 1697 (CO), 1385, 1059, 758, 696。
 $^1\text{H NMR}$ (200MHz, CDCl_3) 1.98-2.65(2H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$), 2.86 - 3.10 (2H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$), 3.84 - 3.91(1H, d, $J=14.5$ Hz, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.61 - 4.68 (1H, d, $J=14.5$ Hz, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 6.85 - 6.90(2H, m, ピリジン- H_5+H_3), 6.99 - 7.24 (11H, m, 芳香族-H), 7.28 - 7.42 (2H, m, 芳香族-H), 7.45 - 7.54 (1H, m, ピリジン- H_4), 7.79 - 7.83(1H, m, イソインドリン-1-ワン-H), 8.37 - 8.39 (1H, m, ピリジン- H_6)。 $^{13}\text{CNMR}$ (50MHz, CDCl_3) 37.87 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$), 43.11 ($-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 62.37 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$), 95.43 (C-3), 121.36, 123.12, 123.57, 126.44, 127.17, 128.20, 128.35, 128.42, 129.37, 129.56, 131.59, 132.57, 136.10, 137.94, 138.75, 145.58, 149.26, 158.92, 168.35 (C-1)。MS(LC) m/z 298, 421[MH⁺]。

30

【0148】

3-(3-ヒドロキシプロポキシ)-3-フェニル-2-プロピル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドリン-1-ワン (NU8033)

【化16】



40

【0149】

THF (5mL) において3-クロロ-3-フェニル-2-プロピル-2,3-ジヒドロ-イソインドリン-1

50

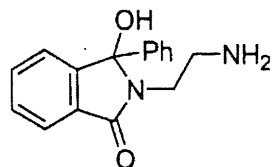
-ワン(0.53 g, 1.87 mモル) が滴状に1,3-プロパネジオール(10 mL) に加えられ、室温で20時間にわたって攪拌された。この溶剤は真空下で除去され、生の反応混合物は、エチルアセテート(2 x 20 mL)に取り上げられ、水(2 x 20 mL)で洗浄された。有機層は、収集され、乾燥された(硫酸ソーダ)。真空中での溶媒の除去によって黄色の油としての3-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-3-フェニル-2-プロピル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドリン-1-ワンが産出された。この産出物は、最少限のTHFで溶解され、白色の固体(0.12g, 0.37 mモル, 20%); R_f 0.24 (40:60 エチルアセテートペトルル); 融点 114-11 を提供するために、水の滴状追加によって再結晶化された。

【 0 1 5 0 】

$C_{20}H_{23}NO_3$ についての分析・計算: C, 73.82 H, 7.12 N, 4.30%。判定: C, 73.60 H, 6.9 1 N, 4.08%。IR (臭化カリ) \max (cm^{-1}): 3482(OH), 1695 (CO)。 1H NMR (200MHz, d_6 -DMSO) 0.78-0.93(3H, t, $J = 7.5$ Hz, $-NCH_2CH_2CH_3$), 1.28-1.60 (2H, m, $-NCH_2CH_2CH_3$), 1.71-1.91 (2H, m, $-OCH_2CH_2CH_2OH$), 2.91-3.14 (2H, m, $-NCH_2CH_2CH_3$), 3.17-3.37 (2 H, m, $-OCH_2CH_2CH_2OH$), 3.53-3.70 (2H, m, $-OCH_2CH_2CH_2OH$), 4.55 (1H, s, $-OCH_2CH_2CH_2OH$, D_2O と交換可能), 7.25- 7.59(6H, m, アロマティック-H), 7.62-7.79 (2H, m, アロマティック-H), 7.84-7.96 (1H, m, イソインドリンワン-H)。 ^{13}C NMR (50 MHz, d_6 -DMSO) 11.94 ($-NCH_2CH_2CH_3$), 21.42 ($-NCH_2CH_2CH_3$), 32.72 ($-OCH_2CH_2CH_2OH$), 38.61 ($-NCH_2CH_2CH_2CH_3$), 57.99 ($-OCH_2CH_2CH_2OH$), 59.81 ($-OCH_2CH_2CH_2OH$), 93.68 (C-3), 123.09, 123.41, 126.23, 128.74, 128.85, 130.15, 131.70, 133.03, 139.50, 145.67, 167.55(C-1)。MS (EI) m/z 325 [M^+]。 10

【 0 1 5 1 】

2-(2-アミノ-エチル)-3-ヒドロキシ-3-フェニル-2,3-ジヒドロ-イソインドリン-1-ワン
【化 1 7】



【 0 1 5 2 】

件の化合物は、2-ベンジルベンジク アシド 8 (0.75 g, 3.3 mモル) から作成され、一般的手順 Aに従って、エチレンジアミン (2.21mL, 33 mモル)が再蒸留された。この生の化合物は、白色の粉末(0.71 g, 2.64 mモル)を提供するために、80%の歩留まりでガソリンから結晶化された。融点:145-147 。 30

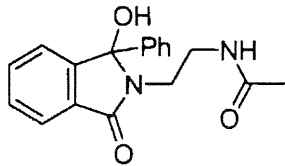
【 0 1 5 3 】

$C_{16}H_{16}N_2O_2$ についての分析・計算: C, 71.62; H, 6.01; N, 10.44%; 判定: C, 71.06; H, 5.70; N, 9.56%。FT-IR ν (cm^{-1}): 3321(NH_2), 1684 (C=O)。 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 2.58 (1H, td, $J_{H-H} = 12.23$ and 11.89 Hz, CH_2), 2.79 (1H, td, $J_{H-H} = 13.05$ and 11.62 Hz, CH_2), 2.95 (1H, dd, $J_{H-H} = 12.91$ and 10.17Hz, CH_2), 4.10 (1H, dd, $J_{H-H} = 14.67$ and 7.14Hz, CH_2), 6.95 (1H, bs, NH_2), 7.17-7.47 (8H, m, Ar-H), 7.76 (1H, dd, $J_{H-H} = 6.6$ Hz, H_4)。 ^{13}C NMR (75MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 40.7(CH_2), 42 (CH_2), 90.3 (N-C-O), 122.9-150.3(C-Ar), 168.7 (C=O)。LC-MS (ES^+ , MeOH): $m/e = 269$ (MH^+), 251, 208, $R_t = 3.0$ min。 40

【 0 1 5 4 】

N-[2-(1-ヒドロキシ-3-オキソ-1-フェニル-1,3-ジヒドロ-イソインドリン-2-イル)-エチル]-アセトアミド

【化18】



【0155】

2-(2-アミノ-エチル)-3-ヒドロキシ-3-フェニル-2,3-ジヒドロ-イソインドリン-1-ワン (0.20 g, 0.75mモル) が無水酢酸中 (1.2mL) で係留され、この混合物は還流時に15分間加熱された。この反応がTLC (MeOH / DCM 1 : 9) によって完了したとき、その混合物は、水(12mL)が加えられ、室温まで冷却された。白色の係留物は還流時に再加熱された。さらに15分後に、この係留物は濾過された。それからDCM (3 x 10 mL) と水(10mL)によって抽出された。有機層は結合され、硫酸ナトリウム上で乾燥され、濾過された。この溶媒は真空中で除去された。生の産出物がガソリンとDCM からの結晶化によって純化され、白色の固体としての望まれた産出物(0.24g, 0.77 mモル) を提供した。Rf: 0.38 (MeOH / DCM 1 : 9)。融点: 165 。

10

【0156】

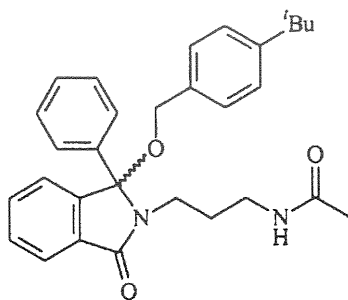
$C_{18}H_{18}N_2O_3$ についての分析・計算: C, 70.35; H, 6.21; N, 8.64%; 判定: C, 67.01; H, 5.60; N, 8.46%。FT-IR ν (Cm^{-1}): 3379(NH), 1697 (C=O)。 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.87 (3H, s, CH_3), 2.97 (2H, m, CH_2), 3.98 (1H, m, CH_2), 4.22 (1H, m, CH_2), 6.34 (1H, bs, NH), 7.28-7.50(8H, m, Ar-H), 7.74 (1H, dd, $J_{H-H} = 0.91$ Hz, H_4)。 ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 23 (CH_3), 39.2 (CH_2), 40.8 (CH_2), 92.3 (OCN), 123.3-150.3 (C-Ar), 169.2 (C=O), 173.2 (C=O)。LC-MS (ES⁺, MeOH): m/e = 333 (MH+23), 293, 208, Rt = 5.67 min。

20

【0157】

N-{2-[1-(4-t-ブチル-ベンジロキシ)-3-オキソ-1-フェニル-1,3-ジヒドロ-イソインドリン-2-イル]-エチル}-アセトアミド (NU8213)

【化19】



30

【0158】

THF(10mL)中においてN-[2-(1-ヒドロキシ-3-オキソ-1-フェニル-1,3-ジヒドロ-イソインドリン-2-イル)-エチル]-アセトアミドの溶液(0.13g, 0.42 mモル) が塩化チオニル(2.2 当量)及び触媒量のDMFによって処理された。16時間後に、この反応混合物は、真空中で脱水された。生の塩化産出物は、THF(8 mL)中において溶解され、それから引き続いて THF (6 mL)中において4-t-ブチルベンジルアルコール(0.08 mL, 0.46 mモル) 及びトリエチルアミン(0.13mL, 0.92 mモル) が加えられた。この混合物は窒素環境の下で攪拌されTLC (MeOH / DCM 1 : 9) によって監視された。この完了後、溶媒は真空中で除去された。生の産出物はエチルアセテートと水によって抽出された。結合された有機層は、重炭酸ナトリウムの飽和溶液によって洗浄された。この有機層は、硫酸ナトリウム上で乾燥され、濾過され、溶媒が除去された。この生の産出物(0.02g, 0.04 mモル) は、カラム・クロマトグラフィ (DCM 100%)によって純化され、緑色の油としての NU8213を8%で提供した。Rf:

40

50

0.45(MeOH/ DCM 1: 9). UV $\lambda_{\max} = 231 \text{ nm}$. 融点 187-188。

【 0 1 5 9 】

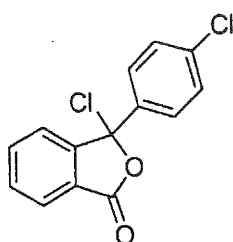
$\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3$ についての分析・計算: C' 76.29; H' 7.06; N' 6.14%。判定: C' 71.41; H' 6.49; N' 5.17%。FT-IR $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3309 (NH), 1685 (C=Oアミド)。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.25 (9H, s, t-Bu), 1.8 (3H, s, CH_3), 3 (1H, m, CH_2 dia), 3.3 (2H, m, NCH_2 dia), 3.45 (1H, m, NCH_2 dia), 3.9 (1H, d, $J_{\text{H-H}} = 10.72 \text{ Hz}$, OCH_2 dia), 4 (1H, d, $J_{\text{H-H}} = 11.13 \text{ Hz}$, OCH_2 dia), 6.7 (1H, bs, NH), 7.12-7.48 (12H, m, Ar-H), 7.87 (1H, m, Ar- H_4)。 $^{13}\text{C NMR}$ (125MHz, CDCl_3) δ (ppm): 22.6 (CH_3), 31.31 ($3 \times \text{CH}_3$), 38.78 (CH_2), 39.2 (CH_2), 64.9 (CH_2), 95.4 (NCO), 122.8-151 (CH-Ar), 170 (C=O), 170.2 (C=O)。LC-MS (ES^+ , MeOH): $m/e = 479$, (MH+23), 294, 209, 149, 91 Rt = 7.50分。

10

【 0 1 6 0 】

3-クロロ-3-(4-クロロフェニル)-3H-イソベンゾフラン-1-ワン

【化20】



20

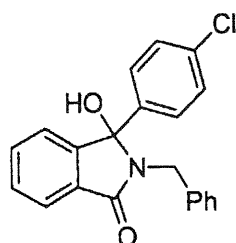
【 0 1 6 1 】

蒸留されたTHF (25 mL) が2-(4-クロロベンジル)ベンジク アシド (1 g, 3.8 mモル) に加えられ、続いて塩化チオニル (0.55mL, 7.6 mモル) 及び触媒量のDMF (3滴) が加えられた。このシステムは、窒素下で室温で4時間にわたり攪拌され、TLCによって監視された。溶媒の除去によって、無色の油としての3-クロロ-3-(4-クロロフェニル)-3H-イソベンゾフラン-1-ワン (1.06 g, 3.8 mモル, 100%) が提供された。

【 0 1 6 2 】

2-ベンジル-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン

【化21】



30

【 0 1 6 3 】

蒸留されたTHF (25 mL) が3-クロロ-3-(4-クロロフェニル)-3H-イソベンゾフラン-1-ワン (1.06 g, 3.8 mモル) に加えられ、続いて一般的手順D に関してベンジルアミン (0.62 mL, 5.7 mモル) 及びトリエチルアミン (1.06 mL, 7.6 mモル) が加えられた。この生の産出物は、白色固体 (965mg, 2.76 mモル, 72%); R_f 0.62 (40:60 EtOAc: ガソリン) としての2-ベンジル-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン²を提供するために、最少量の沸騰したエチルアセテート中において再結晶化された。

【 0 1 6 4 】

融点 187.9-189.7。 $^1\text{H NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) 3.65 (s, 1H, OH), 4.03 (d, 1H, $J = 14.9 \text{ Hz}$, N- CH_2), 4.44 (d, 1H, $J = 14.9 \text{ Hz}$, N- CH_2), 7.01-7.18 (m, NU8224, Ar-H), 7.31 (m, 2H, Ar-H), 7.66 (m, 1H, Ar-H)。 $^{13}\text{C NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) 43.2, 91.5,

40

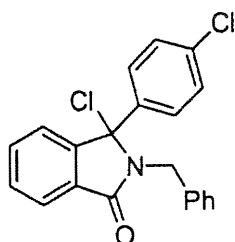
50

123, 123.9, 127.4, 128.2, 128.5, 128.8, 129, 130.1, 130.4, 133.3, 134.7, 137.1, 138.1, 149, 168.2. LC/MS-ES⁺m/z 332, 350.1 [MH⁺], 372.1 [MNa⁺].

【 0 1 6 5 】

2-ベンジル-3-クロロ-3-(4-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン

【化 2 2】



10

【 0 1 6 6 】

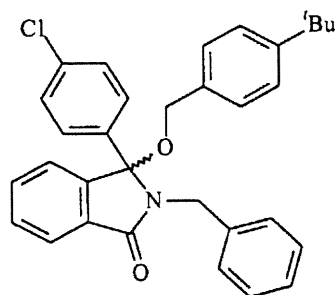
2-ベンジル-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (200 mg, 0.57 mモル) が、一般的手順B に関しては、塩化チオニル(0.13 mL, 1.14 mモル) 及び 触媒量のDMF (3 滴) と反応させられ、溶媒の除去によって、無色の油としての 2-ベンジル-3-クロロ-3-(4-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン(209 mg, 0.57 mモル, 100%) が提供された。

【 0 1 6 7 】

2-ベンジル-3-(4-tert-ブチルベンジロキシ)-3-(4-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン

(NU8220).

【化 2 3】



30

【 0 1 6 8 】

一般的手順 F に関しては、2-ベンジル-3-クロロ-3-(4-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (209 mg, 0.57 mモル) が 4-tert-ブチルベンジルアルコール (0.1 mL, 0.57 mモル) 及び炭酸カリウム (86 mg, 0.63 mモル) と反応させられた。生の産物は、無色の油としての 2-ベンジル-3-(4-tert-ブチルベンジロキシ)-3-(4-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン(201mg, 0.4 mモル, 71%) を提供するために、フラッシュ・カラム・クロマトグラフィ (10:90 EtOAc: ガソリン) によって純化された; R_f 0.4 (15:85 EtOAc: ガソリン)。

40

【 0 1 6 9 】

ϵ_{\max} (CH₃OH)/nm 213.5, Abs 0.914. IR: 2947, 1692, 1465, 1357 cm⁻¹. ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) 1.22 (s, 9H, t-Bu), 3.63 (d, 1H, J = 10.8 Hz, O-CH₂), 3.68 (d, 1H, J = 10.9 Hz, O-CH₂), 4.08 (d, 1H, J = 14.6 Hz, N-CH₂), 4.62 (d, 1H, J = 14.6 Hz, N-CH₂), 6.83 (d, 2H, J = 8.3 Hz, Ar-H), 7.07 (m, 6H, Ar-H), 7.20 (m, 6H, Ar-H), 7.42 (m, 2H, Ar-H), 7.88 (m, 1H, Ar-H). ¹³C NMR: (75 MHz, CDCl₃) (531.7, 34.9, 43.6, 65.1, 95.5, 123.4, 124.1, 125.4, 127.6, 127.7, 128.5, 128.6, 128.8, 129.7, 130.2, 132.1, 133.1, 134.4, 134.7, 137.6, 137.7, 145.7, 151.0, 168.6. LC/MS-ES⁺m/z 332, 334, 496.2, 498.2.

50

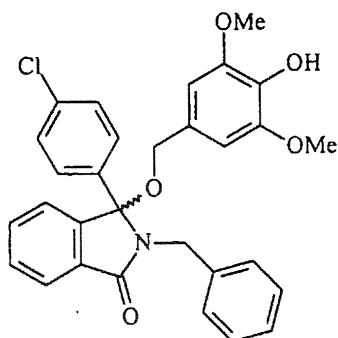
【 0 1 7 0 】

$C_{32}H_{30}ClNO_2$ についての分析・計算: C, 77.48; H, 6.10; N, 2.82%. 判定: C, 77.29; H, 6.07; N, 2.36%.

【 0 1 7 1 】

2-ベンジル-3-(4-クロロフェニル)-3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシベンジロキシ)-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (NU8230).

【 化 2 4 】



10

【 0 1 7 2 】

一般的手順 B に関しては、2-ベンジル-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (250 mg, 0.72 mモル) が塩化チオニル (0.0625 mL, 0.85 mモル) 及び触媒量の DMF (3 滴) と反応させられた。溶媒の除去によって、無色の油としての2-ベンジル-3-クロロ-3-(4-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (262mg, 0.72 mモル, 100%) が提供された。

20

【 0 1 7 3 】

一般的手順 F に関しては、2-ベンジル-3-クロロ-3-(4-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (262 mg, 0.72 mモル) がシリンジク アルコール (289 mg, 1.57 mモル) と反応させられた。

【 0 1 7 4 】

薄ピンク色の油 (277 mg, 0.53 mモル, 75%) としての2-ベンジル-3-(4-クロロフェニル)-3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシベンジロキシ)-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワンを提供するために、生の産出物は、フラッシュ・カラム・クロマトグラフィ (45 : 55EtOAc : ガソリン) によって純化された; R_f 0.4 (15:85 EtOAc: ガソリン)。 R_f 0.54 (45:55EtOAc: ガソリン)。

30

【 0 1 7 5 】

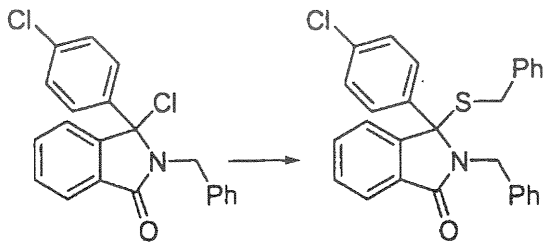
\max (CH₃OH)/nm 210.5, Abs 0.652. IR: 3391, 2936, 1689, 1610, 1354 cm⁻¹. ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) 3.57 (d, 1H, J = 10.7 Hz, O-CH₂), 3.62 (d, 1H, J = 10.7 Hz, O-CH₂), 3.74 (s, 6H, OMe), 4.07 (d, 1H, J = 14.7 Hz, N-CH₂), 4.68 (d, 1H, J = 14.7 Hz, N-CH₂), 5.50 (s, 1H, OH), 6.05 (s, 2H, Ar-H), 7.00-7.24 (m, NU8224, Ar-H), 7.43 (m, 2H, Ar-H), 7.88 (m, 1H, Ar-H). ¹³C NMR: (75 MHz, CDCl₃) 43.6, 56.8, 65.8, 95.6, 105.2, 123.4, 124.1, 127.5, 128.2, 128.4, 128.5, 128.7, 129, 129.7, 130.2, 132, 133.1, 134.7, 134.8, 137.5, 145.7, 147.1, 168.6. LC/MS-ES⁺ m/z 350, 371.9, 515.9 [M⁺], 517.9, 538 [MNa⁺], 539.9. $C_{30}H_{26}ClNO_5$ についての分析・計算: C, 69.83; H, 5.08; N, 2.71%. 判定: C, 69.43; H, 5.12; N, 2.25%.

40

【 0 1 7 6 】

2-ベンジル-3-ベンジルサルファニル-3-(4-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロ-イソインドリン-1-ワン (NU8160)

【化25】



【0177】

10

乾燥THF (20 mL)が、2-ベンジル-3-クロロ-3-(4-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロ-イソインドリン-1-ワン(3.22 g, 9.10 mモル)に加えられ、続いてベンジルメルカプタン (2.36 mL, 20.02 mモル) が加えられた。反応混合物が室温で48時間にわたって攪拌された。真空下での溶媒の除去によって、白色の油が産出された。この物質はエチルアセテート(50mL)中に取り上げられ、水(2 x 30 mL)によって洗浄された。有機層が収集され、乾燥された(硫酸ナトリウム)。真空下での溶媒の除去によって、白色の油としての2-ベンジル-3-ベンジルサルファニル-3-(4-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロ-イソインドリン-1-ワンが産出された。クリーム状の固体を提供するために、生の産出物がフラッシュ・カラム・クロマトグラフィ(シリカゲル10:90 エチルアセテート:ガソリン)によって純化された。この物質は、最少限の沸騰したエチルアセテートに溶解され、白色の結晶状の固体(2.42g, 5.30 mモル, 58%)を産出するために、ガソリンの滴状追加によって再結晶された;

20

【0178】

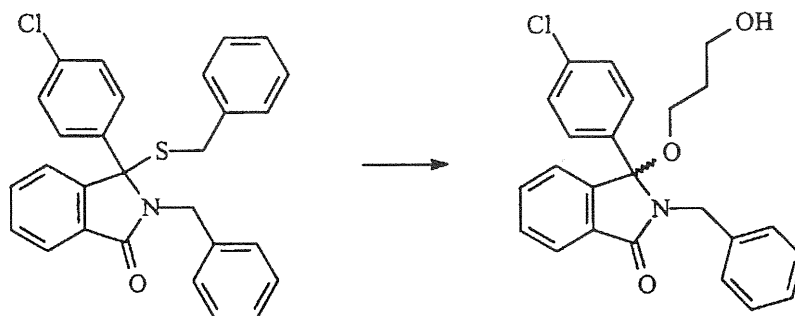
$C_{28}H_{22}ClNOS$ についての分析・計算: C, 73.75; H, 4.86; N, 3.07%。判定: C, 73.91; H, 4.89; N, 2.73%。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 2.61-2.65(1H, d, $J = 11.5$ Hz, $-SCH_2C_6H_5$), 2.76-2.80 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, $-SCH_2C_6H_5$), 4.33-4.38 (1H, d, $J = 15.0$ Hz, $-NCH_2C_6H_5$), 4.69-4.74 (1H, d, $J = 15.0$ Hz, $-NCH_2C_6H_5$), 6.66-6.69 (2H, m, $-C_6H_4Cl$), 7.04-7.38 (13H, m, アロマティック-H), 7.40-7.48 (2, m, アロマティック-H), 7.84-7.87 (1H, m, イソインドリンワン-H)。 ^{13}C NMR (300MHz, $CDCl_3$) 33.33 ($-SCH_2C_6H_5$), 43.99 ($-NCH_2C_6H_5$), 78.47 (C-3), 123.24, 123.53, 127.24, 128.04, 128.16, 128.42, 128.75, 129.03, 129.52, 130.58, 133.08, 134.73, 135.45, 136.58, 137.61, 148.69, 168.49 (C-1)。MS (LC) m/z 456 [M^+].

30

【0179】

2-ベンジル-3-(4-クロロフェニル)-3-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-2,3-ジヒドロ-イソインドリン-1-ワン (NU 8165)

【化26】



40

【0180】

一般的手順 J に関しては、THF (4mL)において2-ベンジル-3-ベンジルサルファニル-3-(4-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロ-イソインドリン-1-ワン(0.50g, 1.10 mモル)がNIS (0.27g, 1.21mモル), CSA (0.03 g) 及びプロパン-1, 3 -ジール (0.17mL, 2.35 mモル) のTHF (3 mL)における溶液に加えられ、オレンジ色の油としての2-ベンジル-3-(4-クロロ-

50

フェニル)-3-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-2,3-ジヒドロ-イソインドリン-1-ワンを産出した。黄色の油を提供するために、生の産出物がフラッシュ・カラム・クロマトグラフィ(シリカゲル40:60 エチルアセテート:ガソリン)によって純化された。この物質は、最少限の沸騰したエチルアセテートに溶解され、ガソリンの滴状追加により再結晶化され、白色の綿毛のような固体(0.17 g, 0.42 mモル, 39%)が提供された; R_f 0.32 (40:60エチルアセテート:ガソリン); 融点 149-151 。

【0181】

$C_{24}H_{22}ClNO_3$ についての分析・計算: C, 70.67; H, 5.44; N, 3.43%。判定: C, 70.34; H, 5.33; N, 3.45%。IR (Diamond ATR) \max (cm^{-1}): 3431 (OH), 1669 (CO), 1426, 1399, 1359, 1066, 1012, 818, 766, 700。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 1.21-1.43 (2H, m, -OCH₂CH₂CH₂OH), 1.53 (広義の s, -OCH₂CH₂CH₂OH, D₂Oと交換可能), 2.69-2.74 (2H, m, -OCH₂CH₂CH₂OH), 3.40-3.44 (2H, m, -OCH₂CH₂CH₂OH), 3.89-3.94 (1H, d, $J=14.5$ Hz, -NC₆H₅), 4.69-4.74 (1H, d, $J=14.5$ Hz, -NCH₂C₆H₅), 7.01-7.10 (1H, m, アロマティック-H), 7.12-7.23 (9H, m, アロマティック-H), 7.40-7.46 (2H, m, アロマティック-H), 7.82-7.88 (1H, m, イソインドリンワン-H)。 ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 32.02 (-OCH₂CH₂CH₂OH), 43.35 (-NCH₂C₆H₅), 60.70 および 60.83 (-OCH₂CH₂CH₂OH), 95.38 (C-3), 123.11, 124.04, 127.58, 128.16, 128.53, 128.96, 129.55, 130.15, 131.81, 133.08, 134.73, 137.50, 137.89, 145.51, 165.76 (C-1)。MS (LC) m/z 332, 334, 408 [M^+]。

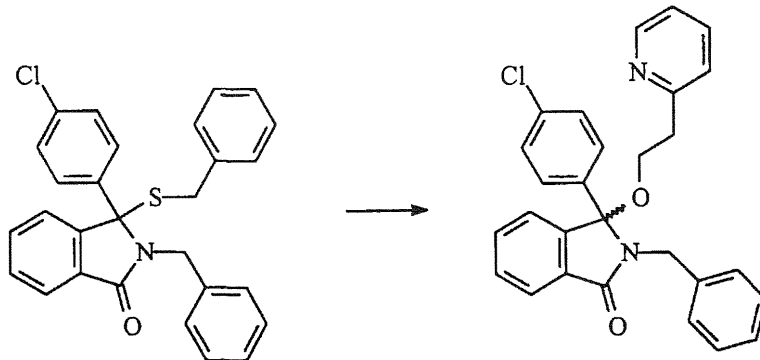
10

【0182】

2-ベンジル-3-(4-クロロフェニル)-3-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドリン-1-ワン (NU8170)

20

【化27】



30

【0183】

一般的手順J に関しては、THF (4 mL) 中において2-ベンジル-3-ベンジルサルファニル-3-(4-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロ-イソインドリン-1-ワン(0.50g, 1.10 mモル) がNIS (0.27 g, 1.21mモル), CSA (0.03 g) 及びTHF (3 mL) 中の2-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピリジン(0.27mL, 2.41 mモル)の溶液に加えられ、オレンジ色の油としての2-ベンジル-3-(4-クロロフェニル)-3-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-2,3-ジヒドロ-1Hイソインドリン-1-ワンを提供した。黄色の油を提供するために、生の産出物がフラッシュ・カラム・クロマトグラフィ(シリカゲル45:55 エチルアセテート:ガソリン)によって純化された。この物質は、最少限の沸騰したエチルアセテートに溶解され、ガソリンの滴状追加によって再結晶され、非白色の結晶状の固体 (0.16 g, 0.36 mモル, 58%) が産出された; R_f 0.27 (45:55 エチルアセテート:ガソリン); 融点130-132 。

40

【0184】

$C_{28}H_{23}ClN_2O_2$ についての分析・計算: C, 73.92; H, 5.10; N, 6.16%。判定C, 73.78; H, 5.10; N, 5.97%。IR (ダイヤモンド ATR) \max (cm^{-1}): 1694 (CO), 1591, 1468, 1380, 1353, 1263, 1068, 1012, 823, 761, 701。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 2.40-2.49 (1 H, m, -OCH₂CH₂-pyr), 2.56-2.65 (1H, m, -OCH₂CH₂-pyr), 2.92-3.08 (2H, m, -OCH₂CH₂-pyr), 3.91-3.98 (1H, d, $J=14.5$ Hz, -CH₂C₆H₅), 4.49-4.54 (1H, d, $J=14.5$ Hz, -CH₂C

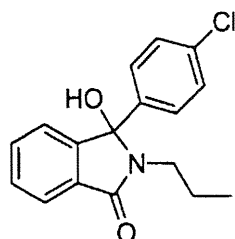
50

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 6.82-6.90 (2H, m, アロマティック-H), 7.01-7.19 (NU8224, m, アロマティック-H), 7.32-7.42 (2H, m, アロマティック-H), 7.47-7.53 (1H, m, アロマティック-H), 7.79-7.83 (1H, m, イソインドリンワン-H), 8.38-8.40 (1H, m, ピリジン-H₆). ^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3) 38.17 (-OCH₂CH₂-pyr), 43.31 (-NCH₂C₆H₅), 62.77 (-OCH₂CH₂-pyr), 95.24 (C-3), 121.79, 123.34, 123.92, 124.03, 127.59, 128.30, 128.58, 128.87, 129.65, 130.15, 131.84, 133.05, 134.62, 136.51, 137.71, 138.08, 145.48, 149.63, 159.12 (ピリジン-C₂), 168.53 (C-1). MS (LC) m/z 332, 333, 334.

【0185】

3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-プロピル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン
【化28】

10



【0186】

一般的手順 A に関しては、蒸留されたTHF (25 mL)が3-クロロ-3-(4-クロロフェニル)-3H-イソベンゾフラン-1-ワン(1.6 g, 5.75 mモル)に加えられ、続いて-プロピルアミン(0.52mL, 6.33 mモル)とトリエチルアミン(0.96 mL, 6.9 mモル)に加えられた。白色固体としての3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-プロピル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン(1.32 g, 4.37 mモル, 76%); R_f 0.72 (70:30EtOAc: ガソリン). 融点 201.6-202.8 を提供するために、生の産出物が最少限の沸騰したエチルアセテート中で再結晶化された。

20

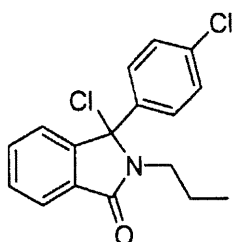
【0187】

^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3) 0.72 (t, 3H, J= 7.3 Hz, CH₂-CH₂-CH₃), 1.28 (m, 1H, N-CH₂-CH₂), 1.39 (m, 1H, N-CH₂-CH₂), 2.79 (m, 1H, N-CH₂), 3.25 (m, 1H, N-CH₂), 3.61 (s, 1H, OH), 7.17 (m, 1H, Ar-H), 7.24 (m, 4H, Ar-H), 7.37 (m, 2H, Ar-H), 7.58 (m, 1H, Ar-H). ^{13}C NMR: (75 MHz, CDCl_3) 12, 22.4, 41.6, 91.3, 122.9, 123.7, 128.1, 129, 130, 130.8, 133, 134.8, 137.7, 148.9, 168. LC/MS-ES⁺ m/z 242.9, 302.1 [MH⁺].

30

【0188】

3-クロロ-3-(4-クロロフェニル)-2-プロピル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン
【化29】



40

【0189】

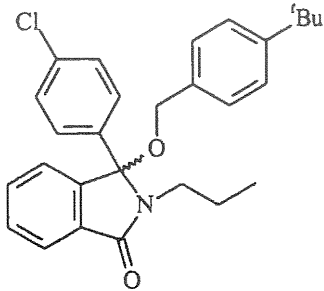
一般的手順 B に関しては、3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-プロピル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (250 mg, 0.82 mモル)が塩化チオニル(0.12mL, 1.65 mモル)及び触媒量のDMF (3滴)と反応させられた。溶媒の除去によって無色の油としての3-クロロ-3-(4-クロロフェニル)-2-プロピル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン(262 mg, 0.82 mモル, 100%) が提供された。

50

【 0 1 9 0 】

3-(4-テルト-ブチル-ベンジロキシ)-3-(4-クロロフェニル)-2-プロピル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (NU8221).

【化 3 0】



10

【 0 1 9 1 】

一般的手順 F に関しては、3-クロロ-3-(4-クロロフェニル)-2-プロピル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (262 mg, 0.82 mモル) が4-テルト-ブチルベンジルアルコール (0.15 mL, 0.82 mモル) 及び炭酸カリウム (124 mg, 0.9 mモル) と反応させられた。白色固体としての3-(4-テルト-ブチル-ベンジロキシ)-3-(4-クロロフェニル)-2-プロピル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (325 mg, 0.72 mモル, 88%); R_f 0.48 (20:80EtOAc: ガソリン). 融点 116.5-117.6 を提供するために、生の産出物がフラッシュ・カラム

20

【 0 1 9 2 】

ϵ_{\max} (CH₃OH)/nm 219.5, Abs 0.804. IR: 2947, 1689, 1467, 1372 cm⁻¹. ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) 0.73 (t, 3H, J = 7.4 Hz, CH₂-CH₂-CH₃), 1.25 (s, 9H, t-Bu), 1.30 (m, 1H, N-CH₂-CH₂), 1.45 (m, 1H, N-CH₂-CH₂), 3.03 (m, 1H, N-CH₂), 3.22 (m, 1H, N-CH₂), 3.87 (d, 1H, J = 11.1 Hz, O-CH₂), 4.13 (d, 1H, J = 11.1 Hz, O-CH₂), 7.06 (m, 1H, Ar-H), 7.19 (m, 4H, Ar-H), 7.29 (m, 4H, Ar-H), 7.42 (m, 2H, Ar-H), 7.83 (m, 1H, Ar-H). ¹³C NMR: (75 MHz, CDCl₃) 12.2, 21.9, 31.7, 34.9, 41.8, 64.9, 95.1, 123.4, 123.8, 125.7, 127.5, 128.3, 128.9, 130.2, 132.3, 132.9, 134.6, 134.7, 138.145.6, 151.1, 168.6. LC/MS-ES⁺ m/z 284, 448.1, 470.2, 507.2. C₂₈H₃₀ClNO₂ について

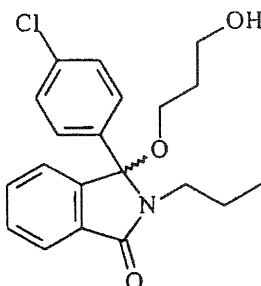
30

の分析・計算: C, 75.07; H, 6.75; N, 3.13%. 判定: C, 75.29; H, 6.97; N, 2.89%.

【 0 1 9 3 】

3-(4-クロロフェニル)-3-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2-プロピル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (NU8222).

【化 3 1】



40

【 0 1 9 4 】

一般的手順 F に関しては、3-クロロ-3-(4-クロロフェニル)-2-プロピル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (262 mg, 0.82 mモル) が1,3-プロパネジオール (0.41 mL, 5.74 mモル) と反応させられた。無色の油としての3-(4-クロロフェニル)-3-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2-プロピル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (241 mg, 0.66 mモル, 81%); R_f 0.3 (40:60EtOAc: ガソリン) を提供するために、生の産出物がフラッシュ・カラム・ク

50

ロマトグラフィ(40:60 EtOAc: ガソリン)によって純化された。

【 0 1 9 5 】

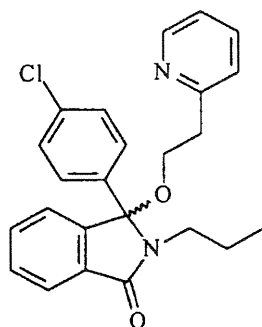
\max (CH₃OH)/nm223, Abs 0.818. IR: 3403, 2933, 1684, 1458 cm⁻¹. ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) 0.77 (t, 3H, J = 7.4 Hz, CH₂-CH₂-CH₃), 1.27 (m, 1H, N-CH₂-CH₂), 1.42 (m, 1H, N-CH₂-CH₂), 1.78 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-OH), 2.95 (m, 1H, O-CH₂), 3.01 (m, 1H, N-CH₂), 3.16 (m, 1H, N-CH₂), 3.23 (m, 1H, O-CH₂), 3.72 (t, 2H, J = 6.1 Hz, O-CH₂-CH₂-CH₂-OH), 7.05 (m, 1H, Ar-H), 7.21 (m, 4H, Ar-H), 7.43 (m, 2H, Ar-H), 7.79 (m, 1H, Ar-H). ¹³C NMR: (75 MHz, CDCl₃) 12.1, 21.9, 32.5, 41.7, 53.8, 60.8, 61, 95, 123.2, 123.8, 128.1, 129.1, 130.2, 132.3, 132.9, 134.8, 138.1, 145.5, 168.6. LC/MS-ES⁺m/z 284.1, 316.1, 360.1[MH⁺], 382.1[MNa⁺]. 分析・計算: C₂₀H₂₂ClNO₃:C, 66.75; H, 6.16; N, 3.89%. 判定: C, 66.45; H, 6.43; N, 3.75%.

10

【 0 1 9 6 】

3-(4-クロロフェニル)-2-プロピル-3-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (NU8229).

【 化 3 2 】



20

【 0 1 9 7 】

一般的手順Fに関しては、3-クロロ-3-(4-クロロフェニル)-2-プロピル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (262 mg, 0.82 mモル)が2-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン (0.09mL, 0.82 mモル)及び炭酸カリウム (124 mg, 0.9 mモル)と反応させられた。明澄な黄色の油としての3-(4-クロロフェニル)-2-プロピル-3-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン(187mg, 0.45 mモル, 56%); R_f 0.35 (40:60 EtOAc:ガソリン)を提供するために、生の産出物がフラッシュ・カラム・クロマトグラフィ(40:60EtOAc: ガソリン)によって純化された。

30

【 0 1 9 8 】

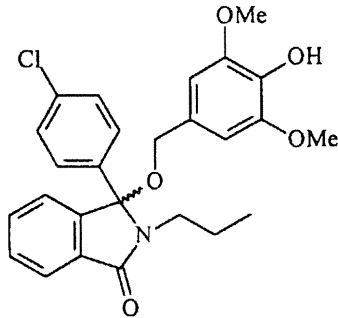
\max (CH₃OH)/nm 228, Abs 0.455. IR: 2931, 1689, 1591, 1458 cm⁻¹. ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) 0.65 (t, 3H, J = 7.4 Hz, CH₂-CH₂-CH₃), 1.16 (m, 1H, N-CH₂-CH₂), 1.32 (m, 1H, N-CH₂-CH₂), 2.87 (m, 1H, N-CH₂), 2.92-3.03 (m, 2H, Pyr-CH₂, and m, 1H, N-CH₂), 3.20 (m, 1H, O-CH₂), 3.44 (m, 1H, O-CH₂), 6.84 (m, 1H, Ar-H), 7.05 (m, 1H, Ar-H), 7.11-7.20 (m, 5H, Ar-H), 7.35 (m, 2H, Ar-H), 7.53 (td, 1H, J = 7.7, 1.8 Hz, Ar-H), 7.75 (m, 1H, Ar-H), 8.42 (m, 1H, Ar-H). ¹³C NMR: (75 MHz, CDCl₃) 12.1, 21.8, 38.7, 41.6, 62.7, 94.8, 121.8, 123.2, 123.7, 124, 128.1, 128.8, 130.1, 132.2, 132.7, 134.6, 136.5, 138.2, 145.4, 149.7, 159.1, 168.5. LC/MS-ES⁺ m/z 284.1, 286, 407 [MH⁺]. C₂₄H₂₃ClN₂O₂ .0.25EtOAcについての分析・計算: C, 70.00; H, 5.87; N, 6.88%. 判定: C, 69.48; H, 5.66; N, 6.86%.

40

【 0 1 9 9 】

3-(4-クロロフェニル)-3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシベンジロキシ)-2-プロピル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (NU8231).

【化33】



10

【0200】

一般的手順Bに関しては、3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-プロピル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (250 mg, 0.82 mモル)が塩化チオニル (0.072mL, 0.06 mモル) 及び触媒量のDMF(3滴)と反応させられた。溶媒の除去によって、無色の油としての3-クロロ-3-(4-クロロフェニル)-2-プロピル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン(262mg, 0.82 mモル, 100%) が提供された。

【0201】

一般的手順F1 に関しては、3-クロロ-3-(4-クロロフェニル)-2-プロピル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (262 mg, 0.82 mモル)がシリンジクアルコール (331 mg, 1.80 mモル) と反応させられた。不透明な薄赤色の油としての3-(4-クロロフェニル)-3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシベンジロキシ)-2-プロピル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン(180mg, 0.38 mモル, 46%); R_f 0.36 (45:55 EtOAc: ガソリン) を提供するために、生の産出物がフラッシュ・カラム・クロマトグラフィ(45:55 EtOAc: ガソリン) 及びHPLC ($H_2O:CH_3CN$, 270 nm)によって純化された。

20

【0202】

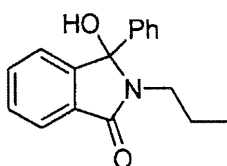
λ_{max} (CH_3OH)/nm 209, Abs 0.550. IR: 3360, 2933,1692,1604, 1504, 1450 cm^{-1} . 1H NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) 0:74 (t, 3H, J - 7.4 Hz, $CH_2-CH_2-CH_3$), 1.31(m, 1H, N- CH_2-CH_2), 1.44 (m, 1H, N- CH_2-CH_2),3.03 (m, 1H, N- CH_2), 3.23, (m, 1H, N- CH_2), 3.79 (s, 6H,OMe), 3.84 (d, 1H, J = 11.1 Hz, O- CH_2), 4.08 (d, 1H, J = 11.2 Hz,O- CH_2), 5.45 (s, 1H, OH), 6.38 (s, 2H, Ar-H), 7.05 (m, 1H, Ar-H), 7.22(d, 2H, J= 8.9 Hz, Ar- H), 7.28 (d, 2H, J = 8.7 Hz, Ar-H), 7.42 (m, 2H, Ar-H),7.83 (m, 1H, Ar-H). ^{13}C NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) 12.1, 22.1,41.9, 56.7, 65.6, 95.1, 104.8, 123.5, 123.8, 128.2, 128.7, 129.1, 130.2, 132.3,132.8, 134.7, 134.8, 138, 145.5, 147.3, 168.6. LC/MS-ES⁺ m/z 302.1,489.9, 500. $C_{26}H_{26}ClNO_5$ についての分析・計算。 0.1EtOAc:C, 66.45; H, 5.68; N,2.92%。判定: C, 66.58; H, 5.38; N, 2.42。

30

【0203】

3-ヒドロキシ-3-フェニル-2-プロピル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン

【化34】



40

【0204】

一般的手順Aに関しては、蒸留されたTHF (25 mL) 3-クロロ-3-フェニルイソベンゾフランワン (1.6 g, 6.62 mモル) に加えられ、続いてn-プロピルアミン(0.59 mL, 7.28 mモル) およびトリエチルアミン (1.1 mL, 7.94 mモル) に加えられた。白色固体としての3-ヒドロキシ-3-フェニル-2-プロピル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン(1.25g, 4.67 mモル, 71%); R_f 0.69 (70:30 EtOAc: ガソリン); 融点 181.9-183.1 を提供するために

50

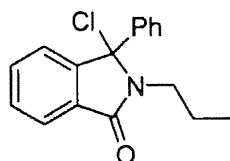
、生の産出物が最少限の沸騰したエチルアセート中で再結晶化された。¹H NMR: (300MHz, CDCl₃) 0.72 (t, 3H, J = 7.3 Hz, CH₂-CH₂-CH₃), 1.34 (m, 1H, N-CH₂-CH₂), 1.42 (m, 1H, N-CH₂-CH₂), 2.84 (m, 1H, N-CH₂), 3.21 (s, 1H, OH), 3.34 (m, 1H, N-CH₂), 7.19 (m, 2H, Ar-H), 7.26 (m, 2H, Ar-H), 7.31 (m, 2H, Ar-H), 7.38 (m, 2H, Ar-H), 7.66 (m, 1H, Ar-H)。¹³CNMR: (75 MHz, CDCl₃) 12, 22.5, 41.7, 91.8, 122.9, 123.6, 126.5, 128.8, 128.88, 129.9, 130.9, 132.9, 138.9, 149.2, 168.1。LC/MS-ES⁺ m/z 250, 268 [MH⁺].

【0205】

3-クロロ-3-フェニル-2-プロピル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン

【化35】

10



【0206】

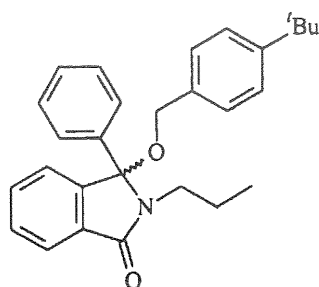
一般的手順B に関しては、3-ヒドロキシ-3-フェニル-2-プロピル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (200mg, 0.74 mモル) が塩化チオニル(0.11 mL, 1.49 mモル)及び触媒量のDMF (3 滴) と反応させられた。溶媒の除去によって、無色の油としての3-クロロ-3-フェニル-2-プロピル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン(211mg, 0.74 mモル, 100%) が提供された。

20

【0207】

3-(4-tert-ブチルベンジロキシ)-3-フェニル-2-プロピル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (NU8223)

【化36】



30

【0208】

一般的手順Cに関しては、3-クロロ-3-フェニル-2-プロピル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (211 mg, 0.74 mモル) が4-tert-ブチルベンジルアルコール(0.13 mL, 0.74 mモル) 及び炭酸カリウム (112 mg, 0.81 mモル) と反応させられた。白色の固体としての3-(4-tert-ブチルベンジロキシ)-3-フェニル-2-プロピル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン(153 mg, 0.36 mモル, 50%); R_f 0.3 (15:85EtOAc: ガソリン); 融点118.7-119.9 を提供するために、生の産出物がフラッシュ・カラム・クロマトグラフィ(15:85 EtOAc: ガソリン) によって純化された。

40

【0209】

μ_{max} (CH₃OH)/nm 217, Abs 0.834. IR: 2927, 1681, 1442, 1357 cm⁻¹. ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) 0.70 (t, 3H, J = 7.3 Hz, CH₂-CH₂-CH₃), 1.23 (s, 9H, t-Bu), 1.30 (m, 1H, N-CH₂-CH₂), 1.42 (m, 1H, N-CH₂-CH₂), 3.03 (m, 1H, N-CH₂), 3.24 (m, 1H, N-CH₂), 3.88 (d, 1H, J = 11.3 Hz, O-CH₂), 4.15 (d, 1H, J = 11.3 Hz, O-CH₂), 7.07 (m, 1H, Ar-H), 7.15-7.31 (m, 9H, Ar-H), 7.37 (m, 2H, Ar-H), 7.81 (m, 1H, Ar-H)。¹³CNMR: (75 MHz, CDCl₃) 12.2, 21.9, 31.7, 34.9, 41.9, 64.8, 95.6, 123.5, 123.7, 125.3

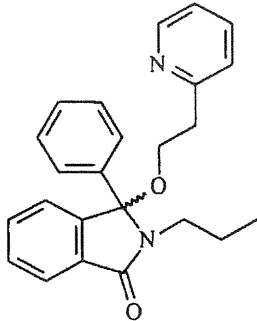
50

, 126.4, 127.4, 128.7, 128.8, 130.1, 132.5, 135.0, 139.4, 146.0, 151.0, 168.8. LC/MS-ES⁺ m/z 368.1, 414.1 [MH⁺], 436.1 [MNa⁺]. C₂₈H₃₁NO₂. 0.1EtOAcについての分析・計算: C, 80.76; H, 7.59; N, 3.32%. ; 判定: C, 80.75; H, 7.30; N, 3.02%. '

【 0 2 1 0 】

3-フェニル-2-プロピル-3-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (NU8224)

【化 3 7】



10

【 0 2 1 1 】

一般的手順Cに関しては、3-クロロ-3-フェニル-2-プロピル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (211mg, 0.74 mモル) が2-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン (0.08 mL, 0.74 mモル) 及び炭酸カリウム (112 mg, 0.81 mモル) と反応させられた。白色固体としての3-フェニル-2-プロピル-3-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (105 mg, 0.28 mモル, 38%); R_f 0.29 (40:60 EtOAc: ガソリン); 融点 122.3-124.1

20

を提供するために、生の産出物がフラッシュ・カラム・クロマトグラフィ(40:60 EtOAc : ガソリン)によって純化され、最少限の沸騰したエチルアセテート中で再結晶化された。

【 0 2 1 2 】

μ_{max} (CH₃OH)/nm 208, Abs 0.335. IR: 2926, 1674, 1440, 1374 cm⁻¹. ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) 0.66 (t, 3H, J= 7.3 Hz, CH₂-CH₂-CH₃), 1.18 (m, 1H, N-CH₂-CH₂), 1.34 (m, 1H, N-CH₂-CH₂), 2.88 (m, 1H, N-CH₂), 3.00 (m, 2H, Pyr-CH₂), 3.04 (m, 1H, N-CH₂), 3.22 (m, 1H, O-CH₂), 3.47 (m, 1H, O-CH₂), 6.89 (m, 1H, Ar-H), 7.06 (m, 1H, Ar-H), 7.19 (m, 6H, Ar-H), 7.36 (m, 2H, Ar-H), 7.55 (td, 1H, J= 7.6, 1.8 Hz, Ar-H), 7.77 (m, 1H, Ar-H), 8.43 (m, 1H, Ar-H). ¹³C NMR: (75 MHz, CDCl₃) 12.1, 21.7, 38.8, 41.7, 62.6, 95.3, 121.8, 123.3, 123.6, 124.1, 128.6, 129.8, 132.4, 132.6, 136.5, 139.5, 145.8, 149.7, 159.3, 168.6. LC/MS-ES⁺ m/z 251.1, 373.1 [MH⁺]. C₂₄H₂₄N₂O₂についての分析・計算: C, 77.39; H, 6.49; N, 7.52%. 判定: C, 77.55; H, 6.68; N, 7.53%.

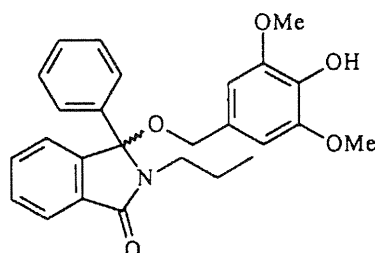
30

【 0 2 1 3 】

3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシベンジロキシ)-3-フェニル-2-プロピル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (NU8225).

40

【化 3 8】



【 0 2 1 4 】

50

一般的手順B1に関しては、3-ヒドロキシ-3-フェニル-2-プロピル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (120mg, 0.44 mモル) が塩化チオニル(0.039mL, 0.53 mモル) 及び触媒量のDMF(3 滴) と反応させられた。溶媒の除去によって無色の油としての3-クロロ-3-フェニル-2-プロピル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン(128 mg, 0.44 mモル, 100%) が提供された。

【0215】

一般的手順C1に関しては、3-クロロ-3-フェニル-2-プロピル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン(128mg, 0.44 mモル) シリンジク アルコール(120 mg, 0.65 mモル) と反応させられた。薄オレンジ色の3-(4-ヒドロキシ-3, 5-ジメトキシベンジロキシ)-3-フェニル-2-プロピル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン(90 mg, 0.20 mモル, 46%); R_f 0.18 (40:60EtOAc: ガソリン)を提供するために、生の産出物がフラッシュ・カラム・クロマトグラフィ(40:60EtOAc:ガソリン) によって純化された。

10

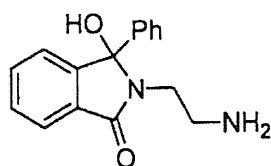
【0216】

ϵ_{max} (CH₃OH)/nm 211, Abs 0.975. IR: 3360, 2935,1681,1609, 1325 cm⁻¹. ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) 0.72 (t, 3H, J = 7.3 Hz, CH₂-CH₂-CH₃), 1.32(m, 1H, N-CH₂-CH₂), 1.44 (m, 1H, N-CH₂-CH₂),3.03 m, 1H, N-CH₂), 3.26 (m, 1H, N-CH₂), 3.79 (s, 6H, OMe), 3.88 (d, 1H, J = 11.2 Hz, O-CH₂), 4.10 (d, 1H, J = 11.2, O-CH₂),6.41 (s, 2H, Ar-H), 7.07 (m, 1H, Ar-H), 7.06 (m, 1H, Ar-H), 7.24 (m, 3H, Ar-H),7.38 (m, 4H, Ar-H), 7.82 (m, 1H, Ar-H). ¹³C NMR: (75 MHz, CDCl₃) 12.1, 21.9, 41.9, 56.6, 65.5, 95.6, 104.7, 123.6, 123.7, 126.7, 128.8, 128.9,129, 130, 132.4, 132.7, 134.6, 139.3, 145.9, 147.3, 168.8. LC/MS-ES⁺m/z 250.1, 287.1, 434.1 [MH⁺], 456.1 [MNa⁺]. C₂₆H₂₇NO₅・0.3EtOAcについての分析・計算.: C, 70.93; H, 6.46; N, 3.03%. 判定: C, 70.48; H, 6.46; N,2.83%.

20

【0217】

2-(2-アミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-フェニル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン
【化39】



30

【0218】

一般的手順Aに関しては、蒸留されたTHF (20 mL)が エチルエネジアミン (2.93mL, 44 mモル)に追加され、続いて3-クロロ-3-フェニル-3H-イソベンゾフラン-1-ワン(1.07g, 4.4 mモル) の逆追加が行われた。黄色の油状固体を提供するために、生の産出物がフラッシュ・カラム・クロマトグラフィ (5:95 MeOH:DCM)によって純化され、この物質は薄黄色の固体としての2-(2-アミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-フェニル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン(766mg, 2.85 mモル, 65%); R_f 0.2 (5:95 MeOH:DCM); 融点 175.5-177 . Lit.175-176 を産出するためにガソリン中で粉砕された。

40

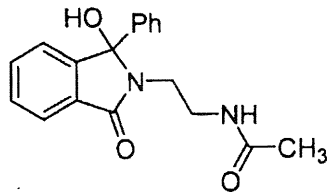
【0219】

¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) 2.57 (m, 1H, N-CH₂-CH₂-NH₂), 2.77 (m, 1H, N-CH₂-CH₂-NH₂), 2.93 (m, 1H, N-CH₂-CH₂-NH₂),3.94 (bs, 2H, NH₂), 4.10 (m, 1H, N-CH₂-CH₂-NH₂),7.16-7.47 (m, 8H, Ar-H), 7.74 (m, 1H, Ar- H). ¹³C NMR: (75 MHz, CDCl₃) 40.7, 41.9, 90.3, 122.9, 123.6, 126.8, 128.5, 129, 129.1, 130.1,133, 141, 150.3,168.7. LC/MS-ES⁺ m/z 251, 269 [MH⁺], 270.1.

【0220】

N-[2-(1-ヒドロキシ-3-オキソ-1-フェニル-1,3-ジヒドロイソインドリン-2-イル)エチル]アセトアミド

【化40】



【0221】

ピリジン(10 mL)が2-(2-アミノエチル)-3-ヒドロキシ-3-フェニル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (500mg, 1.86 mモル)に加えられ、続いて無水酢酸(0.87 mL, 9.3 mモル)の5分間以上の滴状追加が行われた。このシステムは、室温で窒素下で16時間にわたって攪拌され、TLCによって監視された。溶媒の除去によって、酢酸エチルに取り上げられ、水(3 x 15 mL)、飽和重炭酸ナトリウム溶液(15 mL)及び塩水(10 mL)によって洗浄され、硫酸マグネシウムによって乾燥された清澄な油が提供された。その溶剤は除去され、白色の固体としてのN-[2-(1-ヒドロキシ-3-オキソ-1-フェニル-1,3-ジヒドロイソインドリン-2-イル)エチル]アセトアミド(434 mg, 1.39 mモル, 75%); R_f 0.35 (10:90 MeOH:DCM). 融点 181.2-183 . Lit. 184-188⁶を提供するために、生の産出物がフラッシュ・カラム・クロマトグラフィ(10:90 MeOH:DCM)によって純化され、最少限の沸騰したエチルアセテート中で再結晶化された。¹H NMR: (300MHz, CDCl₃) 1.77 (s, 3H, NHCOCH₃), 2.82-2.94 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-NHCOCH₃), 3.87 (m, 1H, N-CH₂-CH₂-NHCOCH₃), 4.11 (m, 1H, N-CH₂-CH₂-NHCOCH₃), 6.33 (m, 1H, NH), 6.41 (s, 1H, OH), 7.22-7.41 (m, 8H, Ar-H), 7.65 (m, 1H, Ar-H). ¹³C NMR: (75 MHz, CDCl₃) 23.5, 39.1, 40.7, 92.2, 122.2, 123.2, 126.3, 128.7, 128.9, 129.4, 1129.9, 133.3, 139.4, 150.2, 169.1, 173.1. LC/MS-ES⁺m/z 293.1, 311.1 [MH⁺].

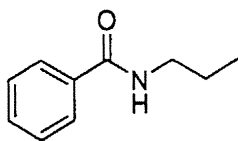
10

20

【0222】

n-プロピルベンズアミド

【化41】



30

【0223】

乾燥された DCM (30 mL) が塩化ベンゾイル (2.06mL, 17.7 mモル) に加えられ、続いてプロピルアミン (3.19mL, 38.9 mモル)の滴状追加が5分以上0で行われた。このシステムは、0で窒素下で1時間にわたって攪拌され、TLCによって監視された。1時間後にこのシステムは、1Mの塩酸(20mL)と塩水(10 mL)によって洗浄され、硫酸マグネシウムによって乾燥された。

【0224】

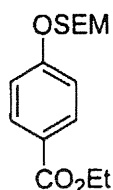
白色の固体としてのN-プロピルベンズアミド(2.6 g, 15.9 mモル, 90%); R_f 0.38 (40:60 EtOAc:ガソリン). 融点(2.6 g, 15.9 mモル, 90%); R_f 0.38 (40:60EtOAc: ガソリン). 融点87.6-88.9 . Lit. 83-84⁷. 白色固体としてのN-プロピルベンズアミド(2.6 g, 15.9 mモル, 90%); R_f 0.38 (40:60 EtOAc: ガソリン). 融点 87.6-88.9 を提供するために、溶媒は除去された。Lit.83-84⁷. ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) 0.90 (t, 3H, J=7.4 Hz, CH₂-CH₂-CH₃), 1.56 (sex, 2, J = 7.2 Hz, N-CH₂-CH₂), 3.33 (m, 2H, N-CH₂), 6.21 (bs, 1H, NH), 7.31-7.43 (m, 3H, Ar-H), 7.69 (m, 2H, Ar-H). ¹³C NMR: (75 MHz, CDCl₃) 11.8, 23.3, 42.1, 127.2, 128.8, 131.6, 135.2, 167.9. LC/MS-ES⁺ m/z 164.2 [MH⁺], 327.1, 328.1.

40

【0225】

50

4-(2-トリメチルシアニルエトキシメトキシ)ベンジク アシド エチル エステル
【化 4 2】



【0226】

10

乾燥されたCH₃CN (35 mL)が4-ヒドロキシベンジクアシド エチル エステル (2.5 g, 15 mモル) に加えられ、続いて炭酸セシウム(5.37 g, 16.5 mモル) とトリメチルシリルエトキシメチルクロライド (2.92 mL, 16.5 mモル) の追加が行われた。

【0227】

このシステムは、室温で窒素下で24時間にわたって攪拌され、TLCによって監視された。溶媒の除去によって、エチルアセテート (50 mL) 中に取り上げられ、水(3 x 25 mL) と塩水 (20 mL) によって洗浄され、硫酸マグネシウムによって乾燥された清澄なオイルが提供された。清澄なオイルとしての4-(2-トリメチルシアニルエトキシメトキシ)ベンジクアシド エチル エステル (3.87g, 13 mモル, 87%); R_f 0.54 (10:90 EtOAc:ガソリン) を提供するために、その溶媒が除去され、生の産出物がフラッシュ・カラム・クロマトグラフィ(5:95EtOAc: ガソリン) によって純化された。

20

【0228】

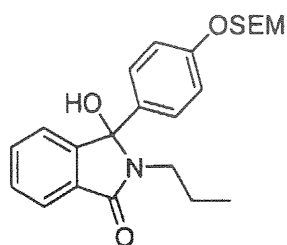
¹H NMR: (300MHz, CDCl₃) 0.00 (s, 9H, Si-(CH₃)₃), 0.95 (m, 2H, R-O-CH₂-CH₂-Si), 1.26 (t, 3H, J =7.1 Hz, O-CH₂-CH₃), 3.75 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-Si), 4.35 (q, 2H, J = 7.14 Hz, O-CH₂-CH₃) 5.27 (s, 2H, O-CH₂-O), 7.05 (m, 2H, Ar-H), 7.99 (m, 2H, Ar-H)。 ¹³C NMR: (75 MHz, CDCl₃) -1.2, 14.7, 18.4, 61, 66.9, 92.9, 115.9, 124.1, 131.8, 161.4, 166.7。 LC/MS-ES⁺m/z 118.9, 268, 297.1 [MH⁺], 298.1。

【0229】

3-ヒドロキシ-2-プロピル-3-[4-(2-トリメチルシアニルエトキシメトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-イソインドリン-1-ワン

30

【化 4 3】



【0230】

40

窒素下において -78 に冷却された蒸留されたTHF (15mL) 及び n-プロピルベンズアミド (650 mg, 3.98 mモル) の溶液に セク-ブチルリチウム の1.4 M の溶液 (6.25 mL, 8.76 mモル) が10分間以上滴状に加えられた。この追加の完了とともに、この深黄色の溶液が -78 でさらに30分間攪拌された。4-(2-トリメチルシアニルエトキシメトキシ)ベンジクアシドエチル エステル (1.41 g, 4.77 mモル) がTHF(7 mL)中で溶解され、5分間以上このシステムに滴状に加えられ、生じた緑色の溶液は -78 でさらに30分間攪拌された。

【0231】

この完了とともに、この反応は飽和塩化アンモニウム溶液によって停止され、DCM (4 x 50 mL) によって抽出された。微細な白色固体としての3-ヒドロキシ-2-プロピル-3-[4-(2-トリメチルシアニルエトキシメトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-イソインドリン-1-ワ

50

ン(1.24g, 2.99 mモル, 75%); R_f 0.58 (40:60 EtOAc: ガソリン).). 融点112.9-114.1。を得るために過剰のガソリンによって洗浄される黄色固体を提供するために、有機抽出物が、それから結合され、塩水(50 mL)で洗浄され、硫酸マグネシウムによって乾燥され、溶媒は除去された。

【 0 2 3 2 】

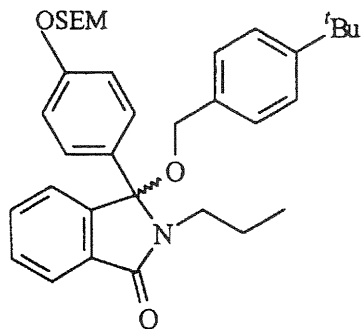
λ_{max} (CH₃OH)/nm 227.5, Abs 0.970. IR: 3286, 2962, 1683, 1606, 1469, 1508 cm⁻¹。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 0.00 (s, 9H, Si-(CH₃)₃), 0.79 (t, 3H, J = 7.4 Hz, CH₂-CH₂-CH₃), 0.95 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-Si), 1.38 (m, 1H, N-CH₂-CH₂), 1.51 (m, 1H, N-CH₂-CH₂), 2.91 (m, 1H, N-CH₂), 3.36 (m, 1H, N-CH₂), 3.75 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-Si), 4.82 (bs, 1H, OH), 5.21 (s, 2H, O-CH₂-O), 6.98 (d, 2H, J = 8.9 Hz, Ar-H), 7.26 (m, 1H, Ar-H), 7.30 (d, 2H, J = 8.8 Hz, Ar-H), 7.38-7.50 (dtd, 2H, J = 20.2, 7.3, 1.1 Hz, Ar-H), 7.66 (m, 1H, Ar-H). ¹³C NMR: (75 MHz, CDCl₃) -3.6, 9.6, 15.9, 20.1, 39.2, 64.2, 89.2, 90.7, 114, 120.5, 121.1, 125.4, 127.3, 128.5, 129.5, 130.4, 146.9, 155.4, 165.6. LC/MS-ES⁺m/z 297.1, 355, 396.1, 397.1, 414.1 [MH⁺].

10

【 0 2 3 3 】

3-(4-テルト-ブチルベンジロキシ)-2-プロピル-3-[4-(2-トリメチルシアニルエトキシメトキシ)-フェニル]-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン(NU8233)

【 化 4 4 】



20

【 0 2 3 4 】

一般的手順Hに関しては、3-クロロ-2-プロピル-3-[4-(2-トリメチルシアニルエトキシメトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン(155mg, 0.36 mモル)が4-テルト-ブチルベンジルアルコール(0.07 mL, 0.39 mモル)及びトリエチルアミン(0.11mL, 0.79 mモル)と反応させられた。

30

【 0 2 3 5 】

無色のオイルとしての3-(4-テルト-ブチルベンジロキシ)-2-プロピル-3-[4-(2-トリメチルシアニルエトキシメトキシ)-フェニル]-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン(60mg, 0.11 mモル, 30%); R_f 0.67 (30:70EtOAc: ガソリン)を提供するために、生の産出物が、フラッシュ・カラム・クロマトグラフィ(30:70EtOAc: ガソリン)及びC18リバース・フェーズ・カラム・クロマトグラフィ(目盛付き 20:80 H₂O:MeOH, 100 MeOH)によって純化された。 λ_{max} (CH₃OH)/nm 222, Abs 0.632. IR: 2957, 1703, 1604, 1465, 1370 cm⁻¹。¹H NMR: (300MHz, CDCl₃) 0.00(s, 9H, Si-(CH₃)₃), 0.82 (t, 3H, J = 7.4 Hz, CH₂-CH₂-CH₃), 0.95(m, 2H, O-CH₂-CH₂-Si), 1.34 (s, 9H, t-Bu), 1.41 (m, 1H, N-CH₂-CH₂), 1.55 (m, 1H, N-CH₂-CH₂), 3.13 (m, 1H, N-CH₂), 3.33 (m, 1H, N-CH₂), 3.75 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-Si), 3.96 (d, 1H, J = 11.2 Hz, O-CH₂), 4.23 (d, 1H, J = 11.3 Hz, O-CH₂), 5.22 (s, 2H, O-CH₂-O), 6.98(d, 2H, J = 8.9 Hz, Ar-H), 7.18 (m, 1H, Ar-H), 7.25 (d, 2H, J = 8.2 Hz, Ar-H), 7.37 (m, H, Ar-H), 7.49 (m, 2H, Ar-H), 7.91 (m, 1H, Ar-H)。 ¹³C NMR: (75MHz, CDCl₃) -1.4, 11.8, 17.9, 21.5, 31.3, 34.5, 41.4, 64.3, 66.2, 92.7, 95.1, 115.9, 123.1, 123.2, 125.2, 126.9, 127.6, 129.5, 131.9, 132, 132.3, 134.6, 145.7, 150.5, 157.4, 168.2. LC/MS-ES⁺ m/z 396.1, 397.1. C₃₄H₄₅NO₄Siについての分析・計算: C, 72.95; H, 8.10; N, 2.50%。 判定: C, 73.61; H, 8.23; N, 2.4

40

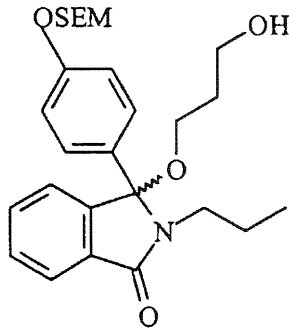
50

3%。

【 0 2 3 6 】

3-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2-プロピル-3-[4-(2-トリメチルシアニルエトキシメトキシ)-フェニル]-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (NU8234)

【化 4 5】



10

【 0 2 3 7 】

一般的手順 Hに関しては、3-クロロ-2-プロピル-3-[4-(2-トリメチルシアニルエトキシメトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン(189 mg, 0.44 mモル) が1,3-プロパネジオール (0.22 mL, 3.1 mモル) 及びトリエチルアミン (0.14 mL, 0.96 mモル) と反応させられた。無色のオイルとしての3-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2-プロピル-3-[4-(2-トリメチルシアニルエトキシメトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (108 mg, 0.22 mモル, 52%); R_f 0.3 (50:50 EtOAc: ガソリン)を提供するために、生の産出物がフラッシュ・カラム・クロマトグラフィ(50:50EtOAc: ガソリン)及びC18リバー

20

ース・フェーズ・カラム・クロマトグラフィ (目盛付き 20:80 H₂O:MeOH, 100 MeOH)によって純化された。

【 0 2 3 8 】

ϵ_{max} (CH₃OH)/nm 229, Abs 0.455。IR: 3429, 2952, 2877,1684,1608, 1508, 1467 C m⁻¹。 ¹H NMR: (300MHz, CDCl₃) -0.03 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.82 (t, 3H, J= 7.4 Hz, C H₂-CH₂-CH₃), 0.95 (m, 2H, R-O-CH₂-CH₂-Si), 1.38 (m, 1H, N-CH₂-CH₂), 1.54 (m, 1H, N-CH₂-CH₂), 1.85 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-OH), 2.32 (bs, 1H, OH), 3.06 (m, 2H, N-CH₂, O-CH₂), 3.28, (m, 2H, N-CH₂, O-CH₂), 3.78 (m, 4H, O-CH₂-CH₂-Si, R-O-CH₂-CH₂-CH₂-OH), 5.21 (s, 2H, O-CH₂-O), 6.98 (d, 2H, J = 9 Hz, Ar-H), 7.17 (m, 1H, Ar-H), 7.27 (d, 2H, J = 8.8 Hz, Ar-H), 7.47 (m, 2H, Ar- H), 7.85 (m, 1H, Ar-H)。 ¹³C NMR: (75 MHz, CDCl₃) -0.3, 0, 0.3, 13.2, 19.4, 22.9, 33.6, 42.7, 61.8, 62, 67.7, 94.1, 96.4, 117.4, 124.3, 124.6, 128.8, 130.9, 133.2, 133.3, 133.8, 147.1, 158.9, 169.7。 LC/MS-ES⁺ m/z 338.1, 366.1, 396.1, 397.2。 C₂₆H₃₇NO₅Siについての分析・計算: :C, 66.21; H, 7.91; N, 2.97%。 判定: C, 66.05; H, 8.06; N, 2.84%。

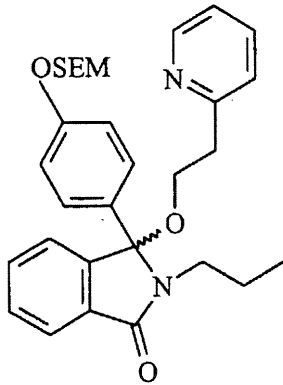
30

【 0 2 3 9 】

2-プロピル-3-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-3-[4-(2-トリメチルシアニルエトキシメトキシ)-フェニル]-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン(NU8235)

40

【化46】



10

【0240】

一般的手順 H に関しては、3-クロロ-2-プロピル-3-[4-(2-トリメチルシアニルエトキシメトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン(189 mg, 0.44 mモル) が2-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン (0.05mL, 0.48 mモル) 及びトリエチルアミン (0.14 mL, 0.96 mモル) と反応させられた。無色のオイルとしての2-プロピル-3-(2-ピリジン-2-イル-エトキシ)-3-[4-(2-トリメチルシアニルエトキシメトキシ)-フェニル]-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン(109mg, 0.21 mモル, 47%); R_f 0.37 (50:50 EtOAc: ガソリン) を提供するために、生の産出物がフラッシュ・カラム・クロマトグラフィ(45:55 EtOAc: ガソリン) 及びC18リバース・フェーズ・カラム・クロマトグラフィ(目盛付き 20:80 H₂O:MeOH) によって純化された。

20

【0241】

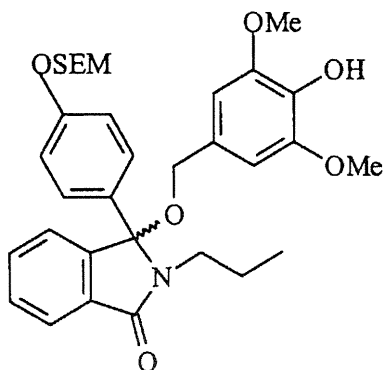
μ_{max} (CH₃OH)/nm 230, Abs 0.925. IR: 2947, 1700, 1594, 1468, 1435, 1373 cm⁻¹.
¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) 0.00 (s, 9H, Si (CH₃)₃), 0.76 (t, 3H, J = 7.3 Hz, CH₂-CH₂-CH₃), 0.95 (m, 2H, R-O-CH₂-CH₂-Si), 1.30 (m, 1H, N-CH₂-CH₂), 1.44 (m, 1H, N-CH₂-CH₂), 2.97-3.17 (m, 4H, N-CH₂, O-CH₂-CH₂-pyr), 3.29 (m, 1H, O-CH₂), 3.53 (m, 1H, O-CH₂), 3.74 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-Si), 5.20 (s, 2H, O-CH₂-O), 6.97 (m, 3H, Ar-H), 7.13-7.25 (m, 4H, Ar-H), 7.45 (m, 2H, Ar-H), 7.64 (dt, 1H, J= 7.6, 1.7 Hz, Ar-H), 7.84 (m, 1H, Ar-H), 8.53 (m, 1H, Ar-H). ¹³C NMR: (75MHz, CDCl₃) 0.00, 13.2, 19.4, 22.8, 39.9, 42.6, 63.6, 67.7, 94.2, 96.2, 117.3, 122.8, 124.3, 124.6, 125.1, 128.9, 130.8, 133.4, 133.5, 133.6, 137.6, 147.1, 150.7, 158.8, 160.3, 169.6. LC/MS-ES⁺ m/z 266, 338.1, 339, 366, 396.1, 397.2, 428.1. C₃₀H₃₈N₂O₄Si についての分析・計算: C, 69.46; H, 7.38; N, 5.40%. 判定: C, 69.02; H, 8.09; N, 5.57%。

30

【0242】

3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシベンジロキシ)-2-プロピル-3-[4-(2-トリメチルシアニルエトキシ-メイホキシ)-フェニル]-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (NU8236)

【化47】



40

【0243】

50

一般的手順Hに関しては、3-クロロ-2-プロピル-3-[4-(2-トリメチルシアニルエトキシメトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン(135 mg, 0.31 mモル) がシリジク アルコール (127mg, 0.69 mモル) と反応させられた。無色のオイルとしての3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシベンジロキシ)-2-プロピル-3-[4-(2-トリメチルシアニルエトキシ-メトキシ)-フェニル]-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (38mg, 0.065 mモル, 2%); R_f 0.35 (40:60 EtOAc: ガソリン)を提供するために、生の産出物がフラッシュ・カラム・クロマトグラフィ(35:65 EtOAc: ガソリン)、C18リバース・フェーズ・カラム・クロマトグラフィ(目盛付き 20:80 H₂O:MeOH, 100 MeOH) 及びHPLC (H₂O:CH₃CN, 270 nm) によって純化された。

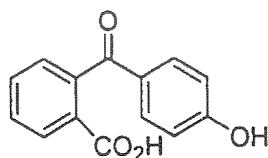
【0244】

λ_{max} (CH₃OH)/nm 210, Abs 0.336. IR: 3371, 2947, 1689, 1604, 1460, 1427, 1372 cm⁻¹. ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) -0.02 (s, 9H, Si-(CH₃)₃), 0.83 (t, 3H, J = 7.4 Hz, CH₂-CH₂-CH₅), 0.95 (m, 2H, R-O-CH₂-CH₂-Si), 1.43 (m, 1H, N-CH₂-CH₂), 1.55 (m, 1H, N-CH₂-CH₂), 3.12 (m, 1H, N-CH₂), 3.34 (m, 1H, N-CH₂), 3.75 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-Si), 3.89 (s, 6H, OMe), 3.94 (d, 1H, J = 11.2 Hz, O-CH₂), 4.17 (d, 1H, J=11.3 Hz, O-CH₂), 5.22 (s, 2H, O-CH₂-O), 5.55 (s, 1H, OH), 6.49 (s, 2H, Ar-H), 7.00 (d, 2H, J= 9.1 Hz, Ar-H), 7.17 (m, 1H, Ar-H), 7.34 (d, 2H, J = 8.8 Hz, Ar-H), 7.49 (m, 2H, Ar-H), 7.90 (m, 1H, Ar-H). ¹³C NMR: (75 MHz, CDCl₃) -3.3, 9.8, 16, 19.6, 39.5, 54.3, 63.1, 64.3, 90.8, 93.1, 102.2, 114, 121.2, 121.3, 125.6, 126.7, 127.6, 129.8, 130, 130.3, 132.2, 143.7, 144.9, 155.5, 160.3, 166.3. LCMS-ES⁺ m/z 355, 396.1, 397.1, 414.1, 602 [MNa⁺]. C₃₂H₄₁NO₇Siについての分析・計算: C, 66.29; H, 7.13; N, 2.42%. 判定: C, 67.26; H, 7.22; N, 1.65%; HRMS (EI) m/z. C₃₂H₄₁NO₇Siについての計算: 579.2652. 判定: 579.2673.

【0245】

2-(4-ヒドロキシ)ベンゾイルベンジク アシド

【化48】



【0246】

フェノールフタレイン (7 g, 22 mモル) が水酸化カリウムの水溶液 (70 mL中 7 g) 中で溶解され、逼真的な深紅色の溶液となった。ヒドロキシルアミンヒドロクロリジ(1.71 g, 24 mモル) が加えられ、その溶液は80 まで加熱された。この反応は、酢酸との混合物の見本を酸性化し、沈殿物を濾過して除き、そして水酸化カリウムを加えることによって観察された。水酸化カリウムを加えてもピンク色が観察されない場合は、その反応物はさらに5分間攪拌された。

【0247】

エタノール(14 mL) が加えられ、この溶液が軽い酸性になるまで、酢酸が加えられた。硫黄の黄色の沈降物が形成され、水で洗浄され、熱い硫酸(10%, 140mL) に溶解され、2時間にわたって還流された明澄な黄色の溶液が提供された。冷却して深黄色の固体が得られ、それが濾過され、氷冷水で洗浄され、微黄色の固体としての2-(4-ヒドロキシ)ベンジクアシド (4.04g, 16.6 mモル, 76%); R_f 0.06 (40:60 EtOAc: ガソリン)。融点28.4-230.6 。 Lit. 231⁸。が生じた。 IR: 3232, 3163, 1688, 1644, 1577, 1381 cm⁻¹. ¹H NMR: (300MHz, d₆-DMSO) 6.83 (m, 2H, Ar-H), 7.34 (dd, 1H, J = 7.4, 1.3 Hz, Ar-H), 7.50 (m, 2H, Ar-H), 7.58-7.71 (dtd, 2H, J= 22.4, 7.4, 1.3 Hz, Ar-H), 7.95 (dd, 1H, J= 7.6, 1.3 Hz, Ar-H), 10.30 (bs, 1H, COOH). ¹³C NMR: (75 MHz, d₆-DMSO) 115.5, 127.7, 128.6, 129.6, 130, 130.1, 131.9, 132.4, 142.2, 162.4, 167.3, 19

10

20

30

40

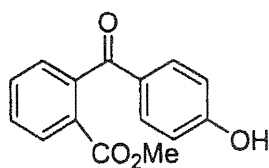
50

5.1. LC/MS-ES⁺ m/z 129.3, 225.1, 264.9, 506.8.

【0248】

2-(4-ヒドロキシベンジル)ベンジク アシド メチル エステル

【化49】



10

【0249】

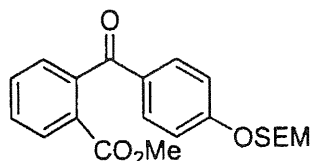
塩化アセチル (2.67 mL, 37.5 mモル) が氷冷のメタノール (40 mL) に加えられ、攪拌された。2-(4-ヒドロキシ)ベンジルベンジク アシド (3.9 g, 16.1 mモル) が加えられ、その混合物が室温まで温めることが許された。16時間後に溶媒が除去され、水とともに粉碎され、氷冷ガソリンで洗浄され、真空中で乾燥された淡緑色のオイルが残り、淡緑色の固体としての2-(4-ヒドロキシベンジル)ベンジクアシド メチル エステル (3.8g, 14.8 mモル, 92%); R_f 0.43 (40:60 EtOAc: ガソリン). 融点147.1-149.3 °C。Lit. 149-150 °C。が提供された。IR: 3338, 1719, 1644, 1569, 1511, 1432 cm⁻¹. ¹H NMR: (300 MHz, d₆-DMSO) 3.58 (s, 3H, COOCH₃), 6.84 (d, 2H, J = 8.6 Hz, Ar-H), 7.41 (d, 1H, J = 7.3 Hz, Ar-H), 7.51 (d, 2H, J = 8.6, Ar-H), 7.61-7.74 (dt, 2H, J = 24.2, 6.5 Hz, Ar-H), 7.95 (d, 1H, J = 7.4 Hz, Ar-H), 10.47 (bs, 1H, COOH). ¹³C NMR: (75 MHz, d₆-DMSO) 52.4, 115.7, 127.7, 128.5, 129.6, 129.9, 130.1, 131.9, 132.4, 141.9, 162.5, 166.3, 194.7. LC/MS-ES⁺ m/z 225, 256.9 [M⁺], 278.9.

20

【0250】

2-[4-(2-トリメチルシアニルエトキシメトキシ)ベンジル] ベンジク アシド メチル エステル

【化50】



30

【0251】

ドライシアン化メチル (CH₃CN) (50 mL) が2-(4-ヒドロキシベンジル)ベンジク アシドメチル エステル (3.65 g, 15 mモル) に加えられ、続いて炭酸セシウム (5.4 g, 16.5 mモル) 及びトリメチルシリルエトキシメチルクロリジ (2.9 mL, 16.5 mモル) が加えられた。このシステムは室温で窒素下において24時間にわたり攪拌され、TLCによって監視された。溶媒の除去によって、エチルアセテイト (100 mL) 中に取り上げられ、水 (3 x 50 mL) 及び塩水 (40 mL) で洗浄され、硫酸マグネシウムによって乾燥された淡黄色のオイルが提供された。黄色のオイルとしての2-[4-(2-トリメチルシアニルエトキシメトキシ)ベンジル]ベンジクアシド メチルエステル (3.94 g, 10.2 mモル, 67%); R_f 0.79 (40:60 EtOAc: ガソリン)を提供するために、溶媒が除去され、生の産出物が、フラッシュ・カラム・クロマトグラフィ (5:95 EtOAc: ガソリン) によって純化された。

40

【0252】

max(CH₃OH)/nm282, Abs 1.072. IR: 2939, 1720, 1666, 1589, 1489 cm⁻¹. ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) 0.00 (s, 9H, Si-(CH₃)₃), 0.94 (m, 2H, R-O-CH₂-CH₂-Si), 3.66 (s, 3H, COOCH₃), 3.75 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-Si), 5.27 (s, 2H, O-CH₂-O), 7.05 (m, 2H, Ar-H), 7.37 (m, 1H, Ar-H), 7.53-7.66 (dtd, 2H, J = 22.6, 7.4, 1.4 Hz, Ar-H), 7.72 (m, 2H, Ar-H), 8.05 (m, 1H, Ar-H). ¹³C NMR: (75 MHz, d₆-DMSO) -2, 16.8, 51.5, 65.3, 9

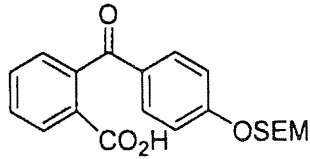
50

1.5, 115.1, 127, 128, 129, 129.2, 129.6, 130.4, 132, 140.7, 160.2, 165.2, 194. LC/MS-ES⁺m/z 163.2, 297.1, 387.1 [MH⁺], 409[MNa⁺]. HRMS (EI) m/z C₂₁H₂₆O₅Siについての計算: 386.1549. 判定: 386.1562.

【0253】

2-[4-(2-トリメチルシアニルエトキシメトキシ)ベンジル]ベンジク アシド.

【化51】



10

【0254】

ドライ DCM (25 mL)が2-[4-(2-トリメチルシアニルエトキシメトキシ)ベンジル]-ベンジク アシド メチル エステル (3.8g, 9.8 mモル)に加えられ、続いてポタッシュトリメチルシアノラテ (1.53g, 10.8 mモル)が加えられた。このシステムは室温で窒素下において16時間にわたり攪拌され、TLCによって監視された。溶媒の除去によって、エチルアセテイト(100mL)中に取り上げられ、5%の塩化水素溶液(3 x 50 mL)及び塩水(40 mL)で洗浄され、硫酸マグネシウムによって乾燥された淡黄色のオイルが提供された。黄色のオイルとしての2-[4-(2-トリメチルシアニルエトキシメトキシ)ベンジル]ベンジクアシド (

20

【0255】

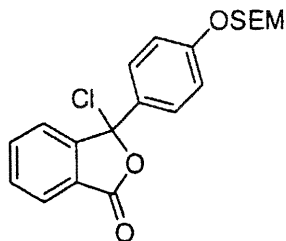
それぞれ max (CH₃OH)/nm 276, 217, Abs 1.799, 2.108. IR:3215, 3177, 1666, 1593 cm⁻¹. ¹H NMR:(300 MHz, CDCl₃) 0.00 (s, 9H, Si-(CH₃)₃), 0.96 (m, 2H, R-O-CH₂-C H₂-Si), 3.76 (m, 2H, O-CH₂CH₂-Si), 5.27 (s, 2H, O-CH₂-O), 7.04 (m, 2H, Ar-H), 7.34 (m, 1H, Ar-H), 7.52-7.68 (dtd, 2H, J=30.2, 7.6, 1.3Hz, Ar-H), 7.69 (m, 2H, Ar-H), 8.07 (m, 1H, Ar-H), 10.31 (bs, 1H, COOH). ¹³CNMR: (75 MHz, CDCl₃) -3.2, 16.1, 64.8, 90.7, 113.8, 125.7, 126, 127.4, 128.8, 129.1, 129.9, 131.2, 140.9, 159.6, 168.8, 194. LC/MS-ES⁺m/z 297.1, 373.1 [MH⁺]. HRMS (EI) m/z C₂₀H₂₄O₅Siについての計算:372.1393. 判定: 372.1387

30

【0256】

3-クロロ-3-[4-(2-トリメチルシアニルエトキシメトキシ)フェニル]-3H-イソベンゾフラン-1-ワン

【化52】



40

【0257】

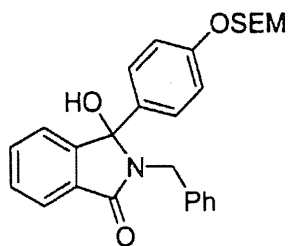
蒸留された THF (10 mL) が2-[4-(2-トリメチルシアニルエトキシメトキシ)-ベンジル]ベンジクアシド (1.86g, 5 mモル)に加えられ、続いて塩化チオニル(0.43mL, 6 mモル)及び3滴の DMF. が加えられた。このシステムは室温で窒素下において2時間にわたり攪拌され、TLCによって監視された。明澄なオイルとしての3-クロロ-3-[4-(2-トリメチルシアニルエトキシメトキシ)フェニル]-3H-イソベンゾフラン-1-ワンを提供するために、溶媒が除去された。

50

【 0 2 5 8 】

2-ベンジル-3-ヒドロキシ-3-[4-(2-トリメチルシアニルエトキシメトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-イソインドリン-1-ワン

【化 5 3】



10

【 0 2 5 9 】

蒸留されたTHF (10 mL)が3-クロロ-3-[4-(2-トリメチルシアニルエトキシメトキシ)フェニル]-3H-イソベンゾフラン-1-ワン(2.39g, 5 mモル)に加えられ、続いてベンジルアミン (1.1mL, 10 mモル) 及びトリエチルアミン (1.39 mL, 10 mモル) が加えられ、クリーム状の白色又は黄色の沈降物の形成がもたらされた。この反応システムは、室温で窒素下で2時間にわたり攪拌され、TLCによって観察された。これが終わると、溶媒は真空下で除去され、残留物はエチルアセテイト(30mL)中に取り上げられ、水 (3 x 25 mL) と塩水 (20 mL) 洗浄され、硫酸マグネシウムによって乾燥され、溶媒は真空下で除去された。

20

【 0 2 6 0 】

清澄な黄色のオイルとしての2-ベンジル-3-ヒドロキシ-3-[4-(2-トリメチルシアニルエトキシメトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン(140mg, 0.3 mモル, 0.6 %); R_f 0.51 (40:60 EtOAc: ガソリン)を提供するために、生の産出物がフラッシュ・カラム・クロマトグラフィ(20:80 EtOAc: ガソリン)及びC18リバース・フェーズ・カラム・クロマトグラフィ (目盛付き 20:80 H₂O:MeOH, 100 MeOH)によって純化された。

【 0 2 6 1 】

λ_{max} (CH₃OH)/nm 213, Abs 1.161. IR: 3306, 2953, 1677, 1609, 1508, 1469 cm⁻¹. ¹H NMR: 300 MHz, CDCl₃) 0.00 (s, 9H, Si-(CH₃)₃), 0.95 (m, 2H, R-O-CH₂-CH₂-Si), 2.90 (bs, 1H, OH), 3.74 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-Si), 4.06 (d, 1H, J = 14.9 Hz, N-CH₂), 4.77 (d, 1H, J = 14.9 Hz, N-CH₂), 5.19 (s, 2H, O-CH₂-O), 6.92 (m, 2H, Ar-H), 7.12-7.29 (m, 8H, Ar-H), 7.45(m, 2H, Ar-H), 7.80 (m, 1H, Ar-H). ¹³C NMR: (75 MHz, CDCl₃) -1.9, 17.4, 42.3, 65.7, 91, 92.2, 115.5, 122, 122.8, 126.4, 127, 127.6, 128.1, 128.9, 129.6, 130.5, 132.1, 137.6, 148.4, 156.9, 167. LC/MS-ES⁺ m/z 297.1, 386.1, 444.1, 445.1, 484 [MNa⁺]. HRMS (EI) m/z C₂₇H₃₁NO₄Siについて計算:461.2022. 判定: 461.2017.

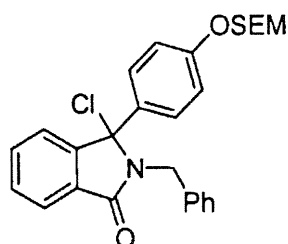
30

【 0 2 6 2 】

2-ベンジル-3-クロロ-3-[4-(2-トリメチルシアニルエトキシメトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロイソ-インドル-1-ワン

【化 5 4】

40



【 0 2 6 3 】

一般的手順 Gに関しては、2-ベンジル-3-ヒドロキシ-3-[4-(2-トリメチルシアニルエト

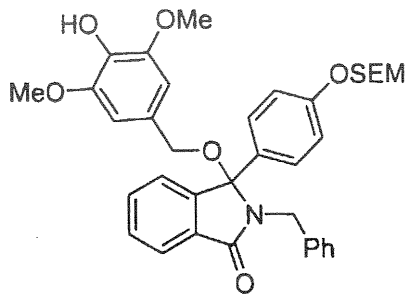
50

キシメトキシ) フェニル]-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン(125 mg, 0.27 mモル)が塩化チオニル(0.019 mL, 0.27 mモル)及び触媒量のDMF(3滴)と反応させられた。溶媒の除去によって、無色のオイルとしての2-ベンジル-3-クロロ-3-[4-(2-トリメチルシアニルエトキシメトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (129 mg, 0.27 mモル, 100%)が提供された。

【0264】

2-ベンジル-3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシベンジロキシ)-3-[4-(2-トリメチルシアニルエトキシ-メトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン(NU8238)

【化55】



10

【0265】

一般的手順 H1 に関しては、2-ベンジル-3-クロロ-3-[4-(2-トリメチルシアニルエトキシメトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロイソ-インドル-1-ワン(129 mg, 0.27 mモル)がシリジングアルコール (109 mg, 0.59 mモル)と反応させられた。無色のオイルとしての2-ベンジル-3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシベンジロキシ)-3-[4-(2-トリメチルシアニルエトキシ-メトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (19 mg, 0.03 mモル, 1%); R_f 0.23 (40:60 EtOAc: ガソリン)を提供するために、生の産出物がフラッシュ・カラム・クロマトグラフィ(20:80 EtOAc: ガソリン)及びHPLC (H_2O : MeOH, 270 nm)によって純化された。

20

【0266】

1H NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) 1H NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) 0.00 (s, 9H, Si-(CH_3)₃), 0.96 (m, 2H, R-O- CH_2 - CH_2 -Si), 3.60 (d, 1H, J= 10.8 Hz, O- CH_2), 3.67 (d, 1H, J= 10.8 Hz, O- CH_2), 3.75 (m, 2H, O- CH_2 - CH_2 -Si), 3.82 (s, 6H, OMe), 4.03 (d, 1H, J= 14.7 Hz, N- CH_2), 4.83 (d, 1H, J= 14.7 Hz, N- CH_2), 5.20 (s, 2H, O- CH_2 -O), 5.46 (s, 1H, OH), 6.13 (s, 2H, Ar-H), 6.95 (d, 2H, J= 9 Hz, Ar-H), 7.13-7.22 (m, 4H, Ar-H), 7.28 (d, 2H, J= 8.9 Hz, Ar-H), 7.34 (m, 2H, Ar-H), 7.49 (m, 2H, Ar-H), 7.94 (m, 1H, Ar-H). ^{13}C NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) -1, 18.4, 43.6, 56.6, 65.6, 66.7, 93.2, 96, 104.9, 116.4, 123.5, 123.9, 127.4, 128.1, 128.5, 128.9, 129.8, 129.9, 131.8, 132, 132.9, 134.4, 138.1, 146.3, 147, 157.9, 168.6. LC/MS-ES⁺m/z 354.9, 443.9, 461.9, 627.9 [M⁺]. HRMS (EI) m/z $C_{36}H_{41}NO_7Si$ についての計算: 627.2652 判定: 627.2622.

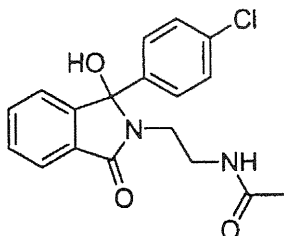
30

【0267】

N-{2-[1-(4-クロロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-1,3-ジヒドロイソインドリン-2-イル]-エチル} アセトアミド

40

【化56】



50

【 0 2 6 8 】

ドライTHF (10MI) 中で、攪拌された4-クロロ-2-ベンジル ベンジク アシドの溶液 (400mg, 1.53mモル)に塩化チオニル (0.22ml, 3.06mモル) が加えられ、続いて3滴のドライDMFが室温で窒素環境下で加えられた。夜通しの攪拌の後、この溶媒が減圧下で乾燥に向けて蒸発された。残留物はTHF(10MI) 中で溶解され、N-アセチルエチルエネジアミン (0.17 ml, 1.84mモル)が加えられ、続いて室温でトリエチルアミン (0.25ml, 1.84mモル)が加えられた。この反応の進展はTLCによって観察された。30分後に、TLCはこの反応の完了を確認した。この溶媒は蒸発させられ、残留物はエチルアセテイト(100ml) 中で溶解された。有機層は、水 (2x100ml) と塩水 (1x100ml) で洗浄され、乾燥され (硫酸ナトリウム)、濃縮された。白色固体としての産出物を提供するために、生の産出物は、ガソリン・エーテルとともに粉碎された。

10

【 0 2 6 9 】

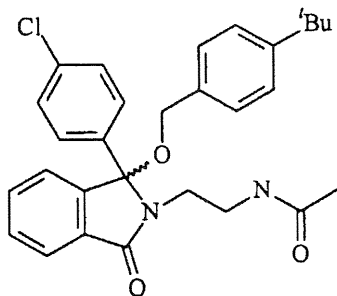
収率 : 500mg (94%). R_f : 0.25 (70% ガソリン中のエチルアセテイト). 融点 180 。
IR ν (cm^{-1}): 3294, 3235, 2927, 1697, 1615, 1570, 1373, 1358, 1274, 1188, 1041, 935, 816, 756. $^1\text{H-NMR}$ スペクトラム: ^1H (300MHz, CDCl_3) 7.60 (1H, d, $J = 6.7$ Hz, Ar), 7.37 (2H, m, Ar), 7.23 (5H, m, Ar), 6.63 (1H, br, -OH), 6.74 (1H, br, -NH), 3.99 (1H, m, -N- CH_2), 3.82 (1H, dt, $J = 3.3$ & 1 1.3 Hz, -N- CH_2), 2.93 (1H, m, -N- CH_2), 2.80 (1H, dt, $J = 2.8$ &14.0 Hz, -N- CH_2), 1.73 (3H, s, - CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ スペクトラム: ^{13}C (75MHz, CDCl_3) 23.37, 39.21, 40.72, 91.91, 123.18, 123.29, 123.54, 127.94, 129.18, 129.69, 129.87, 133.47, 134.77, 138.13, 149.87, 169.14, 173.08. LC-MS (in MeOH) : 6.32min. M^+ Na: 367.05. M^+ -OH 327.02.

20

【 0 2 7 0 】

N-{2-[1-(4-tert-ブチルベンジロキシ)-1-(4-クロロフェニル)-3-オキソ-1,3-ジヒドロイソインドリン-2-イル]-エチル}-アセトアミド (NU8228)

【 化 5 7 】



30

【 0 2 7 1 】

10MI のドライTHF中におけるN-{2-[1-(4-クロロフェニル)-1-ヒドロキシ-3-オキソ-1,3-ジヒドロイソインドリン-2-イル]-エチル}アセトアミド(150mg, 0.435mモル) に塩化チオニル (77mg, 0.652mモル) が加えられ、続いて室温で窒素環境下で3滴のドライDMFが加えられた。この反応の進展はTLCによって観察された。30分後にTLCは、この反応の完了を示した。この溶媒は減圧下で乾燥に向けて蒸発させられ、残留物はTHF(10MI) 中で溶解された。4-tert-ブチル アルコール (85mg, 0.522mモル) が室温で加えられ、続いてトリエチルアミン (88mg, 0.87mモル)が加えられた。30分後に、溶媒が蒸発させられ、残留物はエチルアセテイト (100ml) 中で溶解された。有機層は、水 (2x100ml) と塩水 (1x100ml) によって洗浄され、乾燥され(硫酸ナトリウム)、濃縮された。

40

【 0 2 7 2 】

生の産出物がガソリン中の50~100%のエチルアセテイトを用いたカラム・クロマトグラフィによって純化された。

【 0 2 7 3 】

白色固体 融点72 。 R_f : 0.25 (80% エチルアセテイト/ガソリン). IR : ν (cm^{-1}): 3294(b), 2954(m), 2871(m), 1697(s), 1657(s), 1543(s), 1466(m), 1368(s), 1276(m), 10

50

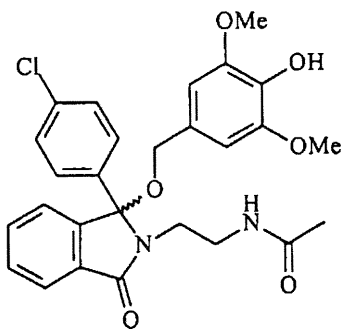
48(m), 1011(m), 817(s), 763(s)。¹H-NMR スペクトラム: ¹H(300MHz, CDCl₃) 7.87- 7.82 (1H, m, Ar), 7.51- 7.42 (2H, m, Ar), 7.31-7.18(6H, m, Ar), 7.15-7.07 (3H, m, Ar), 6.74 (1H, br, -NH), 4.06 (1H, d, J = 9.0Hz, -OCH₂-), 3.90 (1H, d, J = 9.0Hz, -OCH₂-), 3.46 (1H, m, -N-CH₂-), 3.28 (2H, m, -N-CH₂-), 3.05 (1H, m, -N-CH₂-), 1.82 (3H, s, -CH₃), 1.23 (9H, s, tBu)。¹³C-NMR スペクトラム: ¹³C(75MHz, CDCl₃): 23.58, 31.71, 34.97, 39.53, 40.53, 65.45, 95.37, 123.73, 124.09, 125.88, 127.75, 128.16, 129.10, 129.33, 130.58, 131.52, 133.45, 133.57, 134.04, 135.29, 137.23, 145.59, 151.48, 170.30, 170.69。LC/MS (in MeOH): Tr = 7.82min, M+Na = 513.19, 515.19。C, 70.94についての分析・計算; H, 6.36; N, 5.71; 判定: C, 69.48, H, 6.23, N, 5.55.

10

【 0 2 7 4 】

N-{2-[1-(4-クロロフェニル)-1-(4-ヒドロキシ-3, 5-ジメトキシベンジロキシ)-3-オキソ-1,3-ジヒドロイソインドリン-2-イル] -エチル}アセトアミド (NU8227)

【 化 5 8 】



20

【 0 2 7 5 】

ドライTHFの10ml中のSa149 (150mg, 0.435mmol)の攪拌された溶液に塩化チオニル(7mg, 0.652mmol)が加えられ、続いて室温で窒素環境下で3滴のドライDMFが加えられた。

【 0 2 7 6 】

この反応の進展はTLCによって観察された。30分後にTLCは、この反応の完了を示した。この溶媒は減圧下で乾燥に向けて蒸発させられ、残留物はTHF(10ml)中で溶解された。シリジカルコール (176mg, 0.957mmol)が0で加えられた。30分後に、溶媒が蒸発させられ、残留物はエチルアセテイト(100ml)中で溶解された。有機層は、水(2x100ml)と塩水(1x100ml)によって洗浄され、乾燥され(硫酸ナトリウム)、濃縮された。生の産出物は、ガソリン中の50~100%のエチルアセテイトを用いたカラム・クロマトグラフィによって純化された。

30

【 0 2 7 7 】

薄ピンク色の粉末。融点84。R_f: 0.21 (80% エチルアセテイト/ガソリン)。IR: ν (cm⁻¹): 3300(b), 2938(m), 1674(s), 1517(s), 1450(s), 1372(s), 1211(s), 1087(s), 816(s), 690(s)。

40

【 0 2 7 8 】

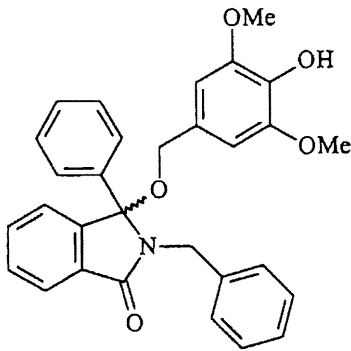
¹H-NMR スペクトラム: ¹H (300MHz, CDCl₃): 7.87-7.82(1H, Ar), 7.49-7.46 (2H, Ar), 7.28-7.19 (4H, Ar), 7.11-7.06 (1H, Ar), 6.71(1H, -NH), 6.39(2H, s, Ar), 5.60 (1H, br, -OH), 4.02 (1H, d, J = 10.8 Hz, -OCH₂-), 3.86 (1H, d, J = 10.8Hz, -OCH₂-), 3.47 (1H, m, -N-CH₂-), 3.27(2H, m, -N-CH₂-), 3.07 (1H, m, -N-CH₂-), 1.84 (3H, s, -CH₃)。 ¹³C-NMR スペクトラム: ¹³C (75MHz, CDCl₃): 23.59, 39.42, 40.54, 56.78, 66.22, 95.44, 105.30, 123.83, 124.07, 127.94, 128.09, 129.14, 129.37, 130.58, 131.52, 133.52, 135.05, 135.34, 137.17, 145.61, 147.44, 170.26, 170.74。LC/MS (in MeOH): Tr = 6.44 min, M+Na = 533.21, 535.22。C63.47, H, 5.33; N, 5.48についての分析・計算; 判定: C, 62.60, H, 5.89, N, 5.06。

50

【 0 2 7 9 】

2-ベンジル-3-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシベンジロキシ)-3-フェニル-2,3-ジヒドロ-イソインドリン-1-ワン (NU8205)

【化 5 9】



10

【 0 2 8 0 】

THFの10MI中の2-ベンジル-3-ヒドロキシ-3-フェニル-2,3-ジヒドロ-イソインドリン-1-ワン (200mg, 0.635mモル)の攪拌された溶液に塩化チオニルが加えられ、続いて室温で窒素環境下で3滴のドライDMFが加えられた。この反応の進展はメタノール中の反応混合物の標本を使用したTLCによって観察された。この反応の完了後、溶媒は減圧下で乾燥に向けて蒸発させられ、残留物はTHF(10MI)中で溶解された。反応混合物は氷浴を使用して0

20

【 0 2 8 1 】

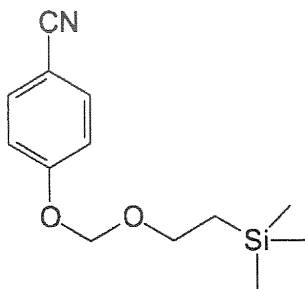
白色の固体。融点 55 Rf : 0.28 (40% エチルアセテイト/ガソリン)。 IR : ν (cm⁻¹): 3506 (m), 2936 (m), 1693 (s), 1608 (m), 1516 (m), 1458 (s), 1427 (m), 1381 (s), 1327(s), 1210 (s), 1107 (s), 760 (s)。 ¹H-NMR: スペクトラム: δ (500MHz, CDCl₃): 7.86 (1H, d, J = 7.3Hz, Ar), 7.38 (2H, m, Ar), 7.28 (2H, m, Ar), 7.23 (2H, d, J = 6.1 Hz, Ar), 7.18 (3H, m, Ar), 7.06 (4H, m, Ar), 6.06(2H, s, Ar), 5.48 (1H, bs, -OH), 4.74 (1H, d, J = 7.4 Hz, -CH₂-Ph), 3.95 (1H, d, J = 7.4 Hz, -CH₂-Ph), 3.72 (6H, s, -OCH₃), 3.58(2H, q, J = 10.6 Hz & 30.9 Hz, -O-CH₂-)。 ¹³C-NMRスペクトラム: δ (125MHz, CDCl₃): 168.25, 146.64, 145.74, 138.44, 137.52, 134.19, 132.45, 131.61, 129.53, 129.29, 128.36, 128.05, 126.98, 126.38, 123.45, 123.09, 104.69, 95.62, 65.18, 56.21, 43.29。 LC/MS (in MeOH): Tr = 6.92。 M+Na= 504.18, 505.19。 C, 74.83; H, 5.65; N, 2.91についての分析・計算; 判定: C, 74.34, H, 5.72, N, 2.68。

30

【 0 2 8 2 】

4-トリメチルシアニルエトキシメトキシ-ベンゾニトリル

【化 6 0】



40

【 0 2 8 3 】

10mlのドライ DCM中の1.63ml (9.23mモル) のSEM-Clの溶液に、1.00g (8.39mモル) の4

50

-ヒドロキシ ベンゾニトリル, 103mg(0.84mモル) のDMAP 及び 2.34ml (16.8mモル)の Et 3Nが加えられ、室温で窒素環境下で攪拌された。夜通しの攪拌の後、10mlのエーテルが加えられ、固形物は濾し分けられた。濾液が蒸発させられ、産出物はフラッシュ・クロマトグラフィ(ガソリン中の20%のエチルアセテイト)によって純化され、945mgの無色のオイル(3.79mモル, 48%) が得られた。

【0284】

$^1\text{H-NMR}$ $_{\text{H}}$ (200MHz, CDCl_3) ppm 0.00 (s, 9H, CH_3), 0.95 (m, 2H, CH_2Si), 3.75 (m, 2H, CH_2O), 5.27 (s, 2H, OCH_2O), 7.10 (d, 2H, Ar), 7.59 (d, 2H, Ar)。

【0285】

sBuLi/TMEDA システムを使用して芳香族アミドからイソインドリンワンズを作成する一般的な手順

10

【0286】

典型的な事例においては、6.13mモルのアミド及び1.85ml (12.3mモル) のTMEDAが20mlのドライTHF中で溶解され、-78 で窒素環境下で攪拌された。それから9.4ml(12.3mモル)の1.3M $^5\text{BuLi}$ が30分以上にわたって滴状に加えられた。-78 における30分の攪拌の後、5mlのドライTHF中において必要とされた6.44mモルのベンゾニトリルが滴状に加えられた。この混合物はそれから、-78 で30分にわたって、-30 で20分にわたって、それぞれ攪拌された。これによって生じたオレンジ-レッド色の溶液は、塩化アンモニウムの5%溶液によって無色にされ、水分層はエチルアセテイトによって二度にわたって抽出された。

20

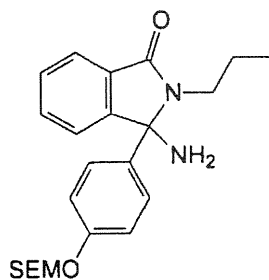
【0287】

フラッシュ・クロマトグラフィ (ガソリン中のエチルアセテイト、20%から50%へ漸増) によって純化された残留物を提供するために、結合されたオレンジ色の抽出物は、塩水で洗浄され、硫酸マグネシウム上で乾燥され、水分が蒸発させられた。

【0288】

2-プロピル-3-アミノ-3-(4-トリメチルシアニルエトキシメトキシフェニル)-イソインドリンワン

【化61】



30

【0289】

4-トリメチルシアニルエトキシメトキシ-ベンゾニトリルは当初のベンゾニトリルとして用いられる。無色の油。58%. R_f 0.40(50:50; エチルアセテイト: ガソリン) IR ν (cm^{-1}): 3307, 1678; ES-MS m/z 413, 396, 296; $^1\text{H-NMR}$ $_{\text{H}}$ (500MHz, CDCl_3) ppm 0.00 (s, 9H, CH_3), 0.90 (t, 3H, CH_3 ; $J = 7.4\text{Hz}$), 0.96 (m, 2H, CH_2Si), 1.55 (m, 2H, CH_2), 2.14 (bs, 2H, NH_2), 3.00 (ddd, 1H, CH_2N ; $J = 6.1, 10.0, 14.1\text{Hz}$), 3.52 (ddd, 1H, CH_2N ; $J = 5.8, 10.0, 14.1\text{Hz}$), 3.75 (m, 2H, CH_2O), 5.21 (s, 2H, OCH_2O), 6.99 (d, 2H, Ar; $J = 8.8\text{Hz}$), 7.33 (m, 3H, Ar), 7.44 (m, 2H, Ar), 7.83 (m, 1H, Ar); $^{13}\text{C-NMR}$ $_{\text{C}}$ (128MHz, CDCl_3) ppm -1.4, 11.9, 18.0, 22.6, 41.3, 66.3, 79.8, 92.8, 116.3, 122.4, 123.2, 123.3, 127.5, 128.8, 130.7, 132.15, 132.19, 133.1, 150.7, 157.4, 167.8。

40

【0290】

3-アミノ-イソインドリンワンズのアシル化のための一般的な手順。

【0291】

典型的な事例においては、3-アミノ-イソインドリンワン2ml のドライ DCM中の 0.75m

50

モルに3-アミノ-イソインドリンワンに0.30ml (2.25mモル)のEt₃N 及び必要とされる1.50 mモルの塩化ベンゾイルが加えられ、室温で窒素環境下で攪拌された。24時間から48時間の典型的な反応時間をもって、この反応にTLCが続いた。

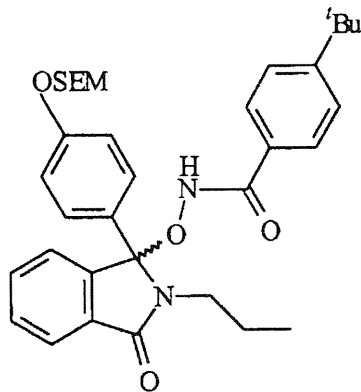
【0292】

この反応が完了したと判断された時は、混合物は1 vol.のDCMによって希釈され、塩酸と塩水で洗浄され、硫酸マグネシウム上で乾燥され、水分が蒸発させられた。それから残留物がフラッシュ・クロマトグラフィ(ガソリン中に25%のエチルアセテイト)によって純化された。分析的に純粋の標本がエチルアセテイト/ガソリンからさらなる再結晶化によって得られた。

【0293】

2-プロピル-3-(4-トリメチルシアニルエトキシメトキシ-フェニル)-3-(4-^tBu-ベンズアミド)-イソインドリン-1-ワン (NU8104).

【化62】



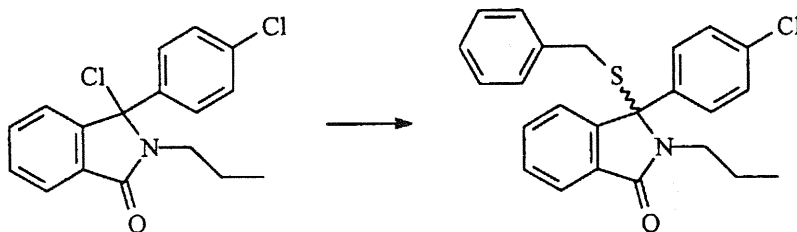
【0294】

白色の固形物, 65%.R_f 0.70 (40:60; エチルアセテイト:ガソリン) 融点151 ; IR v (cm⁻¹): 3281, 1682, 1678; ES-MS m/z 573,396, 338; ¹H-NMR H (500MHz, CDCl₃) ppm 0.01 (s, 9H, SiMe₃), 0.85 (t, 3H, CH₃; J = 7.3Hz), 0.96 (m, 2H, CH₂Si), 1.34 (s, 9H, ^tBu), 1.50 (m, 1H, CH₂), 1.63 (m, 1H, CH₂), 3.22 (ddd, 1H, CH₂N; J = 5.2, 10.4, 14.0Hz), 3.63 (ddd, 1H, CH₂N; J = 5.8, 10.6, 14.0Hz), 3.74 (m, 2H, CH₂O), 5.21 (s, 2H, OCH₂O), 6.98 (s, NH), 7.06 (m, 2H, Ar), 7.41 (m, 7H, Ar), 7.74 (m, 2H, Ar), 7.84 (m, 1H, Ar); ¹³C-NMR c (128MHz, CDCl₃) ppm -1.3, 11.9, 18.2, 22.0, 31.4, 35.1, 42.6, 66.5, 79.3, 92.9, 117.0, 122.2, 123.6, 125.9, 126.6, 127.0, 128.9, 131.0, 131.3, 131.7, 132.2, 148.1, 155.9, 158.0, 166.3, 168.7. C₃₄H₄₄N₂O₄Siについての分析:計算. C 71.29, H 7.74, N 4.89; 判定 C 71.30, H 7.55, N 4.82.

【0295】

3-ベンジルサルファニル-3-(4-クロロフェニル)-2-プロピルイソインドリン-1-ワン

【化63】



【0296】

一般的手順Cに関しては、蒸留されたTHFが3-クロロ-3-(4-クロロフェニル)-2-プロピルイソインドリン-1-ワン (1.06 g, 3.31 mモル)に加えられ、続いてベンジル・メルキャプタンが加えられた。ベンジル・メルキャプタンの追加とともに、パール・ピンクの沈降物

10

20

30

40

50

が形成されたが、これは時間の経過とともに白色に転化した。エチルアセテイトは、真空下でほとんど除去された。冷蔵庫の中で夜通し残置しておく、明澄な結晶が形成された。生の産出物は、フラッシュ・カラム・クロマトグラフィ(20:80、EtOAc:ガソリン)によって純化され、最少限の熱いエチルアセテイト中で再結晶化され、3-ベンジルサルファニル-3-(4-クロロフェニル)-2-プロピル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン(918 mg, 2.25 mモル, 68%)の大型で無色の結晶が提供された。 R_f 0.68 (40:60 EtOAc: ガソリン)。融点131.5-133.4。

【0297】

λ_{max} (CH₃OH)/nm 223.0, Abs 0.964. IR: 3161, 2968, 1665, 1608, 1467, 1435, 1402 cm⁻¹. ¹H NMR (300Hz, CDCl₃); 0.72 (t, 3H, J = 7.5 Hz, N(CH₂)₂-CH₃), 1.37 (m, 1H, N-CH₂-CH₂-CH₃), 1.57 (m, 1H, N-CH₂-CH₂-CH₃), 2.80 (d, 1H, J = 12 Hz, S-CH₂), 3.10 (d, 1H, J = 12 Hz, S-CH₂), 3.17 (m, 1H, N-CH₂), 3.36 (m, 1H, N-CH₂), 6.92 - 7.81 (m, 13H, Ar). ¹³C NMR (75Hz, CDCl₃); 11.8 (N-(CH₂)₂-CH₃), 21.5 (N-CH₂-CH₂), 33.4 (S-CH₂), 42.6 (N-CH₂), 78.2 (S-C-N), 123.2, 123.4, 127.3, 128.0, 128.5, 128.9, 128.9, 131.0, 132.8, 134.9, 135.8, 137.1, 148.3 (Ar), 167.9 (C=O). LC/MS-ES⁺ m/z 410.6, 408.7, 286.1, 287.1. C₂₄H₂₂ClNOSについての分析・計算: C, 70.66; H, 5.44; N, 3.43%. 判定: C, 70.60; H, 5.51; N, 3.51%.

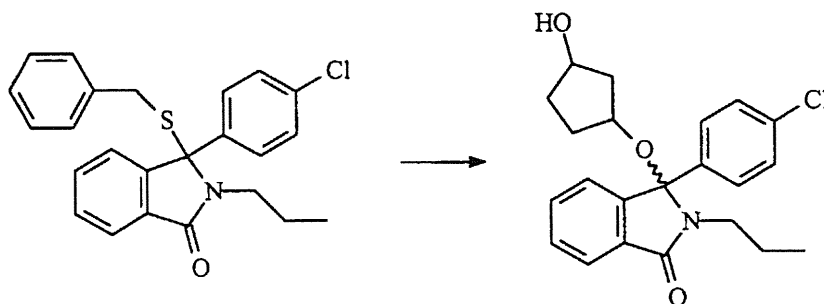
10

【0298】

3-(4-クロロフェニル)-3-(3-ヒドロキシシクロペンチロキシ)-2-プロピルイソインドリン-1-ワン (NU8253)

20

【化64】



30

【0299】

3-ベンジルサルファニル-3-(4-クロロフェニル)-2-プロピルイソインドリン-1-ワン (200mg, 0.490 mモル) がNIS (121mg, 0.539 mモル)、CSA (11 mg, 0.049 mモル)及び1,3-シクロペンタジール (0.229 mL, 2.45 mモル) と反応させられた。この反応物は、暗所で保持され、室温で4時間にわたり攪拌され、TLCによって観察された。

【0300】

それから溶媒が真空下で除去され、産出物はエチルアセテイト (30 mL) 中に取り上げられ、チオ硫酸ナトリウム (ハイポ) 溶液 (2 x 20 mL) と塩水 (20 mL) によって洗浄され、硫酸ナトリウム (Na₂SO₄) によって乾燥された。

【0301】

3-(4-クロロフェニル)-3-(3-ヒドロキシシクロペンチロキシ)-2-プロピルイソインドリン-1-ワンのペール・イエローの油を提供するために、溶媒が除去された。無色の油 (111 mg, 0.288 mモル, 59%) を提供するために、この産出物はHPLC によって純化された。 R_f 0.14(40:60 EtOAc: ガソリン)

40

【0302】

λ_{max} (CH₃OH)/nm 224.0, Abs 0.608. IR: 3400, 2967, 1685, 1601, 1466 cm⁻¹. ¹H NMR (300Hz, CDCl₃); 0.70 (t, 3H, J = 7.0 Hz, N(CH₂)₂-CH₃), 1.10 - 1.25 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₃), 1.35 - 1.44 (m, 2H, シクロペンタンC-H), 1.60 - 1.67 (m, 2H, シクロペンタンC-H), 1.78 - 1.99 (m, 2H, シクロペンタン C-H), 3.02 (m, 1H, N-CH₂), 3.16 (m, 1H, N-CH₂), 3.82 (m, 1H, HO-C-H), 4.31 (m, 1H, C-O-C-H), 7.02 - 7.43 (m, 7H,

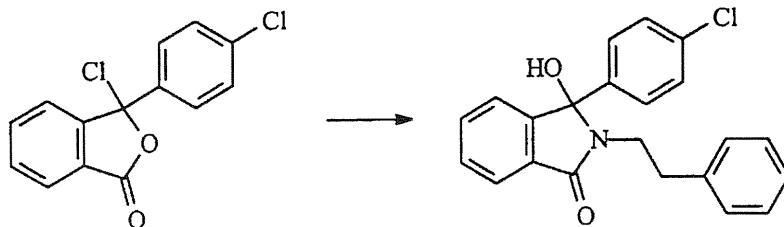
50

Ar), 7.79 (d, 1H, J= 7.9 Hz, Ar)。¹³CNMR (75Hz, CDCl₃); 12.2 (N-(CH₂)₂-CH₃), 21.8, 21.9, 22.6 (N-CH₂-CH₂), 31.6, 31.8, 32.1, 32.2, 32.7, 33.7, 33.8, 33.9, 34.3, 41.6, 41.8, 41.9, 43.6, 44.1, 45.7 (N-CH₂ およびシクロペンタンC), 72.2, 72.6, 72.7, 72.9, 73.0, 73.2, 73.8, 73.9, 74.4 (シクロペンタン C-O), 94.7, 94.8 (quaternary O-C-N), 122.9, 123.7, 124.0, 124.1, 124.2, 124.3, 128.2, 128.2, 128.3, 128.3, 128.8, 129.1, 129.9, 130.1, 130.2, 130.2, 132.3, 132.6, 132.7, 132.9, 134.6, 134.7, 138.1, 138.5, 146.3, 146.4, 146.5, 149.2 (Ar), 168.6, 168.7, 168.7 (C=O)。LC/MS-ES⁺ m/z 388.3, 386.3, 284.1, 286.1, 245.0, 243.0。C₂₂H₂₄ClNO₃についての分析・計算: C, 68.48; H, 6.27; N, 3.63%。判定: C, 68.05; H, 6.26; N, 3.67%。HRMS (EI) m/z: 385.1444。判定: 385.1449。

【0303】

3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-フェネチルイソインドリン-1-ワン

【化65】



10

20

【0304】

一般的手順 Aに関しては、蒸留されたTHF (50 mL)が3-クロロ-3-(4-クロロフェニル)イソベンゾフラン-1(3H)-ワン (5.36g, 19.2 mモル)に加えられ、続いてフェネチルアミン(2.65 mL, 21.1 mモル)及びトリエチルアミン(3.21 mL, 23.0 mモル)が加えられ、純正の白色の固形物の3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-フェネチルイソインドリン-1-ワン(4.82 g, 13.3 mモル, 69%)を提供するためにアセトニトリル中で再結晶化された。

【0305】

R_f 0.43 (40:60 EtOAc: ガソリン)。融点165.5- 167.3 。_{max} (CH₃OH)/nm226.5, Abs 0.759。IR: 3255, 1734, 1680, 1601, 1493, 1470 cm⁻¹。¹HNMR (300Hz5DMSO);

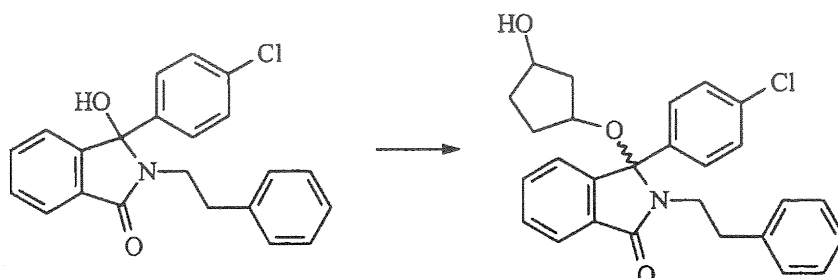
2.64 (dt, 1H, J= 11.1 Hz, 5.5 Hz, N-CH₂-CH₂-Ar), 2.82 (dt, 1H, J= 10.1 Hz, 5.1 Hz, N-CH₂-CH₂-Ar) 3.12 (m, 1H, N-CH₂), 3.53 (m, 1H, N-CH₂), 7.10 (d, 2H, J= 6.8 Hz Ar-H), 7.18- 7.43 (m, 8H, Ar-H), 7.56 (m, 2H, Ar-H), 7.75 (m, 1H, Ar)。¹³C NMR (75Hz, DMSO); 34.9 (N-(CH₂-CH₂-Ar), 41.0 (N-CH₂-CH₂), 90.5 (quaternary CO(Ar)N), 122.9, 123.1, 126.6, 128.3, 128.7, 128.8, 128.9, 129.8, 130.8, 133.0, 133.2, 139.4, 139.5, 149.5 (Ar), 166.8 (C=O)。LC/MS-ES⁺m/z 143.0, 111.0。C₂₂H₁₈ClNO₂についての分析・計算: C, 72.62; H, 4.99; N, 3.85%。判定: C, 72.42; H, 5.04; N, 3.96%。

30

【0306】

3-(4-クロロフェニル)-3-(3-ヒドロキシシクロペンチロキシ)-2-フェネチルイソインドリン-1-ワン (NU8257)

【化66】



40

【0307】

50

一般的手順 Bに関しては、3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-フェネチルイソインドリン-1-ワン (250 mg, 0.687 mモル.) が塩化チオニル(0.055mL,0.756 mモル) 及び触媒量のDMFと反応させられ、無色の油としての 3-クロロ-3-(4-クロロフェニル)-2-フェネチルイソインドリン-1-ワン (256mg,0.687 mモル., 100%) を提供するために溶媒が除去された。

【 0 3 0 8 】

一般的手順 Fに関しては、3-クロロ-3-(4-クロロフェニル)-2-フェネチルイソインドリン-1-ワン(256 mg, 0.687 mモル)が1,3-シクロペンタジル(0.32mL, 3.44 mモル) と反応させられ、明澄な油の3-(4-クロロフェニル)-3-(3-ヒドロキシシクロペンチロキシ)-2-フェネチルイソインドリン-1-ワンを残すために、溶媒が真空下で蒸発させられた。この産

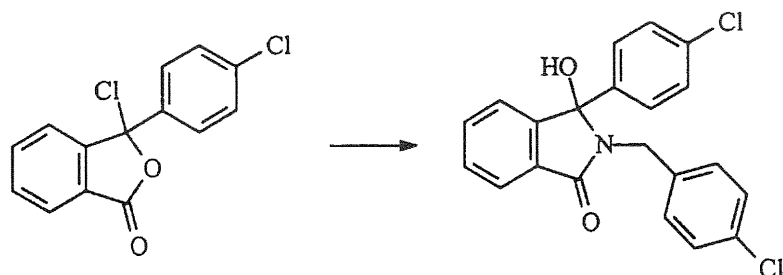
10
 10
 20
 20
 30
 30
 40
 40
 50
 50
 60
 60
 70
 70
 80
 80
 90
 90
 100
 100
 110
 110
 120
 120
 130
 130
 140
 140
 150
 150
 160
 160
 170
 170
 180
 180
 190
 190
 200
 200
 210
 210
 220
 220
 230
 230
 240
 240
 250
 250
 260
 260
 270
 270
 280
 280
 290
 290
 300
 300
 310
 310
 320
 320
 330
 330
 340
 340
 350
 350
 360
 360
 370
 370
 380
 380
 390
 390
 400
 400
 410
 410
 420
 420
 430
 430
 440
 440
 450
 450
 460
 460
 470
 470
 480
 480
 490
 490
 500
 500
 510
 510
 520
 520
 530
 530
 540
 540
 550
 550
 560
 560
 570
 570
 580
 580
 590
 590
 600
 600
 610
 610
 620
 620
 630
 630
 640
 640
 650
 650
 660
 660
 670
 670
 680
 680
 690
 690
 700
 700
 710
 710
 720
 720
 730
 730
 740
 740
 750
 750
 760
 760
 770
 770
 780
 780
 790
 790
 800
 800
 810
 810
 820
 820
 830
 830
 840
 840
 850
 850
 860
 860
 870
 870
 880
 880
 890
 890
 900
 900
 910
 910
 920
 920
 930
 930
 940
 940
 950
 950
 960
 960
 970
 970
 980
 980
 990
 990
 1000
 1000

出物はHPLC(76.0 mg, 0.170 mモル, 25%) によって純化された。R_f 0.13 (40:60 EtO Ac: ガソリン)。IR:2359, 1958, 1684, 1601, 1491, 1464 cm⁻¹。 ¹H NMR (300Hz,CDCl₃); 0.95- 2.04 (m, 6H, シクロペンタジル C-H), 2.24 (m, 1H, N-CH₂-CH₂-Ar),2.81 (m, 1H, N-CH₂-CH₂-Ar), 3.19 (m, 1H, N-CH₂),3.42 (m, 1H, N-CH₂), 3.70 - 3.83 (m, 1H, HO-C-H), 4.32 (m, 0.5H, C-O-C-H),4.43 (m, 0.5H, C-O-C-H), 6.95 - 7.23 (m, 11H, Ar), 7.45 (m, 2H, Ar), 7.81 (m, 1H,Ar)。 ¹³C NMR (75Hz, CDCl₃); 31.7, 31.9, 32.2, 33.7, 33.9, 34.0, 34.6, 32.7, 35.2 (シクロペンタンC), 41.6, 41.7, 41.8, 42.0, 42.1, 43.7, 44.1, 45.7, 50.9 (N-CH₂-CH₂)72.3, 72.6, 73.0, 73.2, 73.9, 74.0 (シクロペンタン C-O), 94.6, 94.7 (quaternary O-C-N), 123.0, 123.8, 123.9, 124.1, 124.2, 126.8,128.1, 128.3, 128.4, 128.5, 128.9, 129.0, 129.1, 129.2, 129.2, 130.4, 130.4,130.4, 132.8, 133.1, 134.9, 137.8, 137.8, 138.3, 139.3, 146.3, 146.3, 149.1(Ar), 168.4, 168.6, 168.7 (C=O)。 LC/MS-ES⁺ m/z 480.2, 478.1, 458.1,456.1,293.0。 C₂₈H₂₂ClNO₃についての分析・計算: 0.25 H₂O:C, 73.04; H, 4.93; N, 3.04%。 判定: C, 73.24; H, 5.00; N, 3.22%。 HRMS (EI) m/z:455. 1288。 判定: 455.1297。

【 0 3 0 9 】

2-(4-クロロベンジル)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシイソインドリン-1-ワン

【化 6 7】



【 0 3 1 0 】

一般的手順Aに関しては、蒸留されたTHF (50 mL)が3-クロロ-3-(4-クロロフェニル)イソベンゾフラン-1(3H)-ワン (1.50 g,5.76 mモル) に加えられ、続いて4-クロロベンジルアミン(0.77 mL, 6.34mモル) 及びトリエチルアミン (0.96 mL, 6.91 mモル)が加えられ、純正の白色の固形物の2-(4-クロロベンジル)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシイソ

【 0 3 1 1 】

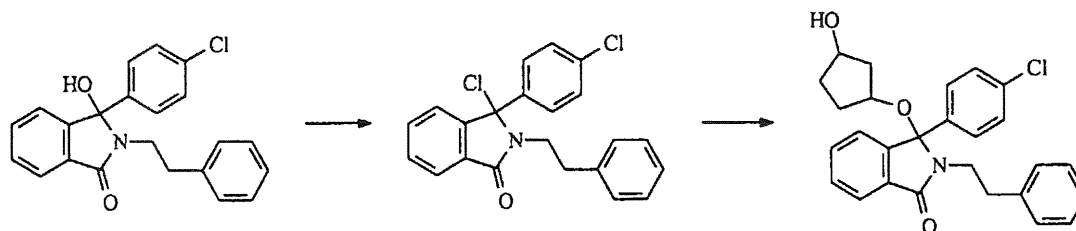
融点: 156.5 - 157.4 。 α_{D}^{20} (CH₃OH)/nm 221.0, Abs 0.850。IR: 3159, 1659, 1487, 1468 cm⁻¹。 ¹H NMR (300Hz, CDCl₃); 3.07 (s, br, 1H, OH), 4.01 (d, 1H, J = 15.0 Hz, N-CH₂), 4.52 (d, 1H, J= 15.0 Hz, N-CH₂), 7.05 (m, 4H, Ar-H) , 7.16 - 7.21 (m, 5H, Ar-H),7.42 (m, 2H, Ar-H), 7.73 (m, 1H, Ar-H)。 ¹³C NMR (75Hz, DMSO); 42.6 (N-CH₂), 91.5 (Ar₂(O)CN),123.1, 124.0, 128.2, 128.7, 129.1, 130.4, 130.6, 133.4, 133.5, 135.0, 136.8,137.0, 148.8 (Ar), 168.0 (C=O)。 LC/MS-ES⁺ m/z 406.1, 366.0, 244.9,242.9, 161.0。 C₂₁H₁₅Cl₂NO₂ . 0.2H₂Oについての分析・計算:C, 65.03; H,

4.00; N, 3.61%. 判定: C, 65.08; H, 4.06; N, 3.88%. HRMS (EI) m/z: 244.0291. 判定: 244.0299.

【0312】

2-(4-クロロベンジル)-3-(4-クロロフェニル)-3-(3-ヒドロキシシクロペンチロキシ)イソインドリン-1-ワン (NU 8274)

【化68】



10

【0313】

一般的手順Bに関しては、2-(4-クロロベンジル)-3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシイソインドリンワン (150 mg, 0.390 mモル) が塩化チオニル (0.031 mL, 0.429 mモル) 及び触媒量のDMFと反応させられ、無色の油の生の3-クロロ-2-(4-クロロベンジル)-3-(4-クロロフェニル)イソインドリン-1-ワン (157 mg, 0.390 mモル, 100%) を提供するために溶媒が除去された。

【0314】

一般的手順Cに関しては、3-クロロ-2-(4-クロロベンジル)-3-(4-クロロフェニル)イソインドリン-1-ワン (157 mg, 0.390 mモル) が1,3-シクロペンタンジール (0.18 mL, 1.95 mモル) と反応させられ、清澄な油の生の2-(4-クロロベンジル)-3-(4-クロロフェニル)-3-(3-ヒドロキシシクロペンチロキシ)イソインドリン-1-ワンを残すために、溶媒が真空下で蒸発させられた。

20

【0315】

透明なガラス (83 mg, 0.177 mモル, 45%) である純正の産出物を提供するために、この産出物がHPLCによって純化された。R_f 0.08 (40:60 EtOAc: ガソリン)。

【0316】

μ_{\max} (CH₃OH)/nm = 220.5 (Abs = 1.333). IR: 3426, 2935, 1696, 1695, 1597, 1489, 1467 cm⁻¹. ¹H NMR (300Hz, DMSO); 1.03 - 1.86 (m, 6H, シクロペンタンジール C-H), 2.02 (m, 1H, N-CH₂), 3.48 - 3.75 (M, 1H, N-CH₂), 4.00 - 4.50 (m, 2H, シクロペンタンジール O-C-H), 6.66 - 7.15 (m, 9H, Ar-H), 7.32 - 7.53 (m, 2H, Ar-H), 7.83 (m, 1H, Ar-H). ¹³C NMR (75Hz, DMSO); 31.4 (N-CH₂), 32.1, 33.8, 34.0, 42.9, 44.1 (シクロペンタンジール), 95.0 (Ar₂C(O)-N), 72.1, 73.0 (シクロペンタンジール C-OH), 124.0, 124.3, 128.5, 128.6, 130.2, 130.8, 130.8, 132.7 (Ar). LC/MS-ES⁺ m/z 470.3, 468.3, 245.1, 243.1. C₂₆H₂₃Cl₂NO₃·0.4 H₂O についての分析・計算: C, 65.66; H, 5.04; N, 2.95%. 判定: C, 65.49; H, 4.94; N, 3.02%. HRMS (EI) m/z: 467.1055. 判定: 467.1055.

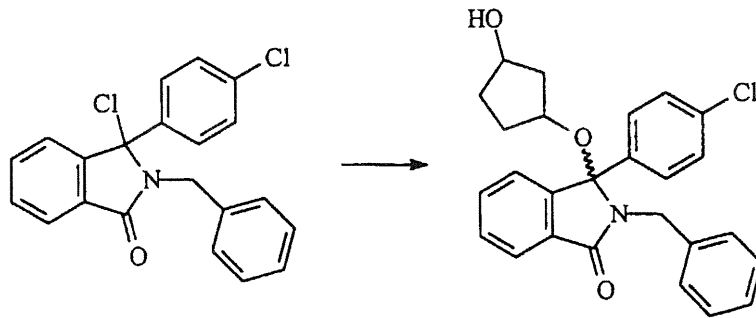
30

【0317】

2-ベンジル-3-(4-クロロフェニル)-3-(3-ヒドロキシシクロペンチロキシ)-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (NU8249)

40

【化69】



10

【0318】

一般的手順Cに関しては、2-ベンジル-3-クロロ-3-(4-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (209mg, 0.57 mモル)が1,3-シクロペンタンジル(0.26mL, 2.85 mモル)と反応させられた。透明なガラスとしての2-ベンジル-3-(4-クロロフェニル)-3-(3-ヒドロキシシクロペンチロキシ)-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (117 mg, 0.26 mモル, 63%); $R_f = 0.20$ (40:60: EtOAc: ガソリン)を提供するために、生の産出物がHPLC (H_2O : MeOH, 270 nm)によって純化された。 λ_{max} (CH₃OH)/nm229, Abs 0.449. IR: 3362, 2934, 1683, 1489, 1464, 1388 cm^{-1} . ¹HNMR: (300 MHz, d₆-DMSO) 1.09 (m, 1H, シクロペンタン), 1.24 (m, 2H, シクロペンタン), 1.49 (m, 2H, シクロペンタン), 1.80 (m, 1H, シクロペンタン), 3.71 (m, 1H, シクロペンタン), 4.18 (m, 1H, シクロペンタン), 4.18 (m, 1H, N-CH₂), 4.38 (d, 1H, J = 14.8 Hz, N-CH₂), 7.06 (m, 10H, Ar-H), 7.14 (m, 2H, Ar-H), 7.39 (m, 2H, Ar-H), 7.42 (m, 2H, Ar-H), 7.81 (m, 1H, Ar-H)

20

【0319】

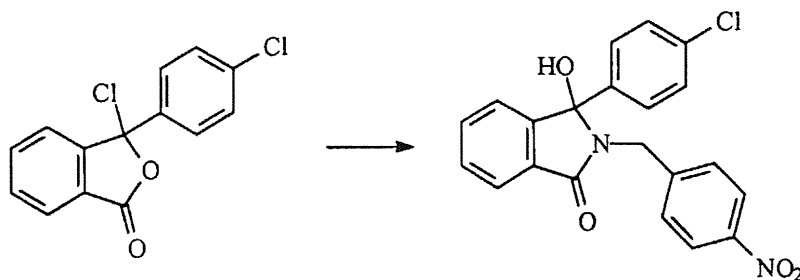
¹³C NMR: (75 MHz, d₆-DMSO) 30.7, 31, 31.1, 32, 32.1, 32.8, 33.5, 33.7, 33.9, 34.3, 42.9, 43.3, 43.4, 44.1, 45.6, 71.9, 72.6, 72.8, 73, 73.2, 73.3, 73.4, 74, 74.1, 77, 77.4, 77.8, 91.5, 95.1, 123, 123.8, 123.9, 124.3, 124.4, 127.4, 127.5, 128.2, 128.5, 128.6, 128.7, 128.9, 129.1, 129.3, 129.4, 130.1, 130.2, 131.8, 132.7, 132.7, 133.2, 134.5, 137.8, 138, 146.4, 146.5, 146.6, 149, 168, 168.8, 168.9. LC/MS-ES⁺ m/z 242.9, 332.1, 434.1 [MH⁺]. C₂₆H₂₄ClNO₃についての分析・計算: C, 71.97; H, 5.57; N, 3.23%. 判定: C, 71.39; H, 5.40; N, 3.46%. HRMS (EI) m/z C₂₆H₂₄ClNO₃についての計算: 433.1444. 判定: 433.1436.

30

【0320】

3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-ニトロベンジル)-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン

【化70】



40

【0321】

一般的手順Aに関しては、蒸留されたTHF (25 mL)が3-クロロ-3-(4-クロロフェニル)-3H-イソベンゾフラン-1-ワン (3.2g, 11.5 mモル)に加えられ、続いて4-ニトロベンジルアミンヒドロクロリド (2.3 g, 12.6 mモル) 及びトリエチルアミン (4.8 mL, 34.5 mモル)が加えられた。淡黄色の固形物としての3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-ニトロベンジル)-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (2.95g, 7.47 mモル, 65%) を提供する

50

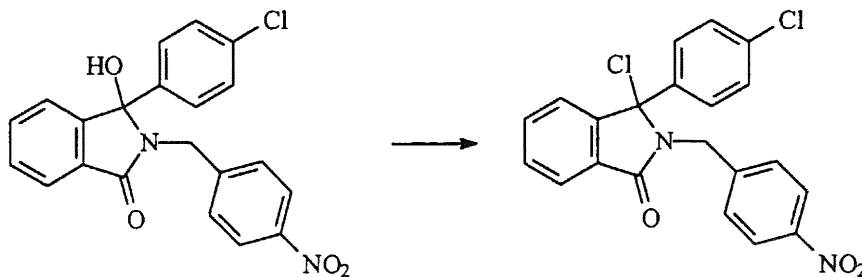
ために、生の産出物が最少限の沸騰したエチルアセテイト中で再結晶化された。R_f =0.4 (40:60:EtOAc: ガソリン)。融点197.1-199.7 。_{max} (CH₃OH)/nm220, Abs 0.765. IR: 3215, 1676, 1517, 1395, 1341 cm⁻¹. ¹HNMR: (300 MHz, d₆-DMSO) 4.35 (d, 1H, J = 16.3 Hz, N-CH₂), 4.61 (d, 1H, J = 16.3 Hz, N-CH₂), 7.28 (m, 4H, Ar-H), 7.45 (m, 3H, Ar-H), 7.58 (m, 2H, Ar-H), 7.79 (m, 1H, Ar-H), 8.05 (m, 2H, Ar-H). ¹³CNMR: (75 MHz, d₆-DMSO) 42.1, 90.5, 123.1, 123.3, 128.4, 128.7, 129.1, 129.9, 130.3, 133.2, 133.3, 138.9, 146.4, 146.5, 149.4, 167.1. LC/MS-ES⁺m/z 307.2, 368.2, 377.1. C₂₁H₁₅ClN₂O₄についての分析・計算:C, 63.89; H, 3.83; N, 7.10%. 判定: C, 63.78; H, 3.92; N, 7.12%. HRMS (EI) m/z C₂₁H₁₅ClN₂O₄についての計算:394.0720. 判定: 394.0714.

10

【0322】

3-クロロ-3-(4-クロロフェニル)-2-(4-ニトロベンジル)-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン

【化71】



20

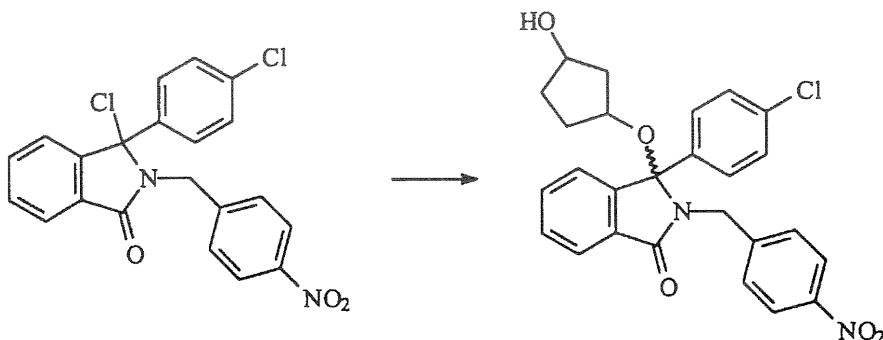
【0323】

一般的手順Bに関しては、3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-ニトロベンジル)-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (150 mg, 0.37 mモル) が塩化チオニル (0.03 mL, 0.45 mモル) 及び触媒量のDMF (3 滴) と反応させられた。溶媒の除去によって、無色の油としての3-クロロ-3-(4-クロロフェニル)-2-(4-ニトロベンジル)-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (156 mg, 0.37 mモル, 100%) が提供された。

【0324】

3-(4-クロロフェニル)-3-(3-ヒドロキシシクロペンチロキシ)-2-(4-ニトロベンジル)-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (NU8261)

【化72】



40

【0325】

一般的手順Cに関しては、3-クロロ-3-(4-クロロフェニル)-2-(4-ニトロベンジル)-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (156 mg, 0.37 mモル) が1,3-シクロペンタンジール (0.17 mL, 1.89 mモル) と反応させられた。透明なガラスとしての3-(4-クロロフェニル)-3-(3-ヒドロキシシクロペンチロキシ)-2-(4-ニトロベンジル)-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (94 mg, 0.19 mモル, 52%) を提供するために、生の産出物がHPLC (H₂O: MeOH, 270 nm) によって純化された。R_f=0.1 (40:60: EtOAc: ガソリン)。

50

【 0 3 2 6 】

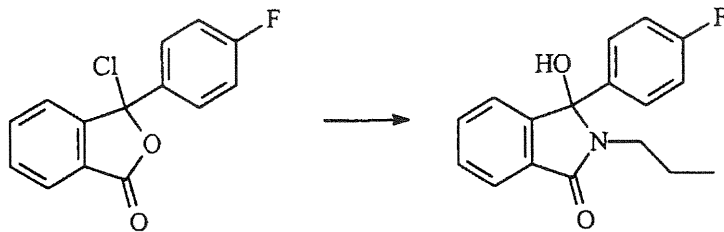
λ_{\max} (CH₃OH)/nm 230, Abs 1.513. IR: 3377, 2941, 4693, 1519, 1340, 1094 cm⁻¹.
¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) 1.19 (m, 1H, シクロペンタン), 1.35 (m, 2H, シクロペンタン), 1.62 (m, 2H, シクロペンタン), 1.89 (m, 1H, シクロペンタン), 3.75 (m, 1H, シクロペンタン), 4.26 (m, 1H, シクロペンタン), 4.31 (m, 1H, N-CH₂), 4.50 (d, 1H, J = 15.2 Hz, N-CH₂), 7.04 (m, 5H, Ar-H), 7.16 (m, 2H, Ar-H), 7.45 (m, 2H, Ar-H), 7.83 (m, 1H, Ar-H), 7.90 (m, 2H, Ar-H). ¹³CNMR: (75 MHz, CDCl₃) 29.8, 31.1, 31.2, 31.4, 32, 32.1, 33.6, 33.7, 33.9, 34.3, 42.5, 42.7, 43.1, 44, 45.6, 53.8, 72, 72.5, 72.7, 73, 73.3, 73.4, 74.1, 74.2, 74.4, 91.4, 94.8, 123.6, 123.7, 124, 124.1, 124.4, 124.4, 128.3, 128.4, 128.7, 128.8, 129.1, 129.8, 130, 130.1, 130.3, 130.5, 130.5, 131.5, 133.2, 135, 137.4, 145.3, 145.3, 146.2, 147.2, 168.1, 168.7, 168.8, 168.。 LOMS-ES⁺ m/z 243, 377.1, 479.2 [MH⁺], 501.1 [MNa⁺]. C₂₆H₂₃ClN₂O₅ · 0.2H₂O: についての分析・計算: C, 64.72; H, 4.89; N, 5.81%. 判定: C, 64.49; H, 4.90; N, 5.95%. HRMS(EI) m/z C₂₆H₂₃ClN₂O₅ についての計算: 478.1295. 判定: 478.1286。

10

【 0 3 2 7 】

3-(4-フルロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-プロピル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (NU8275)

【 化 7 3 】



20

【 0 3 2 8 】

一般的手順Aに関しては、蒸留された THF (25 mL) が3-クロロ-3-(4-フルロフェニル)-3H-イソベンゾフラン-1-ワン (5.35g, 20.4 mモル) に加えられ、続いてプロピルアミン (1.85 mL, 22.5 mモル) 及びトリエチルアミン (2.85mL, 26.5 mモル) が加えられた。白色固形物としての3-(4-フルロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-プロピル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (4.35 g, 15.2 mモル, 75%) を提供するために、生の産出物が再少限の沸騰したエチルアセテイト中で再結晶化された。R_f = 0.48 (40:60: EtOAc: ガソリン), 融点 172.3-174.6。 λ_{\max} (CH₃OH)/nm 210, Abs 2.398. IR: 3231, 2965, 1673, 1602, 1504, 1407, 1223 cm⁻¹. ¹H NMR: (300 MHz, d₆-DMSO) 0.75 (t, 3H, J = 7.4 Hz, CH₂-CH₂-CH₃), 1.42 (m, 2H, N-CH₂-CH₂), 2.87 (m, 1H, N-CH₂), 3.14 (m, 1H, N-CH₂), 7.15 (m, 2H, Ar-H), 7.25 (m, 1H, Ar-H), 7.35 (m, 2H, Ar-H), 7.53 (dq, 2H, J = 7.4, 1.4 Hz, Ar-H), 7.71 (m, 1H, Ar-H). ¹³CNMR: (75 MHz, d₆-DMSO) 11.8, 22, 90.4, 115.4, 115.7, 122.7, 123, 128.3, 128.4, 129.5, 130.8, 132.7, 136.8, 136.9, 149.7, 160.5, 162.2, 163.7, 166.8. LOMS-ES⁺ m/z 161.1, 227.1, 268.1, 286.1 [MH⁺]. C₁₇H₁₆FNO₂ についての分析・計算: C, 71.56; H, 5.65; N, 4.91%. 判定: C, 71.61; H, 5.70; N, 4.99%. HRMS (EI) m/z C₁₇H₁₆FNO₂ についての計算: 285.1165. 判定: 285.1166。

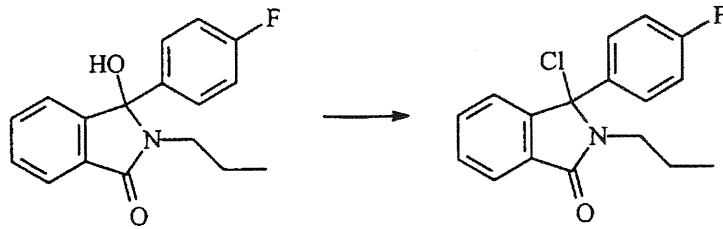
30

40

【 0 3 2 9 】

3-クロロ-3-(4-フルロフェニル)-2-プロピル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン

【化74】



【0330】

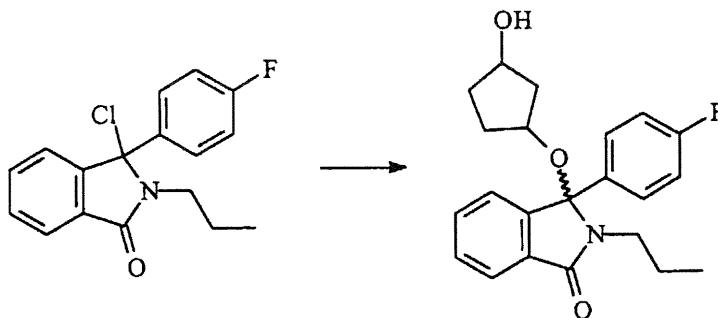
一般的手順Bに関しては、3-(4-フルロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-プロピル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (200 mg, 0.7 mモル)が塩化チオニル(0.06 mL, 0.84 mモル)及び触媒量のDMF (3滴)と反応させられた。溶媒の除去によって、無色の油としての3-クロロ-3-(4-フルロフェニル)-2-プロピル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン(212mg, 0.69 mモル, 100%)が提供された。

10

【0331】

3-(4-フルロフェニル)-3-(3-ヒドロキシシクロペンチロキシ)-2-プロピル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (NU8279)

【化75】



20

【0332】

一般的手順Cに関しては、3-クロロ-3-(4-フルロフェニル)-2-プロピル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (212mg, 0.69 mモル) が1,3-シクロペンタンジル(0.65mL, 6.9 mモル)と反応させられた。透明のガラスとしての3-(4-フルロフェニル)-3-(3-ヒドロキシシクロペンチロキシ)-2-プロピル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン(126 mg, 0.34 mモル, 49%)mを提供するために、生の産出物がHPLC (H₂O:MeOH, 270 nm) によって純化された。R_f=0.21(40:60: EtOAc: ガソリン),

30

【0333】

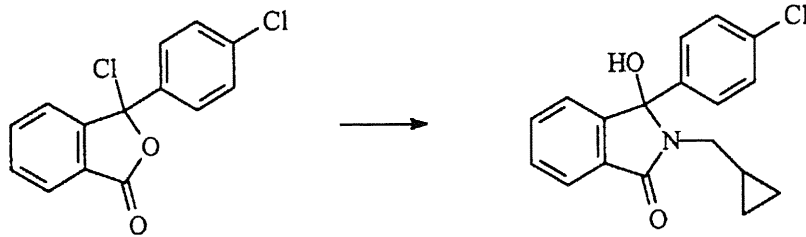
λ_{max} (CH₃OH)/nm 220.5, Abs 3.700. IR: 3387, 2936, 1683, 1604, 1505, 1366 cm⁻¹.
¹H NMR: (300 MHz, d₄-MeOH) 0.77 (t, 3H, J = 7.4 Hz, CH₂-CH₂-CH₃), 1.15(m, 1H, N-CH₂-CH₂), 1.32 (m, 1H, N-CH₂-CH₂), 1.40-2.05 (m, 6H, シクロペンタン), 3.12(m, 1H, N-CH₂), 3.29 (m, 1H, N-CH₂), 3.90 (m, 1H, シクロペンタン), 4.31 (m, 1H, シクロペンタン), 7.07 (t, 2H, J= 9Hz, Ar-H), 7.23(m, 1H, Ar-H), 7.39 (m, 2H, Ar-H), 7.60 (m, 2H, Ar-H), 7.87 (m, 1H, Ar-H).
¹³CNMR: (125 MHz, d₄-MeOH) 12.2, 22.9, 32.7, 33.1, 34.2, 43.1, 44.3, 44.8, 72.8, 73, 75.7, 96.5, 116.3, 116.6, 124.3, 125.7, 130, 130.1, 131.6, 133.6, 134.1, 137.1, 148.1, 166.2, 170.7. LC/MS-ES⁺ m/z 227.1, 268.1, 370.3 [MH⁺]. 392.3 [MNa⁺]. HRMS (EI)m/z C₂₂H₂₄FN₃についての計算: 369.1740. 判定: 369.1737.

40

【0334】

3-(4-クロロフェニル)-2-シクロプロピルメチル-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (NU8265)

【化76】



【0335】

一般的手順Aに関しては、蒸留されたTHF (25 mL) が3-クロロ-3-(4-クロロフェニル)-3-H-イソベンゾフラン-1-ワン (2.3 g, 8.05 mモル) に加えられ、続いて アミノメチルシクロプロパンヒドロクロリジ (952 mg, 8.86 mモル) 及びトリエチルアミン (3.36 mL, 24.1 mモル) が加えられた。

【0336】

白色の固形物としての3-(4-クロロフェニル)-2-シクロプロピルメチル-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (1.62 g, 7.47 mモル, 65%) を提供するために、生の産出物が最少限の沸騰したエチルアセテイト中で再結晶化された。R_f = 0.5(40:60: EtOAc: ガソリン)。

【0337】

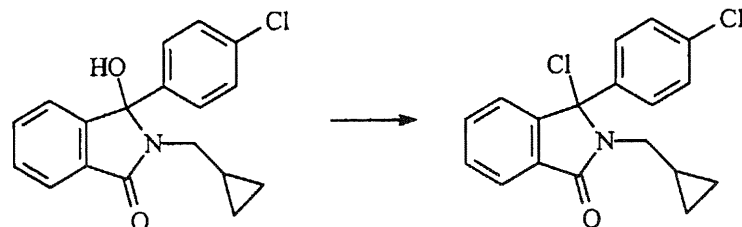
194.2-197.1 λ_{max} (CH₃OH)/nm 220, Abs 2.155。IR: 3269, 1684, 1403 cm⁻¹。 ¹H NMR: (300 MHz, d₆-DMSO) -0.26 (m, 1H, シクロペンタン), 0.00 (m, 3H, シクロペンタン), 0.56 (m, 1H, N-CH₂-CH), 2.71 (dd, 1H, J = 14.3, 6.7 Hz, N-CH₂), 2.88 (dd, 1H, J = 14.3, 7.3 Hz, N-CH₂), 6.99 (m, 2H, D₂Oと交換可能なOH, Ar-H), 7.10 (d, 2H, J = 8.7 Hz, Ar-H), 7.17 (d, 2H, J = 8.8 Hz, Ar-H), 7.30 (m, 2H, Ar-H), 7.49 (m, 1H, Ar-H)。 ¹³CNMR: (75 MHz, d₆-DMSO) 4.1, 5, 43.6, 90.1, 122.8, 123, 128.3, 128.7, 129.7, 130.7, 132.9, 133, 139.7, 149.4, 167.1。 LOMS-ES⁺ m/z 242.9, 244.9, 296.1, 314.1 [M⁺]。 C₁₈H₁₆ClNO₂ についての分析・計算: C, 68.90; H, 5.14; N, 4.46%。

判定: C, 69.04; H, 5.28; N, 4.63%。 HRMS (EI) m/z C₁₈H₁₆ClNO₂ についての計算: 313.0869。 判定: 313.0878。

【0338】

3-クロロ-3-(4-クロロフェニル)-2-シクロプロピルメチル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン

【化77】



【0339】

一般的手順Bに関しては、3-(4-クロロフェニル)-2-シクロプロピルメチル-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (125 mg, 0.39 mモル) が 塩化チオニル (0.03 mL, 0.47 mモル) 及び 触媒量のDMF (3 滴) と反応させられた。溶媒の除去によって、無色の油としての3-クロロ-3-(4-クロロフェニル)-2-シクロプロピルメチル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (129 mg, 0.39 mモル, 100%) が提供された。

【0340】

3-(4-クロロフェニル)-2-シクロプロピルメチル-3-(3-ヒドロキシシクロペンチロキシ)-2

10

20

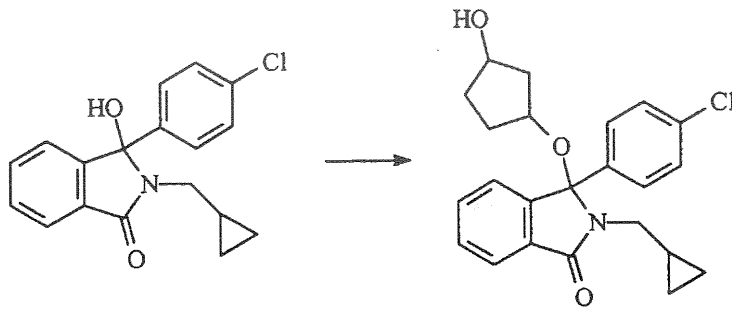
30

40

50

,3-ジヒドロ-イソインドリン-1-ワン (NU8280)

【化78】



10

【0341】

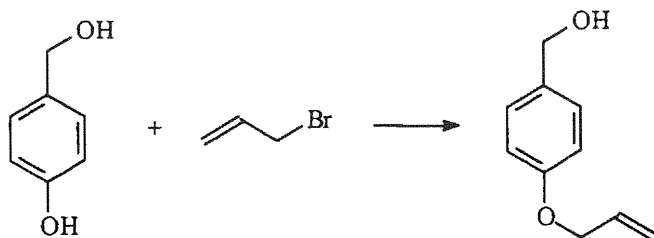
一般的手順Cに関しては、3-クロロ-3-(4-クロロフェニル)-2-シクロプロピルメチル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (209 mg, 0.63 mモル) 1,3-シクロペンタンジール (0.3 mL, 3.15 mモル) と反応させられた。透明なガラスとしての3-(4-クロロフェニル)-2-シクロプロピルメチル-3-(3-ヒドロキシシクロペンチロキシ)-2,3-ジヒドロ-イソインドリン-1-ワン (127 mg, 0.31 mモル, 51%) を提供するために、生の産出物がHPLC (H₂O: MeOH, 270 nm) によって純化された。R_f = 0.22 (40:60: EtOAc: ガソリン), λ_{max} (CH₃OH)/nm 225, Abs 3.823。 IR: 3396, 2941, 1683, 1375, 1087 cm⁻¹。 ¹H NMR: (300MHz, d₆-DMSO) -0.35 (m, 1H, シクロプロパン), 0.05 (m, 3H, シクロプロパン), 0.45 (m, 1H, N-CH₂-CH), 1.05-1.75 (m, 6H, シクロペンタン), 2.97 (d, 1H, J = 9.1 Hz, N-CH₂), 3.02 (d, 1H, J = 9 Hz, N-CH₂), 3.62 (m, 1H, シクロペンタン), 3.94 (m, 1H, シクロペンタン), 4.17 (d, 1H, J = 6 Hz, OH), 7.05 (m, 1H, Ar-H), 7.20 (m, 4H, Ar-H), 7.42 (m, 2H, Ar-H), 7.62 (m, 1H, Ar-H)。 ¹³C NMR: (125MHz, d₆-DMSO) 3.9, 4.6, 10.1, 30.8, 31.2, 32.7, 38.9, 39.1, 39.3, 39.5, 39.6, 39.8, 40, 42.5, 43.2, 43.5, 69.6, 70, 73.4, 92.5, 122.7, 124, 128.2, 128.3, 130, 132.5, 132.9, 138.4, 145.9, 167.2, 167.3。 LOMS-ES⁺ m/z 243, 245, 295.1, 314.1, 316.1, 398.2 [MH⁺]。 C₂₃H₂₄ClNO₃ についての分析・計算: C, 69.43; H, 6.08; N, 3.52%。 判定: C, 69.02; H, 6.15; N, 3.47%。 HRMS (EI) m/z C₂₃H₂₄ClNO₃ についての計算: 397.1444。 判定: 397.1432。

20

【0342】

4-アリロキシベンジル アルコール

【化79】



40

【0343】

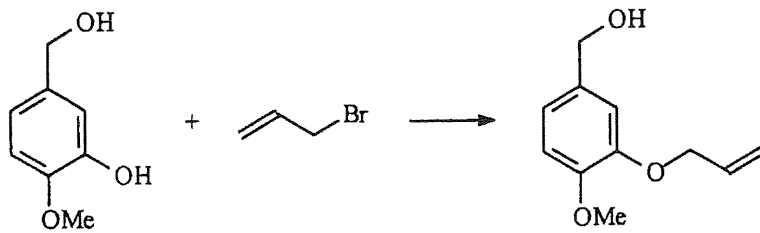
4-ヒドロキシベンジルアルコール (1.52g, 12.2 mモル), 臭化アリル (1.1 ml, 12.2 mモル.), アセトニトリル (40 ml) 及び炭酸カリウム (2.54 g, 18.4 mモル.) の混合物は、18時間リラックスさせ、それから真空中で濃縮された。その残留物は、エチルアセテート中で溶解され、水と塩水で洗浄された。有機層は、黄色の油としての産出物 (0.72 g, 71%) を提供するために、乾燥され (硫酸マグネシウム)、脱水された。 ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 2.1 (s, 1H), 4.55 (m, 2H), 4.6 (s, 2H), 5.3 (d, 1H, J = 11.5 Hz), 5.43 (d, 1H, J = 16.5 Hz), 6.1 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 7.33 (m, 2H); ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) 65.3, 69.2, 115.2, 118.1, 129.0, 129.4, 133.7, 158.6。

【0344】

50

3-アリロキシ-4-メトキシベンジル アルコール

【化 8 0】



【 0 3 4 5 】

3-ヒドロキシ-4-メトキシベンジルアルコール (0.80 g, 7.79 mモル), 臭化アリル (0.45 ml, 5.9 mモル), アセトニトリル(20ml) と炭酸カリウム (1.08 g, 7.8 mモル) の混合物は、18時間リラックスさせ、それから真空中で濃縮された。その残留物は、エチルアセテイト中で溶解され、水と塩水で洗浄された。有機層は、黄色の油としての産出物(1.14 g, 57%) を提供するために、乾燥され (硫酸マグネシウム)、脱水された。

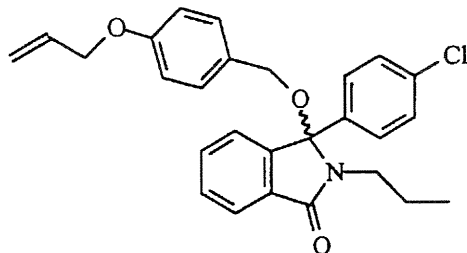
【 0 3 4 6 】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.90 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.52-4.54(m, 4H), 5.2 (d, 1H, $J = 12\text{Hz}$), 5.32 (d, 1H, $J = 17.25\text{ Hz}$), 6.0 (m, 1H), 6.77(s, 2H), 6.85 (s, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 56.3,65.6, 70.3, 111.2, 113.6, 118.4, 119.7, 133.7, 134.4, 147.8, 149.9。

【 0 3 4 7 】

3-(4-クロロフェニル)-3-(4-アリロキシベンジル)-2-プロピル-2,3-ジヒドロイソインドリンワン

【化 8 1】



【 0 3 4 8 】

3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-プロピル-2,3-ジヒドロイソインドリンワン(0.50 g, 1.66 mモル), THF(10 ml), 塩化チオニル(0.15ml, 2.0 mモル), DMF (3 滴)。一般的手順B。

【 0 3 4 9 】

産出物は、THF (20 ml)及び炭酸カリウム (0.28g, 2 mモル) で溶解され、一般的手順Cに従って4-アリロキシベンジル アルコール(0.33g, 2.88 mモル) が加えられ、産出物 (0.63 g, 85%)が提供された。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 0.74 (t, 3H, $J = 7.3\text{ Hz}$, $\text{NCH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.31(m, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$), 1.47 (m, 2, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$), 3.04 (m, 1H, N-CH_2), 3.22 (m, 1H, N-CH_2), 3.83 (d, ^1H , $J = 10.89$, O-CH_2), 4.08 (d, 1H, $J = 10.92$, O-CH_2), 4.47 (s, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-CH-CH}_2$), 5.22 (d, 1H, $J = 8.09$, $\text{O-CH}_2\text{-CH-CH}_2$), 5.35 (d, 1H, $J = 17.22$, $\text{O-CH}_2\text{-CH-CH}_2$), 5.98 (m, 1H, $\text{O-CH}_2\text{-CH-CH}_2$), 6.83 (m, 2H, Ar-H), 7.06-7.44 (m, 9H, Ar-H)。 7.85(s, 1H, Ar-H)。 ^{13}C NMR: (75MHz, CDCl_3) 12.1, 22.0, 41.9, 65.0, 69.2, 95.1, 115.1, 118.2, 122.9, 123.4, 128.1, 129.1, 129.3, 129.9, 130.2, 132.4, 132.9, 133.6, 134.8, 138.1, 145.6, 158.6, 168。 LC/MS-ES $^+$ m/z 148.8, 285.1, 287.1, 470.5。

【 0 3 5 0 】

3-(4-クロロフェニル)-3-(3-アリロキシ-4-メトキシベンジル)-2-プロピル-2,3-ジヒドロ

10

20

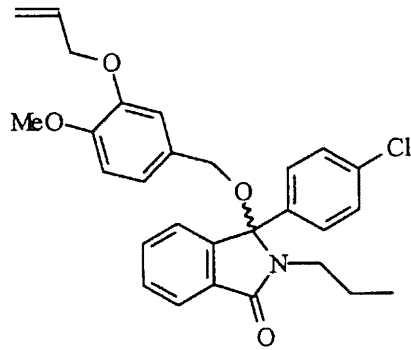
30

40

50

イソインドリンワン

【化 8 2】



10

【 0 3 5 1】

3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-プロピル-2,3-ジヒドロイソインドリンワン (0.50 g, 1.66 mモル), THF (10 ml), 塩化チオニル (0.15 ml, 2.0 mモル), DMF (3滴)。一般的手順 B。

【 0 3 5 2】

この産出物はTHF (20 ml) と炭酸カリウム (0.28g, 2 mモル) に溶解され、一般的手順 Cに従って3-アリロキシ-4-メトキシベンジル アルコール(0.38 g, 2.0 mモル) が加えられ、この産出物 (0.42 g, 53%) が提供された。

20

【 0 3 5 3】

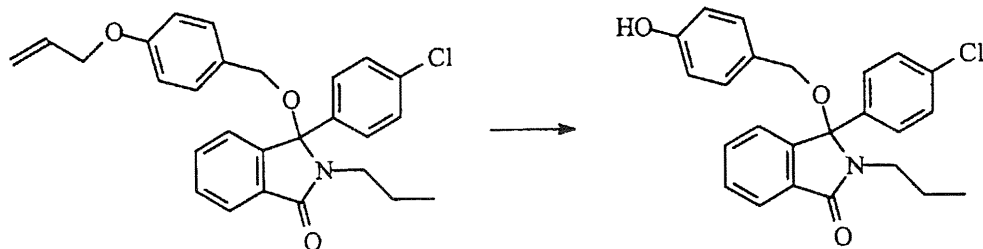
$^1\text{H NMR}$: (300MHz, CDCl_3) 0.76 (m, 3H, $\text{NCH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.19 (m, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$), 1.31 (m, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$), 3.01(m, 1H, N-CH_2), 3.21 (m, 1H, N-CH_2), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.83 (d, 1H, $J = 14.26$, O-CH₂), 4.07 (d, 1H, $J = 11.08$, O-CH₂), 4.54 (s, 2H, O-CH₂-CH-CH₂), 5.22 (d, 1H, $J = 10.44$, O-CH₂-CH-CH₂), 5.34 (d, 1H, $J = 17.29$, O-CH₂-CH-CH₂), 6.01 (m, 1H, O-CH₂-CH-CH₂), 6.72-7.82 (m, 10H, Ar-H), 7.85 (d, 1H, Ar-H)。 $^{13}\text{C NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) 12.2, 22.0, 41.9, 56.4, 65.1, 70.2, 95.1, 111.9, 113.8, 118.4, 120.7, 123.5, 123.9, 128.3, 129.0, 130.1, 131.2, 132.4, 132.9, 133.7, 134.8, 138.1, 145.6, 148.4, 149.5, 168.6。 LC/MS-ES⁺ m/z 118.8, 178.5, 285.1, 287.1, 500.4。

30

【 0 3 5 4】

3-(4-クロロフェニル)-3-(4-ヒドロキシベンジル)-2-プロピル-2,3-ジヒドロイソインドリンワン (NU8243)

【化 8 3】



40

【 0 3 5 5】

3-(4-クロロフェニル)-3-(4-アリロキシベンジル)-2-プロピル-2,3-ジヒドロイソインドリンワン (0.190 g, 0.43 mモル)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10mg, 0.009 mモル)、ガス抜きされた炭酸カリウム (0.19g, 1.35 mモル)、無水メタノール (10ml) が16時間にわたって攪拌され、それから真空中で濃縮された。クロマトグラフィ(二酸化ケイ素; 35% EtOAc, ガソリン)がこの産出物をもたらした (160 mg, 93%)。

【 0 3 5 6】

$^1\text{H NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) 0.72 (m, 3H, $J = 7.3$, $\text{NCH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.28 (m, 2H,

50

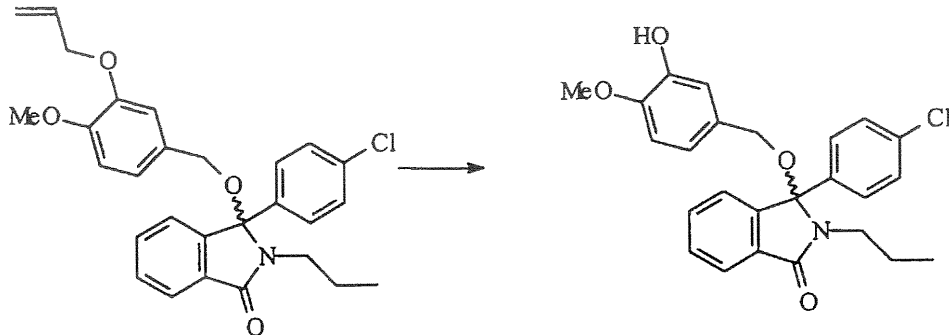
N-CH₂-CH₂), 1.46 (m, 2H, N-CH₂-CH₂), 2.1 (s, 1H, OH), 3.05 (m, 1H, N-CH₂), 3.22 (m, 1H, N-CH₂), 3.82 (d, 1H, J = 10.8, O-CH₂), 4.04 (d, 1H, J = 10.8, O-CH₂), 6.8 (d, 2H, Ar-H), 7.04-7.45 (m, 9H, Ar-H), 7.84 (m, 1H, Ar-H). ¹³C NMR: (75 MHz, CDCl₃) 12.2, 22.0, 41.9, 65.2, 95.3, 115.9, 123.5, 123.7, 128.1, 128.3, 129.0, 129.6, 130.4, 130.9, 133.1, 134.9, 137.9, 145.7, 156.8, 169.1. LC/MS- ES⁺ m/z 244.2, 246.2, 285.1, 430.6.

【0357】

3-(4-クロロフェニル)-3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシベンジル)-2-プロピル-2,3-ジヒドロイソインドリンワン (NU8244)

【化84】

10



20

【0358】

3-(4-クロロフェニル)-3-(3-アрил-4-メトキシベンジル)-2-プロピル-2,3-ジヒドロイソインドリンワン (0.210g, 0.44 mモル)、Pd(PPh₃)₄ (10mg, 0.009 mモル)、ガス抜きされた炭酸カリウム (0.19g, 1.35 mモル) (10 ml)、無水メタノールが2時間にわたって攪拌され、それから真空中で濃縮された。クロマトグラフィ(二酸化ケイ素; 30% EtOAc, ガソリン)がこの産物をもたらした (130mg, 68%)。¹H NMR: (300MHz, CDCl₃) 0.74 (m, 3H, J = 7.4, NCH₂-CH₂-CH₃), 1.18 (m, 2H, N-CH₂-CH₂), 1.3 (m, 2H, N-CH₂-CH₂), 3.02 (m, 1H, N-CH₂), 3.22 (m, 1H, N-CH₂), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.80 (d, 1H, J = 9.1, O-CH₂), 4.04 (d, 1H, J = 10.7, O-CH₂), 5.77 (s, 1H, OH), 6.62-6.9 (m, 3H, Ar-H), 7.06-7.46 (m, 7H, Ar-H), 7.81 (m, 1H, Ar-H). ¹³C NMR: (75 MHz, CDCl₃) 12.2, 22.0, 41.9, 56.4, 65.0, 95.1, 110.8, 114.4, 119.6, 123.4, 123.9, 128.3, 129.0, 130.3, 131.0, 132.3, 133.0, 134.8, 138.0, 145.6, 146.0, 146.7, 168.7. LOMS-ES⁺ m/z 138.8, 162.7, 244.3, 285.1, 287.1, 438.7.

30

【0359】

2-ベンジル-3-クロロ-3-フェニル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (11a)

【0360】

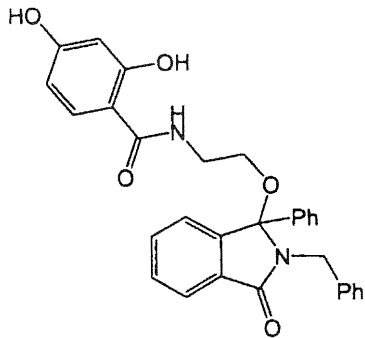
10a (0.25g, 0.79 mモル) の溶液が THF (20 mL) において塩化チオニル (0.07 mL, 0.87 mモル) 及び DMF (3 滴) と反応させられた。この混合物が16時間にわたって攪拌され、それから真空中で濃縮された。この結果、さらなる純化をすることなく使用されるオレンジ色の固形物としての10a (0.27 g, 0.79 mモル) が提供された。

40

【0361】

N-[2-(2-ベンジル-3-オキソ-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドリ-1-イロキシ)エチル]-2,4-ジヒドロキシベンズアミド (59) (NU8203)

【化 8 5】



10

【 0 3 6 2 】

一般的手順H: 11a (316mg, 0.95 mモル), 2,4-ジヒドロキシ-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンズアミド (342mg, 1.73 mモル)。クロマトグラフィ(50% EtOAc, ガソリン), HPLC 及び再結晶化(EtOAc) によって、オレンジ色のオイルとしての59 (240mg, 0.48 mモル, 61%) が提供された。

【 0 3 6 3 】

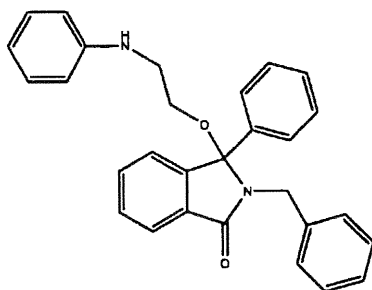
λ_{\max} (CH₃OH)/nm 208.5, Abs 0.937. IR: 3333, 1678, 1637cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.66 (m, 1H, O-CH₂), 2.28 (m, 1H, O-CH₂), 2.95 (m, 1H, O-CH₂-CH₂), 3.05 (m, 1H, O-CH₂-CH₂), 3.82 (d, 1H, J = 14.7 Hz, N-CH₂), 4.83 (d, 1H, J = 14.7 Hz, N-CH₂), 6.05 (m, 1H, NH), 6.36 (m, 1H, Ar-H), 6.38 (m, 1H, Ar-OH), 7.00 (m, 1H, Ar-H), 7.20 (m, 12H, Ar-H), 7.38 (m, 2H, Ar-H), 7.84 (m, 1H, Ar-H), 12.37 (bs, 1H, Ar-OH). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 38.9, 43.6, 61.8, 96.2, 104.5, 107.5, 107.7, 123.3, 124.1, 126.6, 128.7, 129, 129.1, 129.5, 130.3, 131.6, 133.4, 137.8, 138.3, 145.6, 161.9, 163.9, 169, 170.1. LCMS (ESI⁺) m/z 494 [M+H]⁺. C₃₀H₂₆N₂O₅ についての分析・計算: C, 72.86; H, 5.30; N, 5.66%. 判定C, 72.46; H, 5.55; N, 5.73%。

20

【 0 3 6 4 】

2-ベンジル-3-フェニル-3-(2-フェニルアミノエトキシ)-2, 3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン(60) (NU8204)

【化 8 6】



30

【 0 3 6 5 】

一般的手順 H: 11a (635 mg, 1.9 mモル) 及び 2-アニリノエタノール (573mg, 4.18 mモル)。クロマトグラフィ(二酸化ケイ素; 40% EtOAc, オイルエーテル) によって、淡黄色の固形物としての 60 (550mg, 66%), 融点50 が提供された。IR v (cm⁻¹): 3375, 3028, 2924, 2876, 1691, 1601, 1494, 1466, 1382, 1351, 1323, 1062. ¹H-NMR: ¹H (300MHz, CDCl₃): 7.82 (1H, d, J = 6.5, Ar), 7.36 (2H, dq, J = 7.4 & 1.2 Hz, Ar), 7.22 (7H, s, Ar), 7.13 (3H, m, Ar), 7.04 (2H, t, J = 7.4 Hz, Ar), 6.98 (1H, d, J = 6.5 Hz, Ar), 6.60 (1H, t, J = 7.3 Hz, Ar), 6.39 (2H, d, J = 7.8 Hz, Ar), 4.78 (1H, d, J = 4.7 Hz, -CH₂-Ph), 3.81 (1H, d, J = 4.7 Hz, -CH₂-Ph), 3.50 (1H, br, -NH), 2.75 (4H, m, -O-CH₂-CH₂-NH). ¹³C-NMR: ¹³C (75MHz, CDCl₃): 168.62, 148.29, 145.86, 138.79, 138.19, 133.08, 131.99, 130.10, 129.73, 129.59, 128.93, 128.66, 127.76, 126.8

40

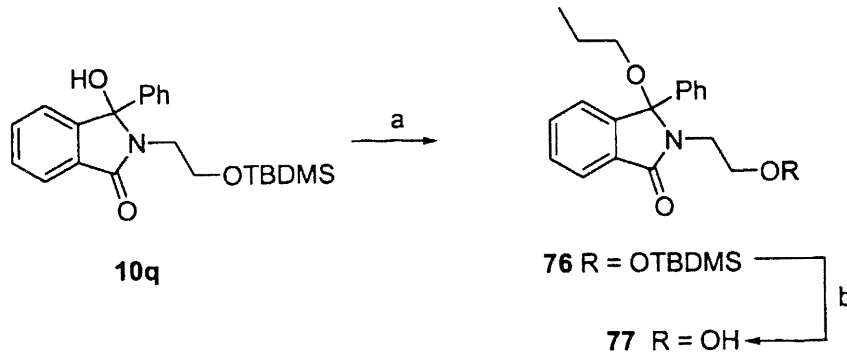
50

2,124.03, 123.39, 117.95, 113.35, 96.01, 61.81, 43.56, 43.39. LCMS (ESI+) 299[M+Na]⁺. C₂₉H₆N₂O₂₂についての分析・計算C, 80.16; H, 6.03, N, 6.45. 判定: C, 79.32; H, 6.02, N, 6.12.

【0366】

2-[2-(*t*-ブチルジフェニルシアニロキシ)エチル]-3-フェニル-3-プロポキシ-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (76).

【化87】



10

【0367】

一般的手順 I: 10q (400mg, 0.79 mモル)、塩化チオニル (0.187g, 1.57 mモル)、THF (10 mL)、*n*-プロパノール (70 μ L, 1.18 mモル)、トリエチルアミン (158 mg, 1.6 mモル) 。クロマトグラフィ (二酸化ケイ素; 40% EtOAc, オイルエーテル) によって白色固形物としての76 (240 mg, 55%) が提供された。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.78 (1H, m, Ar); 7.52 (4H, m, Ar); 7.29 (13H, m, Ar); 7.04 (1H, m, Ar); 3.55 (2H, m, OCH₂); 3.42 (1H, m, OCH₂); 3.24 (1H, m, OCH₂); 2.98 (1H, q, J=7.05 Hz, NCH₂); 2.69 (1H, q, J = 7.05 Hz, NCH₂); 1.39(2H, m, CH₂); 0.92 (9H, s, ^tBu); 0.77 (3H, t, J = 7.4 Hz, CH₃)。¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 11.13, 19.51, 23.03, 27.13, 41.38, 61.04, 64.41, 95.01, 123.43, 123.64, 126.60, 127.98, 128.72, 129.84, 129.92, 132.20, 132.71, 133.98, 135.84, 135.88, 139.41, 146.28, 168.69.

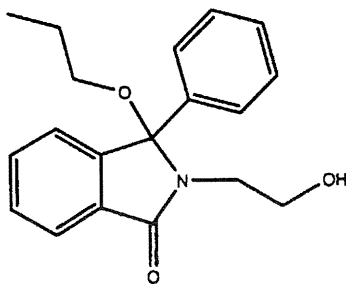
20

【0368】

2-(2-ヒドロキシエチル)-3-フェニル-3-プロポキシ-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (77) (NU8206)

30

【化88】



40

【0369】

TBAF (THF中における1M溶液; 190 mg, 0.73 mモル) がTHF (10 mL) 中において76の溶液 (200mg, 0.36 mモル) に滴状に加えられた。30分後に溶媒が乾燥に向けて蒸発させられ、残留物はEtOAc (100ml) と水 (50ml) に区分された。

【0370】

有機層が水 (2 x 20ml) と塩水 (20ml) で洗浄され、乾燥され、濃縮された。クロマトグラフィ (二酸化ケイ素; ; 60%EtOAc, オイルエーテル) によって、白色の固形物としての77 (110mg, 98%) 融点85 が提供された。IR ν (cm⁻¹): 3456, 2961, 2931, 2877, 1683, 1463, 1443, 1388, 1311, 1251, 1072, 1047, 752, 695. ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃)

50

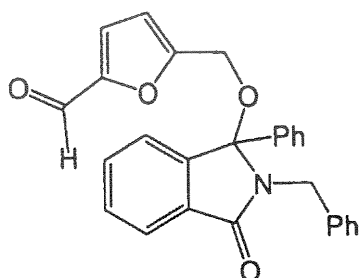
^1H 7.81 (1H, m, Ar), 7.43 (2H, m, Ar), 7.32(2H, m, Ar), 7.25 (3H, m, Ar), 7.09 (1 H, m, Ar), 3.95 (1H, br, s, -OH), 3.56(2H, m, -O-CH₂-CH₂-CH₃), 3.42 (1H, ddd, J =14.8, 6.63 & 3.1 Hz, -O-CH₂-CH₂-N), 3.25 (1H, ddd, J= 14.8, 6.63 & 3.1 Hz, -O-CH₂-CH₂-N), 3.09 (1H, dt, J = 8.84, 6.35 & 2.5 Hz, -O-CH₂-CH₂-N), 2.83 (1H, dt, J = 8.84, 6.35 & 2.5 Hz, -O-CH₂-CH₂-N), 1.56 (2H, q, J = 7.00 Hz, -O-CH₂-CH₂-CH₃), 0.88 (3H, t, J =7.4 Hz, -O-CH₂-CH₂-CH₃). ^{13}C -NMR(75MHz, CDCl₃) 170.48, 146.25, 138.79, 133.16, 131.65, 130.12, 129.01, 126.53, 123.91, 123.55, 95.61, 64.89, 62.41, 43.83, 23.13, 11.22. LCMS (ESI+) m/z 334 [M+Na]. C₉H₂₁NO₃についての分析・計算:C, 73.29; H, 6.80; N, 4.50. 判定: C, 73.05; H, 6.78; N, 4.36.

【 0 3 7 1 】

10

5-(2-ベンジル-3-オキソ-1-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドリン-1-イロキシメチル)-フラン-2-カルバルデヒド (58) (NU8207)

【化 8 9】



20

【 0 3 7 2 】

一般的手順H: 11a (316 mg, 0.95 mモル), 5-ヒドロキシメチルフラン-2-カルバルデヒド (264 mg, 2.1 mモル)。クロマトグラフィ (40:60 EtOAc: ガソリン) によって、グレーのオイルとしての58 (99mg, 0.23 mモル, 23%) が提供された。R_f 0.27(40:60 EtOAc: ガソリン)。

【 0 3 7 3 】

λ_{max} (CH₃OH)/nm 208.5, Abs 0.301. IR: 2995, 1690, 1676cm⁻¹. ^1H NMR:(500 MHz, CDCl₃) 3.58 (d, 1H, J= 12.5Hz, O-CH₂), 3.69(d, 1H, J= 12.8 Hz, O-CH₂), 3.82 (d, 1H, J = 14.6 Hz, N-CH₂), 4.86 (d, 1H, J= 14.7 Hz, N-CH₂), 5.82 (d, 1H, J= 3.6 Hz, Hb), 6.97(d, 1H, J=3.4 Hz, Ha), 7.09 (m, 1H, Ar-H), 7.19 (m, 10H, Ar-H), 7.40 (m, 1H, Ar-H), 7.44 (m, 1H, Ar-H), 7.86 (d, 1H, J= 7.3, Ar-H), 9.47 (s, 1H, CH O) ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl₃) 43.6, 61.3, 96.2, 110.3, 112.5, 114.5, 123.5, 123.6, 125.6, 125.8, 128.6, 128.9, 131.2, 152.9, 168.2, 178.1. LCMS (ESI+) m/z 424[M+H]⁺, 446 [M+Na]⁺.

30

【 0 3 7 4 】

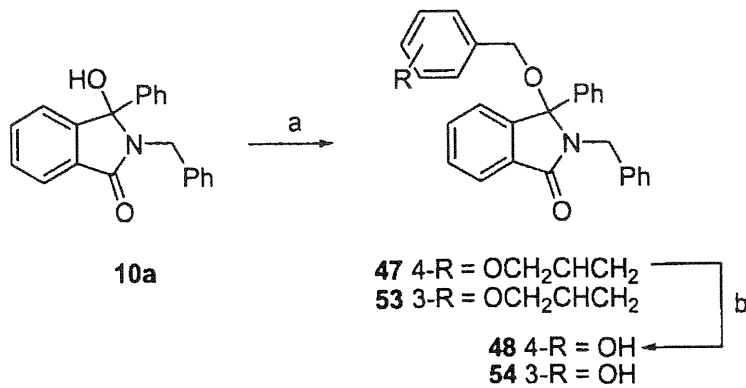
C₂₇H₂₁NO₄についての分析・計算: C, 76.58; H, 5.00; N, 3.31%. 判定 C, 76.37; H, 5.13; N, 3.00%。

【 0 3 7 5 】

3-(3-アリロキシベンジロキシ)-2-ベンジル-3-フェニル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (53)

40

【化90】



10

【0376】

一般的手順H: 11a (632 mg, 1.9 mモル), (3-アリロキシフェニル) メタノール (373 mg, 2.28 mモル) 及び炭酸カリウム (393mg, 2.85 mモル)。クロマトグラフィ (30% EtOAc, ガソリン) によって、無色のオイルとしての 53 (656 mg, 1.4 mモル, 74%) が提供された。

【0377】

R_f 0.50 (40:60EtOAc: ガソリン). λ_{max} (CH₃OH)/nm 216, Abs 1.066. IR: 3032, 2908, 1700 cm⁻¹. ¹HNMR: (500MHz, CDCl₃) 3.60 (d, 1H, J = 11.3 Hz, O-CH₂), 3.67 (d, 1H, J = 11 Hz, O-CH₂), 3.97 (1H, J = 14.6 Hz, N-CH₂), 4.42 (dt, 2H, J = 5.4_{V1C}, 1.3_{アリル} Hz, O-CH₂-CH=CH₂), 4.73 (1H, J = 14.7 Hz, N-CH₂), 5.23 (dq, 1H, J = 10.4_{C1S}, 1.5_{アリル} Hz, CH=CH₂), 5.34 (dq, 1H, J = 17.1_{trans}, 1.5_{アリル} Hz, CH=CH₂), 5.99 (m, 1H, CH=CH₂), 6.48 (m, 2H, Ar-H), 6.70 (dd, 1H, J = 8.2, 1.9 Hz, Ar-H), 7.07 (m, 5H, Ar-H), 7.21 (m, 5H, Ar-H), 7.31 (m, 2H, Ar-H), 7.41 (m, 2H, Ar-H), 7.87 (m, 1H, Ar-H). ¹³CNMR: (75 MHz, CDCl₃) 43.7, 65, 69.1, 96.1, 113.9, 114.3, 118, 120.2, 123.5, 123.9, 126.9, 127.5, 128.5, 128.8, 129.8, 130, 132.1, 133, 133.7, 137.8, 138.8, 139.3, 146, 158.8, 168.7. LCMS (ESI+) m/z 462 [M+H]⁺, 484.1 [M+Na]⁺. C₃₁H₂₇NO₃ についての分析・計算: C, 80.67; H, 5.90; N, 3.03%. 判定 C, 80.23; H, 5.53; N, 2.62%.

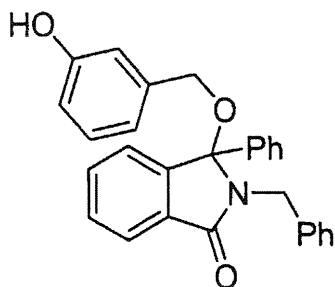
20

30

【0378】

2-ベンジル-3-(3-ヒドロキシベンジロキシ)-3-フェニル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (54) (NU8208)

【化91】



40

【0379】

水酸化メチル (12 mL) 中のガス抜きされた 53 の溶液 (196mg, 0.42 mモル) にパラジウムテトラキストリフェニルボスピネ (4.8mg, 1 mモル%) 及び炭酸カリウム (173 mg, 1.26 mモル) が加えられた。この混合物は、室温で2時間にわたり攪拌され、それから真空中で濃縮された。クロマトグラフィ (30% EtOAc, ガソリン) によって、白色の固形物としての 54 (125 mg, 0.29 mモル, 71%); 融点 122-123 が提供された。 λ_{max} (CH₃OH)/nm 206, Abs 0.222. IR: 3228, 3031, 1674 cm⁻¹.

50

【 0 3 8 0 】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 3.58 (d, 1H, $J = 11.2$ Hz, O- CH_2), 3.67 (d, 1H, $J = 11.2$ Hz, O- CH_2), 3.94 (d, 1H, $J = 14.6$ Hz, N- CH_2), 4.75 (d, 1H, $J = 14.6$ Hz, N- CH_2), 4.89 (s, 1H, Ar-OH), 6.30 (m, 1H, Ar-H), 6.45 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, Ar-H), 6.63 (dd, 1H, $J = 8.1, 2.5$ Hz, Ar-H), 7.00-7.31 (m, 12H, Ar-H), 7.42 (m, 2H, Ar-H), 7.88 (m, 1H, Ar-H). ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3). 43.8, 64.9, 96.1, 114.6, 114.7, 120, 123.5, 124, 126.9, 127.5, 128.6, 128.8, 129.6, 129.8, 130.1, 132, 133, 137.9, 138.8, 139.5, 146, 155.7, 168.8. LCMS (ESI+) m/z 422[M+H] $^+$, 444 [M+Na] $^+$. $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{NO}_3 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ についての分析・計算: C, 78.67; H, 5.58; N, 3.28%. 判定 C, 78.62; H, 5.29; N, 3.08%.

10

【 0 3 8 1 】

3-(4-アリロキシベンジロキシ)-2-ベンジル-3-フェニル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (47)

【 0 3 8 2 】

一般的手順H: 11a (316 mg, 0.95 mモル), 4-アリロキシフェニルメタノール (186 mg, 1.14 mモル) 及び炭酸カリウム (196mg, 1.42 mモル)。クロマトグラフィ (30% EtOAc, ガソリン) によって、無色のオイルとしての47 (266 mg, 0.5 mモル, 61%) が提供された。

【 0 3 8 3 】

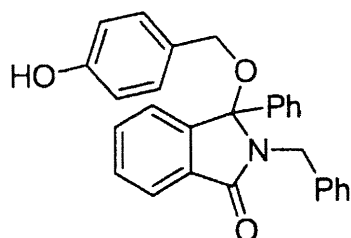
max (CH_3OH)/nm 220, Abs 0.958. IR 3036, 2935, 1703 cm^{-1} . ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) 3.55 (d, 1H, $J = 10.7$ Hz, O- CH_2), 3.63 (d, 1H, $J = 10.7$ Hz, O- CH_2), 3.94 (1H, $J = 14.4$ Hz, N- CH_2), 4.42 (d, 2H, $J = 5.4$ v_{1C} , Hz, O- CH_2 -CH=CH $_2$), 4.73 (1H, $J = 14.7$ Hz, N- CH_2), 5.19 (dd, 1H, $J = 10.4_{C1S}, 1.3_{gem}$ Hz, CH=CH $_2$), 5.31 (dd, 1H, $J = 17.4_{trans}, 1.6_{gem}$ Hz, CH=CH $_2$), 5.95 (m, 1H, CH=CH $_2$), 6.69 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz, Ar-H), 6.74 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz, Ar-H), 7.08 (m, 4H, Ar-H), 7.16 (m, 5H, Ar-H), 7.31 (m, 2H, Ar-H), 7.39 (m, 2H, Ar-H), 7.87 (m, 1H, Ar-H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 43.3, 64.5, 68.7, 95.6, 114.2, 117.6, 123, 123.5, 126.5, 127.1, 128.1, 128.3, 128.4, 129, 129.4, 129.5, 129.6, 131.7, 132.5, 133.2, 137.5, 138.5, 145.8, 158, 168.3. LCMS (ESI+) m/z 298.1, 462.2[M+H] $^+$, 484.2 [M+Na] $^+$.

20

【 0 3 8 4 】

2-ベンジル-3-(4-ヒドロキシベンジロキシ)-3-フェニル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (48) (NU8215)

【 化 9 2 】



30

40

【 0 3 8 5 】

水酸化メチル (12 mL) 中で47のガス抜きされた溶液 (145 mg, 0.31 mモル) に、パラジウムテトラキストリフェニルボスピネ (3.5 mg, 1 mol%) 及び炭酸カリウム (128 mg, 0.93 mモル) が加えられた。この混合物は、室温で2時間にわたって攪拌され、それから真空中で濃縮された。クロマトグラフィ (30% EtOAc, ガソリン) によって、白色の固形物としての48 (104mg, 0.24 mモル, 80%) 融点119.6-121.3 が提供された。

【 0 3 8 6 】

max (CH_3OH)/nm 211, Abs 0.822. IR: 3214, 3031, 1674 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 3.54 (d, 1H, $J = 10.5$ Hz, O- CH_2), 3.62 (d, 1H, $J = 10.6$ Hz, O- CH_2), 3.92 (d,

50

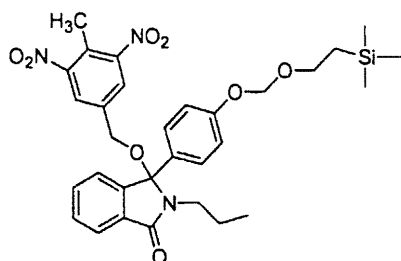
^1H , $J = 14.6$ Hz, N-CH₂), 4.72 (d, 1H, $J = 14.7$ Hz, N-CH₂), 6.69 (s, 1H, Ar-OH), 7.08 (m, 4H, Ar-H), 7.22 (m, 11H, Ar-H), 7.41 (m, 2H, Ar-H), 7.78 (m, 1H, Ar-H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl₃) 43.8, 66.1, 96.1, 115.4, 123.5, 124, 124.2, 126.9, 127.6, 128.4, 128.6, 128.8, 129.4, 129.7, 129.8, 130, 131.9, 133.1, 137.8, 138.8, 146.2, 169). LCMS (ESI+) m/z 422.1 [M+H]⁺, 444.1 [M+Na]⁺. C₂₈H₂₃NO₃についての分析・計算: C, 79.79; H, 5.50; N, 3.32%. 判定C, 79.65; H, 5.59; N, 3.39%.

【0387】

3-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシベンジロキシ)-2-プロピル-3-[4-(2-トリメチルシリルエトキシメトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン(110) (NU8209)

【化93】

10



【0388】

20

一般的手順I: 10j (0.31 mモル), シリンジック・アルコール(127mg, 0.69 mモル)。クロマトグラフィ (35:65 EtOAc: ガソリン) 及び(C18 シリカ; 20% MeOH, H₂Oから100% MeOHの勾配) によって無色のオイルとしての110 (38 mg, 0.065 mモル, 2%) が提供された。

【0389】

λ_{max} (CH₃OH)/nm 210, Abs 0.336. IR: 3371, 2947, 1689, 1604, 1460, 1427, 1372 cm⁻¹. ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) -0.02 (s, 9H, Si-(CH₃)₃), 0.83 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, CH₂-CH₂-CH₃), 0.95 (m, 2H, R-O-CH₂-CH₂-Si), 1.43 (m, 1H, N-CH₂-CH₂), 1.55 (m, 1H, N-CH₂-CH₂), 3.12 (m, 1H, N-CH₂), 3.34 (m, 1H, N-CH₂), 3.75 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-Si), 3.89 (s, 6H, OMe), 3.94 (d, 1H, $J = 11.2$ Hz, O-CH₂), 4.17 (d, 1H, $J = 11.3$ Hz, O-CH₂), 5.22 (s, 2H, O-CH₂-O), 5.55 (s, 1H, OH), 6.49 (s, 2H, Ar-H), 7.00 (d, 2H, $J = 9.1$ Hz, Ar-H), 7.17 (m, 1H, Ar-H), 7.34 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, Ar-H), 7.49 (m, 2H, Ar-H), 7.90 (m, 1H, Ar-H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl₃) -3.3, 9.8, 16, 19.6, 39.5, 54.3, 63.1, 64.3, 90.8, 93.1, 102.2, 114, 121.2, 121.3, 125.6, 126.7, 127.6, 129.8, 130, 130.3, 132.2, 143.7, 144.9, 155.5, 160.3, 166.3. LCMS (ESI+) m/z 355, 396.1, 397.1, 414.1, 602 [M+Na]⁺. C₃₂H₄₁NO₇Siについての分析・計算: C, 66.29; H, 7.13; N, 2.42%. 判定 C, 67.26; H, 7.22; N, 1.65%; HRMS (EI) m/z C₃₂H₄₁NO₇Siについての分析・計算: 579.2652. 判定 579.2673.

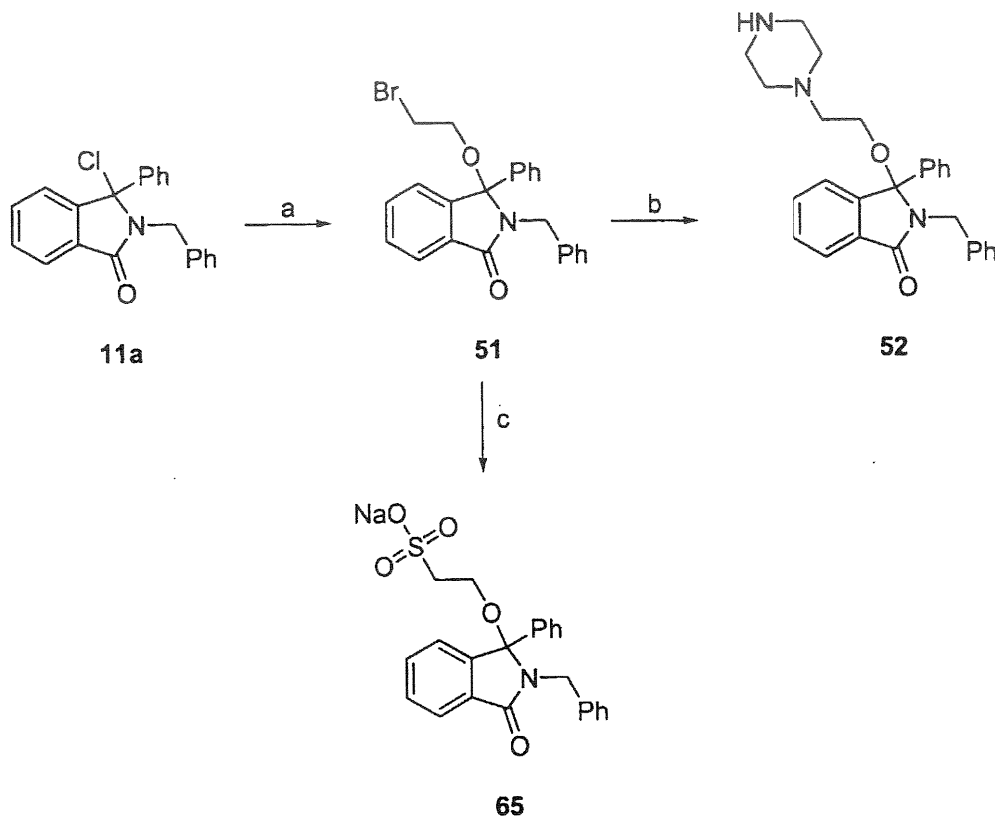
30

【0390】

2-ベンジル-3-(2-ブロモエトキシ)-3-フェニル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (51)

40

【化94】



10

20

【0391】

一般的手順H: 11a (316mg, 0.95 mモル), 2-プロモエタノール (0.15 mL, 2.1 mモル)。クロマトグラフィ (40%EtOAc: ガソリン) によって、無色のオイルとしての51 (320mg, 0.75 mモル, 80%) が提供された。

【0392】

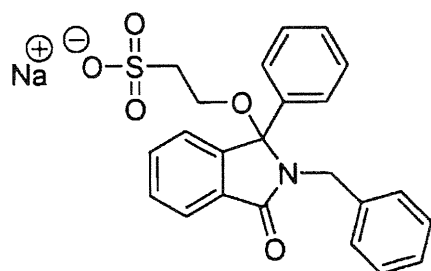
max (CH₃OH)/nm218, Abs 0.624. IR 3027, 1689, 1450 cm⁻¹. ¹HNMR (300 MHz, CDCI₃) 2.91(m, 4H, O-CH₂-CH₂-Br), 3.88 (d, 1H, J = 14.6 z, N-CH₂), 4.98 (d, 1H, J = 14.6Hz, N-CH₂), 7.18 (m, 1H, Ar-H), 7.33 (m, 10H, Ar-H), 7.50 (m, 2H, Ar-H), 7.93 (m, 1H, Ar-H). ¹³CNMR (75 MHz, CDCI₃) 30.1, 43.5, 63.1, 95.9, 123.6, 124.1, 126.8, 127.7, 128.6, 129, 130.2, 131.7, 133.1, 138.1, 138.5, 145.5, 168.5. LCMS(ESI+)m/z 424 [M+H]⁺.

30

【0393】

ソジウム 2-(2-ベンジル-3-オキソ-1-フェニルイソインドリン-1-イロキシ)エサネサルフォナテ (65) (NU8210)

【化95】



40

【0394】

51の物質、DME (10 mL) 中の亜硫酸ナトリウム (200 mg, 1.65 mモル) 及び水 (10 mL) の混合物が、24時間にわたって還流により加熱され、それから乾燥に向けて蒸発させられた。残留物は熱いメタノール(4 x15 mL) により抽出され、結合した抽出物は真空中で

50

濃縮され、白色の固形物を提供した。この固形物は、エーテル (20 mL) 及び石油エーテル (20mL) によって洗浄され、それから白色の固形物としての65 (95mg, 26%) 融点56を提供するために、DCM (50 mL) に溶解され、濾過され、蒸発させられた。

【 0 3 9 5 】

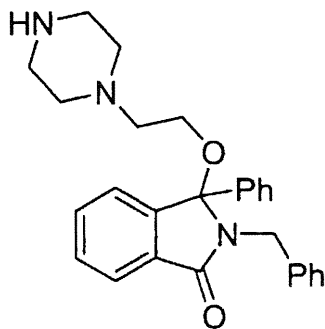
IR ν (cm^{-1}): 3437, 2929, 1689, 1454, 1373, 1175, 1036, 748, 686. $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.78 (1H, m, Ar), 7.46 (2H, m, Ar), 7.25-7.00(11H, m, Ar), 4.69 (1H, d, $J = 14.88\text{Hz}$, N- CH_2 -Ph), 3.95 (1H, d, $J = 14.88\text{Hz}$, N- CH_2 -Ph), 3.12 (1H, m, O- CH_2 - CH_2 - SO_3Na), 2.99 (1H, m, O- CH_2 - CH_2 - SO_3Na), 2.62 (1H, m, O- CH_2 - CH_2 - SO_3Na), 2.31 (1H, m, O- CH_2 - CH_2 - SO_3Na). $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3) δ 44.50, 51.97, 60.50, 97.54, 124.75, 125.22, 127.89, 128.06, 128.78, 129.77, 129.93, 130.02, 130.28, 130.43, 130.58, 131.53, 132.88, 134.69, 139.20, 139.96, 147.30, 170.69. LCMS(ESI+) 446 $[\text{M}+1]^+$. $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{NNaO}_5\text{S}$ についての分析・計算: C, 62.01; H, 4.53; N, 3.14. 判定: C, 64.48; H, 6.16; N, 2.26.

10

【 0 3 9 6 】

2-ベンジル-3-フェニル-3-(2-ピペラジン-1-イルエトキシ)-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (52) (NU8211)

【化96】



20

【 0 3 9 7 】

水酸化メチル (10 mL) 中51 の物質 (289 mg, 0.6 mモル) 及びピペラジン (516 mg, 6 mモル) の混合物は、16時間にわたり還流され、それから真空中で濃縮された。残留物は EtOAc (40mL) に溶解され、水(10 x20 mL) と塩水 (2 x 10mL) によって洗浄され、乾燥され (硫酸マグネシウム)、真空中で濃縮された。残留物はエーテル中で粉碎され、白色の固形物としての52(80mg, 0.18 mモル, 31%) 融点137.9-139.5 を提供した。

30

【 0 3 9 8 】

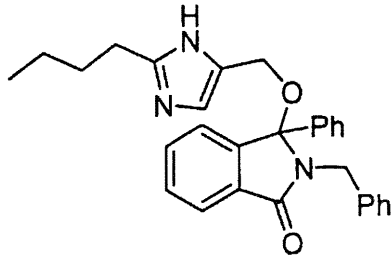
max (CH_3OH)/nm 206.5, Abs 0.651. IR: 3341, 2927, 1681 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.89 (m, 1H, O- CH_2), 2.13 (m, 4H, HN-(CH_2) $_2$), 2.15 (bs, 1H, NH), 2.72 (m, 6H, CH_2 -N-(CH_2) $_2$), 2.79 (m, 1H, O- CH_2), 3.82 (d, 1H, $J = 14.9$ Hz, N- CH_2), 4.78(d, 1H, $J = 14.7$ Hz, N- CH_2), 7.06 (m, 1H, Ar-H), 7.17 (m, 10H, Ar-H), 7.40 (m, 2H, Ar-H), 7.83 (m, 1H, Ar-H). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 43.1, 45.8, 54.4, 57.2, 60.3, 95.6, 123, 123.6, 126.4, 127.2, 128.2, 128.41, 128.45, 129.3, 129.5, 131.6, 132.5, 137.8, 145.6, 168.3. LCMS (ESI+) m/z 298, 428.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$ についての分析・計算: C, 75.85; H, 6.84; N, 9.83%. 判定 C, 75.61; H, 6.75; N, 9.63%.

40

【 0 3 9 9 】

2-ベンジル-3-(2-ブチル-3H-イミダゾル-4-イルメトキシ)-3-フェニル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン(46) (NU8212)

【化97】



【0400】

一般的手順H: 11a (170mg, 0.54 mモル), 2-ブチル-3H-イミダゾル-4-イル) メタノール (100 mg, 0.65 mモル)。クロマトグラフィ (80% EtOAc: ガソリン) によって白色固形物としての46 (104 mg, 0.2 mモル, 42%) 融点110-112.2 が提供された。

10

【0401】

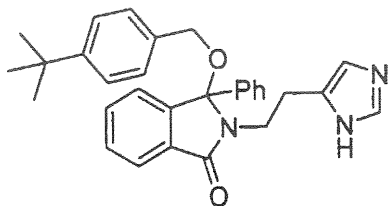
max (CH₃OH)/nm 213, Abs 0.995. IR 2929, 1689, 1349cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 0.85 (t, 3H, J = 7.3 Hz, CH₃), 1.28 (sext, 2H, J = 7.6 Hz, CH₃-CH₂-CH₂), 1.55 (quint, 2H, J = 7.7 Hz, CH₃-CH₂-CH₂-CH₂), 2.49 (t, 2H, J = 7.6 Hz, CH₃-CH₂-CH₂-CH₂), 3.62 (d, 1H, J = 11.1 Hz, O-CH₂), 3.68 (d, 1H, J = 11.1 Hz, O-CH₂), 3.77 (d, 1H, J = 14.9 Hz, N-CH₂), 4.92 (d, 1H, J = 14.8 Hz, N-CH₂), 6.35 (bs, 1H, NH), 7.11 (m, 1H, Ar-H), 7.23 (m, 11H, Ar-H, + Ha), 7.77 (m, 2H, Ar-H), 7.88 (m, 1H, Ar-H)。 ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 14.5, 22.7, 23, 28.6, 43.5, 96.1, 123.7, 124, 126.8, 127.6, 128.8, 129.7, 130, 131.1, 133.1, 138.6, 145.8, 149.4, 168.9。 LCMS (ESI+) m/z 453.2 [M+H]⁺。 C₂₉H₂₉N₃O₂ についての分析・計算: C, 77.13; H, 6.47; N, 9.31%。 判定 C, 73.30; H, 6.25; N, 8.64%。

20

【0402】

3-(4-t-ブチルベンジロキシ)-2-[2-(3H-イミダゾル-4-イル)-エチル]-3-フェニル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン(57) (NU8214)

【化98】



30

【0403】

一般的手順I: 10e (0.10g, 0.32 mモル), THF (8 mL) 中でのトリエチルアミン (0.10 mL, 0.70 mモル) の存在下における4-t-ブチルベンジルアルコール (0.06 mL, 0.35 mモル)。ガソリンからの粉碎によって、非白色固形物としての57 (80%) 融点187-188 が提供された。UV max = 231 nm. FTIR ν (cm⁻¹): 3387 (NH), 3093-2954 (C-HAr), 1705 (C=O アミド); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.22 (9H, s, t-Bu), 2.76 (1H, m, CH₂), 2.99 (1H, m, CH₂), 3.24 (1H, m, NCH₂), 4.4 (1H, m, NCH₂), 5.71 (2H, s, OCH₂), 6.90 (1H, bs, HNCH=N), 6.99 (1H, dd, J_{H-H} = 2.8 Hz, C=CH), 7.35 (7H, m, Ar-H), 7.59 (1H, t, J_{H-H} = 7.55 Hz, Ar-H), 7.83 (2H, t, 7.84 Hz, Ar-H), 8.5 (1H, d, J_{H-H} = 7.67 Hz, Ar-H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 19.8 (CH₂), 31.6 (CH₃), 32.7 (CH₂), 35.1 (CH), 53.8 (CH₂), 82 (CNO), 117.5-143.9 (CH-Ar), 153.2 (N=C-N), 167.4 (C=O)。 LCMS (ESI+): m/z = 466, [M+Na]⁺。 C₃₀H₃₁N₂O₃ についての分析・計算: C, 77.39; H, 6.71; N, 9.03%; 判定: C, 67.63; H, 5.82; N, 7.73%。

40

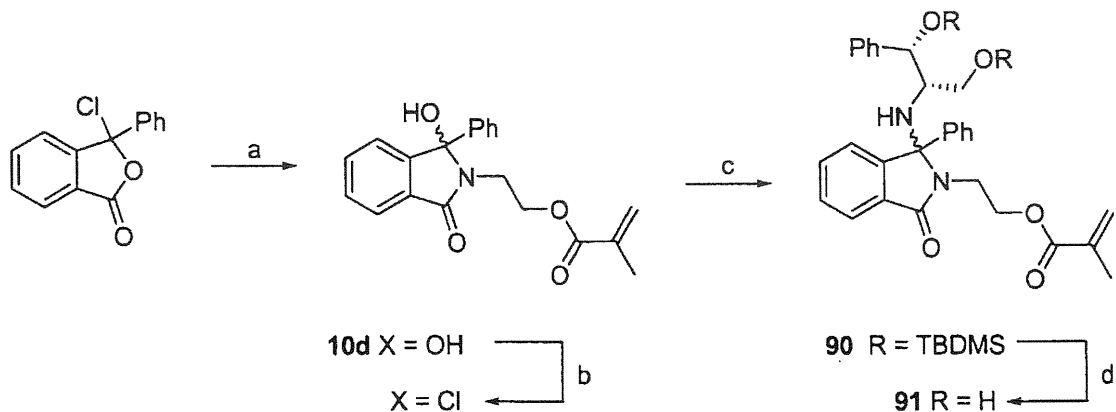
【0404】

2-メチルアクリルアシド2-(1-[2-(t-ブチルジメチルシアニロキシ)-1-(t-ブチルジメチル

50

シアニロキシメチル)-2-フェニルエチルアミノ]-3-オキソ-1-フェニル-1,3-ジヒドロイソインドリン-2-イル)エチルエステル (90)

【化99】



10

【0405】

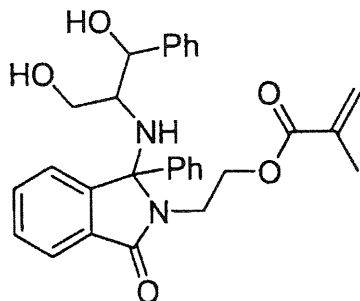
一般的手順I: 10d (0.57 g, 1.7 mモル), DMF (17 mL) 中における2-(*t*-ブチルジメチルシアニロキシ)-1-(*t*-ブチルジメチルシアニロキシメチル)-2-フェニルエチルアミン(0.74 g, 1.87 mモル) 及びトリエチルアミン (0.52mL, 3.74 mモル)。クロマトグラフィ (EtOAc: ガソリン:3:17) によって、一種のオイルとしての90 (0.19g, 0.2 mモル, 12%)、かつ、ジアステレオマーの1対1の比率による混合物としての90。FTIR ν (cm^{-1}):2933 (C-H Ar), 1699 (C=O)。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz , CDCl_3) δ (ppm) 12H, m, 4CH₃), 0.91 (9H, d, *t*-Bu), 1.05 (9H, d, *t*-Bu), 1.70 (3H, s, CH₃), 1.98 (1H, d, CH₂), 2.4 (1H, m, NCH₂), 2.76 (1H, m, OCH₂), 3.03 (1H, m, OCH₂), 3.62 (3H, m, OCH₂ and OCH), 4.23 (1H, m, NCH), 5.06 (1H, s, CH), 5.27 (1H, s, CH), 5.63 (1H, s, CH), 6.16 (1H, s, CH), 7.35 (13H, m, Ar-H), 7.91 (1H, m, H₄); $^{13}\text{C NMR}$ (75MHz , CDCl_3) δ (ppm) -5.6(CH₃), -5.4(CH₃), -5.3 (CH₃), -5.1 (CH₃), -4.7 (CH₃), -4.4 (CH₃), 17.9 (CH₃), 25.8 (CH₃), 25.9 (CH₃), 26 (CH₃), 35.8 (CH₂), 37.5 (CH₂), 59.6 (OCH₂), 60 (NCH₂), 61 (OCH), 72.1 (NCH), 82 (OCH₂), 123.2-143.

20

【0406】

2-メチルアクリリク アシド 2-[1-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-2-フェニルエチルアミノ)-3-オキソ-1-フェニル-1,3-ジヒドロイソインドリン-2-イル]エチルエステル (91) (NU8216)

【化100】



40

【0407】

THF (5 mL) において化合物90の溶液にTBAF (THF中の1M溶液; 0.47 mL, 0.47 mモル) が加えられた。この混合物は16時間にわたって攪拌され、それから水(5 mL) によって希釈され、EtOAc (3 x 10 mL) によって抽出された。有機層は、結合され、飽和塩水 (10mL) によって洗浄され、乾燥され (硫酸マグネシウム)、真空中で濃縮された。クロマトグラフィ (EtOAc, ガソリン; 95:5), によって、単一ジアステレオマーとしての化合物91 (0.08 g, 0.20 mモル, 76%), 融点187-188 が提供された。UV $\lambda_{\text{max}} = 237 \text{ nm}$. FTIR ν (c

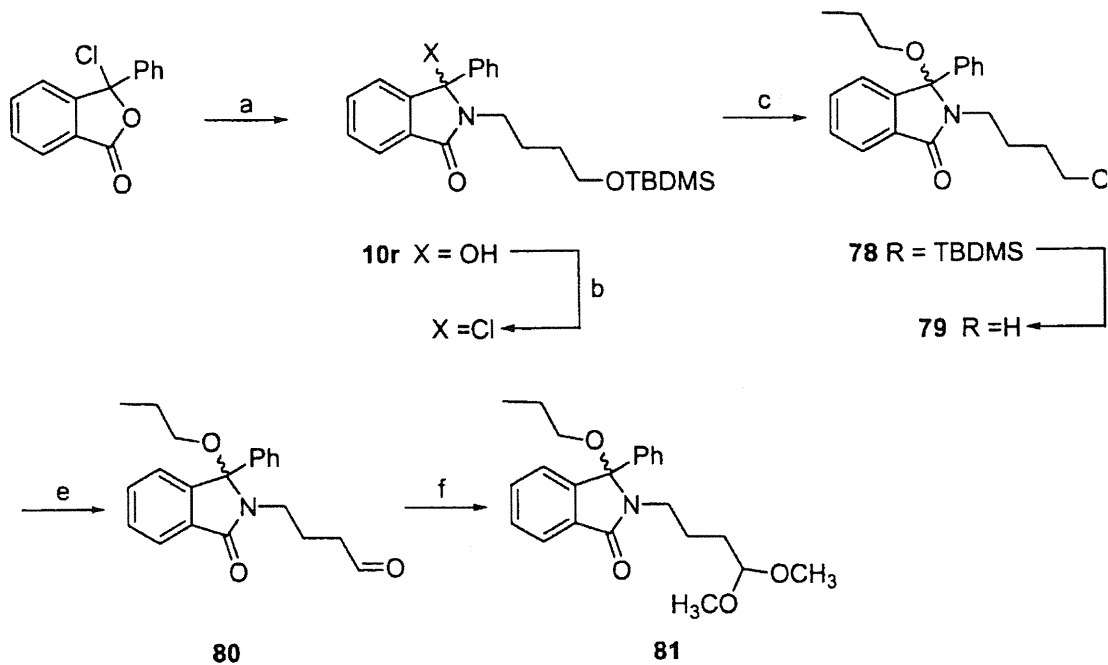
50

m^{-1}) 3343 (NH, OH), 3032-2932 (C-HAr), 1672 (C=O); $^1\text{H NMR}$ ($300\text{MHz}, \text{CDCl}_3$) δ (ppm) 1.77(3H, s, CH_3), 2.14 (1H, dd, CH_2OH), 2.18 (1H, bs, OH), 2.50 (1H, dd, CH_2diaOH), 2.45 (1H, bs, OH_{dia}), 3 (1H, q, NCH_2), 3.10 (1H, bs, NH), 3.40 (3H, m, NCH_2 , NCH_2dia), 3.80 (2H, m, OCH_2), 4.74 (1H, dd, $J_{\text{H-H}} = 5.2\text{Hz}$, CHOH), 5.43 (1H, d, $J_{\text{H-H}} = 1.53\text{Hz}$, CH), 5.94 (1H, d, $J_{\text{H-H}} = 1.04\text{Hz}$, CH), 6.28 (1H, d, $J_{\text{H-H}} = 7.58\text{Hz}$, Ar-H), 7.12-7.37 (13H, m, Ar-H), 7.70 (1H, m, Ar-H4); $^{13}\text{C NMR}$ ($75\text{MHz}, \text{CDCl}_3$) δ (ppm) 18.6 (CH_3), 37.5 (CH_2), 58.2 (NCH_2), 61.4 (OCH_2), 62.9 (CH_2), 76.0 (CH), 82 (C), 123.3-149.5 (C-Ar), 167.3 (C=O), 169.4 (C=O). LCMS (ESI+) $m/z = 487$, $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0408】

4-(3-オキソ-1-フェニル-1-プロポキシ-1,3-ジヒドロ-イソインドリン-2-イル)ブチラルデヒド (80)

【化101】



【0409】

TBAF (THF 中の1M溶液 ; 230 mg, 0.87mモル) 及びTHF (10 mL) 中の化合物 78 (250 mg, 0.43 mモル) によって、さらなる純化をすることなく使用される化合物79 (140mg, 10%) が提供された。ドライ (10 mL) DCM中の塩化オキサリルの溶液 (72 μL , 0.83 mモル) に、DCM (2 mL) 中のDMSO の溶液 (71mg, 0.91 mモル) が -78 で窒素環境下で滴状に加えられた。30分後に、79の溶液(140 mg, 0.41 mモル) がDCM (10 mL) 中で10分間にわたって滴状に加えられ、攪拌が-78 で30分間続けられた。トリエチルアミン(0.209mg, 2.06 mモル) が加えられ、反応混合物が室温に昇温することを許され、水 (50 mL) で冷却された。有機層は分離され、水性層はDCM (2 x 50 mL) によって抽出された。結合された有機抽出物は、水(3 x 30 mL) と塩水 (30 mL) で洗浄され、乾燥され、濃縮された。クロマトグラフィ (二酸化ケイ素 ; 40%EtOAc, 石油エーテル) によって、無色のオイルとしての 80 (127mg, 91%) が提供された。IR ν (cm^{-1}) 2933, 2724, 1697, 1453, 1371, 1182, 1042, 850, 757, 694. $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 9.55 (1H, s, CHO); 7.78 (1H, m, Ar); 7.41 (2H, m, Ar); 7.29(2H, m, Ar); 7.23 (3H, m, Ar); 7.07 (1H, m, Ar); 3.19 (2H, m, OCH_2); 3.00 (1H, m, NCH_2); 2.76 (1H, m, NCH_2); 2.26 (2H, m, CH_2CHO); 1.57 (4H, m, 2 x CH_2); 0.86 (3H, t, $J = 7.37\text{Hz}$, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3) δ 1.21, 21.25, 23.14, 38.89, 41.84, 64.58, 95.13, 123.52, 123.65, 126.66, 128.81, 128.91, 129.97, 132.26, 132.86, 139.51, 146.19, 168.97, 201.83.

【0410】

2-(4,4-ジメトキシブチル)-3-フェニル-3-プロポキシ-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワ

10

20

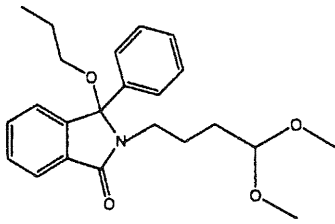
30

40

50

ン(81)(NU8217)

【化102】



【0411】

化合物 80 (120mg, 0.36 mモル), ドライ・メタノール (10 mL) 及び塩化アンモニウム (cat) の混合物は50 で36時間にわたって加熱され、それから真空中で濃縮され、EtOAc(100 mL)によって抽出され、水(2 x50 mL)と塩水で洗浄され、乾燥され、濃縮された。クロマトグラフィ(二酸化ケイ素: 30% EtOAc:, 石油エーテル)によって、無色の粘性のオイルとしての81(83 mg, 61%)が提供された。

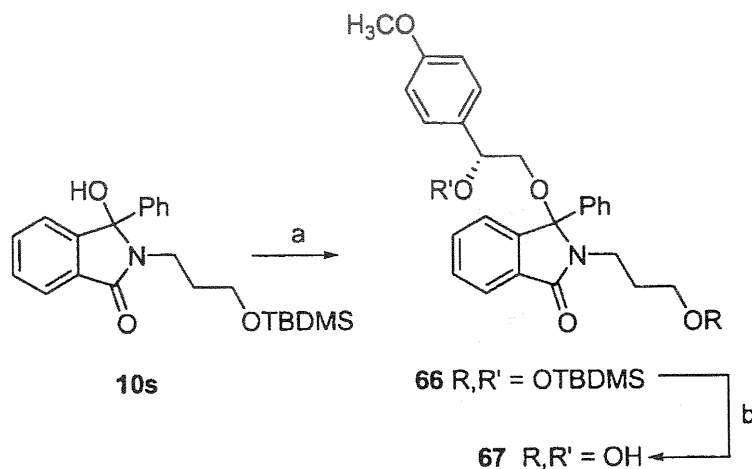
【0412】

IR v (cm⁻¹): 2934, 1697, 1453, 1368, 1180, 1048, 853, 757, 693. ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.78 (1H, m, Ar), 7.39 (2H, m, Ar), 7.29(2H, m, Ar), 7.22 (3H, m, Ar), 7.06 (1H, m, Ar), 4.16 (1H, t, J = 5.55 Hz, CH(OMe)₂), 3.2 (1H, m, OCH₂), 3.16 (3H, s, OMe), 3.15(3H, s, OMe), 3.06 (1H, m, OCH₂ および NCH₂), 2.76 (1H, m, NCH₂), 2.31 (2H, m, OCH₂CH₂CH₃), 1.43(3H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.30 (1H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₃), 0.87 (3H, t, J = 7.46 Hz, OCH₂CH₂CH₃). ¹³C-NMR(75MHz, CDCl₃) δ 11.20, 23.14, 23.79, 30.61, 39.63, 52.98, 53.50, 64.50, 95.22, 104.52, 123.42, 123.62, 126.71, 128.73, 129.86, 132.44, 132.68, 139.63, 146.24, 168.77. LCMS(ESI+) 406 [M+]⁺.

【0413】

3-((R)-2-(テルト-ブチルジフェニルシリロキシ)-2-(4-メトキシフェニル)エチルアミノ)-2-(3-(テルト-ブチルジフェニルシリロキシ)プロピル)-3-フェニルイソインドリン-1-ワン(66)

【化103】



【0414】

一般的手順 1: 10s (370 mg, 0.7 mモル), 塩化チオニル (126mg, 1.1 mモル), TH F(10 mL), (R)-2-(テルト-ブチルジフェニルシアニロキシ)-2-(4-メトキシフェニル)エチルアミン(344 mg, 0.85 mモル), トリエチルアミン (143mg, 1.4 mモル), DMF (10 mL)。クロマトグラフィ(20% EtOAc:ガソリン)によって化合物 66. が提供された。¹H-NMR: δ (300MHz, CDCl₃): 7.82 (1H, m, Ar); 7.47 - 7.10 (32H, m, Ar); 6.74 (1H, dd, J = 8.72 Hz, Ar); 5.03 (1H, m, -CH-OSi); 3.85 - 3.68 (5H, m, -OCH₂, -OCH₃); 3.06 (4H,

10

20

30

40

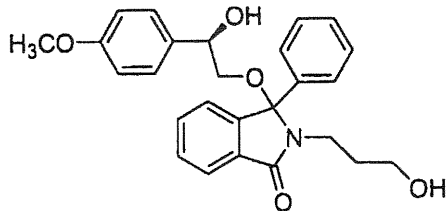
50

m, -NCH₂); 2.03 (1H, m, -CH₂); 1.74 (1H, m, -CH₂); 1.05 (9H, s, 1Bu); 0.92 (9H, s, 1Bu). ¹³C-NMR : _c (75MHz, CDCl₃) : 19.54, 27.06, 27.45, 31.03, 37.81, 48.01, 49.18, 55.59, 60.80, 63.30, 73.39, 74.78, 90.93, 91.43, 91.96, 113.86, 123.56, 126.58, 127.77, 128.09, 128.24, 128.98, 130.13, 135.92, 136.21, 136.58, 139.57, 149.67, 159.26, 168.35.

【0415】

3-((R)-2-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル)エチルアミノ)-2-(3-ヒドロキシプロピル)-3-フェニルイソインドリン-1-ワン(67)(NU8218)

【化104】



10

【0416】

化合物 66 (400mg, 0.44 mモル), フッ化テトラブチルアンモニウム (345 mg, 1.32 mモル; THF中の1M 溶液), THF(10 mL)。クロマトグラフィ (40% EtOAc: ガソリン) によって白色の固形物としての化合物 67が提供された。

20

【0417】

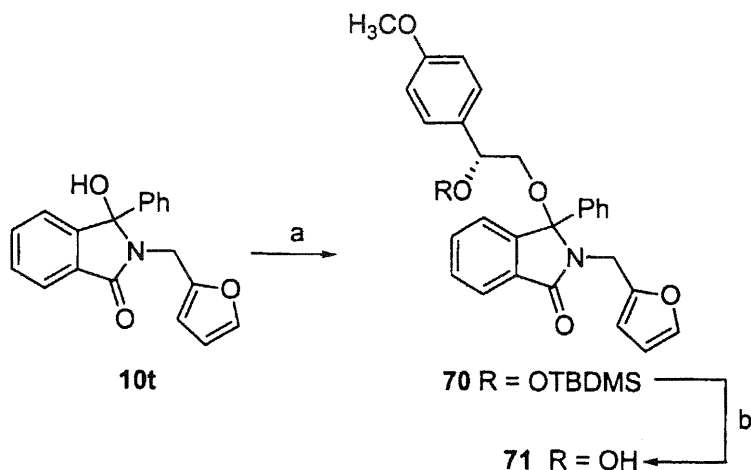
IR v (cm⁻¹): 3386, 3047, 2924, 1635, 1446, 1407, 1342, 1219, 1176, 1020, 934, 815, 748, 678. ¹H-NMR : _H (300MHz, CD₃OD): 7.8 (1H, m, Ar); 7.57 (2H, m, Ar); 7.38 (5H, m, Ar); 7.25 (3H, m, Ar); 6.48(2H, m, Ar), 4.73 (1H, dd, J = 3.45 & 9.13Hz, -CH-OH); 3.89 (1H, dd, J = 8.0 & 14.4Hz, -OCH₂-); 3.76 (3H, s, -OCH₃); 3.72 (1H, dd, -OCH₂-); 3.32 (4H, m, -NCH₂-); 3.12 (2H, m, -CH₂-). ¹³C-NMR : _c (125MHz, CD₃OD) : 56.05, 73.57, 74.03, 92.79, 93.50, 115.04, 115.15, 124.39, 124.45, 127.69, 127.77, 128.83, 129.96, 130.02, 130.14, 130.98, 131.70, 131.75, 134.57, 134.61, 135.59, 135.78, 140.85, 141.00, 151.35, 151.40, 161.03, 161.14, 170.94, 171.24. C₂₆H₂₈N₂O₄についての分析・計算: C, 72.20; H, 6.53; N, 6.48。判定: C, 73.11, H, 5.65; N, 3.30。

30

【0418】

3-((R)-2-(テルト-ブチルジフェニルシアニロキシ)-2-(4-メトキシフェニル)エチルアミノ)-2-フラン-2-イルメチル-3-フェニル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン(70)

【化105】



40

【0419】

一般的手順 I: 10t (200 mg, 0.65 mモル), 塩化チオニル (116 mg, 0.98 mモル), (R)

50

-2-(テルト-ブチルジフェニルシアニロキシ)-2-(4-メトキシフェニル)エチルアミン(317 mg, 0.78 mモル), トリエチルアミン (132 mg, 1.3mモル), DMF (10 mL)。クロマトグラフィ (シリカ: 40%EtOAc: 石油エーテル) によって、ライトブラウンの固形物としての化合物70 (240mg, 53%) LCMS (ESI+) 693 [M+H]⁺0が提供された。

【0420】

NU8219 2-フラン-2-イルメチル-3-[2-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル)エチルアミノ]-3-フェニル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン(71).

【0421】

TBAF (THF中の1M 溶液; 345 mg, 1.3 mモル) 及びTHF (10 mL) 中の化合物 70 (400 mg, 0.44 mモル) によって、非白色固形物としての化合物72(175 mg, 89%) が提供された。

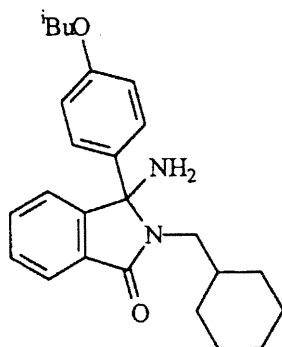
【0422】

IR ν = 3342, 3064, 2910, 2838, 1658, 1448, 1408, 1404, 1226, 1175, 1031, 833, 748 cm^{-1} . ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.76 (1H, m, Ar); 7.29 (8H, m, Ar); 7.10(2H, m, Ar); 6.95 (2H, t, J= 8.44 Hz, Ar); 6.72 (2H, m, CH and NH); 6.23 (1H, m, フラン); 6.17 (1H, m, フラン); 4.92 (1H, dd, J = 15.75 Hz, NCH₂); 4.30 (1H, m, CHOH), 3.92 (1H, dd, J =15.75 Hz, NCH₂); 3.69 (3H, d, J = 3.34Hz, OCH₂); 2.59 (1H, br, OH); 1.98 (2H, m, NHCH₂). ¹³C-NMR(125MHz, CDCl₃) δ 35.48, 35.59, 48.99, 49.98, 55.66, 72.92, 84.20, 109.55, 109.77, 111.04, 111.40, 114.02, 114.14, 122.99, 123.16, 124.10, 124.15, 126.44, 127.28, 127.36, 128.77, 128.94, 129.34, 129.47, 131.28, 132.91, 133.06, 133.90, 134.69, 139.79, 140.03, 142.24, 142.31, 147.75, 148.20, 151.08, 151.32, 159.47, 168.44, 168.76. LCMS (ESI+) 455 [M+H]⁺. C₂₈H₂₆N₂O₄ についての分析・計算C, 73.99; H, 5.77; N, 6.16. 判定 : 72.15; H, 5.67; N, 5.49.

【0423】

3-アミノ-2-シクロヘキシルメチル-3-(4-イソプトキシフェニル)イソインドリンワン

【化106】



【0424】

一般的手順 K. 4-イソプトキシベンゾニトリル によって、非白色結晶(687 mg, 77%), 融点87.2-91.6 が提供された。 ¹H-NMR: δ (300MHz, CDCl₃) : 0.87 (2H, m, CH₂); 0.93(6H, d, J = 6.7 Hz, 2 x CH₃); 1.07 (2H, m, CH); 1.55 (7H, m, CH); 1.99(3H, m, CH, NH₂); 2.66 (1H, m, NCH₂), 3.37 (1H, m, NCH₂); 3.61 (2H, d, J =6.53 Hz, OCH₂); 6.67 (2H, d, J = 8.9 Hz, ArH); 7.22(3H, m, ArH); 7.35 (2H, m, ArH); 7.74 (1 H, m, ArH). ¹³C-NMR : δ (125MHz, CDCl₃) : 19.6, 26.3, 26.7, 28.6, 31.5, 31.7, 38.0, 47.1, 74.9, 79.8, 115.6, 122.5, 124.0, 127.0, 127.4, 129.0, 129.2, 130.5, 131.0, 132.5, 134.5, 148.5, 160.1, 166.8, 169.4. C₂₅H₃₂N₂O₂ についての分析・計算:C, 76.49; H, 8.22; N, 7.14. 判定 : C, 76.12, H, 8.27; N, 7.02

【0425】

3-アミノ-2-シクロヘキシルメチル-3-(4-エトキシフェニル)イソインドリンワン

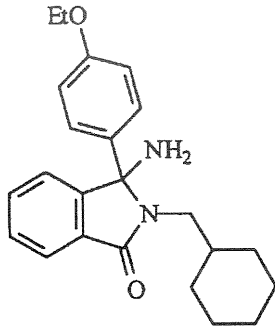
10

20

30

40

【化107】



10

【0426】

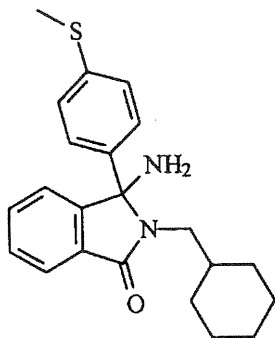
一般的手順 K. 4-エトキシベンゾニトリルによって、非白色結晶 (262 mg, 63%), 融点153-154 が提供された。¹H-NMR: δ (300MHz, CDCl₃): 0.97 (2H, m, CH₂); 1.14 (2H, m, CH₂); 1.41 (3H, t, J = 6.99 Hz, CH₃); 1.66 (7H, m, CH, CH₂); 2.11 (2H, s, NH₂), 2.76 (1H, m, NCH₂); 3.45 (1H, m, NCH₂); 4.01 (2H, q, J = 7.02Hz, OCH₂); 6.84 (2H, m, ArH); 7.31 (3H, m, ArH); 7.46 (2H, m, ArH); 7.82 (1H, m, ArH). ¹³C-NMR: δ (125MHz, CDCl₃): 14.9, 26.0, 26.1, 26.5, 31.4, 31.8, 36.6, 37.3, 80.1, 114.7, 122.5, 123.4, 127.6, 128.8, 130.7, 132.1, 132.3, 150.9, 159.0, 168.4. C₂₃H₂₈N₂O₂についての分析・計算: C, 75.79; H, 7.74; N, 7.69. 判定: C, 75.39, H, 7.99; N, 7.46.

20

【0427】

3-アミノ-2-シクロヘキシルメチル-3-(4-メタネサルファニルフェニル)イソインドリンワン.

【化108】



30

【0428】

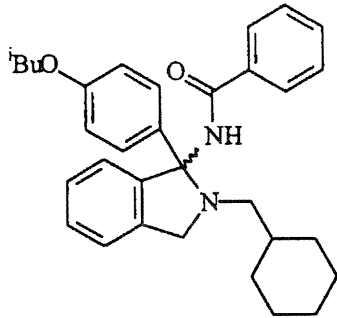
一般的手順 K. 4-メタネサルファニルベンゾニトリルによって、非白色結晶 (499mg, 60%), 融点114-116 が提供された。¹H-NMR: δ (300MHz, CDCl₃): 0.87 (2H, m, CH₂); 1.07 (2H, m, CH₂); 1.56 (7H, m, CH); 2.03 (2H, s, NH₂), 2.39 (3H, s, SCH₃); 2.64 (1H, m, NCH₂); 3.39 (1H, m, NCH₂); 7.11 (2H, m, ArH); 7.23 (3H, m, ArH); 7.37 (2H, m, ArH); 7.75 (1H, m, ArH). ¹³C-NMR: δ (125MHz, CDCl₃): 14.9, 26.0, 26.1, 26.5, 31.4, 31.8, 36.6, 37.3, 80.1, 114.7, 122.5, 123.4, 127.6, 128.8, 130.7, 132.1, 132.3, 150.9, 159.0, 168.4. C₂₂H₂₆N₂OSについての分析・計算: C, 72.09; H, 7.31; N, 7.49. 判定: C, 72.14, H, 7.31; N, 7.46.

40

【0429】

N-[2-シクロヘキシルメチル-1-(4-イソプトキシフェニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドリン-1-イル]ベンズアミド (NU8200)

【化109】



10

【0430】

一般的手順L: 3-アミノ-2-シクロヘキシルメチル-3-(4-イソブトキシフェニル)イソインドリンワンによって、白色結晶(236 mg, 93%)、融点138-141 が提供された。

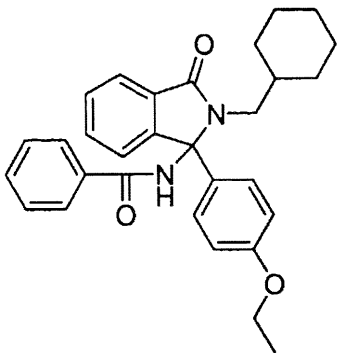
【0431】

$^1\text{H-NMR}$: $_{\text{H}}$ (300MHz, CDCl_3) : 0.89 (10H, m, 2x CH_3 , CH_2); 1.49 (7H, m, CH_2); 1.68 (1H, m, CH); 2.90 (1H, m, NCH_2); 3.63 (2H, d, J -6.65 Hz, OCH_2), 6.83(3H, m, ArCH, NH); 7.21 (4H, m, ArH); 7.43 (4H, m, ArH); 7.73 (2H, m, ArH); 7.80(1H, m, ArH)。 $^{13}\text{C-NMR}$: $_{\text{C}}$ (125MHz, CDCl_3) : 19.6, 26.3, 26.7, 28.6, 31.5, 31.7, 38.0, 47.1, 74.9, 79.8, 115.6, 122.5, 124.0, 127.0, 127.4, 129.0, 129.2, 130.5, 131.0, 132.5, 134.5, 148.5, 160.1, 166.8, 169.4。 $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3$ についての分析・計算 : 0.4H₂ 20
O: C, 77.39; H, 7.31; N, 5.56。 判定: C, 77.28, H, 7.36; N, 5.56。

【0432】

N-[2-シクロヘキシルメチル 1-(4-エトキシフェニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドリン-1-イル]ベンズアミド (NU8201)

【化110】



30

【0433】

一般的手順 L: 3-アミノ-2-シクロヘキシルメチル-3-(4-エトキシフェニル)イソインドリンワンによって、白色粉末 (81 mg, 78%)、融点 177-178 が提供された。 $^1\text{H-NMR}$:

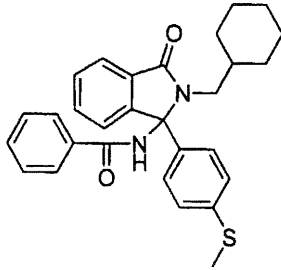
$_{\text{H}}$ (300MHz, CDCl_3) : 0.86 (4H, m, 2 x CH_2); 1.33 (3H, t, J = 6.98, CH_3); 1.50 (6 H, m, CH_2); 1.67 (1H, m, CH_2); 2.90 (2, m, NCH_2), 3.52 (1H, m, NCH_2); 3.95 (2H, q, J = 6.85, OCH_2); 6.83 (3H, m, ArH); 7.21 (3H, m, ArH); 7.43 (5H, m, ArH); 7.76 (3H, m, ArH)。 $^{13}\text{C-NMR}$: $_{\text{C}}$ (125MHz, CDCl_3) : 14.8, 25.96, 25.97, 26.34, 31.17, 31.36, 37.71, 46.75, 63.66, 79.42, 155.19, 122.19, 123.61, 126.76, 127.05, 128.68, 128.87, 130.26, 130.66, 132.19, 134.20, 148.11, 159.43, 166.43, 169.08。 $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$ についての分析・計算: C, 76.82; H, 6.79; N, 5.92。 判定 : C, 76.90, H, 6.88; N, 5.98。

40

【0434】

N-[2-シクロヘキシルメチル-1-(4-メチルサルファニルフェニル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドリン-1-イル]ベンズアミド (NU8202)

【化 1 1 1】

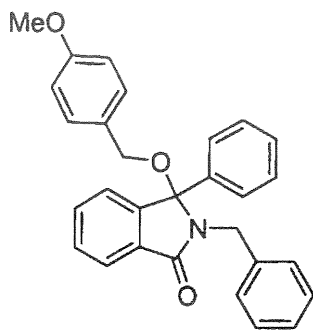


10

【 0 4 3 5】

2-ベンジル-3-(4-メトキシベンジロキシ)-3-フェニル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (NU8226)

【化 1 1 2】



20

【 0 4 3 6】

一般的手順 Cに関しては、2-ベンジル-3-クロロ-3-フェニル-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (316mg, 0.95mモル) がパラメトキシベンジル・アルコール(0.26 mL, 2.1 mモル) と反応させられた。無色のオイルとしての2-ベンジル-3-(4-メトキシベンジロキシ)-3-フェニル-2,3-ジヒドロイソインドル-1-ワン(363 mg, 0.8 mモル, 87%) を提供するために、生の産出物がフラッシュ・カラム・クロマトグラフィ (30:70EtOAc: ガソリン) によって純化された; R_f 0.57 (40:60 EtOAc: ガソリン)。 λ_{max} (CH₃OH)/nm205, Abs0.923。 IR: 3024 ,2928, 1698, 1489 cm⁻¹。

30

【 0 4 3 7】

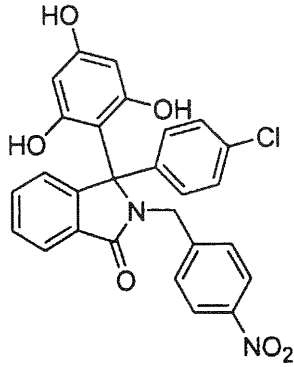
¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) 3.56(d, 1H, J =10.5 Hz, O-CH₂), 3.64 (d, 1H, J =10.6, O-CH₂), 3.71 (s, 3H, OMe), 3.95 (d, 1H, J =14.7 Hz, N-CH₂), 4.74 (d, 1H, J =14.7Hz, N-CH₂), 6.68 (d,2H, J= 6.5 Hz, Ar-H), 6.75 (d, 2H, J= 6.6 Hz, Ar-H), 7.10 (m, 4H, Ar-H), 7.23(m, 7H, Ar-H), 7.42 (m, 2H, Ar-H), 7.88 (m, 1H, Ar-H)。 ¹³CNMR: (75MHz,CDCl₃) 43.7, 55.5, 64.8, 95.9, 113.8, 123.4, 126.8, 127.4, 128.5, 128.7, 129.4, 129.7, 132, 132.9, 137.9, 138.8, 146.1, 159.3, 168.6。 LC/MS-ES⁺m/z 298.1, 436 [MH⁺], 458.1 [MNa⁺]。 C₂₉H₂₅NO₃。 0.4H₂Oについての分析・計算:C, 78.84; H, 5.86; N, 3.17%。 判定C, 79.33; H, 5.39; N, 2.71%。

40

【 0 4 3 8】

3-(4-クロロフェニル)-2-(4-ニトロベンジル)-3-(2,4,6-トリヒドロキシフェニル)-2,3-ジヒドロ-イソインドリン-1-ワン (NU8262)

【化 1 1 3】



10

【 0 4 3 9 】

一般的手順Cに関しては、3-クロロ-3-(4-クロロフェニル)-2-(4-ニトロベンジル)-2,3-ジヒドロイソインドリン-1-ワン (156 mg, 0.37 mモル) がフロログルシノールと反応させられた。パール・イエローの固形物としての3-(4-クロロフェニル)-2-(4-ニトロベンジル)-3-(2,4,6-トリヒドロキシフェニル)-2,3-ジヒドロイソインドル-1-ワン(115 mg, 0.22 mモル, 61%) を提供するために、生の産出物がHPLC (H₂O:水酸化メチル, 270 nm) によって純化された; R_f= 0.14 (40:60: EtOAc: ガソリン), 融点 196.3-198.5 。 ϵ_{\max} (メチルアルコール)/nm230.5, Abs 0.994. IR: 3218, 1654, 1603, 1515, 1340 cm⁻¹. ¹HNMR: (300MHz, d₆-DMSO) 4.78(d, 1H, J=16.9 Hz, N-CH₂), 4.94 (d, 1H, J= 17 Hz, N-CH₂), 5.58 (s, 2H, Ar-H), 7.03-7.21 (m, 6H, Ar- H), 7.36 (t, 1H, J= 6.6 Hz, Ar-H), 7.48 (m, 2H, Ar-H), 7.65 (d, 1H, J= 7.4Hz, Ar- H), 7.86 (d, 1H, J= 8.7 Hz, Ar-H), 9.10 (s, 2H, Ar-OH), 9.27 (bs, 1H, Ar-OH). ¹³C NMR: (75 MHz, d₆-DMSO) 44, 71.8, 95.5, 101.1, 122.7, 122.8, 123.9, 125.2, 127.1, 127.7, 128.5, 129.3, 130.7, 132, 144, 145.9, 147, 153.2, 158.4, 158.6, 168.2. LCMS- ES+ m/z 503.1, 504.1, 505.1. C₂₇H₁₉ClN₂O₆についての分析・計算:C, 64.48; H, 3.81 ; N, 5.57%. 判定 C, 63.11; H, 3.97; N, 5.53%. HRMS (EI) m/z C₂₇H₁₉ClN₂O₆についての計算:502.0931. 判定 502.09 12.

20

【 0 4 4 0 】

2-(4-ヒドロキシ)ベンジルベンジク アシド

30

【 0 4 4 1 】

フェノールフタレイン (7 g, 22 mモル) が水酸化カリウムの水溶液 (7 g in 70 mL) に溶解され、鮮やかな深紅色の溶液がもたらされた。ヒドロキシルアミン・ヒドロクログアイド(1.71 g, 24 mモル) が加えられ、その溶液が80 に加熱された。この反応は、その混合物の標本を酢酸で酸性化することによって観察され、沈降物を濾し分け、水酸化カリウムを加えるものであった。水酸化カリウムを加えてもピンク色が見られない場合は、その反応物はさらに5分間攪拌しておかれた。エタノール(14 mL) が加えられ、この溶液がわずかに酸性となるまで、酢酸が滴状に加えられた。硫黄の黄色の沈降物が形成され、水で洗浄され、熱い硫酸 (10%, 140mL) に溶解され、2時間で還流される鮮明な黄色の溶液が提供された。冷却されると、深黄色の固形物が得られ、濾過され、氷冷水で洗浄され、淡黄色の固形物としての2-(4-ヒドロキシ)ベンジルベンジクアシド (4.04g, 16.6 mモル, 76%)を生じた; R_f 0.06 (40:60 EtOAc: ガソリン)、融点228.4- 230.6 、Lit. 231⁸. IR: 3232, 3163, 1688, 1644, 1577, 1381 cm⁻¹. ¹H NMR: (300 MHz, d₆-DMSO) 6.83 (m, 2H, Ar-H), 7.34 (d, 1H, J = 7.4, 1.3 Hz, Ar-H), 7.50 (m, 2H, Ar-H), 7.58-7.71 (dtd, 2H, J = 22.4, 7.4, 1.3 Hz, Ar-H), 7.95 (dd, 1H, J= 7.6, 1.3 Hz, Ar-H), 10.30 (bs, 1H, COOH). ¹³CNMR: (75 MHz, d₆-DMSO) 115.5, 127.7, 128.6, 129.6, 130, 130.1, 131.9, 132.4, 142.2, 162.4, 167.3, 195.1. LC/MS-ES⁺ m/z 129.3, 225.1, 264.9, 506.8.

40

【 0 4 4 2 】

50

2-(4-ヒドロキシベンジル)ベンジク アシド メチル エステル

【 0 4 4 3 】

塩化アセチル (2.67 mL, 37.5 mモル) が氷冷メタノール (40 mL) に攪拌しながら滴状に加えられた。2-(4-ヒドロキシ)ベンジルベンジクアシド(3.9 g, 16.1 mモル)が加えられ、この混合物は室温まで温めることが許された。16時間後に、溶媒が除去され、水で粉碎され、氷冷ガソリンで洗浄され、真空中で乾燥される淡緑色のオイルを残し、淡緑色の固形物としての2-(4-ヒドロキシベンジル)ベンジクアシド メチル エステル (3.8g, 14.8 mモル, 92%) を提供した。; R_f 0.43 (40:60 EtOAc: ガソリン)、融点 147.1-149.3 . Lit. 149-150 。 9 IR: 3338, 1719, 1644, 1569, 1511, 1432 cm^{-1} 。 1H NMR: (300 MHz, d_6 -DMSO) 3.58 (s, 3H, COOCH₃), 6.84 (d, 2H, J = 8.6 Hz, Ar-H) , 7.41 (d, 1H, J = 7.3 Hz, Ar-H), 7.51 (d, 2H, J = 8.6, Ar-H), 7.61-7.74 (dt, 2H, J = 24.2, 6.5Hz, Ar-H), 7.95 (d, 1H, J = 7.4 Hz, Ar-H), 10.47 (bs, 1H, COOH)。 ^{13}C NMR: (75 MHz, d_6 -DMSO) 52.4, 115.7, 127.7, 128.5, 129.6, 129.9, 130.1, 131.9, 132.4, 141.9, 162.5, 166.3, 194.7. LC/MS-ES+ m/z 256.9 [M+H]⁺。

10

【 0 4 4 4 】

2-[4-(2-トリメチルシアニルエトキシメトキシ)ベンジル]ベンジクアシド メチル エステル

【 0 4 4 5 】

シアン化メチル (CH₃CN) (50 mL) 中の2-(4-ヒドロキシベンジル)ベンジク アシドメチル エステル (3.65g, 15mモル), 炭酸セシウム (5.4 g, 16.5 mモル) 及びトリメチルシリルエトキシメチルクロリジ (2.9 mL, 16.5 mモル) の混合物, CH₃CN(50 mL) が室温で24時間にわたって攪拌され、真空中で乾燥された。 残留物は酢酸エチル(100 mL) 中で溶解され、水 (3 x 50 mL) と塩水(40 mL) で洗浄され、乾燥され (硫酸マグネシウム)、真空中で濃縮された。クロマトグラフィ(EtOAc: ガソリン; 5:95) 黄色のオイルとしての産出物(3.94 g, 10.2 mモル, 67%) を提供するために、クロマトグラフィ (EtOAc: ガソリン; 5:95) が用いられた。

20

【 0 4 4 6 】

\max (CH₃OH)/nm 282, Abs 1.072. IR: 2939, 1720, 1666, 1589, 1489 cm^{-1} 。 1H NMR: (300 MHz, CDCl₃) 0.00 (s, 9H, Si-(CH₃)₃), 0.94 (m, 2H, R-O-CH₂-CH₂-Si), 3.66 (s, 3, COOCH₃), 3.75 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-Si), 5.27 (s, 2H, O-CH₂-O), 7.05 (m, 2H, Ar-H), 7.37 (m, 1H, Ar-H), 7.53-7.66 (dtd, 2H, J = 22.6, 7.4, 1.4 Hz, Ar-H), 7.72 (m, 2H, Ar-H), 8.05 (m, 1H, Ar-H)。 ^{13}C NMR: (75 MHz, d_6 -DMSO) -2, 16.8, 51.5, 65.3, 91.5, 115.1, 127, 128, 129, 129.2, 129.6, 130.4, 132, 140.7, 160.2, 165.2, 194. LCMS (ESI+) m/z 387 [M+H]⁺, 409 [M+Na]⁺。 HRMS (EI) m/z C₂₁H₂₆O₅Si についての計算: 386.1549。 判定 386.1562。

30

【 0 4 4 7 】

2-[4-(2-トリメチルシアニルエトキシメトキシ)ベンジル]ベンジクアシド

【 0 4 4 8 】

DCM (25 mL) 中の2-[4-(2-トリメチルシアニルエトキシメトキシ)ベンジル]-ベンジクアシド メチル エステル (3.8 g, 9.8 mモル) の溶液にポタシウムトリメチルシアノラテ (1.53g, 10.8 mモル) が加えられ、この混合物が16時間にわたって攪拌され、それから真空中で濃縮された。残留物は、エチルアセテイト(100 mL) に溶解され、5% 塩化水素溶液 (3 x 30 mL) と塩水 (30 mL) 洗浄され、乾燥され (硫酸マグネシウム)、黄色のオイルとしての産出物(3.66 g, 9.8 mモル, 99%) を提供するために、真空中で濃縮された。

40

【 0 4 4 9 】

それぞれ \max (CH₃OH)/nm 276, 217, Abs 1.799, 2.108. IR 3215, 3177, 1666, 1593 cm^{-1} 。 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) 0.00 (s, 9H, Si-(CH₃)₃), 0.96 (m, 2H, R-O-CH₂-CH₂-Si), 3.76 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-Si), 5.27 (s, 2H, O-CH₂-O), 7.04 (m, 2H, Ar-H), 7.34 (m, 1H, Ar-H), 7.52-7.68 (dtd, 2H, J = 30.2, 7.6, 1.3 Hz, Ar-H), 7.69 (m, 2H, A

50

r-H), 8.07 (m, 1H, Ar-H), 10.31 (bs, 1H, COOH)。¹³C NMR(75MHz, CDCl₃) -3.2, 16.1, 64.8, 90.7, 113.8, 125.7, 126, 127.4, 128.8, 129.1, 129.9, 131.2, 140.9, 159.6, 168.8, 194。LCMS (ESI+) m/z 297.1, 373.1 [M+H]⁺。HRMS (EI) m/z C₂₀H₂₄O₅Siについての計算:372.1393。判定 372.1387。

【0450】

2-ベンジル-3-ヒドロキシ-3-[4-(2-トリメチルシアニルエトキシメトキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロイソインドル-1-ワン (NU8239)

【0451】

一般的手順 A: THF (10 mL) 中の2-[4-(2-トリメチルシアニルエトキシメトキシ)ベンジル]ベンジク アシド (1.86g, 5mモル)、塩化チオニル(0.43 mL, 6 mモル) 及び 3 滴の DMF、2時間。それから THF (10 mL) 中のベンジルアミン (1.1 mL, 10 mモル) 及びトリエチルアミン(1.39 mL, 10 mモル)、2 時間。クロマトグラフィ (20:80 EtOAc: ガソリン) 及び (C18 二酸化ケイ素; 20% 水酸化メチル、加水から100%水酸化メチルまで漸増) によって、明澄な黄色のオイルとしての件名の化合物が提供された。

10

【0452】

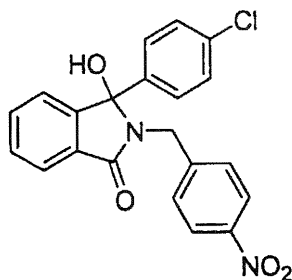
λ_{max} (CH₃OH)/nm 213, Abs 1.161。IR: 3306, 2953, 1677, 1609, 1508, 1469 cm⁻¹。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 0.00 (s, 9H, Si-(CH₃)₃), 0.95 (m, 2H, R-O-CH₂-CH₂-Si), 2.90 (bs, 1H, OH), 3.74 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-Si), 4.06 (d, 1H, J = 14.9 Hz, N-CH₂), 4.77 (d, 1H, J = 14.9 Hz, N-CH₂), 5.19(s, 2H, O-CH₂-O), 6.92 (m, 2H, Ar-H), 7.12-7.29 (m, 8H, Ar-H), 7.45(m, 2H, Ar-H), 7.80(m, 1H, Ar-H)。¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) -1.9, 17.4, 42.3, 65.7, 91, 92.2, 115.5, 122, 122.8, 126.4, 127, 127.6, 128.1, 128.9, 129.6, 130.5, 132.1, 137.6, 148.4, 156.9, 167。LCMS (ESI+) m/z 484 [M+Na]⁺。HRMS (EI) m/z C₂₇H₃₁NO₄Siについての計算:461.2022。判定 461.2017。

20

【0453】

3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-ニトロベンジル)-2,3-ジヒドロイソインドル-1-ワン (NU8260)

【化114】



30

【0454】

一般的手順Aに関しては、蒸留されたTHF (25 mL) が3-クロロ-3-(4-クロロフェニル)-3H-イソベンゾフラン-1-ワン (3.2g, 11.5mモル) に加えられ、続いて4-ニトロベンジルアミンヒドロクロリジ 2.3 g, 12.6 mモル) 及びトリエチルアミン (4.8mL, 34.5 mモル) が加えられた。淡黄色の固形物としての3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-(4-ニトロベンジル)-2,3-ジヒドロイソインドル-1-ワン (2.95g, 7.47 mモル, 65%) を提供するために、生の産出物が最少限の沸騰したエチルアセテイト内で再結晶化された; R_f = 0.4 (40:60:EtOAc: ガソリン)。197.1-199.7 。

40

【0455】

λ_{max} (C₃OH)/nm 220, Abs 0.765。IR: 3215, 1676, 1517, 1395, 1341 cm⁻¹。¹H NMR: (300 MHz, d₆-DMSO) 4.35 (d, 1H, J = 16.3 Hz, N-CH₂), 4.61 (d, 1H, J = 16.3 Hz, N-CH₂), 7.28 (m, 4H, Ar-H), 7.45 (m, 3H, Ar-H), 7.58 (m, 2H, Ar-H), 7.79 (m, 1H, Ar-H), 8.05 (m, 2H, Ar-H)。¹³C NMR: (75 MHz, d₆-DMSO) 42.1, 90.5, 123.1, 123.3, 128.4, 128.7, 129.1, 129.9, 130.3, 133.2, 133.3, 138.9, 146.4, 146.5, 149.4,

50

167.1. LC/MS-ES⁺ m/z 307.2, 368.2, 377.1. C₂₁H₁₅C₁N₂O₄についての分析・計算:C, 63.89; H, 3.83; N, 7.10%. 判定 C, 63.78; H, 3.92; N, 7.12%. HRMS (EI) m/z C₂₁H₁₅C₁N₂O₄についての計算:394.0720. 判定 394.0714.

【 0 4 5 6 】

一般的手順L: 3-アミノ-2-シクロヘキシルメチル-3-(4-メタネサルファニルフェニル)イソインドリンワンによって、白色の粉末 (112 mg,87%). 融点195-199 が提供された。
¹H-NMR: ¹H (300MHz, CDCl₃) : 0.89 (4H, m, 2 x CH₂); 1.49 (6H, m, CH₂); 1.74 (1H, m, CH₂); 1.47 (1H, m, NCH₂) ; 2.40 (1H,m, NCH₂) ; 3.51 (1H, m, NCH₂); 6.81(1H, s, NH); 7.19 (5H, m, ArH); 7.40 (5H, m, ArH); 7.71 (2H, m, ArH) ; 7.80(1H,m, ArH)。 ¹³C-NMR : ¹³C (125MHz, CDCl₃):15.6, 26.1, 26.5, 31.3, 31.5, 37.9, 47.0, 79.7, 122.5, 123.9, 126.1,127.1,127.2, 129.0, 130.7, 132.4, 132.5, 135.2, 140.1, 147.9, 166.7, 169.2。 C₂₉H₃₀N₂O₂S.0.2 H₂O についての分析・計算 : C, 73.45; H, 6.46; N, 5.91. 判定 : C, 73.48, H,6.52; N, 5.81。

【 0 4 5 7 】

この書類で言及する手順Aを使用して化合物 NU8001、NU8006及びNU8009 が作成された。

【 0 4 5 8 】

この発明は、標本のみを手段として、及び次の図面 (図1はこの発明の化合物によって処置されたSJSA細胞からの免疫プロットを示す。) を参考としてここに記載する。

【 0 4 5 9 】

NU8231シリーズ (IC₅₀ = 5.3 ± 0. μM から一つの有力な化合物がさらなる評価のために選択された。SJSA 細胞 (MDM2増強) は、NU8231 (5, 10 及び 20 μM) の増大する濃縮によって処置された。細胞は6時間で 分離され、免疫プロットが機能し、p53, p21及びアクチンを調査した。このプロットは、MDM2及び p21の投与依存の増大を明瞭に示しており、p53の活性化とも調和している。p53のレベル又はアクチン対照物に対するいかなる変化も見られなかった。

【 0 4 6 0 】

もちろんこの発明は標本のみの方によって記載されている上記実体化の詳細に制限されることを意図していないことは理解されるべきである。

【 0 4 6 1 】

注

1. レイン, D. P. Nature 1992年, 358号, 15-16ページ
2. ブースデン, K. H.; ルー, X. Nat.Rev.Cancer 2002年, 2号, 594-604ページ
3. モマンド, J.; ザンベッティ, G. P. ; オルソンD. C; ジョージ, D.; レビン, A. Cell 1992年, 69号,1237-1245ページ
4. フックス, S. Y.; アドラー, V.; ブッシュマン, T.; ウー, X. W.; ロナイ, Z. Onco gene 1998年, 17号, 2543-2547ページ
5. オリナー, J. D.; キンズラー, K. W.; メルツァー, P. S.; ジョージ, D. L.; フォーゲルシュタイン, B. Nature1992年, 358号, 80-83ページ
6. クッシー, P. H.; ゴリナ, S.; マレシャル, V.; エレンバース, B.; モロー, J.; レビン, A. J.; パブレチック, N.P.Science 1996年, 274号, 948-953ページ
7. シェーン, P. Nat. Rev. Cancer 2003年, 3号, 102- 109ページ
8. シェーン, P.; フックス, J.; ボーン, J.; ガルシア - エシェヴェリア, C; ヒューレ, P.; ファブロ, D. J. Molec.Biol 2000年, 299号, 245-253ページ
9. ダンカン, S. J.; グルショウ, S.; ウィリアムス, D. H.; マックニコラス, C; ピュアウォル, R.; ハイエク, M.; ゲルリッツM.; マーチン, S.; リグラー, S. K.; ムーア, M. J. Am. Chem. Soc. 2001年, 123号, 554-560ページ
10. ツァオ, J. H.; ワング, M. J.; チェン, J.; ルオ, A. P.; ワング, X. Q.; ウー, M.; イン, D.L.; リウ, Z. H. Cancer Lett 2002年, 183号, 69-77ページ
11. バシレフ L. T.; ビュー, B. T.; グレイブス, B.; カルバハルI, D.; ポドラスキ,

10

20

30

40

50

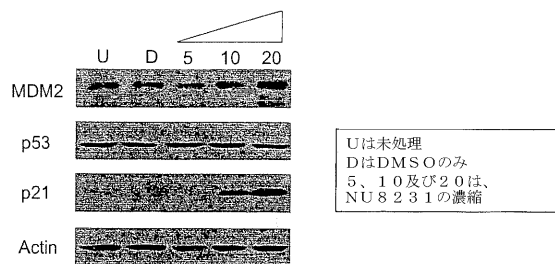
F.; フィリポビック, Z.; コング, N.; カミオット, U.; ルーカス, C; クライン, C; フォ
ツーヒ, N.; リュー, E. A. Science 2004年, 303号844-848ページ

【図面の簡単な説明】

【0462】

【図1】この発明の化合物によって処置されたSJS細胞からの免疫プロットを示す。

【図1】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
<i>C 0 7 D 405/06 (2006.01)</i>		C 0 7 D 405/06
<i>A 6 1 K 31/4035 (2006.01)</i>		A 6 1 K 31/4035
<i>A 6 1 K 31/4439 (2006.01)</i>		A 6 1 K 31/4439
<i>A 6 1 K 31/496 (2006.01)</i>		A 6 1 K 31/496
<i>A 6 1 K 31/4178 (2006.01)</i>		A 6 1 K 31/4178
<i>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</i>		A 6 1 P 43/00 1 1 1
<i>A 6 1 P 35/00 (2006.01)</i>		A 6 1 P 35/00

- (72)発明者 ウィレムス、ヘンドリカ マリア ゲラーダ
オランダ国、ヒストン シービー4 9ゼットアール、シーバース ウェイ、コンパスハウス、デ
ノボ ファーマスーティカルス内
- (72)発明者 カルブラッド、パー
スウェーデン国、エスイー - 1 4 1 4 4、ハディンジ ルナスティゲン 7 メディビール アー
ペー内
- (72)発明者 ハードキャッスル、イアン ロバート
イギリス国、ニューキャッスル アボン タイン、エヌイー1 7アールユー、ユニバーシティー
オブ ニューキャッスル アボン タイン、サイエンス - ケミストリー、ベッドソン ビルディ
ング、ノーザン インスティテュート フォー キャンサー リサーチ スクール オブ ナチュ
ラル内
- (72)発明者 グリフィン、ロジャー ジョン
イギリス国、ニューキャッスル アボン タイン、エヌイー1 7アールユー、ユニバーシティー
オブ ニューキャッスル アボン タイン、サイエンス - ケミストリー、ベッドソン ビルディ
ング、ノーザン インスティテュート フォー キャンサー リサーチ スクール オブ ナチュ
ラル内
- (72)発明者 ゴールドディング、バーナード トーマス
イギリス国、ニューキャッスル アボン タイン、エヌイー1 7アールユー、ユニバーシティー
オブ ニューキャッスル アボン タイン、サイエンス - ケミストリー、ベッドソン ビルディ
ング、ノーザン インスティテュート フォー キャンサー リサーチ スクール オブ ナチュ
ラル内
- (72)発明者 ルネック、ジョン
イギリス国、ニューキャッスル アボン タイン、エヌイー2 4エイチエイチ、フラミントンブ
レイス、ポール オゴーマン ビルディング、メディカル スクール、ノーザン インスティテュ
ート フォー キャンサー リサーチ、ユニバーシティー オブ ニューキャッスル アボン タ
イン内
- (72)発明者 ノーブル、マーチン イー エム
イギリス国、オックスフォード、オーエックス1 3キューユー、ザ ユニバーシティ オブ オ
ックスフォード、サウス パークス ロード、ラボラトリー オブ モレキュラー バイオフィジ
ックス、デパートメント オブ バイオケミストリー内
- (72)発明者 ニューエル、デビット アール
イギリス国、ニューキャッスル アボン タイン、エヌイー2 4エイチエイチ、フラミントンブ
レイス、ポール オゴーマン ビルディング、メディカル スクール、ノーザン インスティテュ
ート フォー キャンサー リサーチ、ユニバーシティー オブ ニューキャッスル アボン タ
イン内
- (72)発明者 カルバート、アラン エイチ
イギリス国、ニューキャッスル アボン タイン、エヌイー2 4エイチエイチ、フラミントンブ
レイス、ポール オゴーマン ビルディング、メディカル スクール、ノーザン インスティテュ
ート フォー キャンサー リサーチ、ユニバーシティー オブ ニューキャッスル アボン タ

イン内

審査官 磯部 洋一郎

- (56)参考文献 特開2004-217591(JP,A)
米国特許第03466298(US,A)
特開2005-255660(JP,A)
国際公開第03/051359(WO,A1)
国際公開第05/112932(WO,A1)
特表2002-503721(JP,A)
特開昭59-080660(JP,A)
米国特許第04200759(US,A)
特開昭54-024894(JP,A)
米国特許第03763178(US,A)
特開昭55-042997(JP,A)
国際公開第01/032928(WO,A1)
特開2001-106673(JP,A)
特表2000-506163(JP,A)
Kirill V. Nikitin et al., Canadian Journal of Chemistry, 2000年, Vol.78(10), p.1285-1288
H. D. Bartfeld et al., Tetrahedron Letters, 1970年, (10), p.757-760
Munir Ahmed et al., J. Chem. Soc. Perkin I, 1977年, (6), p.601-605
Ian R. Hardcastle et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2005年, Vol.15, p.1515-1520
Makoto Inaba et al., Cancer Research, 1988年, Vol.48, p.2064-2067
Joon Seok Park et al., Arch. Pharm. Res., 2001年, Vol.54(5), p.367-370
Martine Croisy-Delcey et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2000年, Vol.8, p.2629-2641
Jonathan Griffiths et al., Tetrahedron, 1992年, Vol.48(26), p.5543-5556
Price Truitt et al., J. Med. Chem., 1965年, Vol.8, p.731-732
Martin S. Kitching et al., Synlett, 1999年, p.997-999

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 209/48
A61K 31/4035
A61K 31/4178
A61K 31/4439
A61K 31/496
A61P 35/00
A61P 43/00
C07D 209/50
C07D 401/12
C07D 403/08
C07D 403/12
C07D 405/08
C07D 405/12
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)
C07D 403/06
C07D 405/06