(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第4549066号
(P4549066)

(45)発行日　平成22年9月22日(2010.9.22)　(24)登録日　平成22年7月16日(2010.7.16)

(51)Int.Cl.　F I

C07D 405/04	(2006.01)	C07D 405/04	CSP
A61K 31/404	(2006.01)	A61K 31/404	
A61K 31/41	(2006.01)	A61K 31/41	
A61K 31/454	(2006.01)	A61K 31/454	
A61K 31/496	(2006.01)	A61K 31/496	

請求項の数 33　(全 99 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2003-582148 (P2003-582148)
(86)(22)出願日　平成15年4月2日 (2003.4.2)
(65)公表番号　特表2005-532284 (P2005-532284A)
(43)公表日　平成17年10月27日 (2005.10.27)
(86)国際出願番号　PCT/US2003/010179
(87)国際公開番号　WO2003/084951
(87)国際公開日　平成15年10月16日 (2003.10.16)
審査請求日　平成17年12月6日 (2005.12.6)
(31)優先権主張番号　10/116,309
(32)優先日　平成14年4月3日 (2002.4.3)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　10/405,577
(32)優先日　平成15年4月1日 (2003.4.1)
(33)優先権主張国　米国 (US)

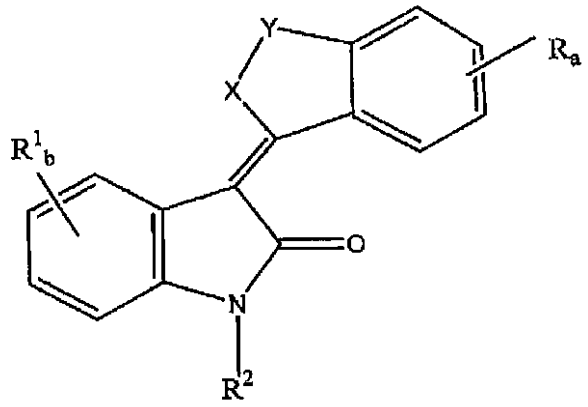
前置審査

(73)特許権者　591018268
アラーガン、インコーポレイテッド
ＡＬＬＥＲＧＡＮ，ＩＮＣＯＲＰＯＲＡＴＥＤ
アメリカ合衆国９２６１２カリフォルニア州アーヴィン、デュポン・ドライブ２５２５番
(74)代理人　100068526
弁理士　田村　恭生
(74)代理人　100100158
弁理士　鮫島　睦
(74)代理人　100138900
弁理士　新田　昌宏
(74)代理人　100076521
弁理士　坪井　有四郎

最終頁に続く

(54)【発明の名称】キナーゼ阻害物質としての（３Ｚ）－３－（３－ヒドロ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－インドール－２－オン類

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
一般式Ｉ：
【化１】



［式中、
ＸはＯであり；
Ｙは［Ｃ（R^2）$_2$］$_c$であり；
R^1は、ハロゲン、C_1～C_8アルキル、CF_3、OCF_3、OCF_2H、ＣＮ、SR^2、（

$CH_2)_dC(O)OR^2$、$C(O)N(R^2)_2$、$(CH_2)_dOR^2$、$HNC(O)R^2$、$HNC(O)OR^2$、$(CH_2)_dN(R^2)_2$、$SO_2N(R^2)_2$、$OP(O)(OR^2)_2$、$OC(O)OR^2$、OCH_2O、$N(R^2)(CH_2)_dN(R^2)_2$および$O(CH_2)_dN(R^2)_2$からなる群から選択され；

R^2は、水素およびC_1～C_8アルキルおよびフェニルからなる群から選択され；

Rは、ハロゲン、C_1～C_8アルキル、CF_3、OCF_3、OCF_2H、CN、SR^2、$(CH_2)_dC(O)OR^2$、$C(O)N(R^2)_2$、$(CH_2)_dOR^2$、$HNC(O)R^2$、$HNC(O)OR^2$、$(CH_2)_dN(R^2)_2$、$SO_2N(R^2)_2$、$OP(O)(OR^2)_2$、$OC(O)OR^2$、OCH_2Oからなる群から選択され；

bは、0または1から2までの整数であり；

aは、0または1から3までの整数であり；

cは、1から2までの整数であり；

dは、0または1から5までの整数であり、

但し、該アルキルまたはフェニル基は、1つまたは2つの、ハロ、ヒドロキシ、低級アルキルオキシまたは低級アルキルアミノ基で置換されていてもよい］

で示される化合物またはその製薬的に許容される塩。

【請求項2】

cが1である、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

R^2がHである、請求項2記載の化合物。

【請求項4】

bが0である、請求項3記載の化合物。

【請求項5】

R^1がCH_3、FおよびClからなる群から選択される、請求項3記載の化合物。

【請求項6】

aが0である、請求項3記載の化合物。

【請求項7】

Rが$NHCOR^7$および$N(R^7)_2$（ここに、R^7は、水素、C_1～C_4アルキルおよびフェニルからなる群から選択され、該アルキルまたはフェニルは、ヒドロキシ、メチロールまたはアミノ置換基で置換されていてもよい）からなる群から選択される、請求項3記載の化合物。

【請求項8】

R^7が水素、メチル、エチル、ヒドロキシプロピルおよびアミノメチロールフェニルからなる群から選択される、請求項6記載の化合物。

【請求項9】

上記化合物が以下からなる群から選択される、請求項1記載の化合物：

3－（3H－イソベンゾフラン－1－イリデン）－1，3－ジヒドロ－インドール－2－オン、

5－クロロ－3－（3H－イソベンゾフラン－1－イリデン）－1，3－ジヒドロ－インドール－2－オン、

3－（3H－イソベンゾフラン－1－イリデン）－4－メチル－1，3－ジヒドロ－インドール－2－オン、

5－フルオロ－3－（3H－イソベンゾフラン－1－イリデン）－1，3－ジヒドロ－インドール－2－オン、

3－（6－アミノ－3H－イソベンゾフラン－1－イリデン）－1，3－ジヒドロ－インドール－2－オン、

N－［3－（2－オキソ－1，2－ジヒドロ－インドール－3－イリデン）－1，3－ジヒドロ－イソベンゾフラン－5－イル］アセトアミド、

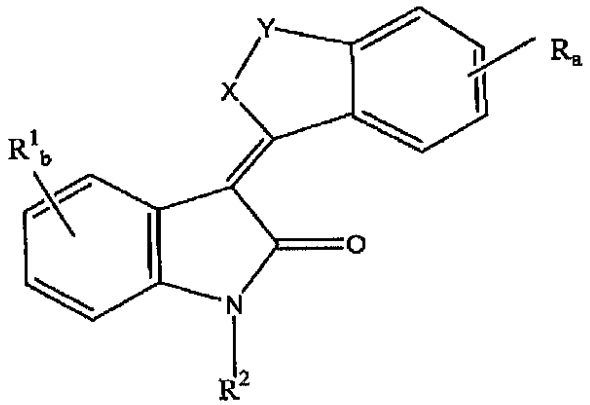
N－［3－（2－オキソ－1，2－ジヒドロ－インドール－3－イリデン）－1，3－ジヒドロ－イソベンゾフラン－5－イル］ブチルアミド、

シクロプロパンカルボン酸［３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イル］アミド、
４－クロロ－Ｎ－［３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イル］ブチルアミド、
２－（４－メトキシ－フェニル）－Ｎ－［３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イル］アセトアミド、
３－（６－エチルアミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン、
３－（５－アミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン、
５－アミノ－２－ヒドロキシメチル－Ｎ－［３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イル］ベンズアミド、
３－［６－（３－ヒドロキシ－プロピルアミノ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン、
３－（５－エチルアミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン、
３－（６－アミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－５－クロロ－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン、
３－（５－アミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－５－クロロ－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン、
Ｎ－［１－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イル］アセトアミド、
Ｎ－［１－（５－クロロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イル］アセトアミド、
Ｎ－［３－（５－クロロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イル］アセトアミド、
３－（６－ジメチルアミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン、
３－（６－メチルアミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン、
３－（５－ジメチルアミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン、
３－（５－メチルアミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン、
４－クロロ－Ｎ－［３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イル］プロピオンアミド、および
３－（６－エチルアミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン。

【請求項１０】
上記化合物が以下からなる群から選択される、請求項９記載の化合物：
３－（３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン、
５－クロロ－３－（３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン、
３－（３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－４－メチル－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン、
５－フルオロ－３－（３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン、

３－（６－アミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン、
Ｎ－［３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イル］アセトアミド、
３－（６－エチルアミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン、
３－（５－アミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン、
５－アミノ－２－ヒドロキシメチル－Ｎ－［３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イル］ベンズアミド、
３－［６－（３－ヒドロキシ－プロピルアミノ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン、
３－（６－アミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－５－クロロ－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン、
３－（５－アミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－５－クロロ－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン、
Ｎ－［１－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イル］アセトアミド、
Ｎ－［１－（５－クロロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イル］アセトアミド、および
Ｎ－［３－（５－クロロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イル］アセトアミド。

【請求項１１】
一般式Ｉ：
【化２】



［式中、
ＸはＯであり；
Ｙは［Ｃ（R^2）$_2$］$_c$であり；
R^1は、ハロゲン、C_1～C_8アルキル、CF_3、OCF_3、OCF_2H、ＣＮ、SR^2、（CH_2）$_b$Ｃ（Ｏ）OR^2、Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^2）$_2$、（CH_2）$_b$$OR^2$、ＨＮＣ（Ｏ）$R^2$、ＨＮＣ（Ｏ）$OR^2$、（$CH_2$）$_b$Ｎ（$R^2$）$_2$、$SO_2N$（$R^2$）$_2$、ＯＰ（Ｏ）（$OR^2$）$_2$、ＯＣ（Ｏ）$OR^2$、$OCH_2O$、Ｎ（$R^2$）（$CH_2$）$_d$Ｎ（$R^2$）$_2$およびＯ（$CH_2$）$_d$Ｎ（$R^2$）$_2$からなる群から選択され；
R^2は、水素およびC_1～C_8アルキルおよびフェニルからなる群から選択され；
Ｒは、ハロゲン、C_1～C_8アルキル、CF_3、OCF_3、OCF_2H、ＣＮ、SR^2、（CH_2）$_d$Ｃ（Ｏ）OR^2、Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^2）$_2$、（CH_2）$_d$$OR^2$、ＨＮＣ（Ｏ）$R^2$、ＨＮＣ（Ｏ）$OR^2$、（$CH_2$）$_d$Ｎ（$R^2$）$_2$、$SO_2N$（$R^2$）$_2$、ＯＰ（Ｏ）（$OR^2$）$_2$、ＯＣ

（Ｏ）ＯＲ^{2}、ＯＣＨ$_{2}$Ｏからなる群から選択され；
ｂは、０または１から２までの整数であり；
ａは、０または１から３までの整数であり；
ｃは、１から２までの整数であり；
ｄは、０または１から５までの整数であり、
但し、該アルキルまたはフェニル基は、１つまたは２つの、ハロ、ヒドロキシ、低級アルキルオキシまたは低級アルキルアミノ基で置換されていてもよい］
で示される化合物またはその製薬的に許容される塩を含有する、非調整チロシンキナーゼシグナル伝達に関連する疾患の処置のための医薬組成物。

【請求項１２】
上記疾患が、癌、血管増殖性障害、線維性障害、メサンギウム細胞増殖性障害および代謝疾患からなる群から選択される、請求項１１記載の医薬組成物。

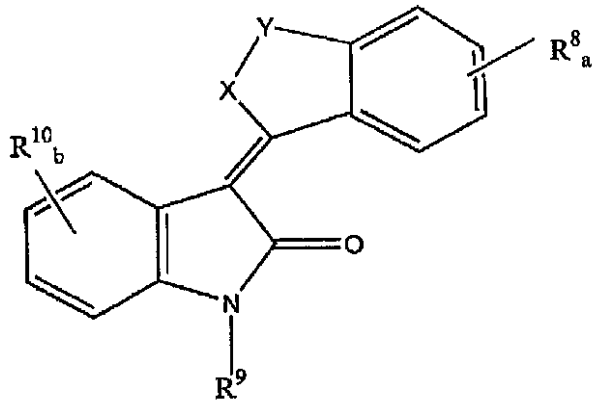
【請求項１３】
血管増殖性障害が、糖尿病性網膜症、加齢性黄斑変性症、未熟児網膜症、関節炎および再狭窄からなる群から選択される、請求項１１記載の医薬組成物。

【請求項１４】
線維性障害が、肝硬変、アテローム性動脈硬化および外科的癒着からなる群から選択される、請求項１１記載の医薬組成物。

【請求項１５】
メサンギウム細胞増殖性障害が、糸球体腎炎、糖尿病性腎症、悪性腎硬化症、血栓性微小血管症症候群、移植拒絶および糸球体症からなる群から選択される、請求項１１記載の医薬組成物。

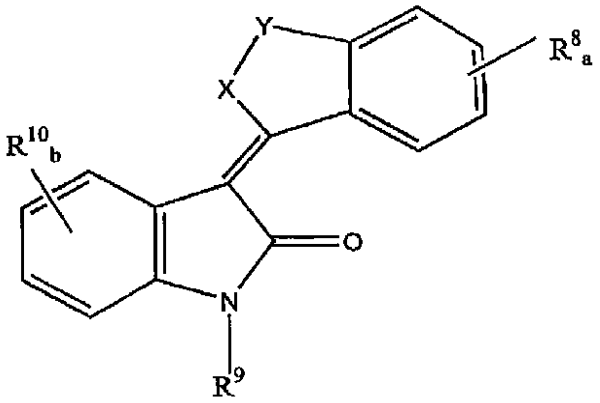
【請求項１６】
代謝障害が、乾癬、糖尿病、炎症および神経変性疾患からなる群から選択される、請求項１１記載の医薬組成物。

【請求項１７】
一般式ＩＩ：
【化３】

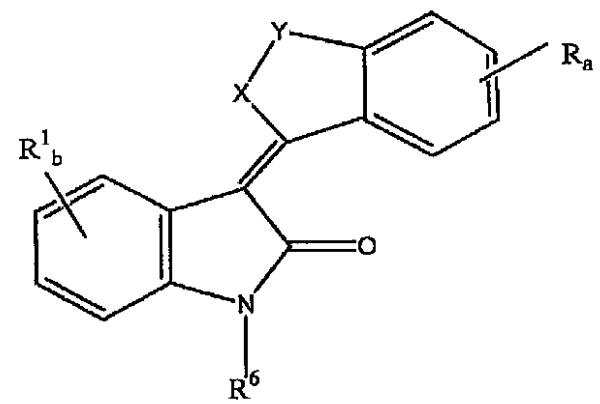


［式中、
ＸはＯであり；
Ｙは［Ｃ（Ｒ^{9}）$_{2}$］$_{c}$であり；
Ｒ^{10}は、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロカルビル、置換されているヒドロカルビル、アミド、チオアミド、アミン、チオエーテルおよびスルホニルからなる群から選択され；
Ｒ^{8}は、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロカルビル、置換されているヒドロカルビル、アミド、チオアミド、アミン、チオエーテルおよびスルホニルおよびホスホン酸からなる群から選択され；
Ｒ^{9}は、水素、ヒドロカルビルおよび置換されているヒドロカルビルからなる群から選

択され；
ｃは、１から２までの整数であり；
ｂは、０または１から３までの整数であり；
ａは、０または１から３までの整数である］
で示される化合物またはその製薬的に許容される塩。
【請求項１８】
一般式ＩＩ：
【化４】



［式中、
ＸはＯであり；
Ｙは［Ｃ（R^9）$_2$］$_c$であり；
R^{10}は、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロカルビル、置換されているヒドロカルビル、アミド、チオアミド、アミン、チオエーテルおよびスルホニルからなる群から選択され；
R^8は、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロカルビル、置換されているヒドロカルビル、アミド、チオアミド、アミン、チオエーテルおよびスルホニルおよびホスホン酸からなる群から選択され；
R^9は、水素、ヒドロカルビルおよび置換されているヒドロカルビルからなる群から選択され；
ｃは、１から２までの整数であり；
ｂは、０または１から３までの整数であり；
ａは、０または１から３までの整数である］
で示される化合物またはその製薬的に許容される塩を含有する、非調整チロシンキナーゼシグナル伝達に関連する疾患の処置のための医薬組成物。
【請求項１９】
一般式：
【化５】



［式中、

XはOであり；
Yは［C（R^2）$_2$］$_c$であり；
R^1は、ハロゲン、アリール、C_1～C_8アルキル、CF_3、OCF_3、OCF_2H、S（O）$_f$$R^2$、（$CR^3R^4$）$_d$C（O）$OR^2$、O（$CR^3R^4$）$_e$C（O）$OR^2$、$NR^2$（$CR^3R^4$）$_d$C（O）$R^2$、$NR^2$（$CR^3R^4$）$_d$C（O）$OR^2$、OP（O）（$OR^2$）$_2$、OC（O）$OR^2$、$OCH_2O$、$NR^2$（$CH_2$）$_e$N（$R^2$）$_2$、O（$CH_2$）$_e$N（$R^2$）$_2$、（$CR^3R^4$）$_d$CN、O（$CR^3R^4$）$_e$CN、（$CR^3R^4$）$_d$Ar、$NR^2$（$CR^3R^4$）$_d$Ar、O（$CR^3R^4$）$_d$Ar、S（O）$_f$（$CR^3R^4$）$_d$Ar、（$CR^3R^4$）$_d$$SO_2R^2$、（$CR^3R^4$）$_d$C（O）N（$R^2$）$_2$、
NR^2（CR^3R^4）$_d$C（O）N（R^2）$_2$、O（CR^3R^4）$_d$C（O）N（R^2）$_2$、S（O）$_f$（CR^3R^4）$_e$C（O）N（R^2）$_2$、（CR^3R^4）$_d$$OR^2$、$NR^2$（$CR^3R^4$）$_e$$OR^2$、O（$CR^3R^4$）$_e$$OR^2$、S（O）$_f$（$CR^3R^4$）$_d$$OR^2$、C（O）（$CR^3R^4$）$_d$$R^3$、$NR^2$C（O）（$CR^3R^4$）$_d$$R^3$、OC（O）（$CR^3R^4$）$_d$N（$R^2$）$_2$、C（O）（$CR^3R^4$）$_d$N（$R^2$）$_2$、
NR^2C（O）（CR^3R^4）$_d$N（R^2）$_2$、OC（O）（CR^3R^4）$_d$N（R^2）$_2$、（CR^3R^4）$_d$$R^3$、$NR^2$（$CR^3R^4$）$_d$$R^3$、O（$CR^3R^4$）$_d$$R^3$、S（O）$_f$（$CR^3R^4$）$_d$$R^3$、（$CR^3R^4$）$_d$N（$R^2$）$_2$、$NR^2$（$CR^3R^4$）$_e$N（$R^2$）$_2$、O（$CR^3R^4$）$_e$N（$R^2$）$_2$、
S（O）$_f$（CR^3R^4）$_d$N（R^2）$_2$、N（R^5）$_2$、OR^5、C（O）R^5、S（O）$_f$$R^5$からなる群から選択され；
R^2は、水素、C_1～C_8アルキル、C_1～C_8アルケニル、C_1～C_8アルキニル、C_1～C_4アルキロール、低級アルキルフェニル、フェニル、（CR^3R^4）$_d$Ar、（CR^3R^4）$_d$C（O）OR^2、（CR^3R^4）$_d$$SO_2R^2$、（$CR^3R^4$）$_d$$OR^2$、（$CR^3R^4$）$_d$$OSO_2R^2$、（$CR^3R^4$）$_d$P（O）（$OR^2$）$_2$、（$CR^3R^4$）$_d$$R^2$、（$CR^3R^4$）$_e$N（$R^2$）$_2$、（$CR^3R^4$）$_e$$NR^2$C（O）N（$R^2$）$_2$からなる群から選択され；
N（R^2）$_2$は、ピロリジン、３－フルオロピロリジン、ピペリジン、４－フルオロピペリジン、Ｎ－メチルピペラジン、モルホリン、２，６－ジメチルモルホリンまたはチオモルホリンから選択される３～７員ヘテロ環を形成してもよく、該ヘテロ環は、１つまたはそれ以上のR^3で置換されていてもよく；
［C（R^2）$_2$］$_c$は、３～７員炭素環またはヘテロ環を形成してもよく；
Rは、ハロゲン、C_1～C_8アルキル、CF_3、OCF_3、OCF_2H、（CR^3R^4）$_d$CN、NR^2（CR^3R^4）$_e$CN、O（CR^3R^4）$_e$CN、S（O）$_f$$R^2$、（$CR^3R^4$）$_d$C（O）$OR^2$、$NR^2$（$CR^3R^4$）$_d$C（O）$OR^2$、O（$CR^3R^4$）$_d$C（O）$OR^2$、S（O）$_f$（$CR^3R^4$）$_d$C（O）$OR^2$、（$CR^3R^4$）$_d$Ar、
NR^2（CR^3R^4）$_d$Ar、O（CR^3R^4）$_d$Ar、S（O）$_f$（CR^3R^4）$_d$Ar、（CR^3R^4）$_d$$SO_2R^2$、$NR^2$（$CR^3R^4$）$_d$S（O）$_f$$R^2$、
O（CR^3R^4）$_d$S（O）$_f$$R^2$、S（O）$_f$（$CR^3R^4$）$_e$S（O）$_f$$R^2$、（$CR^3R^4$）$_d$C（O）N（$R^2$）$_2$、$NR^2$（$CR^3R^4$）$_d$C（O）N（$R^2$）$_2$、O（$CR^3R^4$）$_d$C（O）N（$R^2$）$_2$、S（O）$_f$（$CR^3R^4$）$_e$C（O）N（$R^2$）$_2$、（$CR^3R^4$）$_d$$OR^2$、$NR^2$（$CR^3R^4$）$_e$$OR^2$、O（$CR^3R^4$）$_e$$OR^2$、S（O）$_f$（$CR^3R^4$）$_d$$OR^2$、（$CR^3R^4$）$_d$$OSO_2R^2$、$NR^2$（$CR^3R^4$）$_e$$OSO_2R^2$、O（$CR^3R^4$）$_e$$OSO_2R^2$、S（O）$_f$（$CR^3R^4$）$_e$$OSO_2R^2$、
（CR^3R^4）$_d$P（O）（OR^2）$_2$、NR^2（CR^3R^4）$_d$P（O）（OR^2）$_2$、O（CR^3R^4）$_d$P（O）（OR^2）$_2$、S（O）$_f$（CR^3R^4）$_e$P（O）（OR^2）$_2$、C（O）（CR^3R^4）$_d$$R^3$、$NR^2$C（O）（$CR^3R^4$）$_d$$R^3$、OC（O）（$CR^3R^4$）$_d$N（$R^2$）$_2$、C（O）（$CR^3R^4$）$_d$N（$R^2$）$_2$、$NR^2$C（O）（$CR^3R^4$）$_d$N（$R^2$）$_2$、OC（O）（$CR^3R^4$）$_d$N（$R^2$）$_2$、（$CR^3R^4$）$_d$$R^3$、$NR^2$（$CR^3R^4$）$_d$$R^3$、O（$CR^3R^4$）$_d$$R^3$、S（O）$_f$（$CR^3R^4$）$_d$$R^3$、
HNC（O）R^2、HN－C（O）OR^2、（CR^3R^4）$_d$N（R^2）$_2$、NR^2（CR^3R^4）$_e$N（R^2）$_2$、O（CR^3R^4）$_e$N（R^2）$_2$、

$S(O)_f(CR^3R^4)_dN(R^2)_2$、$OP(O)(OR^2)_2$、$OC(O)OR^2$、$OCH_2O$、$HN-CH=CH$、$-N(COR^2)CH_2CH_2$、$HC=N-NH$、$N=CH-S$、$(CR^3R^4)_dC=C(CR^3R^4)_dR^2$、$(CR^3R^4)_dC=C(CR^3R^4)_dOR^2$、$(CR^3R^4)_dC=C(CR^3R^4)_dN(R^2)_2$、$(CR^3R^4)_dC\equiv C(CR^3R^4)_dR^2$、$(CR^3R^4)_dC\equiv C(CR^3R^4)_eOR^2$、$(CR^3R^4)_dC\equiv C(CR^3R^4)_eN(R^2)_2$、$(CR^3R^4)_dC(O)(CR^3R^4)_dR^2$、$(CR^3R^4)_dC(O)(CR^3R^4)_dOR^2$、$(CR^3R^4)_dC(O)(CR^3R^4)_dN(R^2)_2$からなる群から選択され、

R^3およびR^4は、H、F、ヒドロキシおよびC_1～C_4アルキルからなる群から選択されてもよく、またはCR^3R^4は、３～６つの炭素の炭素環またはヘテロ環を示してもよく、あるいは、$(CR^3R^4)_d$および$(CR^3R^4)_e$は、３～７員炭素環またはヘテロ環を形成してもよく、；

R^5は、$Ar-R^1{}_b$であり；

R^6は、水素、C_1～C_8アルキル、ヒドロキシメチルおよびフェニルから選択され；

ｂは、０または１から２までの整数であり；

ａは、０または１から３までの整数であり；

ｃは、１から２までの整数であり；

ｄは、０または１から５までの整数であり；

ｅは、１から４までの整数であり；

ｆは、０または１から２までの整数であり、

但し、該アルキルまたはアリール基は、１つまたは２つの、ハロ、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、低級アルキルアミノまたはシクロアルキルアミノ基（ここに、該シクロアルキル環は、鎖でつながれた酸素、硫黄またはさらなる窒素原子を含むことができ、１つまたは２つの、ハロまたは低級アルキル基で置換されていてもよい）で置換されていてもよい］

で示される化合物またはその製薬的に許容される塩。

【請求項２０】

R^1がH、Ｃｌ、F、CH_3から選択され、Rが、ハロゲン、$(CR^3R^4)_dN(R^2)_2$、$NR^2(CR^3R^4)_eN(R^2)_2$、$O(CR^3R^4)_eN(R^2)_2$、$S(O)_f(CR^3R^4)_dN(R^2)_2$、$(CR^3R^4)_dC\equiv C(CR^3R^4)_eN(R^2)_2$、$NR^2C(O)(CR^3R^4)_dN(R^2)_2$、$(CR^3R^4)_dOR^2$、$NR^2(CR^3R^4)_eOR^2$、$O(CR^3R^4)_eOR^2$から選択される、請求項１９記載の化合物。

【請求項２１】

R^1がH、Ｃｌ、F、CH_3から選択され、Rが$NR^2(CR^3R^4)_eN(R^2)_2$から選択される、請求項２０記載の化合物。

【請求項２２】

上記化合物が以下からなる群から選択される、請求項２１記載の化合物：

３－［５－（２－ピペリジン－１－イル－エチルアミノ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン、

３－［５－（２－モルホリン－４－イル－エチルアミノ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン、

６－フルオロ－３－［５－（２－モルホリン－４－イル－エチルアミノ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン、

６－フルオロ－３－［５－（２－ピペリジン－１－イル－エチルアミノ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン、

３－｛５－［２－（４－メチル－ピペラジン－１－イル）エチルアミノ］－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン｝－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン、

３－［５－（２－ピロリジン－１－イル－エチルアミノ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン、

６－フルオロ－３－｛５－［２－（４－メチル－ピペラジン－１－イル）エチルアミノ］－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン｝－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オ

ン、
５－フルオロ－３－［５－（２－モルホリン－４－イル－エチルアミノ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン、
５－フルオロ－３－［５－（２－ピペリジン－１－イル－エチルアミノ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン、
５－フルオロ－３－｛５－［２－（４－メチル－ピペラジン－１－イル）エチルアミノ］－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン｝－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン、
３－｛５－［２－（（２Ｒ，６Ｓ）－２，６－ジメチル－モルホリン－４－イル）エチルアミノ］－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン｝－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン、
３－｛５－［２－（（２Ｒ，６Ｓ）－２，６－ジメチル－モルホリン－４－イル）エチルアミノ］－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン｝－５－フルオロ－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン、
３－｛５－［２－（（２Ｒ，６Ｓ）－２，６－ジメチル－モルホリン－４－イル）エチルアミノ］－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン｝－６－フルオロ－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン、
３－｛５－［２－（３－フルオロ－ピロリジン－１－イル）エチルアミノ］－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン｝－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン、
３－｛５－［２－（４－フルオロ－ピペリジン－１－イル）エチルアミノ］－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン｝－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン、
３－［５－（２－ジエチルアミノ－エチルアミノ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－５－フルオロ－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン、
３－｛５－［メチル－（２－モルホリン－４－イル－エチル）アミノ］－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン｝－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン、
５－フルオロ－３－｛５－［メチル－（２－モルホリン－４－イル－エチル）アミノ］－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン｝－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン。

【請求項２３】
R^1がＨ、Ｃｌ、Ｆ、CH_3から選択され、Ｒが$NR^2C(O)(CR^3R^4)_dN(R^2)_2$から選択される、請求項２０記載の化合物。

【請求項２４】
上記化合物が以下からなる群から選択される、請求項２３記載の化合物：
Ｎ－［１－（５－クロロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イル］－２－モルホリン－４－イル－アセトアミド、
２－モルホリン－４－イル－Ｎ－［１－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イル］アセトアミド、
Ｎ－［１－（５－クロロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イル］－Ｃ－ジエチルアミノ－アセトアミド、
Ｎ－［１－（５－クロロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イル］－２－（４－メチル－ピペラジン－１－イル）アセトアミド、
Ｎ－［１－（５－クロロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イル］－２－ピペリジン－１－イル－アセトアミド。

【請求項２５】
R^1がＨ、Ｃｌ、Ｆ、CH_3から選択され、Ｒが$(CR^3R^4)_dC{\equiv}C(CR^3R^4)_eN(R^2)_2$から選択される、請求項２０記載の化合物。

【請求項２６】
上記化合物が以下からなる群から選択される、請求項２５記載の化合物：
３－［５－（３－ジメチルアミノ－プロパ－１－イニル）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン。
【請求項２７】
R^1がＨ、Ｃｌ、Ｆ、CH_3から選択され、Ｒが$(CR^3R^4)_dN(R^2)_2$から選択される、請求項２０記載の化合物。
【請求項２８】
上記化合物が以下からなる群から選択される、請求項２７記載の化合物：
３－（５－アミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－６－フルオロ－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン、
３－（５－アミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－５－フルオロ－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン、
６－フルオロ－３－（５－メチルアミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン、
５－フルオロ－３－（５－メチルアミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン、
５－クロロ－３－（５－メチルアミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン、
６－クロロ－３－（５－メチルアミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン、
７－フルオロ－３－（５－メチルアミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン、
５－クロロ－３－（５－ジメチルアミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン、
３－［５－（３－モルホリン－４－イル－プロピル）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン、
３－［５－（３－チオモルホリン－４－イル－プロピル）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン、
３－［５－（３－ジメチルアミノ－プロピル）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン。
【請求項２９】
R^1がＨ、Ｃｌ、Ｆ、CH_3から選択され、ＲがＯ$(CR^3R^4)_eN(R^2)_2$から選択される、請求項２０記載の化合物。
【請求項３０】
R^1がＨ、Ｃｌ、Ｆ、CH_3から選択され、Ｒが$NR^2(CR^3R^4)_dOR^2$から選択される、請求項１９記載の化合物。
【請求項３１】
上記化合物が以下からなる群から選択される、請求項３０記載の化合物：
３－［５－（２－ヒドロキシ－エチルアミノ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン、
６－フルオロ－３－［５－（２－ヒドロキシ－エチルアミノ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン。
【請求項３２】
R^1がＨ、Ｃｌ、Ｆ、CH_3から選択され、R^2が$(CR^3R^4)_dC(O)OR^2$から選択される、請求項１９記載の化合物。
【請求項３３】
上記化合物が以下からなる群から選択される、請求項３２記載の化合物：
［３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－１－イル］酢酸、

［３－（５－クロロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－１－イル］酢酸、
［３－（６－フルオロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－１－イル］酢酸、
３－［３－（２－ヒドロキシ－エチル）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン、
［（３Ｅ）－６－メトキシ－３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－３Ｈ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－１－イル］酢酸、
［（３Ｅ）－５－メトキシ－３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－３Ｈ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－１－イル］酢酸、
ナトリウム［（３Ｅ）－３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－３Ｈ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－１－イル］アセテート、
ナトリウム［（３Ｅ）－３－（６－フルオロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－３Ｈ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－１－イル］アセテート。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
キナーゼ阻害物質としての（３Ｚ）－３－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－インドール－２－オン類
（関連出願の相互参照）
本特許出願は、２００２年４月３日出願の出願番号10/116,309の一部継続出願である。
【０００２】
（発明の背景）
１．本発明の分野
本発明は、チロシンキナーゼシグナル伝達を調節し、調整しおよび／または阻害することができる新規化合物に関する。本発明はまた、レセプタークラスまたは非レセプタークラスを問わず、チロシンキナーゼを調整し、調節しまたは阻害することにより、非調整チロシンキナーゼシグナル伝達に関連する障害、例えば細胞成長障害、代謝障害および血管増殖性障害を予防および／または処置する方法を目的とする。
【背景技術】
【０００３】
２．関連技術の記載
タンパク質チロシンキナーゼ（ＰＴＫ）は、酵素活性を有するタンパク質の大きくかつ多様なクラスを含む。ＰＴＫは、細胞成長および分化の制御において重要な役割を担う。
【０００４】
例えば、レセプターチロシンキナーゼを介するシグナル伝達は、特異的な成長因子（リガンド）との細胞外相互作用により開始され、その後レセプターの二量化、内在性タンパク質チロシンキナーゼ活性の一時的な刺激およびリン酸化が起こる。それにより、細胞内シグナル伝達分子に対する結合部位が創製され、適切な細胞応答（例えば、細胞分裂、代謝の恒常性および細胞外微小環境に対する応答）を行う細胞質シグナリング分子のスペクトラムとの複合体が形成される。
【０００５】
レセプターチロシンキナーゼに関し、チロシンのリン酸化部位は、シグナリング分子のＳＨ２（ｓｒｃホモロジー）ドメインに対する高親和性結合部位として機能することもまた示されている。レセプターチロシンキナーゼ（ＲＴＫ）と結合するいくつかの細胞内基質タンパク質が同定されている。それらは次の二つの主なグループに分けることができる：（１）触媒ドメインを有する基質；および（２）そのようなドメインを有しないが、アダプターとして働き、触媒的に活性な分子と結合する基質。レセプターまたはタンパク質とそれらの基質のＳＨ２ドメインとの相互作用の特異性は、リン酸化されたチロシン残基

を囲む隣接アミノ酸残基により決定される。ＳＨ２ドメインと特定のレセプター上のホスホチロシン残基を囲むアミノ酸配列との結合親和性における差異は、それらの基質リン酸化プロファイルにて観察される差異と一致する。これらの観察は、各レセプターチロシンキナーゼの機能が、その発現パターンおよびリガンド利用性によってだけでなく、特定のレセプターにより活性化される下流のシグナル伝達経路のアレイによっても決定されることを示す。従ってリン酸化は、特異的な成長因子レセプターならびに分化因子レセプターによって補充されるシグナリング経路の選択性を決定する重要な調整段階を提供する。

【０００６】

ＰＴＫの異常な発現または突然変異は、細胞増殖の非制御（例えば、悪性腫瘍の成長）または重要な発達過程における欠陥のいずれかを引き起こすことが示されている。従って、生物医学学会は、ＰＴＫファミリーのメンバー特有の生物学的役割、分化過程におけるそれらの機能、腫瘍形成および他の疾患におけるそれらの関与、リガンド刺激により活性化されるそれらのシグナル伝達経路の生化学的機序を発見し、新規薬物を開発するためかなりの労力を払っている。

【０００７】

チロシンキナーゼは、レセプタータイプ（細胞外、膜貫通および細胞内ドメインを有する）または非レセプタータイプ（全体が細胞内である）であることができる。

【０００８】

ＲＴＫは、多様な生物学的活性を伴う膜貫通型レセプターの大きなファミリーを含む。ＲＴＫの内在的な機能はリガンド結合により活性化され、このリガンド結合はレセプターおよび種々の細胞基質のリン酸化、それに続いて種々の細胞応答を引き起こす。

【０００９】

現在のところ、少なくとも１９の異なるＲＴＫサブファミリーが同定されている。ＨＥＲサブファミリーと命名されている一つのＲＴＫサブファミリーは、ＥＧＦＲ、ＨＥＲ２、ＨＥＲ３およびＨＥＲ４を含むと考えられる。Ｈｅｒサブファミリーレセプターに対するリガンドとしては、上皮成長因子（ＥＧＦ）、ＴＧＦ－α、アンフィレグリン、ＨＢ－ＥＧＦ、ベータセルリンおよびヘレグリンが挙げられる。

【００１０】

インスリンサブファミリーと命名されているＲＴＫの第二ファミリーは、ＩＮＳ－Ｒ、ＩＧＦ－１ＲおよびＩＲ－Ｒを含む。第三ファミリーの「ＰＤＧＦ」サブファミリーとしては、ＰＤＧＦαおよびβレセプター、ＣＳＦＩＲ、ｃ－ｋｉｔならびにＦＬＫ－ＩＩが挙げられる。ＲＴＫの別のサブファミリーはＦＬＫファミリーとして同定され、キナーゼ挿入ドメインレセプター胎児肝キナーゼ－１（ＫＤＲ／ＦＬＫ－１）、胎児肝キナーゼ４（ＦＬＫ－４）およびｆｍｓ様チロシンキナーゼ１（ｆｌｔ－１）を含むと考えられる。これらの各レセプターは当初、造血成長因子のレセプターであると考えられた。ＲＴＫの他の二つのサブファミリーは、ＦＧＦレセプターファミリー（ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３およびＦＧＦＲ４）およびＭｅｔサブファミリー（ｃ－ｍｅｔおよびＲｏｎ）と命名されている。

【００１１】

ＰＤＧＦおよびＦＬＫサブファミリー間の類似性のため、これら二つのサブファミリーは一緒とみなされることが多い。既知のＲＴＫサブファミリーはPlowmanら，1994，DN&P7(6)：334-339にて同定され、これは引用により本明細書に包含される。

【００１２】

非レセプターチロシンキナーゼは、細胞外および膜貫通配列の欠如した細胞酵素の集団を示す。現在のところ、１１のサブファミリー（Ｓｒｃ，Ｆｒｋ，Ｂｔｋ，Ｃｓｋ，Ａｂｌ，Ｚａｐ７０，Ｆｅｓ／Ｆｐｓ，Ｆａｋ，Ｊａｋ，ＡｃｋおよびＬＩＭＫ）を含む２４を超える個々の非レセプターチロシンキナーゼが同定されている。現在、非レセプターチロシンキナーゼのＳｒｃサブファミリーは、最多数のＰＴＫを含み、Ｓｒｃ、Ｙｅｓ、Ｆｙｎ、Ｌｙｎ、Ｌｃｋ、Ｂｌｋ、Ｈｃｋ、ＦｇｒおよびＹｒｋが含まれる。酵素のＳｒｃサブファミリーは腫瘍形成と関連している。非レセプターチロシンキナーゼのより詳細な

議論は、Bolen, 1993, Oncogen 8: 2025-2031に提供されており、これは引用により本明細書に包含される。

【００１３】

多くのチロシンキナーゼは、それがＲＴＫかまたは非レセプターチロシンキナーゼかに関わらず、癌、乾癬および高度免疫応答を含む病的状態を引き起こす細胞シグナルカスケードをもたらす細胞シグナリング経路に関連していることが判明している。

【００１４】

細胞増殖の制御、調整および調節の、異常細胞増殖と関連した疾患および障害に対してＰＴＫが重要であると考えられるため、突然変異体リガンド（米国特許番号4,966,849）、可溶性レセプターおよび抗体（PCT出願番号WO 94/10202; Kendall & Thomas, 1994, Proc. Nat'l Acad. Sci 90: 10705-09; Kimら, 1993, Nature 362: 841-844）、ＲＮＡリガンド（Jellinekら, Biochemistry 33: 10450-56; Takanoら, 1993, Mol. Bio. Cell 4: 358A; Kinsellaら, 1992, Exp. Cell Res. 199: 56-62; Wrightら, 1992, J. Cellular Phys. 152: 448-57）およびチロシンキナーゼ阻害物質（PCT出願番号WO 94/03427; WO 92/21660; WO 91/15495; WO 94/14808; 米国特許番号5,330,992; Marianiら, 1994, Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 35: 2268）の使用を含む種々のアプローチを用いて、レセプターおよび非レセプターチロシンキナーゼ「阻害物質」を同定するための多くの試みがなされている。

【００１５】

より最近では、チロシンキナーゼ阻害物質として作用する小分子を同定するための試みがなされている。例えば、ビス単環式、二環式またはヘテロ環式アリール化合物（PCT出願番号WO 92/20642）、ビニレンアザインドール誘導体（PCT出願番号WO 94/14808）および１－シクロプロピル－４－ピリジル－キノロン類（米国特許番号5,330,992）が一般にチロシンキナーゼ阻害物質として記載されている。スチリル化合物（米国特許番号5,217,999）、スチリル置換ピリジル化合物（米国特許番号5,302,606）、特定のキナゾリン誘導体（EP出願番号0 566 266 A1）、セレオインドール類およびセレニド類（PCT出願番号WO 94/03427）、三環性ポリヒドロキシル化合物（PCT出願番号WO 92/21660）およびベンジルホスホン酸化合物（PCT出願番号WO 91/15495）が、癌の処置において用いられるチロシンキナーゼ阻害物質として使用される化合物として記載されている。

【００１６】

それゆえに、異常なまたは不適切な細胞増殖を調整しおよび調節するためにレセプターおよび非レセプターチロシンキナーゼの活性を調節することにより、シグナル伝達を特異的に阻害する有効な小化合物の同定が望まれており、本発明の一つの目的である。

【００１７】

最後に、非調整ＴＫＳ伝達に関連する疾患の処置に有用である特定の小化合物は、米国特許5,792,783; 5,834,504; 5,883,113; 5,883,116および5,886,020に記載されている。これらの特許は、出発物質およびその製造方法、細胞増殖を調節し、調整しおよび／または阻害する本発明化合物の能力を決定するためのスクリーニングおよびアッセイ、上記化合物で処置可能な適応、製剤および投与経路、有効投与量などを開示する目的のために、引用によりそのまま本明細書に包含される。

【発明の開示】

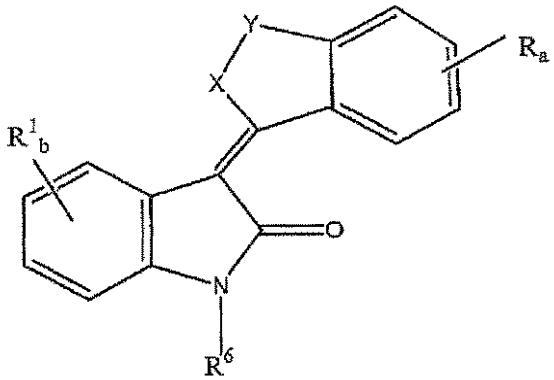
【発明が解決しようとする課題】

【００１８】

（発明の概要）

本発明は、チロシンキナーゼシグナル伝達を調節し、調整しおよび／または阻害することができる有機分子に関する。そのような化合物は、細胞増殖性疾患（例えば癌、アテローム性動脈硬化、再狭窄、糖尿病のような代謝疾患、乾癬のような炎症性疾患および慢性閉塞性肺疾患）、血管増殖性障害（例えば糖尿病性網膜症、加齢性黄斑変性症および未熟児網膜症）、自己免疫疾患ならびに移植拒絶を含む、非調整ＴＫＳ伝達に関連する疾患の処置に有効である。

【００１９】
一つの実例となる態様において、本発明の化合物は、式：
【化１】



で示され、その製薬的に許容される塩を包含する：
［式中、
ＸはＯであり；
Ｙは［Ｃ（Ｒ^{2}）$_{2}$］$_{c}$であり；
Ｒ^{1}は、ハロゲン、アリール、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、ＣＦ$_{3}$、ＯＣＦ$_{3}$、ＯＣＦ$_{2}$Ｈ、Ｓ（Ｏ）$_{f}$Ｒ^{2}、（ＣＲ^{3}Ｒ^{4}）$_{d}$Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{2}、Ｏ（ＣＲ^{3}Ｒ^{4}）$_{e}$Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{2}、ＮＲ^{2}（ＣＲ^{3}Ｒ^{4}）$_{d}$Ｃ（Ｏ）Ｒ^{2}、ＮＲ^{2}（ＣＲ^{3}Ｒ^{4}）$_{d}$Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{2}、ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ^{2}）$_{2}$、ＯＣ（Ｏ）ＯＲ^{2}、ＯＣＨ$_{2}$Ｏ、ＮＲ^{2}（ＣＨ$_{2}$）$_{e}$Ｎ（Ｒ^{2}）$_{2}$、Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{e}$Ｎ（Ｒ^{2}）$_{2}$、（ＣＲ^{3}Ｒ^{4}）$_{d}$ＣＮ、Ｏ（ＣＲ^{3}Ｒ^{4}）$_{e}$ＣＮ、（ＣＲ^{3}Ｒ^{4}）$_{d}$Ａｒ、ＮＲ^{2}（ＣＲ^{3}Ｒ^{4}）$_{d}$Ａｒ、Ｏ（ＣＲ^{3}Ｒ^{4}）$_{d}$Ａｒ、Ｓ（Ｏ）$_{f}$（ＣＲ^{3}Ｒ^{4}）$_{d}$Ａｒ、（ＣＲ^{3}Ｒ^{4}）$_{d}$ＳＯ$_{2}$Ｒ^{2}、（ＣＲ^{3}Ｒ^{4}）$_{d}$Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{2}）$_{2}$、
ＮＲ^{2}（ＣＲ^{3}Ｒ^{4}）$_{d}$Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{2}）$_{2}$、Ｏ（ＣＲ^{3}Ｒ^{4}）$_{d}$Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{2}）$_{2}$、Ｓ（Ｏ）$_{f}$（ＣＲ^{3}Ｒ^{4}）$_{e}$Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{2}）$_{2}$、（ＣＲ^{3}Ｒ^{4}）$_{d}$ＯＲ^{2}、ＮＲ^{2}（ＣＲ^{3}Ｒ^{4}）$_{e}$ＯＲ^{2}、Ｏ（ＣＲ^{3}Ｒ^{4}）$_{e}$ＯＲ^{2}、Ｓ（Ｏ）$_{f}$（ＣＲ^{3}Ｒ^{4}）$_{d}$ＯＲ^{2}、Ｃ（Ｏ）（ＣＲ^{3}Ｒ^{4}）$_{d}$Ｒ^{3}、ＮＲ^{2}Ｃ（Ｏ）（ＣＲ^{3}Ｒ^{4}）$_{d}$Ｒ^{3}、ＯＣ（Ｏ）（ＣＲ^{3}Ｒ^{4}）$_{d}$Ｎ（Ｒ^{2}）$_{2}$、Ｃ（Ｏ）（ＣＲ^{3}Ｒ^{4}）$_{d}$Ｎ（Ｒ^{2}）$_{2}$、
ＮＲ^{2}Ｃ（Ｏ）（ＣＲ^{3}Ｒ^{4}）$_{d}$Ｎ（Ｒ^{2}）$_{2}$、ＯＣ（Ｏ）（ＣＲ^{3}Ｒ^{4}）$_{d}$Ｎ（Ｒ^{2}）$_{2}$、（ＣＲ^{3}Ｒ^{4}）$_{d}$Ｒ^{3}、ＮＲ^{2}（ＣＲ^{3}Ｒ^{4}）$_{d}$Ｒ^{3}、Ｏ（ＣＲ^{3}Ｒ^{4}）$_{d}$Ｒ^{3}、Ｓ（Ｏ）$_{f}$（ＣＲ^{3}Ｒ^{4}）$_{d}$Ｒ^{3}、（ＣＲ^{3}Ｒ^{4}）$_{d}$Ｎ（Ｒ^{2}）$_{2}$、ＮＲ^{2}（ＣＲ^{3}Ｒ^{4}）$_{e}$Ｎ（Ｒ^{2}）$_{2}$、Ｏ（ＣＲ^{3}Ｒ^{4}）$_{e}$Ｎ（Ｒ^{2}）$_{2}$、
Ｓ（Ｏ）$_{f}$（ＣＲ^{3}Ｒ^{4}）$_{d}$Ｎ（Ｒ^{2}）$_{2}$、Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、ＯＲ^{5}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5}、Ｓ（Ｏ）$_{f}$Ｒ^{5}からなる群から選択され；
Ｒ^{2}は、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルケニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキロール、低級アルキルフェニル、フェニル、（ＣＲ^{3}Ｒ^{4}）$_{d}$Ａｒ、（ＣＲ^{3}Ｒ^{4}）$_{d}$Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{2}、（ＣＲ^{3}Ｒ^{4}）$_{d}$ＳＯ$_{2}$Ｒ^{2}、（ＣＲ^{3}Ｒ^{4}）$_{d}$ＯＲ^{2}、（ＣＲ^{3}Ｒ^{4}）$_{d}$ＯＳＯ$_{2}$Ｒ、（ＣＲ^{3}Ｒ^{4}）$_{d}$Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{2}）$_{2}$、（ＣＲ^{3}Ｒ^{4}）$_{d}$Ｒ^{2}、（ＣＲ^{3}Ｒ^{4}）$_{e}$Ｎ（Ｒ^{2}）$_{2}$、（ＣＲ^{3}Ｒ^{4}）$_{e}$ＮＲ^{2}Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{2}）$_{2}$からなる群から選択され；
Ｎ（Ｒ^{2}）$_{2}$は、３～７員ヘテロ環、例えばピロリジン、３－フルオロピロリジン、ピペリジン、４－フルオロピペリジン、Ｎ－メチルピペラジン、モルホリン、２，６－ジメチルモルホリン、チオモルホリンを形成してもよい。該ヘテロ環は、１つまたはそれ以上のＲ^{3}で置換されていてもよく；
［Ｃ（Ｒ^{2}）$_{2}$］$_{c}$は、３～７員炭素環またはヘテロ環を形成してもよく；
Ｒは、ハロゲン、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、ＣＦ$_{3}$、ＯＣＦ$_{3}$、ＯＣＦ$_{2}$Ｈ、（ＣＲ^{3}Ｒ^{4}）$_{d}$ＣＮ、ＮＲ^{2}（ＣＲ^{3}Ｒ^{4}）$_{e}$ＣＮ、Ｏ（ＣＲ^{3}Ｒ^{4}）$_{e}$ＣＮ、Ｓ（Ｏ）$_{f}$Ｒ^{2}、（

$CR^3R^4)_dC(O)OR^2$、$NR^2(CR^3R^4)_dC(O)OR^2$、$O(CR^3R^4)_dC(O)OR^2$、$S(O)_f(CR^3R^4)_dC(O)OR^2$、$(CR^3R^4)_dAr$、
$NR^2(CR^3R^4)_dAr$、$O(CR^3R^4)_dAr$、$S(O)_f(CR^3R^4)_dAr$、$(CR^3R^4)_dSO_2R^2$、$NR^2(CR^3R^4)_dS(O)_fR^2$、
$O(CR^3R^4)_dS(O)_fR^2$、$S(O)_f(CR^3R^4)_eS(O)_fR^2$、$(CR^3R^4)_dC(O)N(R^2)_2$、$NR^2(CR^3R^4)_dC(O)N(R^2)_2$、$O(CR^3R^4)_dC(O)N(R^2)_2$、$S(O)_f(CR^3R^4)_eC(O)N(R^2)_2$、$(CR^3R^4)_dOR^2$、$NR^2(CR^3R^4)_eOR^2$、$O(CR^3R^4)_eOR^2$、$S(O)_f(CR^3R^4)_dOR^2$、$(CR^3R^4)_dOSO_2R^2$、$NR^2(CR^3R^4)_eOSO_2R^2$、$O(CR^3R^4)_eOSO_2R^2$、$S(O)_f(CR^3R^4)_eOSO_2R^2$、
$(CR^3R^4)_dP(O)(OR^2)_2$、$NR^2(CR^3R^4)_dP(O)(OR^2)_2$、$O(CR^3R^4)_dP(O)(OR^2)_2$、$S(O)_f(CR^3R^4)_eP(O)(OR^2)_2$、$C(O)(CR^3R^4)_dR^3$、$NR^2C(O)(CR^3R^4)_dR^3$、$OC(O)(CR^3R^4)_dN(R^2)_2$、$C(O)(CR^3R^4)_dN(R^2)_2$、$NR^2C(O)(CR^3R^4)_dN(R^2)_2$、$OC(O)(CR^3R^4)_dN(R^2)_2$、$(CR^3R^4)_dR^3$、$NR^2(CR^3R^4)_dR^3$、$O(CR^3R^4)_dR^3$、$S(O)_f(CR^3R^4)_dR^3$、
$HNC(O)R^2$、$HN-C(O)OR^2$、$(CR^3R^4)_dN(R^2)_2$、$NR^2(CR^3R^4)_eN(R^2)_2$、$O(CR^3R^4)_eN(R^2)_2$、
$S(O)_f(CR^3R^4)_dN(R^2)_2$、$OP(O)(OR^2)_2$、$OC(O)OR^2$、$OCH_2O$、$HN-CH=CH$、$-N(COR^2)CH_2CH_2$、$HC=N-NH$、$N=CH-S$、$(CR^3R^4)_dC=C(CR^3R^4)_dR^2$、$(CR^3R^4)_dC=C(CR^3R^4)_dOR^2$、$(CR^3R^4)_dC=C(CR^3R^4)_dN(R^2)_2$、$(CR^3R^4)_dCC(CR^3R^4)_dR^2$、
$(CR^3R^4)_dCC(CR^3R^4)_eOR^2$、$(CR^3R^4)_dCC(CR^3R^4)_eN(R^2)_2$、$(CR^3R^4)_dC(O)(CR^3R^4)_dR^2$、$(CR^3R^4)_dC(O)(CR^3R^4)_dOR^2$、$(CR^3R^4)_dC(O)(CR^3R^4)_dN(R^2)_2$
からなる群から選択され、

R^3およびR^4は、H、F、ヒドロキシおよびC_1～C_4アルキルからなる群から選択されてもよく、またはCR^3R^4は、３～６つの炭素の炭素環またはヘテロ環を示してもよく、あるいは、$(CR^3R^4)_d$および$(CR^3R^4)_e$は、３～７員炭素環またはヘテロ環を形成してもよく、好ましくは、R^3およびR^4は、H、F、CH_3またはヒドロキシであり；

R^5は、$Ar-R^1{}_b$であり；

R^6は、水素、C_1～C_8アルキル、ヒドロキシメチルおよびフェニルから選択され；

ｂは、０または１から２までの整数であり；

ａは、０または１から３までの整数であり；

ｃは、１から２までの整数であり；

ｄは、０または１から５までの整数であり；

ｅは、１から４までの整数であり；

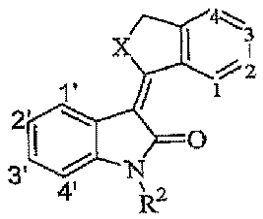
ｆは、０または１から２までの整数であり、

但し、該アルキルまたはアリール基は、１つまたは２つの、ハロ、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、低級アルキルアミノまたはシクロアルキルアミノ基（ここに、該シクロアルキル環は、鎖でつながれた酸素、硫黄またはさらなる窒素原子を含むことができ、１つまたは２つの、ハロまたは低級アルキル基で置換されていてもよい）で置換されていてもよい］。

【発明を実施するための最良の形態】

【００２０】

（発明の詳細な記載）
本発明の一つの態様において、R^1は、Hすなわちｂが０；CH_3、ＦおよびＣｌからなる群から選択され；好ましくはR^1は、Ｈ、ＦまたはＣｌである。
【００２１】
好ましくは、ａは０であり、またはＲは、ＮＨＣＯR^7および$N(R^7)_2$（ここに、R^7は水素、C_1～C_4アルキルおよびフェニルからなる群から選択され、該アルキルまたはフェニルは、ヒドロキシ、メチロールまたはアミノ置換基で置換されていてもよく、より好ましくは、R^7は、水素、メチル、エチル、ヒドロキシプロピルおよびアミノメチロールフェニルからなる群から選択される）からなる群から選択される。
好ましくは、R^6はＨである。
好ましくは、ｃは１である。
【００２２】
本発明の別の好ましい態様において、R^1は、Hすなわちｂが０、ＦおよびＣｌからなる群から選択される。
【００２３】
好ましくは、ａは１であり、Ｒは、$(CR^3R^4)_dN(R^2)_2$、$NR^2(CR^3R^4)_dN(R^2)_2$、$O(CR^3R^4)_dN(R^2)_2$、$(CR^3R^4)_dCC(CR^3R^4)_dN(R^2)_2$、$NR^2C(O)(CR^3R^4)_dN(R^2)_2$からなる群から選択される。
好ましくは、R^6はＨである。
好ましくは、ｃは１である。
【００２４】
特に本発明化合物は、以下の第１、３、４、５および６表の化合物から選択される。
第１表
【化２】



【表１】

実施例番号	R^2	1	2	3	4	1'	2'	3'	4'	X
実施例 1	H	H	H	H	H	H	H	H	H	O
実施例 2	H	H	H	H	H	H	Cl	H	H	O
実施例 3	H	H	H	H	H	CH_3	H	H	H	O
実施例 4	H	H	H	H	H	H	F	H	H	O
実施例 5	H	H	NH_2	H	H	H	H	H	H	O
実施例 6	H	H	$NHCOCH_3$	H	H	H	H	H	H	O
実施例 7	H	H	$NHCOCH_2CH_2CH_3$	H	H	H	H	H	H	O
実施例 8	H	H	NHCO-シクロプロピル	H	H	H	H	H	H	O
実施例 9	H	H	$NHCOCH_2CH_2CH_2Cl$	H	H	H	H	H	H	O
実施例 10	H	H	$NHCOCH_2Ph$-4-OCH_3	H	H	H	H	H	H	O
実施例 11	H	H	$NHCH_2CH_3$	H	H	H	H	H	H	O
実施例 12	H	H	H	NH_2	H	H	H	H	H	O
実施例 13	H	H	NHCOPh-3-NH_2,6-CH_2OH	H	H	H	H	H	H	O
実施例 14	H	H	$NHCH_2CH_2CH_2OH$	H	H	H	H	H	H	O
実施例 15	H	H	H	$NHCH_2CH_3$	H	H	H	H	H	O
実施例 16	H	H	NH_2	H	H	H	Cl	H	H	O
実施例 17	H	H	H	NH_2	H	H	Cl	H	H	O
実施例 18	H	H	H	$NHCOCH_3$	H	H	H	H	H	O
実施例 19	H	H	H	$NHCOCH_3$	H	H	Cl	H	H	O
実施例 20	H	H	$NHCOCH_3$	H	H	H	Cl	H	H	O
実施例 21	H	H	$N(CH_3)_2$	H	H	H	H	H	H	O
実施例 22	H	H	$NHCH_3$	H	H	H	H	H	H	O
実施例 23	H	H	H	$N(CH_3)_2$	H	H	H	H	H	O
実施例 24	H	H	H	$NHCH_3$	H	H	H	H	H	O
実施例 26	H	H	$NHCOCH_2CH_2CH_2Cl$	H	H	H	H	H	H	O
実施例 27	H	H	$N(CH_2CH_3)_2$	H	H	H	H	H	H	O

【００２５】

本発明はさらに、製薬的に有効な量の上記化合物および製薬的に許容される担体または賦形剤を含む、医薬組成物を目的とする。そのような組成物は、触媒活性の阻害、ＡＴＰへの親和性または基質との相互作用能力のいずれかにより、チロシンキナーゼによるシグナル伝達を調節すると考えられる。

【００２６】

より詳細には、本発明の組成物は、増殖、線維化または代謝障害、例えば癌、線維症、乾癬、アテローム性動脈硬化、関節炎、ならびに糖尿病性網膜症のような異常な脈管形成および／または血管新生に関連する他の障害を含む疾患を処置するための方法に包含される。

【００２７】

次に定義した用語は本明細書を通して使用する：
「Ａｃ」はアセチルを意味する。
「Ａｒ」はアリールを意味する。
「Ｔｆ」はトリフレートを意味する。
「Ｍｅ」はメチルを意味する。
「Ｅｔ」はエチルを意味する。
「ｔＢｕ」はｔ－ブチルを意味する。
「ｉＰｒ」はｉ－プロピルを意味する。
「Ｐｈ」はフェニルを意味する。

【００２８】

「製薬的に許容される塩」は、生物学的有効性および遊離塩基の性質を保持し、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、サリチル酸などとの反応により得られる塩を意味する。

【００２９】

「アルキル」は、直鎖、分枝鎖または環状飽和脂肪族炭化水素を意味する。好ましくは、アルキル基は１から１２炭素を有する。より好ましくは、１から８炭素の低級アルキル、最も好ましくは、１から４炭素である。典型的なアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ターシャリーブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。アルキル基は、ヒドロキシル、シアノ、アルコキシ、＝Ｏ、＝Ｓ、NO_2、ハロゲン、ジメチルアミノおよびＳＨからなる群から選択される一つまたはそれ以上の置換基で置換されていることもある。

【００３０】

「アルケニル」は、少なくとも一つの炭素－炭素二重結合を含む直鎖、分枝鎖または環状不飽和炭化水素基を意味する。好ましくは、アルケニル基は１から１２炭素を有する。より好ましくは、１から８炭素の低級アルケニル、最も好ましくは、１から４炭素である。アルケニル基は、ヒドロキシル、シアノ、アルコキシ、＝Ｏ、＝Ｓ、NO_2、ハロゲン、ジメチルアミノおよびＳＨからなる群から選択される一つまたはそれ以上の置換基で置換されていることもある。

【００３１】

「アルキニル」は、少なくとも一つの炭素－炭素三重結合を含む直鎖、分枝鎖または環状不飽和炭化水素を意味する。好ましくは、アルキニル基は１から１２炭素を有する。より好ましくは、１から８炭素の低級アルキニル、最も好ましくは、１から４炭素である。アルキニル基は、ヒドロキシル、シアノ、アルコキシ、＝Ｏ、＝Ｓ、NO_2、ハロゲン、ジメチルアミノおよびＳＨからなる群から選択される一つまたはそれ以上の置換基で置換されていることもある。

「アルコキシル」は、「Ｏ－アルキル」基を意味する。

【００３２】

「アリール」は、共役パイ電子系を有する少なくとも一つの環を有する芳香族基を意味し、炭素環式アリール、ヘテロ環式アリールおよびビアリール基を含む。アリール基は、ハロゲン、トリハロメチル、ヒドロキシル、ＳＨ、ＯＨ、NO_2、アミン、チオエーテル、シアノ、アルコキシ、アルキルおよびアミノからなる群から選択される一つまたはそれ以上の置換基で置換されていることもある。

【００３３】

「アルカリール」は、アリール基に共有結合したアルキルを意味する。好ましくは、アルキルは低級アルキルである。

「炭素環式アリール」は、環原子が炭素であるアリール基を意味する。

【００３４】

「ヘテロ環式アリール」は、１つから４つのヘテロ原子を環原子として有し、残りの環原子が炭素であるアリール基を意味する。ヘテロ原子としては、酸素、硫黄および窒素が挙げられる。従って、ヘテロ環式アリール基としては、フラニル、チエニル、ピリジル、

ピロリル、Ｎ－低級アルキルピロロ、ピリミジル、ピラジニル、イミダゾリル、テトラゾイルなどが挙げられる。

【００３５】

「ヒドロカルビル」は、炭素および水素原子のみを有する炭化水素基を意味する。好ましくは、ヒドロカルビル基は、１から２０炭素原子を有し、より好ましくは、１から１２炭素原子および最も好ましくは、１から８炭素原子を有する。

【００３６】

「置換されているヒドロカルビル」は、水素および／または炭素原子の一つまたはそれ以上、しかしすべてではないものが、ハロゲン、窒素、酸素、硫黄またはリン原子またはハロゲン、窒素、酸素、硫黄もしくはリン原子を含む基、例えばフルオロ、クロロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、ホスフェート、チオールなどにより置き換わっているヒドロカルビル基を意味する。

【００３７】

「アミド」は、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－Ｒ’または－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）Ｒ’（ここに、Ｒ’はアルキル、アリール、アルキルアリールまたは水素である）を意味する。

「チオアミド」は、－Ｃ（Ｓ）－ＮＨ－Ｒ’または－ＮＨ－Ｃ（Ｓ）Ｒ’（ここに、Ｒ’はアルキル、アリール、アルキルアリールまたは水素である）を意味する。

「アミン」は、－Ｎ（Ｒ’’）Ｒ’’’基（ここに、Ｒ’’およびＲ’’’はアルキル、アリールおよびアルキルアリールからなる群から独立して選択される）を意味する。

「チオエーテル」は、－Ｓ－Ｒ’’（ここに、Ｒ’’はアルキル、アリールまたはアルキルアリールである）を意味する。

「スルホニル」は、－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｒ’’’’（ここに、Ｒ’’’’はアリール、Ｃ（ＣＮ）＝Ｃ－アリール、ＣＨ$_2$ＣＮ、アルキルアリール、スルホンアミド、ＮＨ－アルキル、ＮＨ－アルキルアリールまたはＮＨ－アリールである）を意味する。

【００３８】

本発明は、チロシンキナーゼシグナル伝達およびより詳細にはレセプターおよび非レセプターチロシンキナーゼシグナル伝達を調整しおよび／または調節することができる化合物に関する。

【００３９】

レセプターチロシンキナーゼを介するシグナル伝達は、特異的な成長因子（リガンド）との細胞外相互作用により開始され、その後レセプターの二量化、内在性タンパク質チロシンキナーゼ活性の一時的な刺激およびリン酸化が起こる。それにより、細胞内シグナル伝達分子に対する結合部位が創製され、適切な細胞応答（例えば、細胞分裂、代謝効果および細胞外微小環境に対する応答）を行う細胞質シグナリング分子のスペクトラムとの複合体が形成される。

【００４０】

成長因子レセプターにおけるチロシンリン酸化部位は、シグナリング分子のＳＨ２（ｓｒｃホモロジー）ドメインに対する高親和性結合部位として機能することが示されている。レセプターチロシンキナーゼと結合するいくつかの細胞内基質タンパク質が同定されている。それらは次の二つの主なグループに分けることができる：（１）触媒ドメインを有する基質；および（２）そのようなドメインを有しないが、アダプターとして働き、触媒的に活性な分子と結合する基質。レセプターとそれらの基質のＳＨ２ドメインとの相互作用の特異性は、リン酸化されたチロシン残基を囲む隣接アミノ酸残基により決定される。ＳＨ２ドメインと特定のレセプター上のホスホチロシン残基を囲むアミノ酸配列との結合親和性における差異は、それらの基質リン酸化プロファイルにて観察される差異と一致する。これらの観察は、各レセプターチロシンキナーゼの機能が、その発現パターンおよびリガンド利用性によってだけでなく、特定のレセプターにより活性化される下流のシグナル伝達経路のアレイによっても決定されることを示す。従ってリン酸化は、特異的な成長因子レセプターならびに分化因子レセプターによって補充されるシグナリング経路の選択性を決定する重要な調整段階を提供する。

【００４１】
チロシンキナーゼシグナル伝達は、他の応答の中で、細胞増殖、分化および代謝を引き起こす。異常細胞増殖は、広範囲の障害および疾患を引き起こすことができ、癌腫、肉腫、白血病、膠芽腫、血管腫、乾癬、アテローム性動脈硬化、関節炎および糖尿病性網膜症（または非制御血管新生および／または脈管形成に関連する他の障害、例えば黄斑変性）のような新生物の発生を含む。
【００４２】
それゆえ本発明は、ＲＴＫおよび／または非レセプターチロシンキナーゼの酵素活性に影響を及ぼし、そのようなタンパク質により伝達されるシグナルを妨げることにより、チロシンキナーゼシグナル伝達を調整し、調節しおよび／または阻害する化合物を目的とする。より詳細には本発明は、癌腫、肉腫、白血病、赤芽球腫、膠芽腫、髄膜腫、星細胞腫、黒腫および筋芽腫を含むが、それらに限定されない、多くの固形腫瘍を治療する治療アプローチとしてのシグナル伝達経路を介する、ＲＴＫおよび／または非レセプターチロシンキナーゼを調整し、調節しおよび／または阻害する化合物を目的とする。適応としては、脳癌、膀胱癌、卵巣癌、胃癌、膵臓癌、結腸癌、血液癌、肺癌および骨癌が挙げられるが、それらに限定されない。
【００４３】
本発明化合物の生物学的データは、以下のアッセイを用いて得た。
【００４４】
インビトロＶＥＧＦ刺激Ca^{++}シグナル
自動化ＦＬＩＰＲ（フルオロメトリックイメージングプレートリーダー）技術を使用し、蛍光色素を負荷した内皮細胞にて細胞内カルシウムレベルにおけるＶＥＧＦ誘発性増加の阻害物質をスクリーニングした。ＨＵＶＥＣ（ヒト臍帯静脈内皮細胞）（Clonetics）を、３７℃／５％CO_2にて一晩、９６ウェルのフィブロネクチンでコーティングしたブラックウォールドプレートに播種した。３７℃にて４５分間、細胞にカルシウム指示薬Ｆｌｕｏ－４を負荷した。細胞を４回洗浄（Original Cell Wash, Labsystems）し、細胞外色素を除去した。スクリーニングのために、細胞は、試験試薬を用い、３０分間、単一濃度１０μＭまたは０．０１～１０．０μＭの範囲の濃度にて前培養し、続いてＶＥＧＦ刺激５ｎｇ／ｍＬを行った。５１６ｎｍでの蛍光変化を、冷却したＣＣＤカメラを用いて、９６ウェルすべて同時に測定した。データは、非刺激、刺激および薬物処置サンプルの最大－最小蛍光レベルを決定することにより得た。試験化合物についてのIC_{50}値は、阻害物質の非存在下におけるＶＥＧＦ刺激応答の阻害％から計算した。
【００４５】
ＫＤＲアッセイについてのプロトコル：
ヒトＶＥＧＦレセプター（ＶＥＧＦＲ－２）の細胞質ドメインは、加工したバキュロウィルスを用いて昆虫細胞に感染させた後、ヒスチジン－タグした融合タンパク質として発現させた。Ｈｉｓ－ＶＥＧＦＲ－２は、ニッケル樹脂クロマトグラフィーを用いたＳＤＳ－ＰＡＧＥにより決定し、精製し、均質化した。キナーゼアッセイは、１０ｍＭリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）、ｐＨ７．２～７．４中、ポリＧｌｕ－Ｔｙｒ（４：１）３０μｇで一晩コーティングした９６ウェルのマイクロタイター（microtiter）プレートにて行った。反応開始前に、プレートは、１％ＢＳＡでインキュベートした後、ＰＢＳで４回洗浄した。反応は、キナーゼ緩衝液（５０ｍＭ Ｈｅｐｅｓ ｐＨ７．４、２０ｍＭ $MgCl_2$、０．１ｍＭ $MnCl_2$および０．２ｍＭ Na_3VO_4）中３．６μＭ ＡＴＰを含む反応容積１２０μＬにて行った。試験化合物は１００％ＤＭＳＯ中にて再構成し、最終ＤＭＳＯ濃度が５％となるように反応物に加えた。反応は、精製したタンパク質０．５ｎｇの添加により開始した。２５℃１０分間のインキュベーションに続いて、反応物は０．０５％Ｔｗｅｅｎ－２０を含むＰＢＳで４回洗浄した。モノクローナル抗ホスホチロシンペルオキシダーゼ結合抗体１００μｌを、ＰＢＳ－Ｔｗｅｅｎ－２０で１：１０００に希釈し、３０分間ウェルに加えた。ＰＢＳ－Ｔｗｅｅｎ－２０で４回洗浄後、尿素過酸化水素塩を含む、リン酸－クエン酸緩衝液中、Ｏ－フェニレンジアミン二塩酸塩１００μ

ｌを、ペルオキシダーゼの比色基質として７分間ウェルに加えた。反応は、２．５Ｎ硫酸１００μｌをそれぞれのウェルに添加することにより終了し、４９２ｎｍにセットしたマイクロプレートＥＬＩＳＡリーダーを用いて記録した。化合物阻害のＩＣ$_{50}$値は、ブランク値を引いた後の化合物濃度に対する光学密度（任意のユニット）のグラフから直接計算した。

【００４６】

上記アッセイの結果は、以下の第２表に説明する。

第２表：インビトロＶＥＧＦ阻害

【表２】

実施例番号	VEGF 平均 IC_{50}(μM) (細胞基準アッセイ, Ca^{++})	VEGF (10μMにおける阻害%) (細胞基準アッセイ, Ca++)	VEGF 平均 IC_{50}(μM) (キナーゼアッセイ, BSA を含む KDr)
実施例 1	0.11	99	
実施例 2	0.05	98	
実施例 3	0.685	95	
実施例 4	0.055	99	0.073
実施例 5	0.04	98	0.13
実施例 6	1.225	97	1.11
実施例 7		5	9.78
実施例 8		48	0.85
実施例 9		35	3.25
実施例 10		50	8.02
実施例 11	0.78	99	0.66
実施例 12	0.04	98	0.065
実施例 13	2.095	99	1.34
実施例 14	0.85	100	0.64
実施例 15	0.051	95	0.037
実施例 16	0.06	99	0.015
実施例 17	0.055	98	0.139
実施例 18	0.04	97	0.063
実施例 19	0.05	99	0.066
実施例 20	0.097	99	0.39
実施例 21	1.31	94	1.69
実施例 22	0.29	96	0.17
実施例 23	0.096	96	0.043
実施例 24	0.073	98	0.061
実施例 25			
実施例 26			
実施例 27			

【００４７】

上記第２表に示すように、実施例１～６、１１～２４および１６～２０の化合物は、ＶＥＧＦ＞９０％またはＶＥＧＦ ＩＣ$_{50}$＜１．０μＭの阻害％を細胞またはキナーゼアッセイのいずれかにおいて示すため好ましい。

【実施例】

【００４８】

実施例１

３－（３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン

水素化ナトリウム６．０ｇ（１５０ｍｍｏｌ，鉱油中６０％）のＤＭＦ３００ｍＬ懸濁液に、ＤＭＦ５０ｍＬ中のオキシンドール１０．０ｇ（７５．１ｍｍｏｌ）を８分かけて加えた。１５分間室温にて撹拌した後、フタリド１３．１ｇ（９７．６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ５０ｍＬ溶液を１分かけて加えた。混合物を１．２５時間撹拌した後、水１１００ｍＬに注いだ。４％塩酸水溶液を加え、黄色固体を得、これをろ過し、水ですすぎ、標記化合物８．７５ｇ（４７％）を得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-D_6) δ10.41 (s, 1H), 9.65 (d, J = 8.1Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.10 (ddd, J = 7.6, 7.6, 1.0Hz, 1H), 6.95 (ddd, J = 7.6, 7.6, 1.0Hz, 1 H), 6.81 (d, J = 7.6Hz, 1H), 5.81 (s, 2H).

【００４９】

実施例２

５－クロロ－３－（３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン

５－クロロオキシンドール０．３０ｇ（１．７９ｍｍｏｌ）およびフタリド０．３１２ｇ（２．３３ｍｍｏｌ）を含むジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）６．０ｍＬ溶液に、ナトリウムヘキサメチルジシラザン（テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）中１．０Ｍ）３．７６ｍＬを１分かけて加えた。溶液を室温にて２５分間撹拌した後、フタリド８５ｍｇ（０．６３４ｍｍｏｌ）を加えた。さらに２０分間室温にて撹拌した後、混合物を４％塩酸水溶液７０ｍＬに注ぎ、黄色固体を得た。水性混合物を酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和炭酸水素ナトリウム、ブラインで洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、固体残渣をメタノール／酢酸エチルで再結晶し、標記化合物１４１ｍｇ（２８％）を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-D_6) δppm 5.87 (s, 2H) 6.84 (d, J=8.30Hz, 1H) 7.16 (dd, J=8.18, 2.32Hz, 1H) 7.60 (m, 1H) 7.70 (m, 2H) 7.82 (d, J=2.20Hz, 1H) 9.65 (d, J=8.06Hz, 1H) 10.58 (s, 1H).

【００５０】

実施例３

３－（３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－４－メチル－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン

４－メチルオキシンドール０．１５ｇ（１．０２ｍｍｏｌ）およびフタリド０．１７８ｇ（１．３３ｍｍｏｌ）を含むＤＭＦ３．０ｍＬ溶液に、ナトリウムヘキサメチルジシラザン（テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）中１．０Ｍ）２．１４ｍＬを１分かけて加えた。溶液を室温にて３０分間撹拌した後、４％塩酸５０ｍＬに注ぎ、黄色固体を得た。水性混合物を酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和炭酸水素ナトリウム、水、希塩酸、ブラインで洗浄し、溶液を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた固体をクロマトグラフィー（シリカゲル，クロロホルム／酢酸エチル，７：３)により精製した。得られた固体を酢酸エチル／ヘキサンで再結晶し、標記化合物３．８ｍｇを黄色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δppm 2.58 (s, 3H) 5.62 (s, 2H) 6.70 (d, J=7.81Hz, 1H) 6.86 (d, J=7.32Hz, 1H) 7.07 (t, J=7.57Hz, 1H) 7.45 (m, 1H) 7.56 (m, 2H) 7.68 (s, 1H) 9.70 (d, J=6.83Hz, 1H).

【００５１】

実施例４

５－フルオロ－３－（３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン

５－フルオロオキシンドール０．３０ｇ（１．９９ｍｍｏｌ）およびフタリド０．４００ｇ（２．９８ｍｍｏｌ）を含むＤＭＦ５．０ｍＬ溶液に０℃にて、ナトリウムヘキサメチルジシラザン４．２ｍＬ（ＴＨＦ中１．０Ｍ）を５分かけて加えた。溶液を室温にて３時間撹拌した後、冷１．０Ｍ塩酸水溶液でクエンチし、黄色固体を得た。固体を集めた後

、クロマトグラフィー（シリカゲル，ヘキサン／酢酸エチル，４：１）により精製し、標記化合物３２ｍｇ（６％）を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 5.83 (s, 2H) 6.78 (dd, J=8.42, 4.39Hz, 1H) 6.93 (m, 1H) 7.57 (m, 2H) 7.68 (m, 2H) 9.64 (d, J=8.05Hz, 1H) 10.44 (s, 1H)

【００５２】

実施例５

３－（６－アミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン

オキシンドール０．５ｇ（３．７６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ７．５ｍＬ溶液に、ナトリウムヘキサメチルジシラザン（ＴＨＦ中１．０Ｍ）７．５１ｍＬを３分かけて加えた。１０分室温にて撹拌した後、６－アミノフタリド０．６７２ｇ（４．５１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ４．０ｍＬ溶液を３分かけて加えた。反応物を５０分間室温にて撹拌した後、４％塩酸に注ぎ、黄色固体を得た。固体をろ過し、ウェットケーキを得た後、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウムで分液した。次いで混合物を加熱し、固体を溶解した。有機相を水、ブラインで洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた固体をクロロホルムですすぎ、標記化合物４４５ｍｇ（４５％）を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (500MHz, DMSO-D_6) δppm 5.39 (s, 2H) 5.61 (s, 2H) 6.80 (d, J=7.32Hz, 1H) 6.89 (dd, J=8.06, 2.20Hz, 1H) 6.93 (td, J=7.57, 0.98Hz, 1H) 7.08 (td, J=7.69, 1.22Hz, 1H) 7.28 (d, J=8.30Hz, 1H) 7.82 (d, J=7.32Hz, 1H) 8.86 (d, J=1.95Hz, 1H) 10.32 (s, 1H).

【００５３】

実施例６

Ｎ－［３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イル］アセトアミド

３－（６－アミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン５０．０ｍｇ（０．１８９ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン９８．８μＬ（０．５６７ｍｍｏｌ）を含むＴＨＦ２．０ｍＬ溶液に、塩化アセチル１３．４μＬ（０．１８９ｍｍｏｌ）を加えた。室温にて１時間撹拌した後、スラリーを炭酸水素ナトリウム溶液と酢酸エチル（温め、固体を溶解した）で分液した。有機相を水、４％塩酸水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮した後、残渣を酢酸エチルですすぎ、標記化合物４７．４ｍｇ（８２％）を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (500MHz, DMSO-D_6) δppm 2.09 (s, 3H) 5.75 (s, 2H) 6.83 (d, J=7.81Hz, 1H) 6.96 (td, J=7.57, 0.98Hz, 1H) 7.11 (td, J=7.69, 1.22Hz, 1H) 7.57 (d, J=8.30Hz, 1H) 7.83 (d, J=7.81Hz, 1H) 8.10 (dd, J=8.30, 1.95Hz, 1H) 9.59 (d, J=1.95Hz, 1H) 10.29 (s, 1H) 10.41 (s, 1H).

【００５４】

実施例７

Ｎ－［３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イル］ブチルアミド

３－（６－アミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン５０．０ｍｇ（０．１８９ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン９８．８μＬ（０．５６７ｍｍｏｌ）を含むＴＨＦ２．０ｍＬ溶液に、塩化ブチリル１９．６μＬ（０．１８９ｍｍｏｌ）を加えた。室温にて１時間撹拌した後、スラリーをろ過し、メタノールおよび酢酸エチル／ヘキサン（１：１）ですすぎ、標記化合物４６．２ｍｇ（７３％）を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (500MHz, DMSO-D_6) δppm 0.93 (t, J=7.57Hz, 3H) 1.63 (m, 2H) 2.34 (t, J=7.32Hz, 2H) 5.75 (s, 2H) 6.83 (d, J=7.81Hz, 1H) 6.96 (m, 1H) 7.11 (td, J=7.57, 1.46Hz, 1H) 7.57 (d, J=8.30Hz, 1H) 7.83 (d, J=7.32Hz, 1H) 8.11 (dd, J=8.30, 1.46Hz, 1H) 9.61 (d, J=1.95Hz, 1H) 10.23 (s, 1H) 10.40 (s, 1H).

【００５５】
実施例８
シクロプロパンカルボン酸［３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イル］アミド
３－（６－アミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン５０．０ｍｇ（０．１８９ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン９８．８μＬ（０．５６７ｍｍｏｌ）を含むＴＨＦ２．０ｍＬ溶液に、塩化シクロプロパンカルボニル１７．２μＬ（０．１８９ｍｍｏｌ）を加えた。室温にて１時間撹拌した後、スラリーを簡単に温め、１０分間室温にて撹拌し、ろ過し、メタノールおよび酢酸エチル／ヘキサン（１：１）ですすぎ、標記化合物４４．７ｍｇ（７１％）を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (500MHz, DMSO-D_6) δppm 0.82 (m, 4H) 1.89 (m, 1H) 5.75 (s, 2H) 6.83 (d, J=7.32Hz, 1H) 6.96 (m, 1H) 7.12 (m, 1H) 7.57 (d, J=8.30Hz, 1H) 7.83 (d, J=7.32Hz, 1H) 8.08 (d, J=8.30Hz, 1H) 9.63 (d, J=1.46Hz, 1H) 10.40 (s, 1H) 10.54 (s, 1H).

【００５６】
実施例９
４－クロロ－Ｎ－［３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イル］ブチルアミド
３－（６－アミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン５０．０ｍｇ（０．１８９ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン９８．８μＬ（０．５６７ｍｍｏｌ）を含むＴＨＦ２．０ｍＬ溶液に、塩化４－クロロブチリル２１．２μＬ（０．１８９ｍｍｏｌ）を加えた。室温にて１時間撹拌した後、スラリーをろ過し、メタノールおよび酢酸エチル／ヘキサン（１：１）ですすぎ、標記化合物５８．８ｍｇ（８４％）を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (500MHz, DMSO-D_6) δppm 2.06 (m, 2H) 2.54 (t, J=7.32Hz, 2H) 3.72 (t, J=6.35Hz, 2H) 5.75 (s, 2H) 6.83 (d, J=7.32Hz, 1H) 6.96 (m, 1H) 7.12 (td, J=7.69, 1.22Hz, 1H) 7.58 (d, J=8.30Hz, 1H) 7.83 (d, J=7.32Hz, 1H) 8.10 (dd, J=8.30, 1.46Hz, 1H) 9.63 (d, J=1.95Hz, 1H) 10.34 (s, 1H) 10.40 (s, 1H).

【００５７】
実施例１０
２－（４－メトキシ－フェニル）－Ｎ－［３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イル］アセトアミド
３－（６－アミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン５０．０ｍｇ（０．１８９ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン９８．８μＬ（０．５６７ｍｍｏｌ）を含むＴＨＦ２．０ｍＬ溶液に、塩化４－メトキシフェニルアセチル２８．９μＬ（０．１８９ｍｍｏｌ）を加えた。室温にて１時間撹拌した後、スラリーを簡単に温め、１０分間室温にて撹拌し、ろ過し、メタノールおよび酢酸エチル／ヘキサン（１：１）ですすぎ、標記化合物４８．３ｍｇ（６２％）を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (500MHz, DMSO-D_6) δppm 3.62 (s, 2H) 3.73 (s, 3H) 5.75 (s, 2H) 6.83 (d, J=7.81 Hz, 1H) 6.90 (m, 2H) 6.96 (td, J=7.57, 0.98Hz, 1H) 7.12 (td, J=7.57, 0.98Hz, 1H) 7.28 (m, 2H) 7.57 (d, J=8.79Hz, 1H) 7.83 (d, J=7.32Hz, 1H) 8.11 (dd, J=8.30, 1.95Hz, 1H) 9.63 (d, J=1.46Hz, 1H) 10.40 (s, 1H) 10.47 (s, 1H).

【００５８】
実施例１１
３－（６－エチルアミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン
３－（６－アミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン５０．０ｍｇ（０．１８９ｍｍｏｌ）、アセトアルデヒド１０．０ｍ

ｇ（０．２２７ｍｍｏｌ）およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム５２．１ｍｇ（０．２４６ｍｍｏｌ）の混合物を室温にて２．５時間撹拌した。次いで反応物を酢酸エチルと水で分液した。有機相を水、ブラインで洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチル／ヘキサンで再結晶し、標記化合物２１．６ｍｇ（３９％）を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-D_6) δppm 1.22 (t, J=7.08Hz, 3H) 3.12 (m, 2H) 5.63 (s, 2H) 5.91 (t, J=5.37Hz, 1H) 6.82 (d, J=7.32Hz, 1H) 6.92 (m, 2H) 7.09 (m, 1H) 7.32 (d, J=8.30Hz, 1H) 7.82 (d, J=7.32Hz, 1H) 8.94 (d, J=1.95Hz, 1H) 10.28 (s, 1H).

【００５９】

実施例１２

３－（５－アミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン

オキシンドール０．５ｇ（３．７６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ７．５ｍＬ溶液に、ナトリウムヘキサメチルジシラザン７．５１ｍＬ（ＴＨＦ中１．０Ｍ）を３分かけて加えた。１０分間室温にて撹拌した後、５－アミノフタリド０．６７２ｇ（４．５１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ４．０ｍＬ溶液を３分かけて加えた。反応物を３０分間室温にて撹拌した後、４％塩酸水溶液に注ぎ、黄濁溶液を得た。混合物を３分間撹拌した後、溶液を、飽和炭酸水素ナトリウムを加えることにより塩基性にした。黄色固体をろ過し、水で洗浄した後、クロロホルム／メタノールに溶解した。溶媒を減圧留去し、固体をクロマトグラフィー（シリカゲル，クロロホルム／メタノール，９５：５）により精製し、標記化合物３４５ｍｇ（３５％）を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-D_6) δppm 5.60 (s, 2H) 6.27 (s, 2H) 6.67 (m, 2H) 6.78 (d, J=7.32Hz, 1H) 6.89 (m, 1H) 7.01 (td, J=7.57, 1.46Hz, 1H) 7.74 (d, J=7.32Hz, 1H) 9.33 (d, J=9.28Hz, 1H) 10.19 (s, 1H).

【００６０】

実施例１３

５－アミノ－２－ヒドロキシメチル－Ｎ－［３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イル］ベンズアミド

オキシンドール１．５ｇ（１１．３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ２３ｍＬ溶液に、ナトリウムヘキサメチルジシラザン２２．５４ｍＬ（ＴＨＦ中１．０Ｍ）を５分かけて加えた。５分間室温にて撹拌した後、６－アミノフタリド２．０１７ｇ（１３．５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ１１．０ｍＬ溶液を４分かけて加えた。反応物を３０分間室温にて撹拌した後、４％塩酸水溶液でクエンチした。水溶液を１Ｍ水酸化ナトリウムでｐＨ６まで中性にした後、飽和炭酸水素ナトリウムで塩基性にした。固体をろ過し、水で洗浄した後、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム（加熱し、固体を溶解した）で分液した。有機相を水、ブラインで洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、固体をクロロホルムですすいだ。黄色固体をろ過（１．２ｇ）（実施例５）し、ろ液を減圧濃縮した。ろ液から得られた固体０．８８ｇをクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール，９６：４）により精製し、R_f値がより低い生成物を得、これをクロロホルムで粉末化した後、標記化合物７．６ｍｇを黄色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-D_6) δppm 4.48 (d, J=5.37Hz, 2H) 5.13 (t, J=5.37Hz, 1H) 5.27 (s, 2H) 5.78 (s, 2H) 6.66 (dd, J=8.30, 2.44Hz, 1H) 6.83 (m, 2H) 6.96 (t, J=7.57Hz, 1H) 7.12 (t, J=7.57Hz, 1H) 7.16 (d, J=8.30Hz, 1H) 7.62 (d, J=8.30Hz, 1H) 7.84 (d, J=7.81Hz, 1H) 8.04 (d, J=8.30Hz, 1H) 9.83 (s, 1H) 10.35 (s, 1H) 10.70 (s, 1H).

【００６１】

実施例１４

３－［６－（３－ヒドロキシ－プロピルアミノ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン

３－（６－アミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン２５．０ｍｇ（０．０９５ｍｍｏｌ）、３－ブロモ－１－プロパノール８５．５μＬ（０．９４６ｍｍｏｌ）および硫酸銀５９．０ｍｇ（０．１８９ｍｍｏｌ）の混合物をＤＭＦ０．８ｍＬ中にて１２０℃まで１．５時間加熱した。混合物を酢酸エチルと水で分液し、有機層を銀塩から分離した。溶液を水、ブラインで洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を減圧濃縮し、残渣を得、これをクロマトグラフィー（シリカゲル，クロロホルム／メタノール，９６：４）により精製し、標記化合物３ｍｇ（１０％）を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δppm 1.92 (m, 2H) 3.23 (t, J=6.59Hz, 1H) 3.71 (q, J=5.86Hz, 2H) 4.09 (t, J=6.35Hz, 2H) 5.72 (s, 2H) 6.88 (d, J=7.32Hz, 1H) 7.07 (t, J=7.32Hz, 1H) 7.20 (m, 1H) 7.38 (dd, J=7.81, 1.95Hz, 1H) 7.47 (s, 1H) 7.51 (d, J=7.81Hz, 1H) 7.98 (d, J=7.81Hz, 1H) 8.57 (s, 1H) 9.82 (d, J=2.44Hz, 1H).

【００６２】

実施例１５

３－（５－エチルアミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン

３－（５－アミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン５０．０ｍｇ（０．１８９ｍｍｏｌ）、アセトアルデヒド１０．０ｍｇ（０．２２７ｍｍｏｌ）およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム５２．１ｍｇ（０．２４６ｍｍｏｌ）の混合物を室温にて５０．５時間撹拌した。次いで反応物を酢酸エチルと水で分液した。有機相を水、ブラインで洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、固体をクロマトグラフ（クロロホルム／メタノール，９７．５：２．５）し、標記化合物１４．１ｍｇ（２５％）を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δppm 1.31 (t, J=7.08Hz, 3H) 3.26 (m, 2H) 4.25 (t, J=4.64Hz, 1H) 5.56 (s, 2H) 6.53 (s, 1H) 6.68 (dd, J=8.79, 1.95Hz, 1H) 6.85 (d, J=7.81Hz, 1H) 7.02 (td, J=7.57, 0.98Hz, 1H) 7.09 (td, J=7.57, 0.98Hz, 1H) 7.47 (s, 1H) 7.93 (d, J=7.81Hz, 1H) 9.51 (d, J=8.79Hz, 1H).

【００６３】

実施例１６

３－（６－アミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－5－クロロ－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン

５－クロロオキシンドール０．６２９ｇ（３．７８ｍｍｏｌ）のモノグライム（monoglyme）１０．０ｍＬ溶液に、ナトリウムヘキサメチルジシラザン７．５１ｍＬ（ＴＨＦ中１．０Ｍ）を３分かけて加えた。室温にて８分間撹拌した後、６－アミノフタリド０．５６１ｇ（３．７８ｍｍｏｌ）のモノグライム４．０ｍＬスラリーを一度に加えた。混合物を４０分間撹拌した後、４％塩酸水溶液１００ｍＬでクエンチした。黄色固体をろ過した後、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム（加熱し、固体を溶解した）で分液した。有機相を水、ブラインで洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をメタノールで粉末化し、標記化合物４３９ｍｇ（３９％）を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-D_6) δppm 5.44 (s, 2H) 5.66 (s, 2H) 6.81 (d, J=8.30Hz, 1H) 6.92 (dd, J=8.30, 1.95Hz, 1H) 7.12 (dd, J=8.05, 2.20Hz, 1H) 7.31 (d, J=8.30Hz, 1H) 7.79 (d, J=1.95Hz, 1H) 8.83 (d, J=1.95Hz, 1H) 10.48 (s, 1H).

【００６４】

実施例１７

３－（５－アミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－５－クロロ－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン

５－クロロオキシンドール０．６２９ｇ（３．７８ｍｍｏｌ）のモノグライム１０．０ｍＬ溶液に、ナトリウムヘキサメチルジシラザン（ＴＨＦ中１．０Ｍ）７．５１ｍＬを３分かけて加えた。室温にて８分間撹拌した後、５－アミノフタリド０．５６１ｇ（３．７８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ３．０ｍＬ溶液を１分かけて加えた。混合物を４０分間撹拌した後

、４％塩酸水溶液でクエンチした。水溶液を１Ｍ水酸化ナトリウムでｐＨ７まで中性にした後、飽和炭酸水素ナトリウムで塩基性にした。固体をろ過し、水で洗浄した後、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム（加熱し、固体を溶解した）で分液した。有機相を水、ブラインで洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をメタノールで粉末化し、標記化合物３５３ｍｇ（３１％）を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-D_6) δppm 5.64 (s, 2H) 6.39 (s, 2H) 6.68 (m, 2H) 6.77 (d, J=8.30Hz, 1H) 7.03 (dd, J=8.05, 2.20Hz, 1H) 7.70 (d, J=1.95Hz, 1H) 9.31 (m, 1H) 10.34 (s, 1H).

【００６５】

実施例１８

Ｎ－［１－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イル］アセトアミド

３－（５－アミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン５０．０ｍｇ（０．１８９ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン９８．８μＬ（０．５６７ｍｍｏｌ）を含むＴＨＦ２．０ｍＬ溶液に、塩化アセチル１３．４μＬ（０．１８９ｍｍｏｌ）を加えた。室温にて３時間撹拌した後、混合物を減圧濃縮し、固体をメタノールで粉末化した。混合物をろ過し、メタノールおよびヘキサン／酢酸エチル（７：３）ですすぎ、標記化合物４２．２ｍｇ（７３％）を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-D_6) δppm 2.12 (s, 3H) 5.77 (s, 2H) 6.82 (d, J=7.32Hz, 1H) 6.94 (td, J=7.57, 0.98Hz, 1H) 7.08 (td, J=7.57, 0.98Hz, 1H) 7.54 (dd, J=8.79, 1.95Hz, 1H) 7.80 (d, J=7.32Hz, 1H) 8.09 (s, 1H) 9.55 (d, J=8.79Hz, 1H) 10.37 (s, 1H) 10.43 (s, 1H).

【００６６】

実施例１９

Ｎ－［１－（５－クロロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イル］アセトアミド

３－（５－アミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－５－クロロ－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン５６．５ｍｇ（０．１８９ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン９８．８μＬ（０．５６７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ２．５ｍＬ溶液に、塩化アセチル１３．４μＬ（０．１８９ｍｍｏｌ）を加えた。室温にて３時間撹拌した後、混合物を減圧濃縮し、固体をメタノールで粉末化した。混合物をろ過し、メタノールおよびヘキサン／酢酸エチル（７：３）ですすぎ、標記化合物５５．９ｍｇ（８７％）を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-D_6) δppm 2.12 (s, 3H) 5.82 (s, 2H) 6.82 (d, J=7.81Hz, 1H) 7.12 (dd, J=8.30, 2.44Hz, 1H) 7.56 (dd, J=8.54, 1.71Hz, 1H) 7.76 (d, J=2.44Hz, 1H) 8.10 (s, 1H) 9.52 (d, J=8.79Hz, 1H) 10.46 (s, 1H) 10.52 (s, 1H).

【００６７】

実施例２０

Ｎ－［３－（５－クロロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イル］アセトアミド

３－（６－アミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－５－クロロ－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン５６．５ｍｇ（０．１８９ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン９８．８μＬ（０．５６７ｍｍｏｌ）を含むＴＨＦ２．５ｍＬ溶液に、塩化アセチル１３．４μＬ（０．１８９ｍｍｏｌ）を加えた。室温にて３時間撹拌した後、混合物をろ過し、イソプロパノールおよびヘキサン／酢酸エチル（７：３）ですすぎ、標記化合物４６．９ｍｇ（７３％）を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-D_6) δppm 2.09 (s, 3H) 5.79 (s, 2H) 6.83 (d, J=8.30Hz, 1H) 7.15 (dd, J=8.30, 1.95Hz, 1H) 7.60 (d, J=8.30Hz, 1H) 7.80 (d, J=1.95Hz, 1H) 8.11 (dd, J=8.30, 1.95Hz, 1H) 9.58 (d, J=1.95Hz, 1H) 10.29 (s, 1H) 10.55 (s, 1H).

【００６８】
実施例２１および実施例２２
３－（６－ジメチルアミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オンおよび３－（６－メチルアミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン
３－（６－アミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン５０．０ｍｇ（０．１８９ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン６５．８μＬ（０．３７８ｍｍｏｌ）を含むＴＨＦ２．０ｍＬ溶液に、ヨードメタン１２．９μＬ（０．２０８ｍｍｏｌ）を加えた。室温にて２１時間撹拌した後、銀トリフレート５３．４ｍｇ（０．２０８ｍｍｏｌ）を加え、混合物を４５℃にて１６時間加熱した。混合物を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウムで分液し、有機層を分離した。有機層を水、ブラインで洗浄した後、硫酸ナトリウムで希釈した。溶液を減圧留去し、残渣をクロマトグラフィー（シリカゲル，２％メタノール／クロロホルム）により精製し、３－（６－ジメチルアミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン３．６ｍｇを黄色固体として得た。
^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δppm 3.08 (s, 6H) 5.62 (s, 2H) 6.86 (d, J=7.81Hz, 1H) 6.97 (dd, J=8.30, 2.44Hz, 1H) 7.05 (td, J=7.57, 0.98Hz, 1H) 7.14 (td, J=7.57, 1.46Hz, 1H) 7.30 (d, J=8.30Hz, 1H) 7.62 (s, 1H) 8.00 (d, J=6.83Hz, 1H) 9.31 (d, J=2.44Hz, 1H) および
３－（６－メチルアミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン６．３ｍｇを黄色固体として得た。
^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δppm 2.96 (s, 3H) 4.02 (s, 1H) 5.60 (s, 2H) 6.84 (m, 2H) 7.05 (td, J=7.57, 0.98Hz, 1H) 7.14 (td, J=7.57, 1.46Hz, 1H) 7.24 (obsc d, 1H) 7.52 (s, 1H) 7.99 (d, J=7.81Hz, 1H) 9.10 (d, J=2.44Hz, 1H).
【００６９】
実施例２３および実施例２４
３－（５－ジメチルアミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オンおよび３－（５－メチルアミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン
３－（５－アミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン５０．０ｍｇ（０．１８９ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン６５．８μＬ（０．３７８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ２．０ｍＬ溶液に、ヨードメタン１２．９μＬ（０．２０８ｍｍｏｌ）を加えた。室温にて２１時間撹拌した後、銀トリフレート５３．４ｍｇ（０．２０８ｍｍｏｌ）を加え、混合物を４５℃にて１６時間加熱した。混合物を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウムで分液し、有機層を分離した。有機層を水、ブラインで洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を減圧留去し、２％メタノール／クロロホルムでクロマトグラフし、３－（５－ジメチルアミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン１．２ｍｇを黄橙色固体として、および３－（５－メチルアミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン８．９ｍｇを橙色固体として得た。
実施例２３：^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δppm 3.10 (s, 6H) 5.59 (s, 2H) 6.62 (d, J=2.44Hz, 1H) 6.81 (dd, J=8.79, 2.44Hz, 1H) 6.85 (d, J=7.32Hz, 1H) 7.02 (td, J=7.57, 1.46Hz, 1H) 7.09 (td, J=7.57, 0.98Hz, 1H) 7.47 (s, 1H) 7.93 (d, J=7.32Hz, 1H) 9.54 (d, J=9.28 Hz, 1H)；
実施例２４：^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 2.79 (s, 3H) 5.63 (s, 2H) 6.65 (s, 1H) 6.69 (dd, J=9.03, 2.20Hz, 1H) 6.78 (d, J=7.81Hz, 1H) 6.85 (br, 1H) 6.89 (t, J=7.08Hz, 1H) 7.01 (m, 1H) 7.75 (d, J=7.81Hz, 1H) 9.38 (d, J=8.79Hz, 1H) 10.20 (s, 1H) LR MS (EI): 278 (M^+)
【００７０】
実施例２６

４－クロロ－Ｎ－［３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イル］ブチルアミド

３－（６－アミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン５０．０ｍｇ（０．１８９ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン９８．８μＬ（０．５６７ｍｍｏｌ）を含むＴＨＦ２．０ｍＬ溶液に、塩化４－クロロブチリル２１．２μＬ（０．１８９ｍｍｏｌ）を加えた。室温にて１時間撹拌した後、スラリーをろ過し、メタノールおよび酢酸エチル／ヘキサン（１：１）ですすぎ、標記化合物５８．８ｍｇ（８４％）を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-D_6) δppm 2.06 (m, 2H) 2.54 (t, J=7.32Hz, 2H) 3.72 (t, J=6.35Hz, 2H) 5.75 (s, 2H) 6.83 (d, J=7.32Hz, 1H) 6.96 (m, 1H) 7.12 (td, J=7.69, 1.22Hz, 1H) 7.58 (d, J=8.30Hz, 1H) 7.83 (d, J=7.32Hz, 1H) 8.10 (dd, J=8.30, 1.46Hz, 1H) 9.63 (d, J=1.95Hz, 1H) 10.34 (s, 1H) 10.40 (s, 1H)

【００７１】

実施例１１および２７

３－（６－エチルアミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オンおよび３－（６－ジエチルアミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン

３－（６－アミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン５８１ｍｇ（２．２０ｍｍｏｌ）、アセトアルデヒド１１６ｍｇ（２．６４ｍｍｏｌ）およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム６０６ｍｇ（２．８６ｍｍｏｌ）の混合物を室温にて３時間撹拌した。次いで反応物を酢酸エチルと水で分液した。有機相を希炭酸水素ナトリウム水溶液、水、ブラインで洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をクロロホルム／メタノールに溶解し、クロマトグラフィー（シリカゲル，ヘキサン／酢酸エチル，７：３）により精製し、３－（６－エチルアミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン３９５．１ｍｇ（６１％）を黄色固体として、および３－（６－ジエチルアミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン３２．９ｍｇ（５％）を黄色固体として得た。

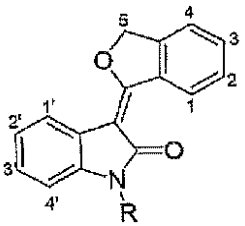
実施例２７：^{1}H NMR (500MHz, DMSO-D_6) δppm 1.15 (t, J=7.08Hz, 6H) 3.42 (q, J=7.16Hz, 4H) 5.66 (s, 2H) 6.84 (d, J=7.81Hz, 1H) 6.95 (t, J=7.57Hz, 1H) 7.00 (dd, J=8.54, 2.20Hz, 1H) 7.10 (t, J=7.57Hz, 1H) 7.40 (d, J=8.30Hz, 1H) 7.83 (d, J=7.81Hz, 1H) 9.22 (d, J=2.44Hz, 1H) 10.28 (s, 1H).

【００７２】

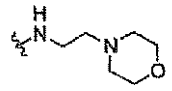
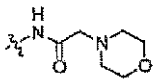
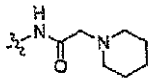
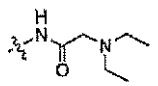
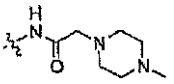
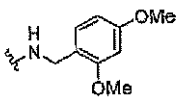
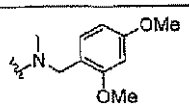
第３、４および５表の化合物は、実施例１～２７の化合物を製造するために使用される手順と同様の手順により、および実施例２８～１３４に明記するとおりに製造する。これらの化合物は、実施例１～２７の化合物のように、ＶＥＧＦ阻害物質としての活性を示す。

第３表

【化３】



【表３】

実施例番号	1	2	3	4	5	1'	2'	3'	4'	R
28	H	H	H	H	H, H	H	OMe	H	H	H
29	H		H	H	H, H	H	H	H	H	H
30	H	$NHCOCH_2Br$	H	H	H, H	H	Cl	H	H	H
31	H		H	H	H, H	H	Cl	H	H	H
32	H		H	H	H, H	H	Cl	H	H	H
33	H		H	H	H, H	H	Cl	H	H	H
34	H		H	H	H, H	H	Cl	H	H	H
35	H	$NHCO_2C(CH_3)_3$	H	H	H, H	H	H	H	H	H
36	H	$NHCO_2C(CH_3)_3$	H	H	H, H	H	Cl	H	H	H
37	H		H	H	H, H	H	H	H	H	H
38	H		H	H	H, H	H	H	H	H	$-CH_2OH$

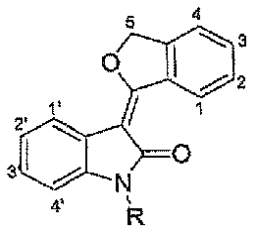
【表４】

実施例番号	1	2	3	4	5	1'	2'	3'	4'	R
39	H	$NHCH_3$	H	H	H, H	H	H	H	H	$-CH_2OH$
40	H	NMe_2	H	H	H, H	H	H	H	H	$-CH_2OH$
41	H	$NHSO_2CH_3$	H	H	H, H	H	Cl	H	H	H
42	H	$NHCOCH=CH_2$	H	H	H, H	H	Cl	H	H	H

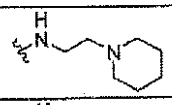
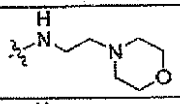
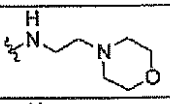
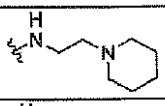
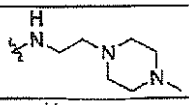
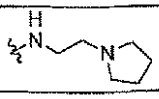
【００７３】

第４表

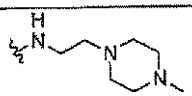
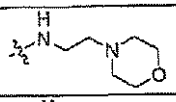
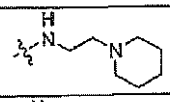
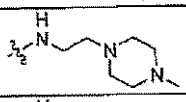
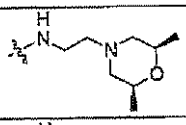
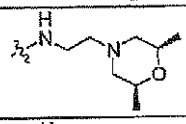
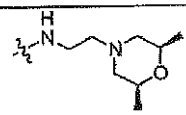
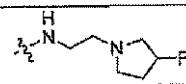
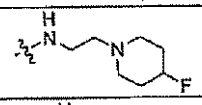
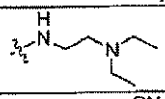
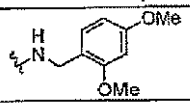
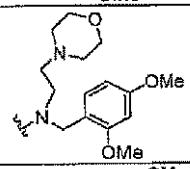
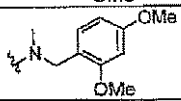
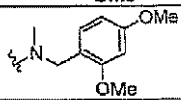
【化４】



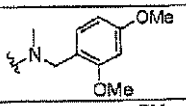
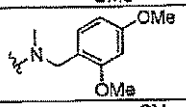
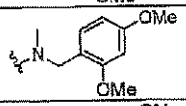
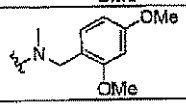
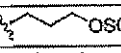
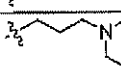
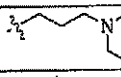
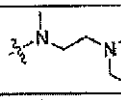
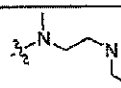
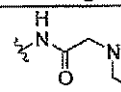
【表５】

実施例番号	1	2	3	4	5	1'	2'	3'	4'	R
43	H	H	NH_2	H	H, H	H	H	F	H	H
44	H	H	NH_2	H	H, H	H	F	H	H	H
45	H	H	$NH(CH_2)_2Cl$	H	H, H	H	H	H	H	H
46	H	H	$NH(CH_2)_2Cl$	H	H, H	H	H	F	H	H
47	H	H	$NH(CH_2)_2Cl$	H	H, H	H	F	H	H	H
48	H	H		H	H, H	H	H	H	H	H
49	H	H		H	H, H	H	H	H	H	H
50	H	H		H	H, H	H	H	F	H	H
51	H	H		H	H, H	H	H	F	H	H
52	H	H		H	H, H	H	H	H	H	H
53	H	H		H	H, H	H	H	H	H	H

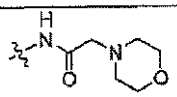
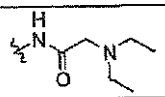
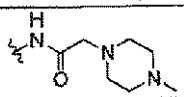
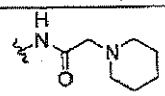
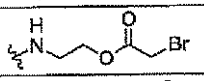
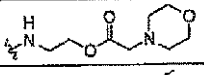
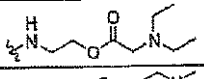
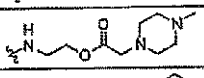
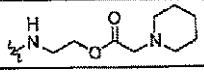
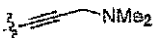
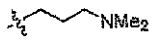
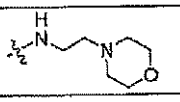
【表６】

実施例番号	1	2	3	4	5	1'	2'	3'	4'	R
54	H	H		H	H, H	H	H	F	H	H
55	H	H		H	H, H	H	F	H	H	H
56	H	H		H	H, H	H	F	H	H	H
57	H	H		H	H, H	H	F	H	H	H
58	H	H		H	H, H	H	H	H	H	H
59	H	H		H	H, H	H	F	H	H	H
60	H	H		H	H, H	H	H	F	H	H
61	H	H		H	H, H	H	H	H	H	H
62	H	H		H	H, H	H	H	H	H	H
63	H	H		H	H, H	H	F	H	H	H
64	H	H		H	H, H	H	H	H	H	H
65	H	H		H	H, H	H	H	H	H	H
66	H	H		H	H, H	H	H	F	H	H
67	H	H		H	H, H	H	H	H	H	H

【表７】

実施例番号	1	2	3	4	5	1'	2'	3'	4'	R
68	H	H		H	H, H	H	Cl	H	H	H
69	H	H		H	H, H	H	H	H	F	H
70	H	H		H	H, H	H	F	H	H	H
71	H	H		H	H, H	H	H	Cl	H	H
72	H	H	$NHCH_3$	H	H, H	H	H	F	H	H
73	H	H	$NHCH_3$	H	H, H	H	F	H	H	H
74	H	H	$NHCH_3$	H	H, H	H	Cl	H	H	H
75	H	H	$NHCH_3$	H	H, H	H	H	Cl	H	H
76	H	H	$NHCH_3$	H	H, H	H	H	H	F	H
77	H	H	$N(CH_3)_2$	H	H, H	H	Cl	H	H	H
78	H	H	$NHC(C_6H_5)_3$	H	H, H	H	Cl	H	H	H
79	H	H	$N(CH_2C_6H_5)_2$	H	H, H	H	Cl	H	H	H
80	H	H		H	H, H	H	H	H	H	H
81	H	H		H	H, H	H	H	H	H	H
82	H	H		H	H, H	H	H	H	H	H
83	H	H		H	H, H	H	H	H	H	H
84	H	H		H	H, H	H	H	H	H	H
85	H	H		H	H, H	H	H	H	H	H
86	H	H		H	H, H	H	F	H	H	H
87	H	H		H	H, H	H	Cl	H	H	H
88	H	H		H	H, H	H	Cl	H	H	H

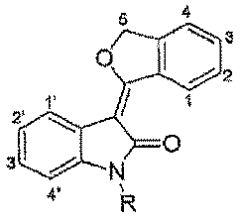
【表８】

実施例番号	1	2	3	4	5	1'	2'	3'	4'	R
89	H	H		H	H, H	H	H	H	H	H
90	H	H		H	H, H	H	Cl	H	H	H
91	H	H		H	H, H	H	Cl	H	H	H
92	H	H		H	H, H	H	Cl	H	H	H
93	H	H	$NH(CH_2)_2OH$	H	H, H	H	H	H	H	H
94	H	H	$NH(CH_2)_2OH$	H	H, H	H	H	F	H	H
95	H	H	$NH(CH_2)_2OCOCH_3$	H	H, H	H	H	H	H	H
96	H	H	$NH(CH_2)_2OCOCH_3$	H	H, H	H	H	F	H	H
97	H	H		H	H, H	H	H	H	H	H
98	H	H		H	H, H	H	H	H	H	H
99	H	H		H	H, H	H	H	H	H	H
100	H	H		H	H, H	H	H	H	H	H
101	H	H		H	H, H	H	H	H	H	H
102	H	H	Br	H	H, H	H	H	H	H	H
103	H	H		H	H, H	H	H	H	H	H
104	H	H		H	H, H	H	H	H	H	H
135	H	H		H	H, H	H	Cl	H	H	H

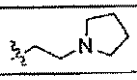
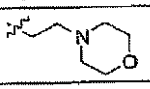
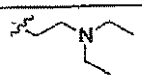
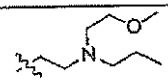
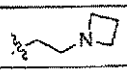
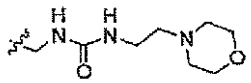
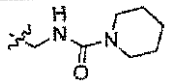
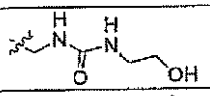
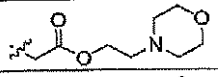
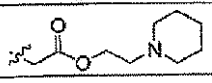
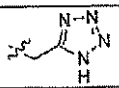
【００７４】

第５表

【化５】



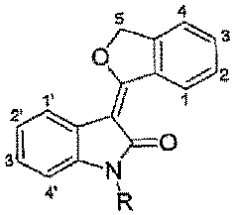
【表９】

実施例番号	1	2	3	4	5	1'	2'	3'	4'	R
105	H	H	H	H	-$(CH_2)_2NH(CH_2)_2$-	H	H	H	H	H
106	H	H	H	H	-CH_2COOH	H	H	H	H	H
107	H	H	H	H	-CH_2COOH	H	Cl	H	H	H
108	H	H	H	H	-CH_2COOH	H	H	F	H	H
109	H	H	H	H	-CH_2CH_2OH	H	H	H	H	H
110	H	H	H	H	-$(CH_2)_2OSO_2CH_3$	H	H	H	H	H
111	H	H	H	H		H	H	H	H	H
112	H	H	H	H		H	H	H	H	H
113	H	H	H	H		H	H	H	H	H
114	H	H	H	H		H	H	H	H	H
115	H	H	H	H		H	H	H	H	H
116	H	H	H	H	-$CH_2N(CH_3)_2$	H	H	H	H	H
117	H	H	H	H	-CH_2NCO	H	H	H	H	H
118	H	H	H	H	-$CH_2NHCONH_2$	H	H	H	H	H
119	H	H	H	H	-$CH_2NHCO_2C_2H_5$	H	H	H	H	H
120	H	H	H	H		H	H	H	H	H
121	H	H	H	H		H	H	H	H	H
122	H	H	H	H		H	H	H	H	H
123	H	H	H	H		H	H	H	H	H
124	H	H	H	H		H	H	F	H	H
125	H	H	H	H	-$CH_2CO_2CH_3$	H	H	F	H	H
126	H	H	H	H	-$COOH$	H	H	H	H	H
127	H	H	H	H		H	H	H	H	H
128	H	H	H	H	-CH_2CONH_2	H	H	H	H	H

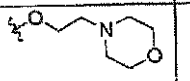
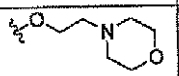
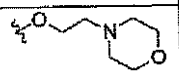
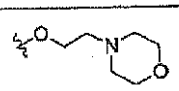
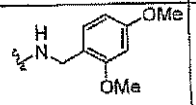
【表１０】

実施例番号	1	2	3	4	5	1'	2'	3'	4'	R
129	H	H	H	H	Me	H	H	H	H	H
130	H	H	H	H	2xMe	H	H	H	H	H
131	H	H	OMe	H	-CH_2COOH	H	H	H	H	H
132	H	OMe	H	H	-CH_2COOH	H	H	H	H	H
133	H	H	H	H	-CH_2COONa	H	H	H	H	H
134	H	H	H	H	-CH_2COONa	H	H	F	H	H

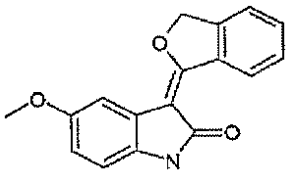
【００７５】
第６表
【化６】



【表１１】

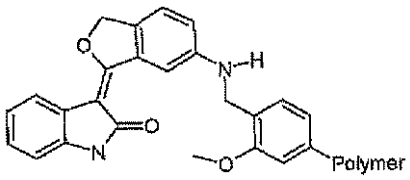
実施例番号	1	2	3	4	5	1'	2'	3'	4'	R
136	H	H		H	H, H	H	OMe	F	H	H
137	H	H		H	H, H	H	F	H	H	H
138	H	H		H	H, H	H	Cl	H	H	H
139	H	H		H	H, H	H		F	H	H

【００７６】
実施例２８
【化７】

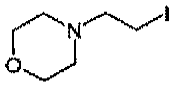


３－（３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－５－メトキシ－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン
５－メトキシオキシンドール１００ｍｇ（０．６１ｍｍｏｌ）の撹拌した無水ＴＨＦ５ｍｌ溶液に、窒素雰囲気下、１．０Ｍ ＬｉＨＭＤＳ／ＴＨＦ溶液１．３ｍｌ（１．３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温にて１０分間撹拌し、フタリド７４ｍｇ（０．５５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温にて５時間撹拌した後、ＴＨＦ１０ｍｌおよび２Ｍ塩酸１０ｍｌの混合物に注いだ。混合物を４５℃にて３０分間加熱し、室温まで冷却し、水１２５ｍｌに注いだ。得られた固体を分離し、水で洗浄し、減圧乾燥し、３－（３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－５－メトキシ－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン

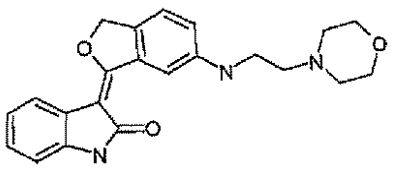
７０ｍｇ（４６％）を得た。
^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 3.69 (s, 3H) 5.76 (s, 2H) 6.67 (m, 2H) 7.41 (s, 1H) 7.51 (m, 1H) 7.61 (m, 2H) 9.62 (d, J=8.30Hz, 1H) 10.19 (s, 1H)
【００７７】
製造例１
【化８】



４－ホルミル－３－メトキシフェノキシメチル樹脂と６位で結合した３－［６－（２－モルホリン－４－イル－エチルアミノ）－３－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン
３－（６－アミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン０．５ｇ（１．８９ｍｍｏｌ）、４－ホルミル－３－メトキシフェノキシメチル樹脂１．１ｇ（１．２６ｍｍｏｌｅ）の１％酢酸／ＤＭＦ２１ｍｌ中の混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム２．７ｇ（１２．６ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を穏やかに室温にて４８時間撹拌した。樹脂を分離し、ＤＭＦ、メタノールおよびクロロホルムで交互に洗浄した。溶媒を留去し、４－ホルミル－３－メトキシフェノキシメチル樹脂と６位で結合した３－［６－（２－モルホリン－４－イル－エチルアミノ）－３－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン１．１ｇを得た。
【００７８】
製造例２
【化９】



４－（２－ヨード－エチル）モルホリンの製造
４－(２－クロロ－エチル）モルホリン塩酸塩５ｇ（２６．９ｍｍｏｌｅ）およびヨウ化ナトリウム２０ｇ（１３４．４ｍｍｏｌｅ）のアセトン５０ｍｌ中の混合物を１６時間還流した。室温まで冷却した後、反応物をクロロホルムとブラインで分液した。水層をクロロホルム（２ｘ２５ｍｌ）で抽出した。集めた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、４－（２－ヨード－エチル）モルホリンを淡黄色がかった油状物３．８４ｇ（５９％）として得た。
^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δppm 2.51 (brs, 4H) 2.74 (t, J=7.81Hz, 2H) 3.22 (t, J=7.81Hz, 2H) 3.73 (t, J=4.39Hz, 4H)
【００７９】
実施例２９
【化１０】



３－［６－（２－モルホリン－４－イル－エチルアミノ）－３－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン
４－ホルミル－３－メトキシフェノキシメチル樹脂と６位で結合した３－［６－（２－モルホリン－４－イル－エチルアミノ）－３－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，

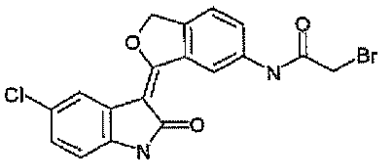
３－ジヒドロ－インドール－２－オン２００ｍｇ（０．１８２ｍｍｏｌ）、４－（２－ヨード－エチル）モルホリン６６０ｍｇ（２．７２ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン０．９４ｍｌ（５．４４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン中の混合物を１０６℃にて窒素雰囲気下１６時間加熱した。得られた樹脂を分離し、ＤＭＦ、メタノールおよびクロロホルムで交互に洗浄した。次いで洗浄した樹脂を１０％トリフルオロ酢酸／ジクロロメタン５ｍｌと混合し、室温にて１時間撹拌した。得られた混合物をクロロホルムと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の混合物に注いだ。水層をクロロホルムで抽出した。集めた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。得られた混合物を、９：１クロロホルム／メタノールで溶出した分取用シリカゲルＴＬＣにより精製し、３－［６－（２－モルホリン－４－イル－エチルアミノ）－３－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オンを黄色固体３２ｍｇ（１４％）として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δppm 2.44 (br s, 4H) 2.62 (t, J=5.61Hz, 2H) 3.25 (t, J=5.86Hz, 2H) 3.68 (t, J=4.64Hz, 4H) 5.53 (s, 2H) 6.80 (m, 2H) 6.98 (td, J=7.69, 1.22Hz, 1H) 7.08 (td, J=7.57, 1.46Hz, 1H) 7.18 (d, J=8.30Hz, 1H) 7.47 (s, 1H) 7.92 (d, J=7.81Hz, 1H) 9.03 (d, J=2.44Hz, 1H)

【００８０】

実施例３０

【化１１】



２－ブロモ－Ｎ－［３－（５－クロロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イル］アセトアミド

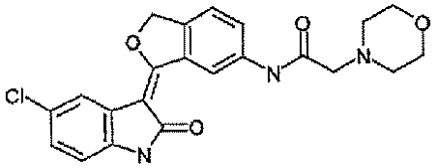
３－（６－アミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－５－クロロ－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン３００ｍｇ（１．０ｍｍｏｌ）の撹拌したＴＨＦ１５ｍｌ懸濁液に、無水ブロモ酢酸３１１ｍｇ（１．２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１時間撹拌し、水１５０ｍｌに注いだ。固体をろ過し、水で洗浄し、減圧乾燥し、２－ブロモ－Ｎ－［３－（５－クロロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イル］アセトアミドを黄色固体３９６ｍｇ（９４％）として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 4.10 (s, 2H) 5.81 (s, 2H) 6.84 (d, J=8.30Hz, 1H) 7.16 (dd, J=8.06, 2.20Hz, 1H) 7.65 (d, J=8.30Hz, 1H) 7.81 (d, J=1.95Hz, 1H) 8.14 (d, J=8.30Hz, 1H) 9.64 (s, 1H) 10.57 (s, 1H) 10.75 (s, 1H).

【００８１】

実施例３１

【化１２】



Ｎ－［３－（５－クロロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イル］－２－モルホリン－４－イル－アセトアミド

２－ブロモ－Ｎ－［３－（５－クロロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イル］アセトアミド６３ｍｇ（０．１５ｍｍｏｌ）のモルホリン１ｍｌ中の混合物を４０℃にて窒素雰囲気下４０分

間撹拌した。混合物を水７５ｍｌに注いだ。固体をろ過し、水で洗浄し、減圧乾燥し、Ｎ－［３－（５－クロロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イル］－２－モルホリン－４－イル－アセトアミドを黄色固体６０ｍｇ（９４％）として得た。

^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δppm 2.55 (m, 4H) 3.19 (s, 2H) 3.65 (m, 4H) 5.81 (s, 2H) 6.84 (d, J=8.21Hz, 1H) 7.16 (dd, J=8.21, 2.35Hz, 1H) 7.62 (d, J=8.21Hz, 1H) 7.81 (d, J=2.05Hz, 1H) 8.06 (dd, J=8.21, 1.76Hz, 1H) 9.66 (d, J=1.76Hz, 1H) 10.07 (s, 1H) 10.53 (s, 1H).

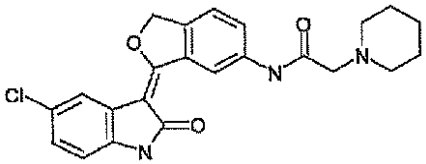
【００８２】

次の実施例３２～３４は、実施例３１に記載の実験手順を用いたが、この分野の当業者が必要以上の実験をせずに容易に気付くであろう、適切な試薬、反応条件および反応物の置き換えにより製造した。

【００８３】

実施例３２

【化１３】



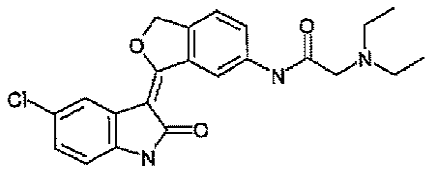
Ｎ－［３－（５－クロロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イル］－２－ピペリジン－１－イル－アセトアミド

^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δppm 1.41 (brs, 2H) 1.58 (m, 4H) 2.47(brs, 4H) 3.12 (s, 2H) 5.81 (s, 2H) 6.84 (d, J=8.21Hz, 1H) 7.16 (dd, J=8.21, 2.35Hz, 1H) 7.62 (d, J=8.21Hz, 1H) 7.81 (d, J=2.05Hz, 1H) 8.08 (dd, J=8.21, 1.76Hz, 1H) 9.65 (d, J=1.76Hz, 1H) 9.96 (s, 1H).

【００８４】

実施例３３

【化１４】



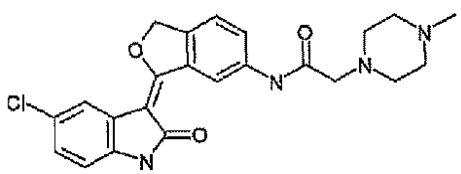
Ｎ－［３－（５－クロロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イル］－２－ジエチルアミノ－アセトアミド

^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δppm 1.03 (t, J=7.04Hz, 6H) 2.62 (q, J=7.23Hz, 4H) 3.19 (s, 2H) 5.79 (s, 2H) 6.82 (d, J=8.21Hz, 1H) 7.14 (dd, J=8.36, 2.20Hz, 1H) 7.61 (d, J=8.21Hz, 1H) 7.79 (d, J=2.05Hz, 1H) 8.06 (dd, J=8.35, 1.61Hz, 1H) 9.63 (d, J=1.47Hz, 1H) 9.88 (s, 1H) 10.50 (s, 1H)

【００８５】

実施例３４

【化１５】



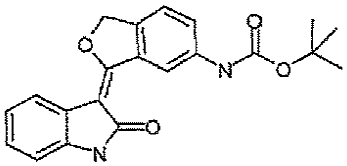
Ｎ－［３－（５－クロロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イル］－２－（４－メチル－ピペラジン－１－イル）アセトアミド

^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δppm 2.18 (s, 3H) 2.39 (brs, 4H) 2.55 (brs, 4H) 3.16 (s, 2H) 5.80 (s, 2H) 6.84 (d, J=8.21Hz, 1H) 7.16 (dd, J=8.21, 2.05Hz, 1H) 7.62 (d, J=8.21Hz, 1H) 7.80 (d, J=2.05Hz, 1H) 8.08 (dd, J=8.50, 1.76Hz, 1H) 9.64 (d, J=1.76Hz, 1H) 9.99 (s, 1H) 10.54 (s, 1H).

【００８６】

実施例３５

【化１６】



［３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イル］カルバミン酸ｔ－ブチルエステル

３－（６－アミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン５００ｍｇ（１．８９ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン５７４ｍｇ（５．６７ｍｍｏｌ）を含む撹拌したメタノール３０ｍｌ懸濁液に、１Ｍジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート／ＴＨＦ溶液３．８ｍｌ（３．８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を６０℃にて４時間加熱した後、室温まで冷却した。冷蔵庫に保存した後、固体を分離し、メタノールで洗浄し、減圧乾燥し、［３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イル］カルバミン酸ｔ－ブチルエステルを黄色固体２５０ｍｇ（３６％）として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 1.50 (s, 9H) 5.73 (s, 2H) 6.83 (d, J=7.81Hz, 1H) 6.95 (t, J=7.57Hz, 1H) 7.11 (t, J=7.57Hz, 1H) 7.52 (d, J=8.30Hz, 1H) 7.69 (d, J=7.81Hz, 1H) 7.83 (d, J=7.81Hz, 1H) 9.59 (s, 1H) 9.69 (s, 1H) 10.33 (s, 1H);LR MS (EI): 364 (M+).

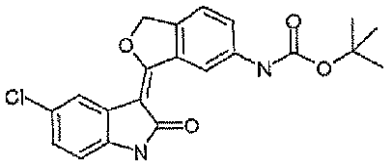
【００８７】

次の実施例３６は、実施例３５に記載の実験手順を用いたが、この分野の当業者が必要以上の実験をせずに容易に気付くであろう、適切な試薬、反応条件および反応物の置き換えにより製造した。

【００８８】

実施例３６

【化１７】



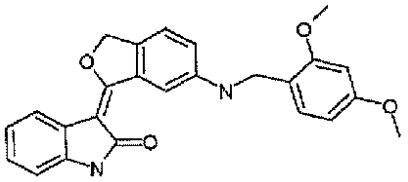
［３－（５－クロロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イル］カルバミン酸ｔ－ブチルエステル

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 1.50 (s, 9H) 5.77 (s, 2H) 6.83 (d, J=8.30Hz, 1H) 7.15 (dd, J=8.30, 2.44Hz, 1H) 7.55 (d, J=8.30 Hz, 1H) 7.71 (d, J=7.81Hz, 1H) 7.80 (d, J=2.44Hz, 1H) 9.62 (s, 1H) 9.68 (s, 1H) 10.48 (s, 1H); LR MS (EI): 398 (M+) 400 (M+2).

【００８９】

実施例３７

【化１８】



３－［６－（２，４－ジメトキシ－ベンジルアミノ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン

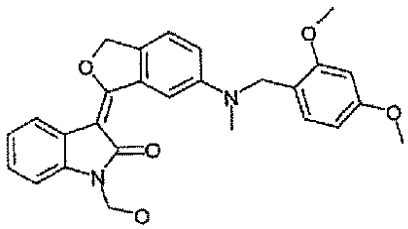
３－（６－アミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン１ｇ（３．７９ｍｍｏｌ）および２，４－ジメトキシベンズアルデヒド０．７５ｇ（４．５４ｍｍｏｌ）を含む１％酢酸／ＤＭＦ３０ｍｌ溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム３．２ｇ（１５．１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温にて１６時間撹拌し、クロロホルム２００ｍｌで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液２００ｍｌおよび水（２ｘ２００ｍｌ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、粗生成物を得た。粗生成物のメタノールでの再結晶により、３－［６－（２，４－ジメトキシ－ベンジルアミノ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オンを明黄色固体１．３ｇ（８３％）として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 3.73 (s, 3H) 3.83 (s, 3H) 4.21 (d, J=5.86Hz, 2H) 5.62 (s, 2H) 6.23 (t, J=5.86Hz, 1H) 6.44 (dd, J=8.54, 2.20Hz, 1H) 6.57 (d, J=2.44Hz, 1H) 6.81 (d, J=7.32Hz, 1H) 6.91 (m, 2H) 7.08 (m, 1H) 7.23 (d, J=8.30Hz, 1H) 7.29 (d, J=8.30Hz, 1H) 7.82 (d, J=7.81Hz, 1H) 9.00 (d, J=2.44Hz, 1H) 10.30 (s, 1H); LR MS (EI): 414 (M+).

【００９０】

実施例３８

【化１９】

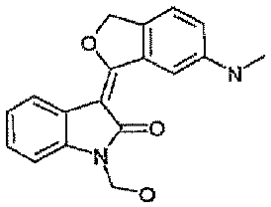


３－｛６－［（２，４－ジメトキシ－ベンジル）メチル－アミノ］－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン｝－１－ヒドロキシメチル－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン

３－［６－（２，４－ジメトキシ－ベンジルアミノ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン１ｇ（２．４１ｍｍｏｌ）および３７％ホルムアルデヒド水溶液２ｍｌ（２７ｍｍｏｌ）を含む撹拌したアセトニトリル３０ｍｌ懸濁液に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム６０６ｍｇ（９．６４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温にて２時間撹拌し、１０％酢酸水溶液３０ｍｌを加えた。混合物をさらに１０分間続けて撹拌した。黄色沈殿物を分離し、メタノールで洗浄し、減圧乾燥し、粗生成物を得た。粗生成物をメタノールにより再結晶し、３－｛６－［（２，４－ジメトキシ－ベンジル）メチル－アミノ］－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン｝－１－ヒドロキシメチル－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オンを黄色針状物０．９ｇ（８２％）として得た。

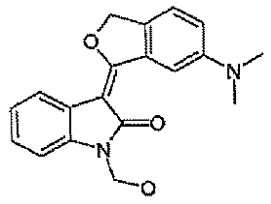
^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 3.06 (s, 3H) 3.72 (s, 3H) 3.82 (s, 3H) 4.53 (s, 2H) 5.20 (d, J=6.83Hz, 2H) 5.70 (s, 2H) 6.15 (t, J=7.32Hz, 1H) 6.42 (dd, J=8.54, 2.20Hz, 1H) 6.59 (d, J=2.44Hz, 1H) 6.90 (d, J=8.30Hz, 1H) 7.00 (dd, J=8.30, 2.44Hz, 1H) 7.04 (m, 1H) 7.09 (d, J=7.81Hz, 1H) 7.19 (m, 1H) 7.40 (d, J=8.30Hz, 1H) 7.91 (d, J=7.81Hz, 1H) 9.27 (d, J=2.44Hz, 1H); LR MS (FAB+): 459 (M+1).

【００９１】
実施例３９
【化２０】



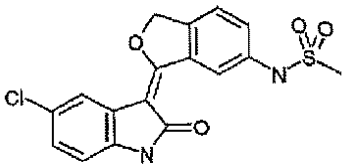
１－ヒドロキシメチル－３－（６－メチルアミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン
３－｛６－［（２，４－ジメトキシ－ベンジル）メチル－アミノ］－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン｝－１－ヒドロキシメチル－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン６００ｍｇ（１．３１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ２０ｍｌおよび２Ｍ塩酸水溶液２０ｍｌの混合溶液を５０℃にて１６時間加熱した。混合物を濃縮した後、クロロホルム２００ｍｌおよび飽和炭酸水素ナトリウム溶液２００ｍｌで分液した。水層をクロロホルム（２ｘ１００ｍｌ）で抽出した。集めた有機層を水１００ｍｌで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、暗茶色油状物を粗生成物として得た。粗生成物の酢酸エチル中メタノールの濃度勾配で溶出したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製により、１－ヒドロキシメチル－３－（６－メチルアミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オンを黄色固体２５ｍｇ（６％）として得た。
^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 2.77 (d, J=4.88Hz, 3H) 5.21 (d, J=6.83Hz, 2H) 5.68 (s, 2H) 6.04 (q, J=4.72Hz, 1H) 6.15 (t, J=6.83Hz, 1H) 6.92 (dd, J=8.30, 2.44Hz, 1H) 7.04 (t, J=7.57Hz, 1H) 7.09 (d, J=7.32Hz, 1H) 7.19 (t, J=7.08Hz, 1H) 7.35 (d, J=8.30Hz, 1H) 7.91 (d, J=7.32Hz, 1H) 8.95 (d, J=2.44Hz, 1H); LR MS (EI): 308 (M+).

【００９２】
実施例４０
【化２１】

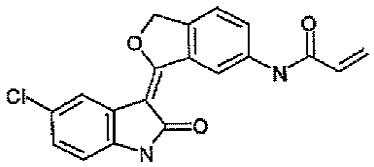


３－（６－ジメチルアミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１－ヒドロキシメチル－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン
３－（６－アミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン１００ｍｇ（０．３７８ｍｍｏｌｅ）の懸濁液に、飽和ホルムアルデヒド水溶液およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム３００ｍｇ（４．７７ｍｍｏｌｅ）を加えた。得られた混合物を室温にて１時間撹拌した後、１０％酢酸水溶液で酸性にした。さらに１０分間撹拌した後、反応物をクロロホルムと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分液した。水層をクロロホルム（２ｘ５ｍｌ）で抽出した。集めた有機層をブラインで洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、粗生成物を得た。粗生成物をメタノールにより再結晶し、３－（６－ジメチルアミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１－ヒドロキシメチル－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オンを黄色固体９０ｍｇ（７４％）として得た。
^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δppm 3.06 (s, 6H) 5.41 (s, 2H) 5.59 (s, 2H) 6.98 (brs, 1H) 7.04 (d, J=7.81Hz, 1H) 7.07 (td, J=7.69, 1.22Hz, 1H) 7.19 (td, J=7.69, 1.22Hz, 1H) 7.27 (d, J=8.30Hz, 1H) 7.99 (d, J=7.32Hz, 1H) 9.22 (s, 1H).

【００９３】
実施例４１
【化２２】

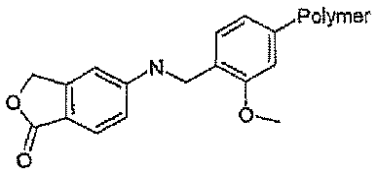


Ｎ－［３－（５－クロロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イル］メタンスルホンアミド
３－（６－アミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－５－クロロ－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン１００ｍｇ（０．３３ｍｍｏｌ）、ピリジン１ｍｌおよび塩化メタンスルホニル７６ｍｇ（０．６６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ３．５ｍｌ中の混合物を１６時間撹拌した後、水１００ｍｌに注いだ。固体をろ過し、水で洗浄し、減圧乾燥し、粗生成物を得た。粗生成物をメタノール／水で粉末化し、Ｎ－［３－（５－クロロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イル］メタンスルホンアミドを黄色固体１００ｍｇ（８１％）として得た。
^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 3.09 (s, 3H) 5.80 (s, 2H) 6.84 (d, J=8.30Hz, 1H) 7.16 (m, 1H) 7.49 (dd, J=8.30, 1.95Hz, 1H) 7.64 (d, J=8.30Hz, 1H) 7.80 (d, J=1.95Hz, 1H) 9.56 (d, J=1.95Hz, 1H) 10.08 (s, 1H) 10.53 (s, 1H).
【００９４】
実施例４２
【化２３】



Ｎ－［３－（５－クロロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イル］アクリルアミド
３－（６－アミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－５－クロロ－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン３００ｍｇ（１．０ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン０．４１ｍｌ（３．０ｍｍｏｌ）を含む撹拌したＴＨＦ１０ｍｌ中の混合物に、塩化３－ブロモプロピオニル０．１２ｍｌ（１．２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を４５℃にて２時間撹拌し、室温まで冷却し、水１５０ｍｌに注いだ。固体をろ過し、水で洗浄し、減圧乾燥し、粗生成物を得た。粗生成物をトルエンで粉末化し、Ｎ－［３－（５－クロロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イル］アクリルアミドを明黄色固体３１５ｍｇ（８９％）として得た。
^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 5.79 (m, 3H) 6.30 (dd, J=17.09, 1.95Hz, 1H) 6.54 (dd, J=16.84, 10.01Hz, 1H) 6.84 (d, J=8.30Hz, 1H) 7.16 (dd, J=8.30, 2.44Hz, 1H) 7.64 (d, J=8.79Hz, 1H) 7.81 (d, J=1.95Hz, 1H) 8.21 (d, J=8.30Hz, 1H) 9.68 (s, 1H) 10.53 (d, J=21.48Hz, 2H).
【００９５】
製造例３

【化２４】



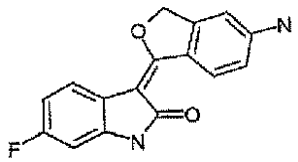
５－アミノフタリド－５－結合４－ホルミル－３－メトキシフェノキシメチル樹脂の製造

５－アミノフタリド５．０ｇ（３３．５ｍｍｏｌ）、４－ホルミル－３－メトキシフェノキシメチル樹脂６．１ｇ（６．７１ｍｍｏｌｅ）の１％酢酸／ＤＭＦ１００ｍｌ中の混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム２１．３ｇ（１００ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温にて４８時間緩やかに撹拌した。樹脂を分離し、ＤＭＦ、メタノールおよびクロロホルムで交互に洗浄した。溶媒を留去し、５－アミノフタリド－５－結合４－ホルミル－３－メトキシフェノキシメチル樹脂７．０ｇを得た。

【００９６】

実施例４３

【化２５】



３－（５－アミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－６－フルオロ－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン

６－フルオロオキシンドール２８０ｍｇ（１．８５ｍｍｏｌｅ）および１Ｍ ＬｉＨＭＤＳ／ＴＨＦ１５ｍｌ（１４ｍｍｏｌｅ）を含む溶液を室温にて５分間撹拌し、続いて５－アミノフタリド－５－結合４－ホルミル－３－メトキシフェノキシメチル樹脂１０００ｍｇを加えた。得られた混合物を室温にて１６時間撹拌した。樹脂を分離し、ＤＭＦ、メタノールおよびクロロホルムで交互に洗浄し、３－（５－アミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－６－フルオロ－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン－５－結合４－ホルミル－３－メトキシフェノキシメチル樹脂を得た。

【００９７】

上記洗浄した樹脂を１０％トリフルオロ酢酸／ジクロロメタン５ｍｌと混合し、室温にて０．５時間撹拌した。樹脂残渣を分離し、クロロホルムですすいだ。集めたろ液の溶媒を留去し、泡状物を得、これをクロロホルム／メタノールで再結晶し、３－（５－アミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－６－フルオロ－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オンのトリフルオロ酢酸塩１９ｍｇ（６％）を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 5.58 (s, 2H) 6.57 (dd, J=9.28, 2.44Hz, 1H) 6.67 (m, 3H) 7.68 (dd, J=8.30, 5.86Hz, 1H) 9.26 (d, J=8.79Hz, 1H) 10.34 (s, 1H).

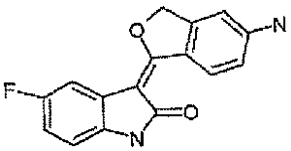
【００９８】

次の実施例４４は、実施例４３に記載の実験手順を用いたが、この分野の当業者が必要以上の実験をせずに容易に気付くであろう、適切な試薬、反応条件および反応物の置き換えにより製造した。

【００９９】

実施例４４

【化２６】



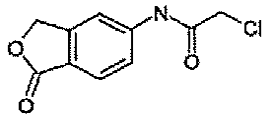
３－（５－アミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－５－フルオロ－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 5.61 (s, 2H) 6.65 (m, 2H) 6.71 (dd, J=8.30, 4.88Hz, 1H) 6.79 (m, 1H) 7.46 (dd, J=10.01, 2.68Hz, 1H) 9.30 (d, J=9.28Hz, 1H).

【０１００】

製造例４

【化２７】



２－クロロ－Ｎ－（１－オキソ－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イル）アセトアミドの製造

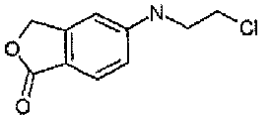
無水クロロ酢酸７．０ｇ（４１ｍｍｏｌ）の撹拌したＴＨＦ２０ｍｌ溶液に、５－アミノフタリド３．０ｇ（２０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を４０℃にて２時間撹拌し、室温まで冷却し、水１００ｍｌに撹拌しながら注いだ。固体をろ過し、水で洗浄し、減圧乾燥し、２－クロロ－Ｎ－（１－オキソ－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イル）アセトアミドを明茶色粉状物４．０ｇ（８９％）を得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 4.33 (s, 2H) 5.38 (s, 2H) 7.65 (d, J=8.30Hz, 1H) 7.82 (d, J=8.30Hz, 1H) 8.02 (s, 1H) 10.79 (s, 1H).

【０１０１】

製造例５

【化２８】



５－（２－クロロ－エチルアミノ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－オンの製造

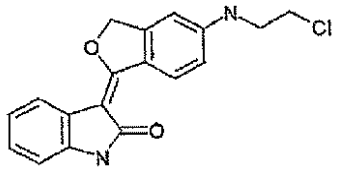
２－クロロ－Ｎ－（１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）アセトアミド１．０ｇ（４．４３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ１５ｍｌ懸濁液に、２Ｍボラン－メチルスルフィド錯体／ＴＨＦ溶液６．６ｍｌ（１３．２ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下加えた。６０℃窒素雰囲気下、２時間撹拌した後、得られた混合物を氷浴中にて冷却し、続いて塩酸水溶液を加えた。混合物を室温にて２０分間撹拌した後、６０℃にて４０分間加熱した。室温まで冷却した後、混合物を水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にし、次いで水５０ｍｌとクロロホルム５０ｍｌで分液した。水層をクロロホルム（２ｘ５０ｍｌ）で抽出した。集めた有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、粗生成物を得た。粗生成物をメタノールで粉末化し、５－（２－クロロ－エチルアミノ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－オンを明茶色固体０．４ｇ（４２％）として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 3.51 (q, J=6.35Hz, 2H) 3.75 (t, J=6.10Hz, 2H) 5.20 (s, 2H) 6.70 (s, 1H) 6.78 (dd, J=8.30, 1.95Hz, 1H) 7.05 (t, J=5.86Hz, 1H) 7.50 (d, J=8.30Hz, 1H).

【０１０２】

実施例４５

【化２９】



３－［５－（２－クロロ－エチルアミノ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン

オキシンドール７０７ｍｇ（５．３ｍｍｏｌ）の撹拌した無水ジメトキシエタン２０ｍｌ溶液に、窒素雰囲気下、１Ｍ ＬｉＨＭＤＳ／ＴＨＦ溶液１８．５ｍｌ（１８．５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温にて１０分間撹拌し、５－（２－クロロ－エチルアミノ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－オン９００ｍｇ（４．２５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温にて２．５時間撹拌し、０．１Ｍ塩酸溶液４００ｍｌに注いだ。混合物を３０分間撹拌した後、水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にした。沈殿物をろ過し、水で洗浄し、減圧乾燥し、粗生成物混合物を得た。粗生成物混合物をクロロホルム中メタノールの濃度勾配で溶出したシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。主生成物３－［５－（２－クロロ－エチルアミノ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン（実施例４５）を黄色固体５６０ｍｇ（４０％）として得、副生成物３－［５－（２－ヒドロキシ－エチルアミノ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン（実施例９３）を黄色固体として得た。

実施例４５：^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 3.55 (q, J=6.35Hz, 2H) 3.77 (t, J=6.10Hz, 2H) 5.64 (s, 2H) 6.78 (m, 3H) 6.90 (t, J=7.08Hz, 1H) 7.03 (m, 2H) 7.75 (d, J=7.32Hz, 1H) 9.39 (d, J=8.79Hz, 1H) 10.22 (s, 1H).

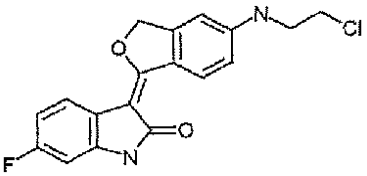
【０１０３】

次の実施例４６～４７は、実施例４５に記載の実験手順を用いたが、この分野の当業者が必要以上の実験をせずに容易に気付くであろう、適切な試薬、反応条件および反応物の置き換えにより製造した。

【０１０４】

実施例４６

【化３０】



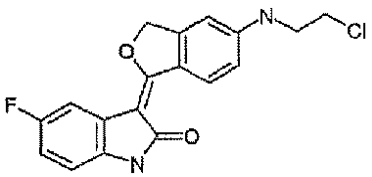
３－［５－（２－クロロ－エチルアミノ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－６－フルオロ－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 3.54 (q, J=5.86Hz, 2H) 3.77 (t, J=6.10Hz, 2H) 5.64 (s, 2H) 6.59 (dd, J=9.28, 2.44Hz, 1H) 6.71 (m, 1H) 6.79 (m, 2H) 7.07 (t, J=5.86Hz, 1H) 7.71 (dd, J=8.79, 5.86Hz, 1H) 9.33 (d, J=8.79Hz, 1H) 10.37 (s, 1H).

【０１０５】

実施例４７

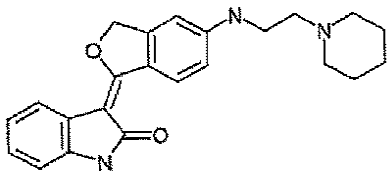
【化３１】



３－［５－（２－クロロ－エチルアミノ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］

－５－フルオロ－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン
^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 3.55 (q, J=5.86Hz, 2H) 3.77 (t, J=6.10Hz, 2H) 5.66 (s, 2H) 6.74 (dd, J=8.30, 4.88Hz, 1H) 6.82 (m, 3H) 7.13 (br, 1H) 7.48 (dd, J=10.01, 2.69Hz, 1H) 9.36 (d, J=9.28Hz, 1H) 10.23 (s, 1H).

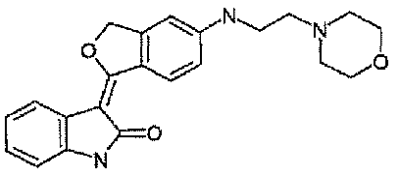
【０１０６】
実施例４８
【化３２】



３－［５－（２－ピペリジン－１－イル－エチルアミノ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン
３－［５－（２－クロロ－エチルアミノ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン１．１０ｇ（３．３７ｍｍｏｌ）およびピペリジン８ｍｌ（８０．９ｍｍｏｌ）の混合物を１１０℃にて４時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物を氷水１５０ｍｌに撹拌しながら注いだ。固体をろ過し、水で洗浄し、乾燥し、粗生成物を得た。粗生成物をクロロホルム／ヘキサンで粉末化し、３－［５－（２－ピペリジン－１－イル－エチルアミノ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オンを黄色固体１．１３ｇ（８９％）として得た。
^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 1.39 (m, 2H) 1.51 (m, 4H) 2.39 (br, 4H) 2.48 (m, 2H) 3.24 (q, J=5.86Hz, 2H) 5.62 (s, 2H) 6.65 (t, J=5.37Hz, 1H) 6.70 (s, 1H) 6.74 (dd, J=8.79, 1.95Hz, 1H) 6.78 (d, J=7.32Hz, 1H) 6.89 (t, J=7.08Hz, 1H) 7.00 (td, J=7.69, 1.22Hz, 1H) 7.74 (d, J=7.81Hz, 1H) 9.36 (d, J=8.79Hz, 1H) 10.20 (s, 1H).

【０１０７】
次の実施例４９～６３は、実施例４８に記載の実験手順を用いたが、この分野の当業者が必要以上の実験をせずに容易に気付くであろう、適切な試薬、反応条件および反応物の置き換えにより製造した。

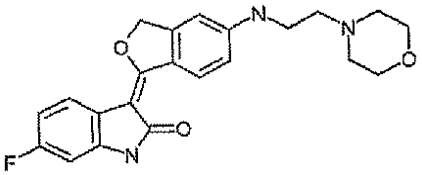
【０１０８】
実施例４９
【化３３】



３－［５－（２－モルホリン－４－イル－エチルアミノ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン
^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 2.44 (brs, 4H) 2.53 (t, J=6.83Hz, 2H) 3.27 (q, J=6.35Hz, 2H) 3.60 (t, J=4.39Hz, 4H) 5.63 (s, 2H) 6.70 (m, 2H) 6.75 (dd, J=9.03, 2.20Hz, 1H) 6.78 (d, J=7.81Hz, 1H) 6.89 (t, J=7.32Hz, 1H) 7.01 (t, J=7.57Hz, 1H) 7.74 (d, J=7.32Hz, 1H) 9.36 (d, J=8.79Hz, 1H) 10.20 (s, 1H); LR MS (EI): 377 (M+).

【０１０９】
実施例５０

【化３４】



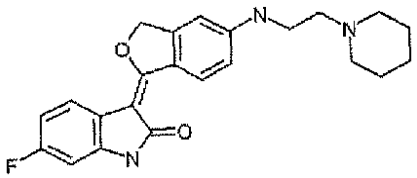
６－フルオロ－３－［５－（２－モルホリン－４－イル－エチルアミノ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 2.44 (brs, 4H) 2.53 (t, J=6.59Hz, 2H) 3.27 (q, J=6.18Hz, 2H) 3.59 (t, J=4.39Hz, 4H) 5.63 (s, 2H) 6.59 (dd, J=9.28, 2.44Hz, 1H) 6.70 (m, 3H) 6.75 (dd, J=9.03, 2.20Hz, 1H) 7.70 (dd, J=8.54, 5.61Hz, 1H) 9.31 (d, J=8.79Hz, 1H) 10.36 (s, 1H).

【０１１０】

実施例５１

【化３５】



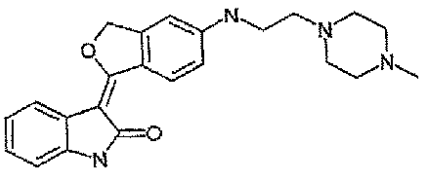
６－フルオロ－３－［５－（２－ピペリジン－１－イル－エチルアミノ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 1.38 (m, 2H) 1.51 (m, 4H) 2.40 (brs, 4H) 2.48 (m, 2H) 3.24 (q, J=6.35Hz, 2H) 5.62 (s, 2H) 6.59 (dd, J=9.52, 2.69Hz, 1H) 6.70 (m, 3H) 6.74 (dd, J=8.79, 1.95Hz, 1H) 7.70 (dd, J=8.54, 5.61Hz, 1H) 9.30 (d, J=8.79Hz, 1H) 10.35 (s, 1H).

【０１１１】

実施例５２

【化３６】



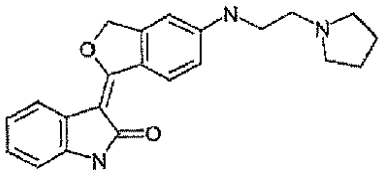
３－｛５－［２－（４－メチル－ピペラジン－１－イル）エチルアミノ］－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン｝－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 2.16 (s, 3H) 2.34 (brs, 4H) 2.45 (brs, 4H) 2.53 (m, 2H) 3.25 (m, 2H) 5.63 (s, 2H) 6.66 (t, J=5.37Hz, 1H) 6.71 (s, 1H) 6.76 (m, 2H) 6.89 (t, J=7.57Hz, 1H) 7.01 (t, J=7.57Hz, 1H) 7.74 (d, J=7.81Hz, 1H) 9.36 (d, J=8.79Hz, 1H) 10.20 (s, 1H).

【０１１２】

実施例５３

【化３７】



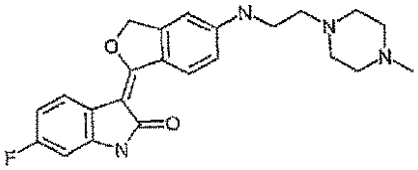
３－［５－（２－ピロリジン－１－イル－エチルアミノ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 1.70 (brs, 4H) 2.50 (brs, 4H) 2.64 (t, J=6.59Hz, 2H) 3.26 (q, J=6.35Hz, 2H) 5.63 (s, 2H) 6.75 (m, 4H) 6.89 (t, J=7.81Hz, 1H) 7.01 (t, J=7.08Hz, 1H) 7.74 (d, J=7.32Hz, 1H) 9.36 (d, J=8.79Hz, 1H) 10.20 (s, 1H).

【０１１３】

実施例５４

【化３８】



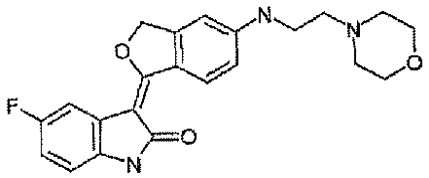
６－フルオロ－３－｛５－［２－（４－メチル－ピペラジン－１－イル）エチルアミノ］－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン｝－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 2.16 (s, 3H) 2.36 (br, 4H) 2.45 (br, 4H) 2.53 (m, 2H) 3.25 (q, J=6.35Hz, 2H) 5.62 (s, 2H) 6.59 (dd, J=9.28, 2.44Hz, 1H) 6.71 (m, 4H) 7.70 (dd, J=8.79, 5.86Hz, 1H) 9.31 (m, J=8.79Hz, 1H) 10.36 (s, 1H); LR MS (FAB+): 409 (M+1).

【０１１４】

実施例５５

【化３９】



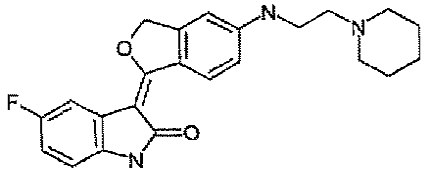
５－フルオロ－３－［５－（２－モルホリン－４－イル－エチルアミノ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 2.43 (brs, 4H) 2.53 (t, J=6.59Hz, 2H) 3.27 (q, J=6.35Hz, 2H) 3.59 (t, J=4.39Hz, 4H) 5.65 (s, 2H) 6.78 (m, 5H) 7.48 (dd, J=9.76, 2.44Hz, 1H) 9.35 (d, J=9.28Hz, 1H) 10.22 (s, 1H).

【０１１５】

実施例５６

【化４０】



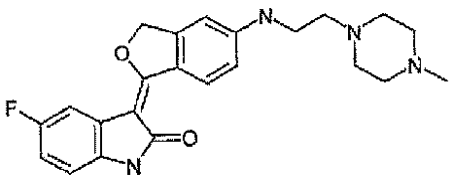
５－フルオロ－３－［５－（２－ピペリジン－１－イル－エチルアミノ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 1.39 (m, 2H) 1.51 (m, 4H) 2.41 (brs, 4H) 2.49 (m, 2H) 3.26 (m, 2H) 5.65 (s, 2H) 6.74 (m, 4H) 6.81 (m, 1H) 7.48 (dd, J=10.01, 2.68Hz, 1H) 9.34 (d, J=9.27Hz, 1H) 10.22 (s, 1H).

【０１１６】

実施例５７

【化４１】



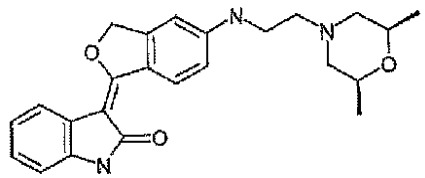
５－フルオロ－３－｛５－［２－（４－メチル－ピペラジン－１－イル）エチルアミノ］－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン｝－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 2.16 (s, 3H) 2.35 (brs, 4H) 2.44 (brs, 4H) 2.53 (m, 2H) 3.26 (q, J=6.02Hz, 2H) 5.65 (s, 2H) 6.77 (m, 5H) 7.48 (dd, J=10.01, 2.20Hz, 1H) 9.34 (d, J=9.28Hz, 1H) 10.22 (s, 1H).

【０１１７】

実施例５８

【化４２】



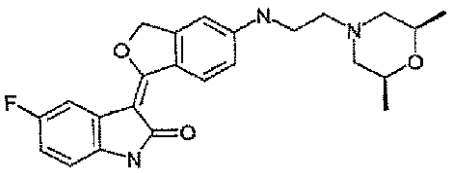
３－｛５－［２－（（２Ｒ，６Ｓ）－２，６－ジメチル－モルホリン－４－イル）エチルアミノ］－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン｝－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 1.05 (d, J=6.35Hz, 6H) 1.67 (t, J=10.74Hz, 2H) 2.50 (t, J=5.86Hz, 2H) 2.80 (d, J=10.74Hz, 2H) 3.26 (q, J=5.86Hz, 2H) 3.57 (m, 2H) 5.62 (s, 2H) 6.67 (t, J=5.13Hz, 1H) 6.70 (s, 1H) 6.74 (d, J=8.79Hz, 1H) 6.77 (d, J=7.32Hz, 1H) 6.89 (t, J=7.32Hz, 1H) 7.00 (t, J=7.08Hz, 1H) 7.74 (d, J=7.32Hz, 1H) 9.36 (d, J=8.79Hz, 1H) 10.20 (s, 1H).

【０１１８】

実施例５９

【化４３】



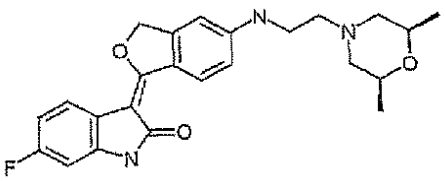
３－｛５－［２－（（２Ｒ，６Ｓ）－２，６－ジメチル－モルホリン－４－イル）エチルアミノ］－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン｝－５－フルオロ－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δppm 1.05 (d, J=6.35 Hz, 6 H) 1.67 (t, J=10.50 Hz, 2 H) 2.50 (t, J=6.35Hz, 2 H) 2.80 (d, J=10.74 Hz, 2 H) 3.27 (q, J=6.35 Hz, 2 H) 3.57 (m, 2 H) 5.65 (s, 2 H) 6.77 (m, 5 H) 7.48 (dd, J=9.76, 2.93 Hz, 1 H) 9.34 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 10.22 (s, 1H).

【０１１９】

実施例６０

【化４４】



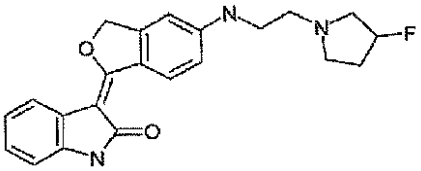
３－｛５－［２－（（２Ｒ，６Ｓ）－２，６－ジメチル－モルホリン－４－イル）エチルアミノ］－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン｝－６－フルオロ－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 1.05 (d, J=6.35Hz, 6H) 1.67 (t, J=10.74Hz, 2H) 2.50 (t, J=6.35Hz, 2H) 2.80 (d, J=10.74Hz, 2H) 3.26 (q, J=6.35Hz, 2H) 3.57 (m, 2H) 5.62 (s, 2H) 6.58 (dd, J=9.28, 2.93Hz, 1H) 6.70 (m, 3H) 6.74 (dd, J=9.03, 2.20Hz, 1H) 7.70 (dd, J=8.30, 5.86Hz, 1H) 9.31 (d, J=8.79Hz, 1H) 10.35 (s, 1H).

【０１２０】

実施例６１

【化４５】



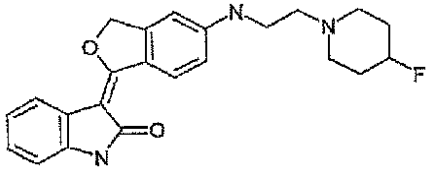
３－｛５－［２－（３－フルオロ－ピロリジン－１－イル）エチルアミノ］－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン｝－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 1.9-2.2 (m, 4H) 2.65 (brs, 2H) 2.86 (brs, 2H) 3.29 (m, 2H) 5.21 (two broad peaks, J_{H-F}=56.14Hz, 1H) 5.63 (s, 2H) 6.75 (m, 4H) 6.89 (td, J=7.57, 0.98Hz, 1H) 7.00 (td, J=7.57, 0.98Hz, 1H) 7.74 (d, J=7.81Hz, 1H) 9.36 (d, J=8.79Hz, 1H) 10.20 (s, 1H)

【０１２１】

実施例６２

【化４６】



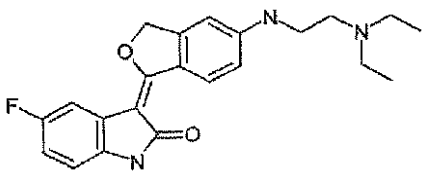
３－｛５－［２－（４－フルオロ－ピペリジン－１－イル）エチルアミノ］－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン｝－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 1.71 (m, 2H) 1.86 (m, 2H) 2.37 (brs, 2H) 2.53 (t, J=6.59Hz, 2H) 2.60 (brs, 2H) 3.25 (q, J=6.35Hz, 2H) 4.68 (two broad peaks, J_{H-F}=49.3Hz, 1H) 5.62 (s, 2H) 6.72 (m, 4H) 6.89 (t, J=7.08Hz, 1H) 7.00 (t, J=7.57Hz, 1H) 7.74 (d, J=7.32Hz, 1H) 9.36 (d, J=8.79Hz, 1H) 10.20 (s, 1H).

【０１２２】

実施例６３

【化４７】



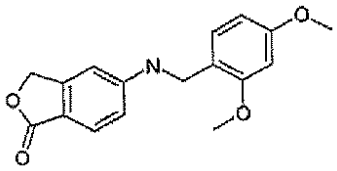
３－［５－（２－ジエチルアミノ－エチルアミノ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イ

リデン］－５－フルオロ－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン

【０１２３】

製造例６

【化４８】



５－（２，４－ジメトキシ－ベンジルアミノ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－オンの製造

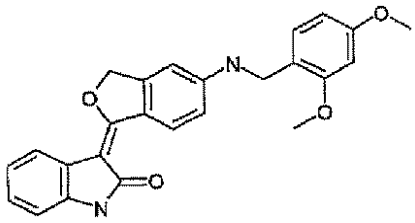
５－アミノフタリド１１．７ｇ（７８ｍｍｏｌ）および２，４－ジメトキシベンズアルデヒド１５．５ｇ（９３．６ｍｍｏｌ）の撹拌した１％酢酸／ＤＭＦ６０ｍｌ溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム５０．０ｇ（２３６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温にて１６時間撹拌し、酢酸エチル４００ｍｌで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液（３ｘ４００ｍｌ）および水４００ｍｌで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、粗生成物を得た。粗生成物をメタノールで粉末化し、５－（２，４－ジメトキシ－ベンジルアミノ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－オンを灰白色粉状物１９．０ｇ（８２％）を得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 3.74 (s, 3H) 3.82 (s, 3H) 4.21 (d, J=5.86Hz, 2H) 5.15 (s, 2H) 6.48 (dd, J=8.54, 2.20Hz, 1H) 6.58 (m, 2H) 6.73 (d, J=6.83Hz, 1H) 7.12 (d, J=8.30Hz, 2H) 7.46 (d, J=8.79Hz, 1H).

【０１２４】

実施例６４

【化４９】



３－［５－（２，４－ジメトキシ－ベンジルアミノ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン

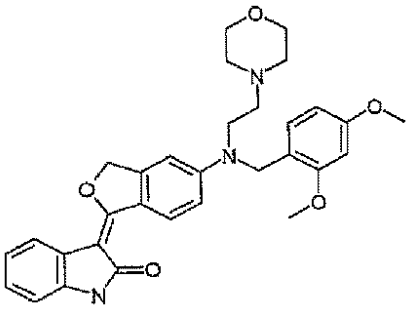
オキシンドール５５５ｍｇ（４．１７ｍｍｏｌ）の撹拌した無水ジメトキシエタン２０ｍｌ溶液に、窒素雰囲気下、２．５Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ／ヘキサン溶液３．６７ｍｌ（９．１７ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を室温にて１０分間撹拌し、続いて５－（２，４－ジメトキシ－ベンジルアミノ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－オン１．０ｇ（３．３４ｍｍｏｌ）を加えた。室温にて２．５時間後、混合物を１Ｍ塩酸水溶液１００ｍｌに注いだ。得られた固体を分離し、水で洗浄し、減圧乾燥し、粗生成物を得た。粗生成物をメタノールで粉末化し、３－［５－（２，４－ジメトキシ－ベンジルアミノ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オンを黄色固体６３０ｍｇ（４６％）として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 3.74 (s, 3H) 3.83 (s, 3H) 4.25 (d, J=5.37Hz, 2H) 5.60 (s, 2H) 6.49 (dd, J=8.30, 2.44Hz, 1H) 6.59 (d, J=1.95Hz, 1H) 6.67 (s, 1H) 6.76 (m, 2H) 6.89 (m, 1H) 7.00 (m, 1H) 7.14 (m, 2H) 7.73 (d, J=7.81Hz, 1H) 9.35 (d, J=8.79Hz, 1H) 10.19 (s, 1H).

【０１２５】

実施例６５

【化５０】



３－｛５－［（２，４－ジメトキシ－ベンジル）－（２－モルホリン－４－イル－エチル）アミノ］－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン｝－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン

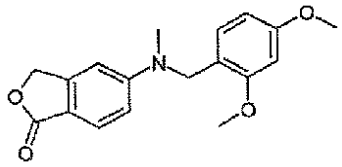
３－［５－（２，４－ジメトキシ－ベンジルアミノ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン１００ｍｇ（０．２４ｍｍｏｌ）、４－（２－ヨード－エチル）モルホリン９０ｍｇ（０．３７ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン６３ｍｇ（０．４９ｍｍｏｌ）および銀トリフレート７５ｍｇ（０．２９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン５ｍｌ中の混合物を８５℃にて窒素雰囲気下１６時間撹拌した。混合物をクロロホルム中メタノールの濃度勾配で溶出したシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、３－｛５－［（２，４－ジメトキシ－ベンジル）－（２－モルホリン－４－イル－エチル）アミノ］－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン｝－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オンを黄色固体４０ｍｇ（３１％）として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δppm 2.51 (brs, 4H) 2.65 (t, J=6.83Hz, 2H) 3.64 (t, J=6.59Hz, 2H) 3.71 (brs, 4H) 3.79 (s, 3H) 3.86 (s, 3H) 4.57 (s, 2H) 5.52 (s, 2H) 6.38 (dd, J=8.30, 2.44Hz, 1H) 6.50 (d, J=2.44Hz, 1H) 6.59 (s, 1H) 6.85 (m, 3H) 7.01 (t, J=7.57Hz, 1H) 7.08 (t, J=7.57Hz, 1H) 7.49 (s, 1H) 7.91 (d, J=7.32Hz, 1H) 9.50 (d, J=8.79Hz, 1H).

【０１２６】

製造例７

【化５１】



５－［（２，４－ジメトキシ－ベンジル）メチル－アミノ］－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－オンの製造

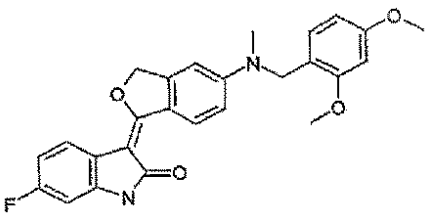
５－（２，４－ジメトキシ－ベンジルアミノ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－オン１８．０ｇ（６０ｍｍｏｌ）の撹拌したアセトニトリル２００ｍｌ懸濁液に、３７％ホルムアルデヒド水溶液４４．７ｍｌ（６００ｍｍｏｌ）およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム８．３１ｇ（１３２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を０℃まで冷却し、続いて１０％酢酸水溶液１５０ｍｌを加えた。混合物を０℃から室温まで２．５時間かけて撹拌した。得られた固体をろ過し、アセトニトリルで洗浄し、減圧乾燥し、５－［（２，４－ジメトキシ－ベンジル）メチル－アミノ］－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－オンを灰白色粉状物１５．３ｇ（８１％）を得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 3.11 (s, 3H) 3.72 (s, 3H) 3.82 (s, 3H) 4.54 (s, 2H) 5.20 (s, 2H) 6.44 (dd, J=8.54, 2.20Hz, 1H) 6.60 (d, J=2.44Hz, 1H) 6.75 (s, 1H) 6.80 (d, 2H) 7.55 (d, J=8.79Hz, 1H); LR MS (EI): 313 (M+).

【０１２７】

実施例６６

【化５２】



３－｛５－［（２，４－ジメトキシ－ベンジル）メチル－アミノ］－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン｝－６－フルオロ－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン

６－フルオロオキシンドール０．６０ｇ（３．９９ｍｍｏｌ）の撹拌した無水ジメトキシエタン２０ｍｌ溶液に、窒素雰囲気下２．５Ｍ　ｎ－ＢｕＬｉ／ヘキサン溶液３．５ｍｌ（８．７５ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温にて１０分間撹拌した後、５－［（２，４－ジメトキシ－ベンジル）メチル－アミノ］－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－オン１．０ｇ（３．１９ｍｍｏｌ）を加えた。室温にて２．５時間撹拌した後、反応混合物を１Ｍ塩酸水溶液７０ｍｌに注いだ後、水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にした。固体を分離し、水で洗浄し、減圧乾燥し、粗生成物を得た。粗生成物をベンゼンで粉末化し、３－｛５－［（２，４－ジメトキシ－ベンジル）メチル－アミノ］－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン｝－６－フルオロ－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オンを黄色固体０．９１ｇ（６４％）として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 3.11 (s, 3H) 3.71 (s, 3H) 3.81 (s, 3H) 4.55 (s, 2H) 5.62 (s, 2H) 6.43 (dd, J=8.30, 2.44Hz, 1H) 6.58 (m, 2H) 6.68 (m, 1H) 6.83 (m, 3H) 7.68 (dd, J=8.54, 5.61Hz, 1H) 9.33 (d, J=9.28Hz, 1H) 10.34 (s, 1H); LR MS (EI): 446 (M+).

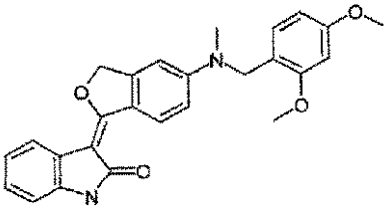
【０１２８】

次の実施例６７～７６は、実施例６６に記載の実験手順を用いたが、この分野の当業者が必要以上の実験をせずに容易に気付くであろう、適切な試薬、反応条件および反応物の置き換えにより製造した。

【０１２９】

実施例６７

【化５３】



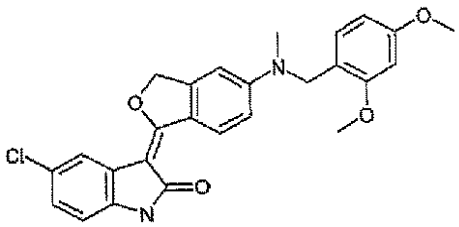
３－｛５－［（２，４－ジメトキシ－ベンジル）メチル－アミノ］－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン｝－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 3.13 (s, 3H) 3.73 (s, 3H) 3.83 (s, 3H) 4.57 (s, 2H) 5.63 (s, 2H) 6.45 (dd, J=8.30, 2.44Hz, 1H) 6.61 (d, J=2.44Hz, 1H) 6.84 (m, 5H) 7.01 (m, 1H) 7.74 (d, J=7.32Hz, 1H) 9.40 (d, J=8.79Hz, 1H) 10.21 (s, 1H); LR MS (EI): 428 (M+).

【０１３０】

実施例６８

【化５４】

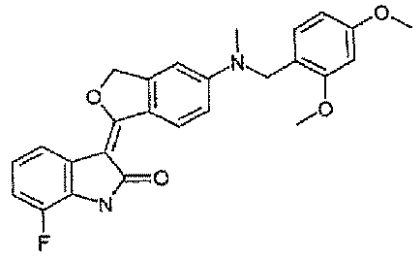


５－クロロ－３－｛５－［（２，４－ジメトキシ－ベンジル）メチル－アミノ］－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン｝－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン
^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 3.12 (s, 3H) 3.71 (s, 3H) 3.81 (s, 3H) 4.56 (s, 2H) 5.66 (s, 2H) 6.43 (dd, J=8.30, 2.44Hz, 1H) 6.59 (d, J=2.44Hz, 1H) 6.76 (d, J=7.81Hz, 1H) 6.84 (m, 3H) 7.02 (dd, J=8.30, 1.95Hz, 1H) 7.69 (d, J=1.95Hz, 1H) 9.36 (d, J=9.28Hz, 1H) 10.33 (s, 1H); LR MS (EI): 462 (M+) 464 (M+2).

【０１３１】

実施例６９

【化５５】

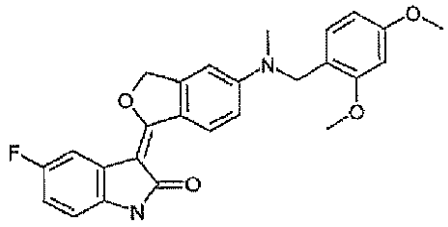


３－｛５－［（２，４－ジメトキシ－ベンジル）メチル－アミノ］－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン｝－7－フルオロ－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン
^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 3.12 (s, 3H) 3.71 (s, 3H) 3.81 (s, 3H) 4.56 (s, 2H) 5.64 (s, 2H) 6.43 (dd, J=8.30, 2.44Hz, 1H) 6.59 (d, J=1.95Hz, 1H) 6.86 (m, 5H) 7.56 (m, 1H) 9.38 (d, J=9.28Hz, 1H) 10.65 (s, 1H); LR MS (EI): 446 (M+).

【０１３２】

実施例７０

【化５６】

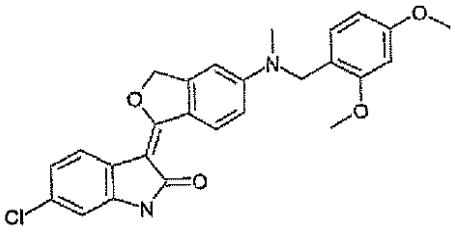


３－｛５－［（２，４－ジメトキシ－ベンジル）メチル－アミノ］－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン｝－５－フルオロ－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン
^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 3.12 (s, 3H) 3.71 (s, 3H) 3.81 (s, 3H) 4.56 (s, 2H) 5.64 (s, 2H) 6.43 (dd, J=8.54, 2.20Hz, 1H) 6.59 (d, J=1.95Hz, 1H) 6.72 (dd, J=8.54, 4.64Hz, 1H) 6.82 (m, 4H) 7.46 (dd, J=10.01, 2.69Hz, 1H) 9.37 (d, J=9.28Hz, 1H) 10.21 (s, 1H); LR MS (EI): 446 (M+).

【０１３３】

実施例７１

【化５７】



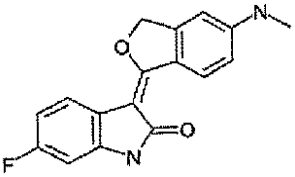
６－クロロ－３－｛５－［（２，４－ジメトキシ－ベンジル）メチル－アミノ］－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン｝－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 3.12 (s, 3H) 3.71 (s, 3H) 3.81 (s, 3H) 4.56 (s, 2H) 5.63 (s, 2H) 6.43 (dd, J=8.30, 1.95Hz, 1H) 6.59 (d, J=2.44Hz, 1H) 6.83 (m, 4H) 6.91 (dd, J=8.30, 1.95Hz, 1H) 7.68 (d, J=8.30Hz, 1H) 9.34 (d, J=9.28Hz, 1H) 10.35 (s, 1H); LR MS (EI): 462 (M+) 464 (M+2).

【０１３４】

実施例７２

【化５８】



６－フルオロ－３－（５－メチルアミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン

（３－｛５－［（２，４－ジメトキシ－ベンジル）メチル－アミノ］－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン｝－６－フルオロ－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン１９７ｍｇ（０．４４ｍｍｏｌ）の撹拌したジクロロメタン１０ｍｌ懸濁液に、トリフルオロ酢酸１ｍｌを加えた。混合物を３０分間室温にて撹拌した後、溶媒を留去し、残渣を得た。残渣を５０％メタノール／水２５ｍｌ（トリエチルアミン１ｍｌを含む）で３０分間加熱しながら処理した。ろ過し、減圧乾燥した後、得られた固体をアセトン５０ｍｌと混合し、３０分間５０℃にて加熱した。混合物を室温まで冷却し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物をクロロホルム／ヘキサンで粉末化し、６－フルオロ－３－（５－メチルアミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オンを黄色固体１００ｍｇ（７６％）として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 2.77 (d, J=4.88Hz, 3H) 5.62 (s, 2H) 6.57 (dd, J=9.28, 2.44Hz, 1H) 6.63 (s, 1H) 6.69 (m, 2H) 6.85 (q, J=4.88Hz, 1H) 7.69 (dd, J=8.30, 5.86Hz, 1H) 9.31 (d, J=8.79Hz, 1H) 10.34 (s, 1H); LR MS (EI): 296 (M+).

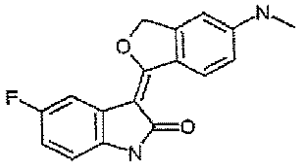
【０１３５】

次の実施例７３～７６は、実施例７２に記載の実験手順を用いたが、この分野の当業者が必要以上の実験をせずに容易に気付くであろう、適切な試薬、反応条件および反応物の置き換えにより製造した。

【０１３６】

実施例７３

【化５９】



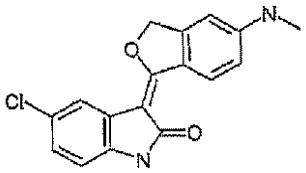
５－フルオロ－３－（５－メチルアミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－

１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン
^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 2.78 (d, J=4.88Hz, 3H) 5.64 (s, 2H) 6.64 (s, 1H) 6.68 (dd, J=8.79, 2.44Hz, 1H) 6.72 (dd, J=8.30, 4.88Hz, 1H) 6.80 (m, 1H) 6.92 (q, J=4.39Hz, 1H) 7.46 (dd, J=10.01, 2.69Hz, 1H) 9.34 (d, J=8.79Hz, 1H) 10.20 (s, 1H); LR MS (EI): 296 (M+).

【０１３７】

実施例７４

【化６０】

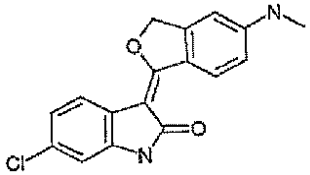


５－クロロ－３－（５－メチルアミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン
^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 2.78 (d, J=4.39Hz, 3H) 5.66 (s, 2H) 6.65 (s, 1H) 6.69 (m, 1H) 6.76 (d, J=8.30Hz, 1H) 6.94 (m, 1H) 7.01 (dd, J=8.30, 1.95Hz, 1H) 7.69 (d, J=2.44Hz, 1H) 9.33 (d, J=8.79Hz, 1H) 10.32 (s, 1H); LR MS (EI): 312 (M+) 314 (M+2).

【０１３８】

実施例７５

【化６１】

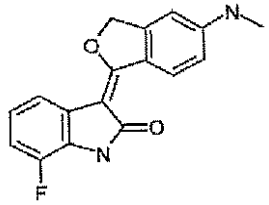


６－クロロ－３－（５－メチルアミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン
^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 2.78 (d, J=4.88Hz, 3H) 5.63 (s, 2H) 6.64 (s, 1H) 6.68 (dd, J=9.03, 2.20Hz, 1H) 6.76 (d, J=1.95Hz, 1H) 6.92 (m, 2H) 7.69 (d, J=8.30Hz, 1H) 9.32 (d, J=8.79Hz, 1H) 10.34 (s, 1H); LR MS (EI): 312 (M+) 314 (M+2).

【０１３９】

実施例７６

【化６２】

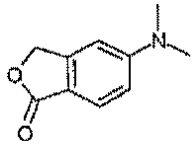


７－フルオロ－３－（５－メチルアミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン
^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 2.78 (d, J=4.88Hz, 3H) 5.64 (s, 2H) 6.65 (s, 1H) 6.69 (d, J=8.79Hz, 1H) 6.88 (m, 2H) 6.93 (q, J=4.72Hz, 1H) 7.57 (m, 1H) 9.36 (d, J=8.79Hz, 1H) 10.64 (s, 1H); LR MS (EI): 296 (M+).

【０１４０】

製造例７

【化６３】



５－ジメチルアミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－オンの製造

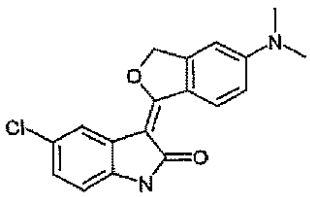
５－アミノフタリド５．００ｇ（３３．５ｍｍｏｌ）の撹拌したアセトニトリル１２０ｍｌ懸濁液に、３７％ホルムアルデヒド水溶液２４．９ｍｌ（３３５ｍｍｏｌ）およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム８．４２ｇ（１３４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を０℃まで冷却し、続いて１０％酢酸水溶液１２０ｍｌを加えた。混合物を０℃から室温まで１．５時間昇温した。混合物を減圧濃縮し、より少量の容積とし、酢酸エチル（２ｘ１２５ｍｌ）で抽出した。集めた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液１２５ｍｌおよびブライン１２５ｍｌで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、粗生成物を得た。得られた粗生成物をメタノールで再結晶し、５－ジメチルアミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－オンを灰白色固体３．９０ｇ（６６％）として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-D_6) δppm 3.04 (s, 6H) 5.23 (s, 2H) 6.77 (s, 1H) 6.85 (dd, J=8.79, 2.44Hz, 1H) 7.58 (d, J=8.79Hz, 1H).

【０１４１】

実施例７７

【化６４】



５－クロロ－３－（５－ジメチルアミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン

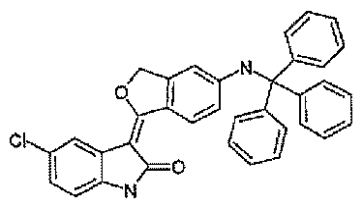
５－クロロオキシンドール１．１８ｇ（７．０５ｍｍｏｌ）の撹拌した無水ジメトキシエタン２０ｍｌ溶液に、窒素雰囲気下、２．５Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ／ヘキサン溶液６．２ｍｌ（１５．５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温にて１０分間撹拌した後、５－ジメチルアミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－オン１．００ｇ（５．６４ｍｍｏｌ）を加えた。室温にて３時間撹拌した後、混合物を０．５Ｍ塩酸水溶液８０ｍｌに撹拌しながら注いだ後、水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にした。固体をろ過し、水で洗浄し、減圧乾燥し、粗生成物を得た。得られた粗生成物をメタノールおよび酢酸エチルで粉末化し、５－クロロ－３－（５－ジメチルアミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オンを黄色固体０．９０ｇ（４９％）として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 3.06 (s, 6H) 5.69 (s, 2H) 6.77 (d, J=8.30Hz, 1H) 6.86 (m, 2H) 7.02 (dd, J=8.05, 2.20Hz, 1H) 7.70 (d, J=1.95Hz, 1H) 9.40 (m, J=9.28Hz, 1H) 10.34 (s, 1H); LR MS (EI): 325 (M+).

【０１４２】

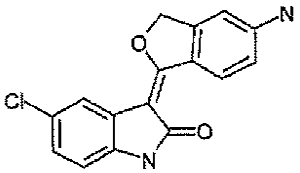
実施例７８

【化６５】

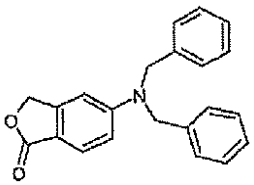


５－クロロ－３－［５－（トリチル－アミノ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデ

ン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン
３－（５－アミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－５－クロロ－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン７５ｍｇ（０．２５１ｍｍｏｌ）、塩化トリチル８４ｍｇ（０．３０１ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン５３μｌ（０．３７７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ２．０ｍｌ溶液を室温にて１．２５時間撹拌した。混合物を酢酸エチルおよび水で分液した。酢酸エチル層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレーターにより溶媒を留去した。黄色固体をクロロホルムにより沈殿させ、５－クロロ－３－［５－（トリチル－アミノ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オンを明黄色固体６１ｍｇ（４５％）として得た。
^{1}H NMR (500MHz, DMSO-D_6) δppm 5.51 (s, 2H) 6.57 (br s, 1H) 6.72 (br s, 1H) 6.75 (d, J=7.81Hz, 1H) 7.03 (dd, J=8.05, 2.20Hz, 1H) 7.25 (m, 3H) 7.34 (m, 12H) 7.65 (d, J=1.95Hz, 1H) 7.94 (s, 1H) 9.07 (d, J=8.79Hz, 1H) 10.35 (s, 1H).
【０１４３】
実施例１７
【化６６】



３－（５－アミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－５－クロロ－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン
５－クロロ－３－［５－（トリチル－アミノ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン２００ｍｇ（０．３７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ４．０ｍｌ溶液に、室温にて１．５５Ｍ塩酸／メタノール０．５ｍｌを加えた。１０分間撹拌した後、メタノール３ｍｌを粘稠な混合物に加えた後、反応混合物をさらに３０分間撹拌した。沈殿物をろ過し、メタノール、クロロホルム、メタノール、次いで３０％酢酸エチル／ヘキサンですすぎ、３－（５－アミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－５－クロロ－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オンを明黄色固体７９ｍｇ（７２％）として得た。
^{1}H NMR (500MHz, DMSO-D_6) δppm 5.64 (s, 2H) 6.39 (s, 2H) 6.68 (m, 2H) 6.77 (d, J=8.30Hz, 1H) 7.03 (dd, J=8.05, 2.20Hz, 1H) 7.70 (d, J=1.95Hz, 1H) 9.31 (m, 1H) 10.34 (s, 1H).
【０１４４】
製造例８
【化６７】



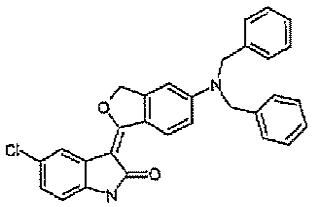
５－ジベンジルアミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－オンの製造
５－アミノ－２－ベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン１００ｍｇ（０．６７ｍｍｏｌ）、臭化ベンジル３１９μｌ（２．６８ｍｍｏｌ）およびジイソプロピルエチルアミン３５０μｌ（２．０１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ２．０ｍｌ中の混合物を５０℃にて６５時間加熱した。反応物を水および酢酸エチルで分液した。有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレーターにより溶媒を留去した。黄色油状物を室温にて１０％酢酸エチル／ヘキサンで粉末化した後、クロマトグラフ（２０％～４０％酢酸エチル／ヘキサン濃度勾配）し、５－ジベンジルアミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－オンを白色固体１３６ｍｇ（３１％）として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δppm 4.76 (s, 4H) 5.12 (s, 2H) 6.62 (d, J=1.46Hz, 1H) 6.84 (dd, J=8.79, 1.95Hz, 1H) 7.22 (m, 4H) 7.30 (m, 2H) 7.37 (m, 4H) 7.67 (d, J=8.79Hz, 1H).

【０１４５】

実施例７９

【化６８】



５－クロロ－３－（５－ジベンジルアミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン

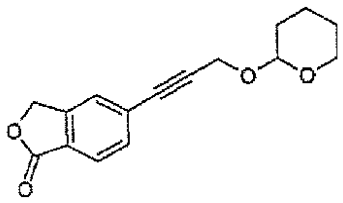
５－クロロオキシンドール６３ｍｇ（０．３７１ｍｍｏｌ）のジメトキシエタン２．０ｍｌ溶液に、室温にて１．０Ｍ ＬｉＨＭＤＳ／ＴＨＦ７４２μｌを加えた。この混合物を１０分間室温にて撹拌した後、５－ジベンジルアミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－オン１１０ｍｇ（０．３３４ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温にて１．５時間急激に撹拌した。混合物を４％塩酸２０ｍｌでクエンチした後、酢酸エチルで撹拌した。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性にした。有機層をメタノールで希釈し、続いてメタノール中の塩酸を加え、黄色沈殿物を得た。黄色沈殿物を分離し、メタノールおよび２０％酢酸エチル／ヘキサンですすぎ、５－クロロ－３－（５－ジベンジルアミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オンを黄色固体３６ｍｇ（２３％）として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-D_6) δppm 4.87 (s, 4H) 5.64 (s, 2H) 6.77 (d, J=8.30Hz, 1H) 6.90 (m, 2H) 7.04 (dd, J=8.06, 2.20Hz, 1H) 7.28 (m, 6H) 7.36 (t, J=7.57Hz, 4H) 7.69 (d, J=1.95Hz, 1H) 9.34 (d, J=9.28Hz, 1H) 10.35 (s, 1H).

【０１４６】

製造例９

【化６９】



５－［３－（テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシ）プロパ－１－イニル］－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－オンの製造

５－ブロモフタリド２．００ｇ（９．３９ｍｍｏｌ）、テトラヒドロ－２－（２－プロピニルオキシ）－２Ｈ－ピラン５．３ｍｌ（３７．６ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）０．６４５ｇ（３．３９ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン１．９０ｇ（１８．８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ２０ｍｌ中の混合物に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム１．３０ｇ（１．１３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を６５℃にてアルゴン雰囲気下１６時間加熱し、室温まで冷却し、ジエチルエーテル２５０ｍｌで希釈した。ろ液をブライン（４ｘ１００ｍｌ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、暗赤色がかった残渣を得た。残渣混合物を酢酸エチルの濃度勾配で溶出したシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、５－［３－（テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシ）プロパ－１－イニル］－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－オンを白色固体２．２３ｇ（８７％）として得た。

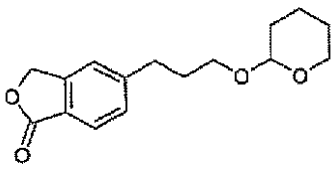
^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 1.50 (m, 4H) 1.69 (m, 2H) 3.49 (m, 1H) 3.77 (m, 1H) 4.50 (m, 2H) 4.83 (m, 1H) 5.40 (s, 2H) 7.63 (d, J=6.83Hz, 1H) 7.77 (s, 1H) 7.

84 (d, J=7.81Hz, 1H); LR MS (EI): 272 (M+).

【０１４７】

製造例１０

【化７０】



５－［３－（テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシ）プロピル］－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－オンの製造

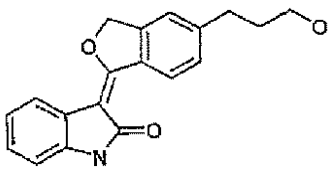
５－［３－（テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシ）プロパ－１－イニル］－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－オン１．０ｇ（３．６７ｍｍｏｌ）および１０％パラジウム／カーボン２００ｍｇのメタノール１５ｍｌ中の混合物を水素４５ｐｓｉ雰囲気下２０時間振盪した。触媒をセライトに通してろ過することにより除去し、メタノールですすいだ。集めたろ液の溶媒を留去し、５－［３－（テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシ）プロピル］－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－オンを明黄色油状物１．０ｇ（９９％）として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 1.45 (m, 4H) 1.61 (m, 1H) 1.71 (m, 1H) 1.88 (m, 2H) 2.79 (m, 2H) 3.38 (m, 2H) 3.64 (m, 1H) 3.72 (m, 1H) 4.53 (t, J=3.42 Hz, 1H) 5.37 (s, 2H) 7.44 (d, J=7.81Hz, 1H) 7.51 (s, 1H) 7.75 (d, J=7.81Hz, 1H); LR MS (EI): 276 (M+).

【０１４８】

実施例８０

【化７１】



３－［５－（３－ヒドロキシ－プロピル）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン

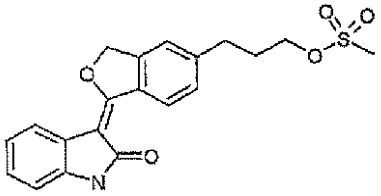
オキシンドール４０１ｍｇ（３．０ｍｍｏｌ）の撹拌した無水ジメトキシエタン２０ｍｌ溶液に、窒素雰囲気下１．０Ｍ ＬｉＨＭＤＳ／ＴＨＦ溶液６．３ｍｌ（６．３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温にて１０分間撹拌し、５－［３－（テトラヒドロ－ピラン－２－イルオキシ）プロピル］－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－オン５００ｍｇ（１．８１ｍｍｏｌ）を加えた。室温にて２．５時間撹拌した後、混合物をＴＨＦ３０ｍｌおよび２Ｍ塩酸水溶液３０ｍｌの混合物に注ぎ、６５℃にて１時間加熱した。混合物を室温まで冷却した後、氷水３００ｍｌに注いだ。得られた固体を分離し、水ですすぎ、乾燥し、３－［５－（３－ヒドロキシ－プロピル）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オンを黄色固体４６０ｍｇ（８３％）として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 1.77 (m, 2H) 2.76 (m, 2H) 3.45 (t, J=6.35Hz, 2H) 4.53 (brs, 1H) 5.78 (s, 2H) 6.82 (d, J=7.81Hz, 1H) 6.95 (t, J=7.57Hz, 1H) 7.10 (t, J=7.81Hz, 1H) 7.41 (d, J=8.30Hz, 1H) 7.48 (s, 1H) 7.83 (d, J=7.81Hz, 1H) 9.55 (d, J=8.30Hz, 1H) 10.39 (s, 1H).

【０１４９】

実施例８１

【化７２】



メタンスルホン酸３－［１－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イル］プロピルエステル

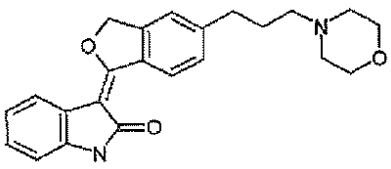
３－［５－（３－ヒドロキシ－プロピル）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン４４０ｍｇ（１．４３ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン２８９ｍｇ（２．８６ｍｍｏｌ）の撹拌したＴＨＦ７ｍｌ懸濁液に、塩化メタンスルホニル３２７ｍｇ（２．８６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２０分間撹拌し、氷水１５０ｍｌ（酢酸０．５ｍｌを含む）に注いだ。固体をろ過し、水で洗浄し、減圧乾燥し、粗生成物を得た。得られた粗生成物を５％メタノール／クロロホルムで溶出したシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、メタンスルホン酸３－［１－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イル］プロピルエステルを黄色固体４３７ｍｇ（７９％）として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 2.05 (m, 2H) 2.84 (m, 2H) 3.20 (s, 3H) 4.24 (t, J=6.35Hz, 2H) 5.78 (s, 2H) 6.82 (d, J=7.32Hz, 1H) 6.96 (t, J=7.57Hz, 1H) 7.10 (m, 1H) 7.45 (d, J=8.30Hz, 1H) 7.53 (s, 1H) 7.83 (d, J=7.81Hz, 1H) 9.57 (d, J=8.30Hz, 1H) 10.40 (s, 1H).

【０１５０】

実施例８２

【化７３】



３－［５－（３－モルホリン－４－イル－プロピル）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン

メタンスルホン酸３－［１－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イル］プロピルエステル４００ｍｇ（１．０４ｍｍｏｌ）およびモルホリン１．５ｍｌ（１７．２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ５ｍｌ中の混合物を９０℃にて１．５時間加熱した。混合物を冷却し、水１２５ｍｌに撹拌しながら注いだ。固体をろ過し、水で洗浄し、減圧乾燥し、３－［５－（３－モルホリン－４－イル－プロピル）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オンを黄色固体３８５ｍｇ（９８％）として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 1.78 (m, 2H) 2.34 (brs, 6H) 2.74 (m, 2H) 3.57 (m, 4H) 5.77 (s, 2H) 6.82 (d, J=7.81Hz, 1H) 6.95 (m, 1H) 7.10 (t, J=7.57Hz, 1H) 7.42 (d, J=7.81Hz, 1H) 7.50 (s, 1H) 7.82 (d, J=7.32Hz, 1H) 9.54 (d, J=8.30Hz, 1H) 10.38 (s, 1H).

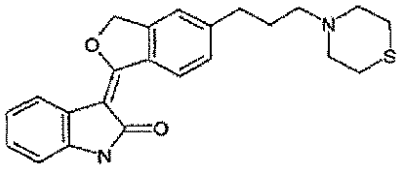
【０１５１】

次の実施例８３は、実施例８２に記載の実験手順を用いたが、この分野の当業者が必要以上の実験をせずに容易に気付くであろう、適切な試薬、反応条件および反応物の置き換えにより製造した。

【０１５２】

実施例８３

【化７４】



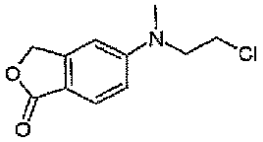
３－［５－（３－チオモルホリン－４－イル－プロピル）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 1.79 (m, 2H) 2.33 (t, J=7.08Hz, 2H) 2.60 (brs, 8H) 2.72 (m, 2H) 5.77 (s, 2H) 6.82 (d, J=7.81Hz, 1H) 6.95 (t, J=7.08Hz, 1H) 7.10 (t, J=7.08Hz, 1H) 7.42 (d, J=8.30Hz, 1H) 7.49 (s, 1H) 7.82 (d, J=7.32Hz, 1H) 9.54 (d, J=8.30Hz, 1H) 10.39 (s, 1H).

【０１５３】

製造例１１

【化７５】



５－［（２－クロロ－エチル）メチル－アミノ］－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－オンの製造

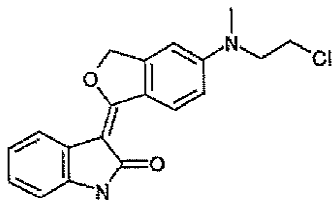
５－（２－クロロ－エチルアミノ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－オン３．０ｇ（１４．２ｍｍｏｌ）、３７％ホルムアルデヒド水溶液１０ｍｌ（１３４ｍｍｏｌ）およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム３．６ｇ（５６．８ｍｍｏｌ）の１０％酢酸水溶液４０ｍｌおよびアセトニトリル４０ｍｌの混合物中の混合物を０℃にて３０分間撹拌した。混合物を室温まで昇温し、２時間継続して撹拌した。混合物を減圧濃縮し、１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にし、酢酸エチル（３ｘ１００ｍｌ）で抽出した。集めた有機層を１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液１００ｍｌ、次いで水（２ｘ１００ｍｌ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、明黄色油状物を得、これをジエチルエーテルで結晶化し、５－［（２－クロロ－エチル）メチル－アミノ］－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－オンを黄色固体２．５ｇ（７８％）として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 3.07 (s, 3H) 3.80 (m, 4H) 5.23 (s, 2H) 6.84 (d, J=1.95Hz, 1H) 6.91 (dd, J=8.79, 2.44Hz, 1H) 7.59 (d, J=8.30Hz, 1H).

【０１５４】

実施例８４

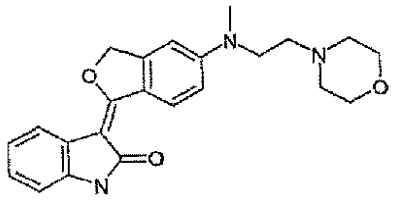
【化７６】



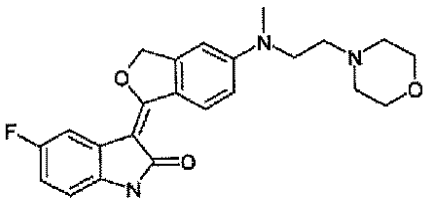
３－｛５－［（２－クロロ－エチル）メチル－アミノ］－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン｝－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン

オキシンドール０．７３９ｇ（５．５５ｍｍｏｌ）の撹拌した無水ジメトキシエタン１０ｍｌ溶液に、窒素雰囲気下１．０Ｍ ＬｉＨＭＤＳ／ＴＨＦ溶液１４．０ｍｌ（１４．０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温にて１０分間撹拌し、５－［（２－クロロ－エチル）メチル－アミノ］－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－オン１．０ｇ（４．４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温にて３時間撹拌した後、１Ｍ塩酸水溶液３００ｍｌに撹拌しながら注いだ。得られた混合物を４０℃にて３０分間加熱した。固体をろ過し、水で洗浄し、減

圧乾燥し、３－｛５－［（２－クロロ－エチル）メチル－アミノ］－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン｝－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オンを黄色固体１．２０ｇ（７９％）として得た。
^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 3.10 (s, 3H) 3.83 (m, 4H) 5.67 (s, 2H) 6.79 (d, J=7.32Hz, 1H) 6.92 (m, 3H) 7.02 (t, J=7.08Hz, 1H) 7.76 (d, J=7.81Hz, 1H) 9.45 (d, J=8.79Hz, 1H) 10.23 (s, 1H).
【０１５５】
実施例８５
【化７７】

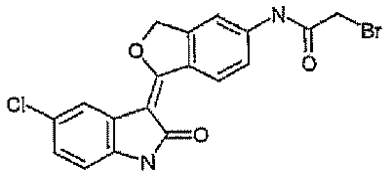


３－｛５－［メチル－（２－モルホリン－４－イル－エチル）アミノ］－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン｝－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン
３－｛５－［（２－クロロ－エチル）メチル－アミノ］－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン｝－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン１．２０ｇ（３．５２ｍｍｏｌ）およびモルホリン３ｍｌ（３４．４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ５ｍｌ中の混合物を１１０℃にて窒素雰囲気下１６時間加熱した。混合物を室温まで冷却した後、水１００ｍｌに注いだ。固体をろ過し、水で洗浄し、減圧乾燥し、粗生成物を得た。得られた粗生成物をクロロホルム中メタノールの濃度勾配で溶出したシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、３－｛５－［メチル－（２－モルホリン－４－イル－エチル）アミノ］－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン｝－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オンを黄色固体０．５７ｇ（４１％）として得た。
^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 2.44 (brs, 4H) 2.48 (brs, 2H) 3.06 (s, 3H) 3.56 (t, J=4.39Hz, 4H) 3.60 (t, J=6.83Hz, 2H) 5.66 (s, 2H) 6.78 (d, J=7.81Hz, 1H) 6.83 (s, 1H) 6.88 (m, 2H) 7.01 (m, 1H) 7.75 (d, J=7.32Hz, 1H) 9.42 (d, J=8.79Hz, 1H) 10.21 (s, 1H)
【０１５６】
次の実施例８６は、実施例８５に記載の実験手順を用いたが、この分野の当業者が必要以上の実験をせずに容易に気付くであろう、適切な試薬、反応条件および反応物の置き換えにより製造した。
【０１５７】
実施例８６
【化７８】



５－フルオロ－３－｛５－［メチル－（２－モルホリン－４－イル－エチル）アミノ］－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン｝－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン
^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 2.45 (brs, 4H) 2.48 (brs, 2H) 3.07 (s, 3H) 3.56 (t, J=3.91Hz, 4H) 3.61 (t, J=6.83Hz, 2H) 5.69 (s, 2H) 6.74 (dd, J=8.54, 4.64Hz, 1H) 6.85 (m, 3H) 7.50 (m, 1H) 9.41 (d, J=8.79Hz, 1H) 10.24 (s, 1H).
【０１５８】
実施例８７

【化７９】



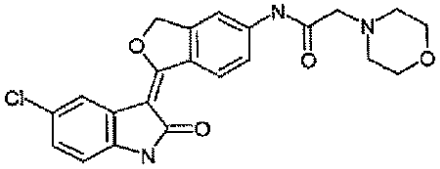
２－ブロモ－Ｎ－［１－（５－クロロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イル］アセトアミド

３－（５－アミノ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－５－クロロ－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン３００ｍｇ（１．００ｍｍｏｌ）、無水ブロモ酢酸３５０ｍｇ（１．３５ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム１３８ｍｇ（１．０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ１０ｍｌ中の混合物を５０℃にて２時間撹拌した。混合物を水１００ｍｌに注いだ。得られた固体をろ過し、水で洗浄し、減圧乾燥し、２－ブロモ－Ｎ－［１－（５－クロロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イル］アセトアミドを茶色固体３８０ｍｇ（９１％）として得た。

【０１５９】

実施例８８

【化８０】



Ｎ－［１－（５－クロロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イル］－２－モルホリン－４－イル－アセトアミド

２－ブロモ－Ｎ－［１－（５－クロロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イル］アセトアミド８１ｍｇ（０．１９ｍｍｏｌ）のモルホリン２ｍｌ中の混合物を５０℃にて窒素雰囲気下５０分間撹拌した後、水７５ｍｌに注いだ。固体をろ過し、水で洗浄し、減圧乾燥し、Ｎ－［１－（５－クロロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イル］－２－モルホリン－４－イル－アセトアミドを黄色固体６７ｍｇ（８２％）として得た。

LR MS (FAB+): 426 (M+1) 428 (M+3).

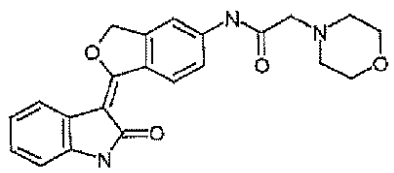
【０１６０】

次の実施例８９～９２は、実施例８８に記載の実験手順を用いたが、この分野の当業者が必要以上の実験をせずに容易に気付くであろう、適切な試薬、反応条件および反応物の置き換えにより製造した。

【０１６１】

実施例８９

【化８１】



２－モルホリン－４－イル－Ｎ－［１－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イル］アセトアミド

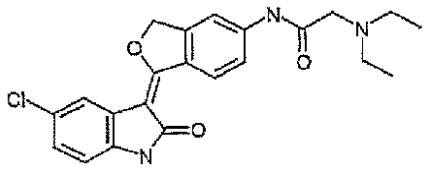
^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 2.53 (t, J=4.39Hz, 4H) 3.21 (s, 2H) 3.65 (t, J=4.60Hz, 4H) 5.78 (s, 2H) 6.82 (d, J=7.32Hz, 1H) 6.95 (t, J=7.08Hz, 1H) 7.09 (t, J=

7.08Hz, 1H) 7.65 (dd, J=8.79, 1.95Hz, 1H) 7.80 (d, J=7.32Hz, 1H) 8.12 (s, 1H) 9.56 (d, J=8.79Hz, 1H) 10.22 (s, 1H) 10.38 (s, 1H); LR MS (FAB+): 392 (M+1).

【０１６２】

実施例９０

【化８２】



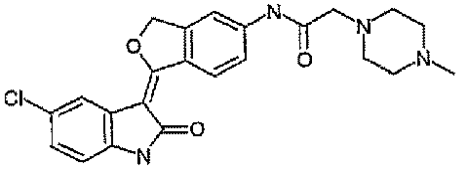
Ｎ－［１－（５－クロロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イル］－Ｃ－ジエチルアミノ－アセトアミド

LR MS (FAB+): 412 (M+1) 414 (M+3).

【０１６３】

実施例９１

【化８３】



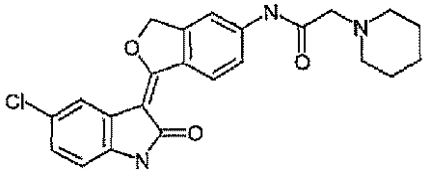
Ｎ－［１－（５－クロロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イル］－２－（４－メチル－ピペラジン－１－イル）アセトアミド

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 2.17 (s, 3H) 2.38 (brs, 4H) 2.53 (brs, 4H) 3.18 (s, 2H) 5.82 (s, 2H) 6.82 (d, J=7.81Hz, 1H) 7.12 (dd, J=8.06, 2.20Hz, 1H) 7.66 (d, J=8.30Hz, 1H) 7.76 (s, 1H) 8.13 (s, 1H) 9.53 (d, J=8.79Hz, 1H) 10.20 (s, 1H) 10.52 (s, 1H); LR MS (FAB+): 439 (M+1) 441 (M+3).

【０１６４】

実施例９２

【化８４】



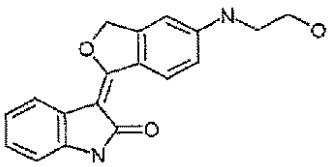
Ｎ－［１－（５－クロロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イル］－２－ピペリジン－１－イル－アセトアミド

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 1.41 (br, 2H) 1.57 (m, 4H) 2.47 (br, 4H) 3.14 (s, 2H) 5.82 (s, 2H) 6.82 (d, J=8.30Hz, 1H) 7.12 (dd, J=8.30, 1.95Hz, 1H) 7.67 (dd, J=8.79, 1.95Hz, 1H) 7.76 (d, J=2.44Hz, 1H) 8.14 (s, 1H) 9.53 (d, J=8.79Hz, 1H) 10.17 (s, 1H) 10.52 (s, 1H); LR MS (FAB+): 424 (M+1).

【０１６５】

実施例９３

【化８５】



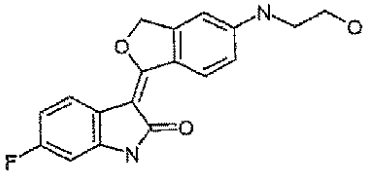
３－［５－（２－ヒドロキシ－エチルアミノ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 3.23 (q, J=5.86Hz, 2H) 3.59 (q, J=5.70Hz, 2H) 4.79 (t, J=5.61Hz, 1H) 5.63 (s, 2H) 6.77 (m, 4H) 6.89 (t, J=7.57Hz, 1H) 7.01 (t, J=7.57Hz, 1H) 7.74 (d, J=7.81Hz, 1H) 9.36 (d, J=9.28Hz, 1H) 10.20 (s, 1H).

【０１６６】

実施例９４

【化８６】



６－フルオロ－３－［５－（２－ヒドロキシ－エチルアミノ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン

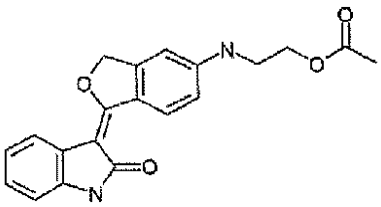
６－フルオロ－３－［５－（２－ヒドロキシ－エチルアミノ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オンを副生成物として、３－［５－（２－クロロ－エチルアミノ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－５－フルオロ－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン（実施例４６）の製造において得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 3.23 (q, J=5.86Hz, 2H) 3.59 (q, J=5.86Hz, 2H) 4.79 (t, J=5.37Hz, 1H) 5.63 (s, 2H) 6.59 (dd, J=9.28, 2.44Hz, 1H) 6.72 (m, 3H) 6.83 (t, J=5.37Hz, 1H) 7.70 (dd, J=8.30, 5.86Hz, 1H) 9.31 (d, J=8.79Hz, 1H) 10.35 (s, 1H); LR MS (FAB+): 327 (M+1).

【０１６７】

実施例９５

【化８７】



酢酸２－［１－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イルアミノ］エチルエステル

３－［５－（２－ヒドロキシ－エチルアミノ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン５０ｍｇ（０．１６ｍｍｏｌ）および無水酢酸２０ｍｇ（０．２０ｍｍｏｌ）の撹拌したＴＨＦ３ｍｌ中の混合物に、４－ジメチルアミノピリジン１０ｍｇ（０．０８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を３０分間撹拌した後、水７５ｍｌに注いだ。固体をろ過し、水で洗浄し、減圧乾燥し、酢酸２－［１－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イルアミノ］エチルエステルを黄色固体３９ｍｇ（６８％）として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 2.03 (s, 3H) 3.43 (q, J=5.70Hz, 2H) 4.18 (t, J=5.61Hz, 2H) 5.64 (s, 2H) 6.77 (m, 3H) 6.90 (t, J=7.08Hz, 1H) 6.95 (t, J=5.61Hz, 1H

) 7.01 (m, 1H) 7.75 (d, J=7.32Hz, 1H) 9.38 (d, J=8.79Hz, 1H) 10.21 (s, 1H).

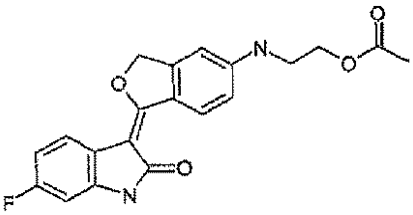
【０１６８】

次の実施例９６は、実施例９５に記載の実験手順を用いたが、この分野の当業者が必要以上の実験をせずに容易に気付くであろう、適切な試薬、反応条件および反応物の置き換えにより製造した。

【０１６９】

実施例９６

【化８８】



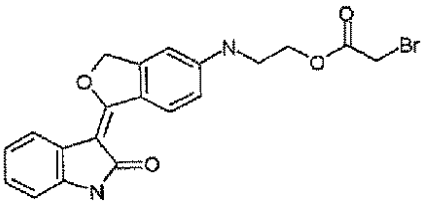
酢酸２－［１－（６－フルオロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イルアミノ］エチルエステル

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 2.03 (s, 3H) 3.43 (q, J=5.86Hz, 2H) 4.17 (t, J=5.61Hz, 2H) 5.64 (s, 2H) 6.59 (dd, J=9.28, 2.44Hz, 1H) 6.73 (m, 3H) 6.97 (t, J=5.61Hz, 1H) 7.71 (dd, J=8.30, 5.86Hz, 1H) 9.32 (d, J=8.79Hz, 1H) 10.37 (s, 1H); LR MS (FAB+): 369 (M+1).

【０１７０】

実施例９７

【化８９】



ブロモ酢酸２－［１－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イルアミノ］エチルエステル

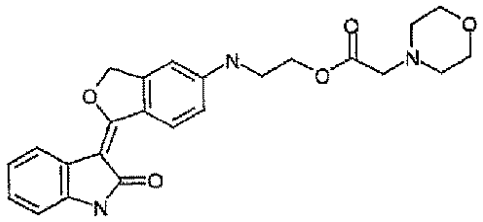
３－［５－（２－ヒドロキシ－エチルアミノ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン１００ｍｇ（０．３２４ｍｍｏｌ）および無水ブロモ酢酸１２６ｍｇ（０．４８６ｍｍｏｌ）の撹拌したＴＨＦ３ｍｌ懸濁液に、４－ジメチルアミノピリジン１０ｍｇ（０．０８２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温にて１時間撹拌した後、水７５ｍｌに注いだ。固体をろ過し、水で洗浄し、減圧乾燥し、ブロモ酢酸２－［１－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イルアミノ］エチルエステルを黄色固体１０８ｍｇ（７８％）として得た。

^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δppm 3.46 (m, 2H) 4.17 (s, 2H) 4.29 (t, J=5.42Hz, 2H) 5.64 (s, 2H) 6.77 (m, 3H) 6.91 (m, 2H) 7.02 (m, 1H) 7.75 (d, J=7.62Hz, 1H) 9.38 (d, J=9.67Hz, 1H) 10.21 (s, 1H); LR MS (CI+): 429 (M+1) 431 (M+3).

【０１７１】

実施例９８

【化９０】



モルホリン－４－イル－酢酸２－［１－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イルアミノ］エチルエステル

ブロモ酢酸２－［１－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イルアミノ］エチルエステル３５ｍｇ（０．０８２ｍｍｏｌ）のモルホリン１ｍｌ中の混合物を室温にて１．５時間撹拌した。混合物を２％酢酸水溶液５０ｍｌに撹拌しながら注いだ。次いで混合物を水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にした。固体をろ過し、水で洗浄し、減圧乾燥し、モルホリン－４－イル－酢酸２－［１－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イルアミノ］エチルエステルを黄色固体１８ｍｇ（５１％）として得た。

^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δppm 2.47 (m, 4H) 3.23 (s, 2H) 3.45 (m, 2H) 3.55 (m, 4H) 4.23 (t, J=5.42Hz, 2H) 5.64 (s, 2H) 6.77 (m, 3H) 6.90 (m, 2H) 7.01 (m, 1H) 7.75 (d, J=7.04Hz, 1H) 9.38 (d, J=9.09Hz, 1H) 10.21 (s, 1H); LR MS (CI+): 436 (M+1).

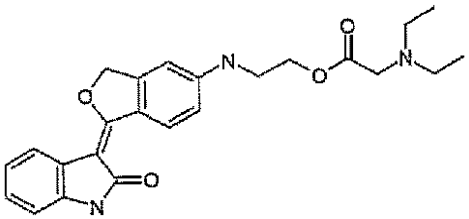
【０１７２】

次の実施例９９～１０１は、実施例９８に記載の実験手順を用いたが、この分野の当業者が必要以上の実験をせずに容易に気付くであろう、適切な試薬、反応条件および反応物の置き換えにより製造した。

【０１７３】

実施例９９

【化９１】



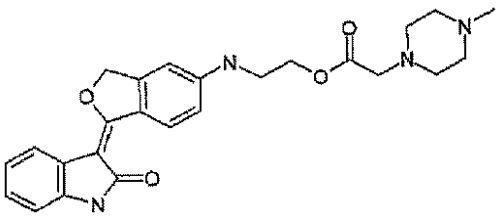
ジエチルアミノ－酢酸２－［１－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イルアミノ］エチルエステル

^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δppm 0.93 (t, J=7.18Hz, 6H) 2.56 (q, J=7.04Hz, 4H) 3.31 (s, 2H) 3.44 (q, J=5.28Hz, 2H) 4.21 (t, J=5.42Hz, 2H) 5.64 (s, 2H) 6.77 (m, 3H) 6.91 (m, 2H) 7.01 (m, 1H) 7.75 (d, J=7.04Hz, 1H) 9.38 (d, J=9.38Hz, 1H) 10.21 (s, 1H).

【０１７４】

実施例１００

【化９２】



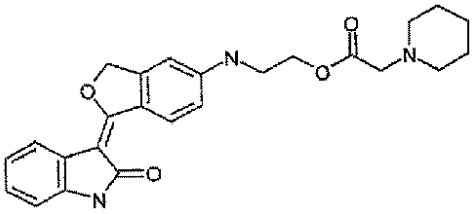
（４－メチル－ピペラジン－１－イル）酢酸２－［１－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イルアミノ］エチルエステル

^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δppm 2.14 (s, 3H) 2.30 (brs, 4H) 2.47 (br, 4H) 3.21 (s, 2H) 3.44 (q, J=5.28Hz, 2H) 4.22 (t, J=5.57Hz, 2H) 5.64 (s, 2H) 6.77 (m, 3H) 6.90 (m, 2H) 7.02 (t, J=7.48Hz, 1H) 7.75 (d, J=7.92Hz, 1H) 9.38 (d, J=8.79Hz, 1H) 10.21 (s, 1H).

【０１７５】

実施例１０１

【化９３】



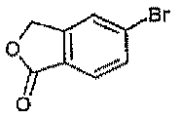
ピペリジン－１－イル－酢酸２－［１－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－５－イルアミノ］エチルエステル

^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δppm 1.34 (m, 2H) 1.46 (m, 4H) 2.42 (m, 4H) 3.17 (s, 2H) 3.44 (q, J=5.57Hz, 2H) 4.21 (t, J=5.42Hz, 2H) 5.64 (s, 2H) 6.77 (m, 3H) 6.91 (m, 2H) 7.02 (t, J=7.04Hz, 1H) 7.75 (d, J=7.33Hz, 1H) 9.38 (d, J=8.79Hz, 1H) 10.21 (s, 1H).

【０１７６】

製造例１２

【化９４】



５－ブロモフタリドの製造

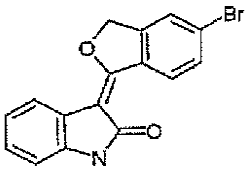
５－ブロモフタリドの製造は、文献（Safaer Hayat, Atta-ur-Rahman, M. Iqbal Choudhary, Khalid Mohammed Khan and Ernst Bayer Tetrahedron Letters, 42(2001) 1647-1649）に記載されている。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δppm 5.30 (s, 2H) 7.68 (m, 2H) 7.79 (d, J=8.79Hz, 1H).

【０１７７】

実施例１０２

【化９５】



３－（５－ブロモ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン

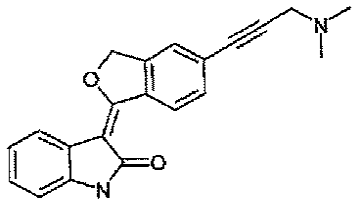
オキシンドール３．１３ｇ（２３．５ｍｍｏｌ）の撹拌した無水ジメトキシエタン２０ｍｌ溶液に、窒素雰囲気下、１．０Ｍ ＬｉＨＭＤＳ／ＴＨＦ溶液４９ｍｌ（４９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温にて１０分間撹拌し、５－ブロモフタリド３．００ｇ（１４．１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温にて３時間撹拌した後、ＴＨＦ５０ｍｌおよび２Ｍ塩酸水溶液５０ｍｌの混合物に注いだ。１時間加熱還流し、次いで室温まで冷却し

た後、得られた混合物を水１００ｍｌに注いだ。得られた固体をろ過し、水で洗浄し、減圧乾燥し、３－（５－ブロモ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オンを黄色固体３．５７ｇ（７７％）として得た。
^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 5.80 (s, 2H) 6.83 (d, J=7.81Hz, 1H) 6.97 (td, J=7.69, 1.22Hz, 1H) 7.13 (td, J=7.69, 1.22Hz, 1H) 7.79 (dd, J=8.30, 1.95Hz, 1H) 7.83 (d, J=7.32Hz, 1H) 7.92 (s, 1H) 9.58 (d, J=8.30Hz, 1H) 10.48 (s, 1H).

【０１７８】

実施例１０３

【化９６】



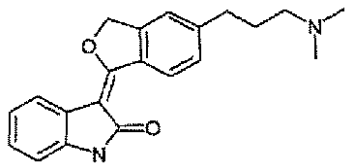
３－［５－（３－ジメチルアミノ－プロパ－１－イニル）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン

３－（５－ブロモ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン４６７ｍｇ（１．４２ｍｍｏｌ）、１－ジメチルアミノ－２－プロピン４７３ｍｇ（５．６９ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）４８ｍｇ（０．２５ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン２８７ｍｇ（２．８４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ５ｍｌ中の混合物に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム１００ｍｇ（０．０８６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を６５℃にてアルゴン雰囲気下１６時間加熱した後、室温まで冷却した。混合物をメタノール１００ｍｌで希釈した。不溶物をろ過により除去し、ろ液を濃縮し、次いで酢酸エチル２００ｍｌで希釈した。得られた混合物をブライン（３ｘ１００ｍｌ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、暗茶色残渣を得た。得られた残渣をクロロホルム中メタノールの濃度勾配で溶出したシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、３－［５－（３－ジメチルアミノ－プロパ－１－イニル）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オンを茶色固体３２０ｍｇ（６８％）として得た。
^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 2.27 (s, 6H) 3.53 (s, 2H) 5.78 (s, 2H) 6.82 (d, J=7.32Hz, 1H) 6.96 (t, J=7.57Hz, 1H) 7.12 (t, J=7.08Hz, 1H) 7.62 (d, J=8.30Hz, 1H) 7.71 (s, 1H) 7.83 (d, J=7.32Hz, 1H) 9.63 (d, J=8.30Hz, 1H) 10.46 (s, 1H).

【０１７９】

実施例１０４

【化９７】



３－［５－（３－ジメチルアミノ－プロピル）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン

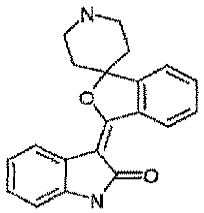
３－［５－（３－ジメチルアミノ－プロパ－１－イニル）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン３００ｍｇ（０．９１ｍｍｏｌ）および１０％パラジウム／カーボン６０ｍｇのメタノール２０ｍｌ中の混合物を水素４３ｐｓｉ雰囲気下４時間振盪した。触媒をセライトに通してろ過することにより除去し、メタノールですすいだ。集めたろ液の溶媒を留去し、粗生成物を得た。得られた粗生成物をクロロホルム中メタノールの濃度勾配で溶出したシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、３－［５－（３－ジメチルアミノ－プロピル）－３Ｈ－イソベンゾフラ

ン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オンを黄色固体７０ｍｇ（２３％）として得た。
^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 2.02 (m, 2H) 2.78 (m, 8H) 3.06 (m, 2H) 5.80 (s, 2H) 6.83 (d, J=7.32Hz, 1H) 6.96 (t, J=7.57Hz, 1H) 7.11 (t, J=7.08Hz, 1H) 7.46 (d, J=8.30Hz, 1H) 7.53 (s, 1H) 7.83 (d, J=7.32Hz, 1H) 9.59 (d, J=8.30Hz, 1H) 10.41 (s, 1H).

【０１８０】

実施例１０５

【化９８】



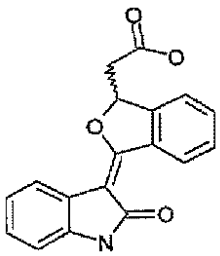
（３Ｅ）－３－（３Ｈ－スピロ［２－ベンゾフラン－１，４’－ピペリジン］－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－インドール－２－オン

オキシンドール１３９ｍｇ（１．０４ｍｍｏｌ）の撹拌した無水ＤＭＦ５ｍｌ溶液に、窒素雰囲気下、１．０Ｍ ＬｉＨＭＤＳ／ＴＨＦ溶液６．０ｍｌ（６．０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温にて１０分間撹拌した後、４－スピロ－［３－フタリド］ピペリジン塩酸塩２００ｍｇ（０．８３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温にて２．５時間撹拌した後、０．５Ｍ塩酸４０ｍｌに撹拌しながら注いだ。混合物を水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にし、クロロホルム（２ｘ１００ｍｌ）で抽出した。集めた有機層を水（２ｘ１００ｍｌ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、粗生成物を得た。得られた粗生成物をクロロホルム中メタノールの濃度勾配で溶出したシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、実施例１１６を黄色固体８６ｍｇ（２２％）として得た。
^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 1.59 (d, J=13.18Hz, 2H) 2.10 (m, 2H) 3.04 (m, 4H) 6.83 (d, J=7.81Hz, 1H) 7.01 (t, J=7.57Hz, 1H) 7.12 (t, J=7.57Hz, 1H) 7.57 (m, 2H) 7.65 (t, J=7.32Hz, 1H) 7.88 (d, J=7.32Hz, 1H) 9.61 (d, J=7.81Hz, 1H) 10.42 (s, 1H); LR MS (EI): 318 (M+).

【０１８１】

実施例１０６

【化９９】



［３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－１－イル］酢酸

オキシンドール０．４００ｇ（３．０ｍｍｏｌ）のＤＭＥ８．０ｍＬ溶液に、ＬＨＭＤＳ９．０ｍＬ（ＴＨＦ中１Ｍ）を加えた。室温にて１０分間撹拌した後、フタリド－３－酢酸０．５１９ｇ（２．７ｍｍｏｌ）を固体として一度に加えた。混合物を３．５時間急激に撹拌した後、４％塩酸水溶液１００ｍＬでクエンチし、黄色固体を得た。固体をろ過し、水、メタノール、次いで６：４／ヘキサン：酢酸エチルですすぎ、生成物０．１０５ｇ（１３％）を黄色固体として得た。
^{1}H NMR (500MHz, DMSO-D_6) δppm 2.73 (dd, J=16.60, 9.28Hz, 1H) 3.30 (dd, J=16.60, 3.42Hz, 1H) 6.24 (dd, J=9.03, 3.66Hz, 1H) 6.83 (d, J=7.81Hz, 1H) 6.93 (td, J=7.

57, 0.98Hz, 1H) 7.12 (td, J=7.57, 0.98Hz, 1H) 7.59 (m, 1H) 7.68 (m, 2H) 7.80 (d, J=7.32Hz, 1H) 9.62 (d, J=8.30Hz, 1H) 10.44 (s, 1H) 12.68 (s, 1H).

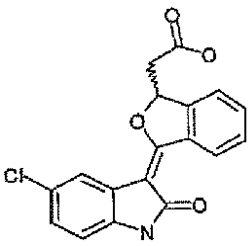
【０１８２】

次の実施例１０７～１０８は、実施例１０６に記載の実験手順を用いたが、この分野の当業者が必要以上の実験をせずに容易に気付くであろう、適切な試薬、反応条件および反応物の置き換えにより製造した。

【０１８３】

実施例１０７

【化１００】



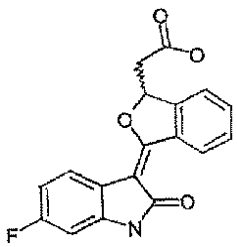
［３－（５－クロロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－１－イル］酢酸

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-D_6) δppm 2.77 (dd, J=17.09, 9.28Hz, 1H) 3.31 (obsc dd, J=3.42Hz, 1H) 6.28 (dd, J=9.03, 3.66Hz, 1H) 6.83 (d, J=8.30Hz, 1H) 7.16 (dd, J=8.30, 2.44Hz, 1H) 7.61 (m, 1H) 7.70 (m, 2H) 7.80 (d, J=1.95Hz, 1H) 9.60 (d, J=7.81Hz, 1H) 10.58 (s, 1H) 12.74 (s, 1H).

【０１８４】

実施例１０８

【化１０１】



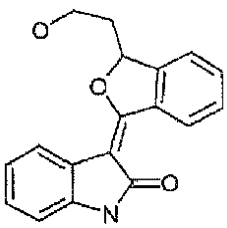
［３－（６－フルオロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－１－イル］酢酸

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-D_6) δppm 2.74 (dd, J=16.60, 9.28Hz, 1H) 3.29 (dd, J=16.60, 3.91Hz, 1H) 6.24 (dd, J=9.03, 3.66Hz, 1H) 6.65 (dd, J=9.28, 1.46Hz, 1H) 6.75 (m, 1H) 7.59 (t, J=7.32Hz, 1H) 7.68 (m, 2H) 7.77 (dd, J=8.05, 6.10Hz, 1H) 9.56 (d, J=8.30Hz, 1H) 10.60 (s, 1H) 12.68 (s, 1H).

【０１８５】

実施例１０９

【化１０２】



３－［３－（２－ヒドロキシ－エチル）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン

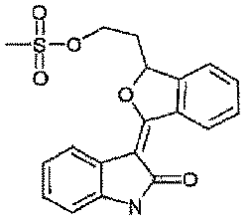
［３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－１－イル］酢酸１．００ｇ（３．２５ｍｍｏｌ）のジオキサン１００ｍｌ溶液に、室温にて１．０Ｍボラン／ＴＨＦ１４．３ｍｌを滴加した。反応物を室温にて１５分間撹拌した後、６５℃にて１０分間加熱し、次いで室温まで冷却した。さらに１．０Ｍボラン／ＴＨＦ２．０ｍｌを加え、混合物を６５℃にて５分間加熱した。反応物を冷却した時点にて、４％塩酸水溶液でクエンチした後、酢酸エチルで抽出した。集めた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレーターにより溶媒を留去し、黄色フィルム状物を得た。黄色フィルム状物をクロロホルム／ヘキサンで再結晶し、純粋な黄色固体０．４６６ｇを得た。ろ液を２％メタノール／クロロホルムでクロマトグラフした後、１，２－ジクロロエタン／ヘキサンで再結晶し、さらに０．０６４ｇを得、３－［３－（２－ヒドロキシ－エチル）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オンを集めた収率０．５３ｇ（５６％）で黄色固体として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-D_6) δppm 1.81 (m, 1H) 2.31 (m, 1H) 3.73 (m, 1H) 3.82 (m, 1H) 4.88 (t, J=5.13Hz, 1H) 6.06 (dd, J=9.52, 3.17Hz, 1H) 6.83 (d, J=7.81Hz, 1H) 6.98 (t, J=7.57Hz, 1H) 7.12 (m, 1H) 7.58 (m, 1H) 7.66 (m, 2H) 7.84 (d, J=7.32Hz, 1H) 9.64 (d, J=8.30Hz, 1H) 10.43 (s, 1H).

【０１８６】

実施例１１０

【化１０３】



メタンスルホン酸２－［３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－１－イル］エチルエステル

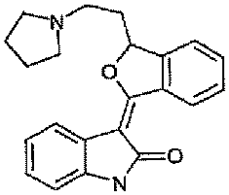
３－［３－（２－ヒドロキシ－エチル）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン０．５０ｇ（１．７１ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン３５６μｌ（２．５５７ｍｍｏｌ）の０℃まで冷却した１，２－ジクロロエタン２３ｍｌ中の混合物に、塩化メタンスルホニル１４５μｌ（１．８８ｍｍｏｌ）を加えた。０℃にて２０分後、反応物を０．５％塩酸水溶液および酢酸エチルで分液した。次いで有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、メタンスルホン酸２－［３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－１－イル］エチルエステルを黄色固体０．５０２ｇ（７９％）として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-D_6) δppm 2.14 (m, 1H) 2.66 (m, 1H) 3.23 (s, 3H) 4.48 (m, 1H) 4.55 (m, 1H) 6.09 (dd, J=9.28, 2.93Hz, 1H) 6.83 (d, J=7.81Hz, 1H) 6.96 (m, 1H) 7.13 (td, J=7.57, 0.98Hz, 1H) 7.60 (m, 1H) 7.69 (m, 2H) 7.89 (d, J=7.81Hz, 1H) 9.65 (d, J=8.30Hz, 1H) 10.45 (s, 1H).

【０１８７】

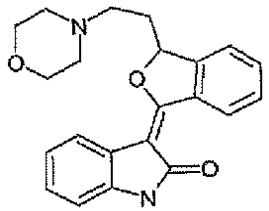
実施例１１１

【化１０４】



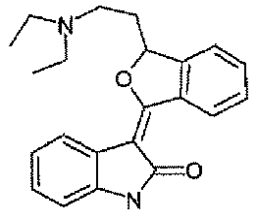
３－［３－（２－ピロリジン－１－イル－エチル）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン
メタンスルホン酸２－［３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－１－イル］エチルエステル５０ｍｇ（０．１３５ｍｍｏｌ）およびピロリジン１１３μｌ（１．３５ｍｍｏｌ）のジオキサン０．８ｍｌ溶液を８５℃にて２分間加熱した後、室温にて４時間撹拌した。反応物を酢酸エチルおよび水で分液した。酢酸エチル層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレーターにより溶媒を留去し、茶色油状物を得た。茶色油状物をクロマトグラフ（クロロホルム～２．５％メタノール／クロロホルム濃度勾配）した後、酢酸エチル／ヘキサンで再結晶し、３－［３－（２－ピロリジン－１－イル－エチル）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オンを黄色固体２５ｍｇ（５４％）として得た。
^{1}H NMR (500MHz, DMSO-D_6) δppm 1.69 (br s, 4H) 1.91 (m, 1H) 2.36 (m, 1H) 2.52 (obsc m, 5H) 2.75 (m, 1H) 6.04 (dd, J=8.30, 3.42Hz, 1H) 6.83 (d, J=7.81Hz, 1H) 6.98 (t, J=7.57Hz, 1H) 7.12 (m, 1H) 7.57 (m, 1H) 7.67 (m, 2H) 7.84 (d, J=7.32Hz, 1H) 9.63 (d, J=7.81Hz, 1H) 10.43 (s, 1H).

【０１８８】
実施例１１２
【化１０５】



３－［３－（２－モルホリン－４－イル－エチル）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン
メタンスルホン酸２－［３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－１－イル］エチルエステル５０ｍｇ（０．１３５ｍｍｏｌ）およびモルホリン１１８μｌ（１．３５ｍｍｏｌ）のジオキサン０．８ｍｌ溶液を７０℃にて４０分間、次いで６０℃にて１８時間加熱した。反応物を酢酸エチルおよび水で分液した。酢酸エチル層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレーターにより溶媒を留去し、黄色フィルム状物を得た。黄色フィルム状物をクロマトグラフ（クロロホルム～２％メタノール／クロロホルム濃度勾配）し、３－［３－（２－モルホリン－４－イル－エチル）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オンを黄色固体３７ｍｇ（７６％）として得た。
^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δppm 2.02 (m, 1H) 2.33 (m, 1H) 2.49 (m, 4H) 2.59 (m, 1H) 2.70 (m, 1H) 3.69 (t, J=4.88Hz, 4H) 5.95 (dd, J=8.30, 3.91Hz, 1H) 6.88 (d, J=7.81Hz, 1H) 7.06 (t, J=7.32Hz, 1H) 7.17 (m, 1H) 7.40 (m, 1H) 7.56 (m, 2H) 7.60 (s, 1H) 7.94 (d, J=7.81Hz, 1H) 9.71 (d, J=6.83Hz, 1H).

【０１８９】
実施例１１３
【化１０６】



３－［３－（２－ジエチルアミノ－エチル）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン

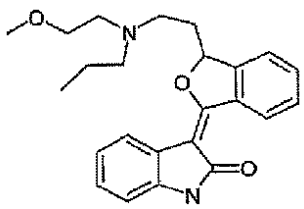
メタンスルホン酸２－［３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－１－イル］エチルエステル５０ｍｇ（０．１３５ｍｍｏｌ）およびジエチルアミン２７９μｌ（２．７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ０．８ｍｌ溶液を６０℃にて加熱した。３時間後、ジオキサン０．３ｍｌを加え、溶液を得、反応を６０℃にて２４時間続けた。反応物を酢酸エチルおよび水で分液した。酢酸エチル層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレーターにより溶媒を留去し、茶色油状物を得た。茶色油状物をクロマトグラフ（クロロホルム～２％メタノール／クロロホルム濃度勾配）し、３－［３－（２－ジエチルアミノ－エチル）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オンを黄緑色固体３３ｍｇ（７１％）として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δppm 1.06 (t, J=7.08Hz, 6H) 1.93 (m, 1H) 2.27 (m, 1H) 2.59 (m, 4H) 2.72 (m, 1H) 2.85 (m, 1H) 5.93 (dd, J=8.79, 3.42Hz, 1H) 6.87 (d, J=7.81Hz, 1H) 7.05 (m, 1H) 7.16 (m, 1H) 7.40 (m, 1H) 7.56 (m, 2H) 7.60 (s, 1H) 7.97 (d, J=6.83Hz, 1H) 9.71 (m, 1H).

【０１９０】

実施例１１４

【化１０７】



３－（３－｛２－［（２－メトキシ－エチル）プロピル－アミノ］エチル｝－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン

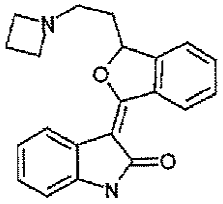
メタンスルホン酸２－［３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－１－イル］エチルエステル５０ｍｇ（０．１３５ｍｍｏｌ）およびＮ－（２－メトキシエチル）－Ｎ－プロピルアミン１９１μｌ（１．３５ｍｍｏｌ）のジオキサン０．８ｍｌ溶液を７５℃にて１９時間加熱した。反応物を酢酸エチルおよび水で分液した。酢酸エチル層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレーターにより溶媒を留去し、茶色油状物を得た。茶色油状物をクロロホルムでクロマトグラフし、３－（３－｛２－［（２－メトキシ－エチル）プロピル－アミノ］エチル｝－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オンを黄茶色泡状フィルム状物１１ｍｇ（２０％）として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δppm 0.91 (t, J=7.32Hz, 3H) 1.51 (m, 2H) 1.89 (m, 1H) 2.27 (m, 1H) 2.51 (m, 2H) 2.68 (m, 1H) 2.77 (m, 2H) 2.93 (m, 1H) 3.34 (s, 3H) 3.48 (m, 2H) 5.98 (dd, J=9.03, 3.17Hz, 1H) 6.88 (d, J=7.81Hz, 1H) 7.05 (t, J=7.57Hz, 1H) 7.16 (m, 1H) 7.40 (d, J=7.32Hz, 1H) 7.55 (m, 2H) 7.87 (s, 1H) 7.96 (d, J=7.32Hz, 1H) 9.72 (m, 1H).

【０１９１】

実施例１１５

【化１０８】



３－［３－（２－アゼチジン－１－イル－エチル）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン

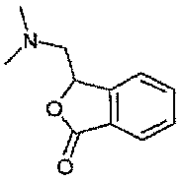
塩酸アゼチジン１２６ｍｇ（１．３５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ１．０ｍｌスラリーに、Aberlite-IRA-93イオン交換樹脂を加え、これを３分間振盪し、溶液を得、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、樹脂を除去した。次いで、メタンスルホン酸２－［３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－１－イル］エチルエステル５０．０ｍｇ（０．１３５ｍｍｏｌ）をアミン溶液に加え、６０℃にて１８時間加熱した（反応はまったく進行しなかった）。室温にて２日間放置した後、混合物にジオキサン０．３ｍｌ、塩酸アゼチジン６３ｍｇ（０．６７５ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン１３２μｌ（０．９４５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温にて３日間撹拌し、６０℃にて２４時間加熱した。反応物を水および酢酸エチルで分液した。酢酸エチル層を４％塩酸水溶液で抽出した後、水層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性にした。塩基性にした水層を酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレーターにより溶媒を留去し、フィルム状物を得た。このフィルム状物をクロマトグラフ（２．５％～５％メタノール／クロロホルム濃度勾配）し、３－［３－（２－アゼチジン－１－イル－エチル）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オンを黄色フィルム状物８．７ｍｇ（１９％）として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δppm 1.86 (m, 1H) 2.13 (m, 3H) 2.57 (m, 1H) 2.74 (m, 1H) 3.24 (m, 4H) 5.90 (dd, J=8.30, 3.91Hz, 1H) 6.88 (d, J=7.81Hz, 1H) 7.08 (t, J=7.57Hz, 1H) 7.17 (t, J=7.57Hz, 1H) 7.39 (m, 1H) 7.55 (m, 2H) 7.92 (s, 1H) 7.97 (d, J=7.32Hz, 1H) 9.71 (m, 1H).

【０１９２】

製造例１３

【化１０９】



３－ジメチルアミノメチル－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－オンの製造

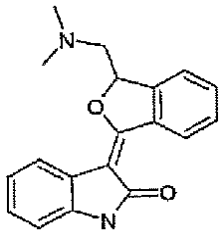
フタリド０．５０ｇ（３．７３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ１３．０ｍｌ溶液に、－７８℃にて１．０Ｍ ＬｉＨＭＤＳ／ＴＨＦ３．９ｍｌを加えた。反応物を１０分間撹拌した後、ヨウ化Ｎ，Ｎ－ジメチルメチレンアンモニウム０．７６ｇ（４．１０ｍｍｏｌ）を一度に加えた。得られた混合物を－７８℃にてさらに１５分間継続して撹拌した。次いで混合物を０℃まで昇温した後、十分薄めた塩酸水溶液でクエンチした。水層を酸性ｐＨに４％塩酸水溶液で合わせ、酢酸エチルで洗浄した。水層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。集めた有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレーターにより溶媒を留去し、明黄色油状物を得た。油状物をクロロホルムに取り、ろ過し、不溶な不純物を除去した後、シリカゲルカラムに通してクロマトグラフ（クロロホルム～２．５％メタノール／クロロホルム濃度勾配）し、３－ジメチルアミノメチル－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－オンを透明油状物０．２４ｇ（３３％）として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δppm 2.41 (s, 6H) 2.67 (dd, J=13.18, 7.32Hz, 1H) 2.85 (dd, J=13.43, 4.64Hz, 1H) 5.55 (dd, J=7.57, 4.64Hz, 1H) 7.54 (m, 2H) 7.67 (t, J=7.81Hz, 1H) 7.91 (m, 1H).

【０１９３】

実施例１１６

【化１１０】



３－（３－ジメチルアミノメチル－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン

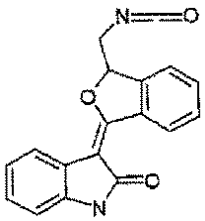
オキシンドール２０５ｍｇ（１．５４ｍｍｏｌ）のジメトキシエタン４．０ｍｌ溶液に、室温にて１．０Ｍ ＬｉＨＭＤＳ／ＴＨＦ１．５４ｍｌを加えた。１０分間室温にて撹拌した後、ジメトキシエタン０．５ｍｌ中の３－ジメチルアミノメチル－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－オン２３５ｍｇ（１．２３ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１時間急激に撹拌した。さらに１．０Ｍ ＬｉＨＭＤＳ／ＴＨＦ１．５４ｍｌを加えた。２時間後、反応を１０％塩酸５０ｍｌでクエンチし、水２５ｍｌを加えた。水層を酢酸エチルで洗浄した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性にした。水層を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレーターにより溶媒を留去し、黄色固体を得た。得られた黄色固体をシリカゲルカラムでクロマトグラフ（クロロホルム～２．５％メタノール／クロロホルム濃度勾配）した後、メタノールで再結晶し、３－（３－ジメチルアミノメチル－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オンを黄色針状物９２ｍｇ（２４％）として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δppm 2.48 (s, 6H) 2.78 (dd, J=13.67, 7.32Hz, 1H) 2.96 (dd, J=13.67, 3.91Hz, 1H) 5.91 (dd, J=7.08, 4.15Hz, 1H) 6.87 (d, J=7.32Hz, 1H) 7.05 (m, 1H) 7.16 (m, 1H) 7.49 (m, 1H) 7.56 (m, 2H) 7.68 (s, 1H) 8.00 (d, J=7.81Hz, 1H) 9.72 (m, 1H).

【０１９４】

実施例１１７

【化１１１】



３－（３－イソシアナトメチル－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン

［３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－１－イル］酢酸２００ｍｇ（０．６５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ８．０ｍｌ中の混合物に、室温にて２．５Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ／ヘキサン２７２μｌを加え、得られた黄茶色スラリーを１０分間撹拌した。０℃まで冷却した後、２．０Ｍ塩化オキサリル／ジクロロメタン３２５μｌを加えた。透明橙色溶液を２５分間撹拌した後、水０．５ｍｌ中のアジ化ナトリウム５１ｍｇ（０．７８ｍｍｏｌ）を加え、続いて水１ｍｌを加えた。２０分後、反応物を希炭酸水素ナトリウム水溶液およびジクロロメタンで分液した。

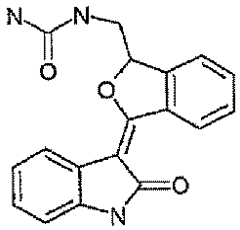
ジクロロメタン層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、黄色溶液を得た。得られた溶液をトルエン２００ｍｌで希釈した後、ロータリーエバポレーターにより溶媒を留去し、１００ｍｌ容積とした。トルエン溶液を９０℃にて４０分間加熱し、室温まで冷却した後、ロータリーエバポレーターにより溶媒を留去し、３－（３－イソシアナトメチル－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オンを黄色油状固体１３０ｍｇ（６６％）として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δppm 3.77 (dd, J=13.91, 6.10Hz, 1H) 3.90 (m, 1H) 5.91 (dd, J=6.10, 3.91Hz, 1H) 6.88 (d, J=7.57Hz, 1H) 7.08 (t, J=7.57Hz, 1H) 7.19 (m, 1H) 7.43 (dd, J=4.52, 3.78Hz, 1H) 7.61 (m, 2H) 7.78 (br s, 1H) 7.99 (d, J=7.57Hz, 1H) 9.72 (m, 1H).

【０１９５】

実施例１１８

【化１１２】



［３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－１－イルメチル］ウレア

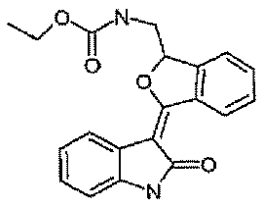
３－（３－イソシアナトメチル－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン６５ｍｇ（０．２１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ４ｍｌ溶液に、室温にて濃水酸化アンモニウム２ｍｌを加えた。反応物を５分間撹拌した後、酢酸エチルおよび水で分液した。有機層を十分薄めた塩酸、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレーターにより溶媒を留去し、固体を得た。得られた固体を酢酸エチル／メタノールで再結晶し、［３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－１－イルメチル］ウレアを黄色固体４６ｍｇ（６８％）として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-D_6) δppm 3.57 (m, 1H) 3.75 (m, 1H) 5.57 (s, 2H) 5.97 (t, J=4.88Hz, 1H) 6.15 (t, J=5.86Hz, 1H) 6.83 (d, J=7.32Hz, 1H) 6.98 (t, J=7.57Hz, 1H) 7.12 (t, J=7.57Hz, 1H) 7.59 (t, J=7.32Hz, 1H) 7.65 (m, 2H) 7.91 (d, J=7.32Hz, 1H) 9.64 (d, J=7.81Hz, 1H) 10.43 (s, 1H).

【０１９６】

実施例１１９

【化１１３】



［３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－１－イルメチル］カルバミン酸エチルエステル

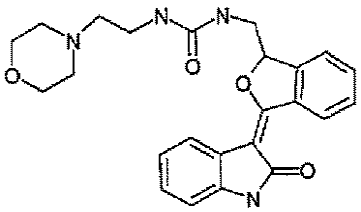
３－（３－イソシアナトメチル－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン７４ｍｇ（０．２４４ｍｍｏｌ）の無水エタノール４ｍｌ溶液を７５℃にて１７時間加熱した。室温まで冷却した後、黄色沈殿物をろ過により除去し、ろ液の溶媒を留去した。ろ液サンプルをクロロホルムでクロマトグラフし、［３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イ

ソベンゾフラン－１－イルメチル］カルバミン酸エチルエステルを黄色固体１８ｍｇ（２２％）として得た。
^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δppm 1.20 (t, J=7.08Hz, 3H) 3.59 (m, 1H) 3.98 (m, 1H) 4.09 (q, J=6.83Hz, 2H) 5.00 (t, J=6.35Hz, 1H) 5.93 (dd, J=5.37, 3.42Hz, 1H) 6.88 (d, J=7.81Hz, 1H) 7.07 (t, J=7.57Hz, 1H) 7.18 (t, J=7.57Hz, 1H) 7.50 (d, J=6.83Hz, 1H) 7.57 (m, 2H) 7.85 (s, 1H) 7.93 (d, J=7.81Hz, 1H) 9.69 (d, J=7.32Hz, 1H).

【０１９７】

実施例１２０

【化１１４】



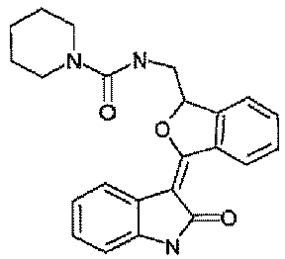
１－（２－モルホリン－４－イル－エチル）－３－［３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－１－イルメチル］ウレア

３－（３－イソシアナトメチル－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン７０ｍｇ（０．２３ｍｍｏｌ）および４－（２－アミノエチル）モルホリン９０．０μｌ（０．６９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ２．０ｍｌ溶液を室温にて２５分間撹拌した。反応物を５分間６０℃にて加熱した後、酢酸エチルおよび水で分液した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄した後、４％塩酸水溶液で抽出した。集めた水層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。集めた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレーターにより溶媒を留去し、黄色泡状物を得た。得られた黄色泡状物をシリカゲルカラムでクロマトグラフ（クロロホルム～５％メタノール／クロロホルム濃度勾配）し、１－（２－モルホリン－４－イル－エチル）－３－［３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－１－イルメチル］ウレアを黄色泡状物１８ｍｇ（１８％）として得た。
^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δppm 2.31 (m, 6H) 3.21 (m, 2H) 3.48 (t, J=4.39Hz, 4H) 3.89 (m, 1H) 4.01 (m, 1H) 5.37 (t, J=4.88Hz, 1H) 5.66 (s, 1H) 5.94 (t, J=3.91Hz, 1H) 6.66 (d, J=7.81Hz, 1H) 7.01 (m, 1H) 7.08 (m, 1H) 7.23 (m, 1H) 7.48 (m, 2H) 7.86 (s, 1H) 7.92 (d, J=7.32Hz, 1H) 9.35 (d, J=8.30Hz, 1H).

【０１９８】

実施例１２１

【化１１５】



ピペリジン－１－カルボン酸［３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－１－イルメチル］アミド

３－（３－イソシアナトメチル－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン９５ｍｇ（０．３１ｍｍｏｌ）およびピペリジン９２．８μｌ（０．９４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ２．０ｍｌ溶液を室温にて４時間撹拌した。反応物を酢酸エチルおよび水で分液した。有機層を希塩酸水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム

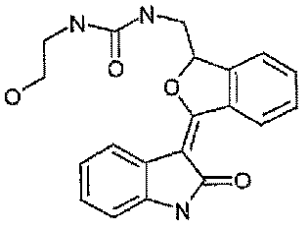
水溶液、水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレーターにより溶媒を留去し、茶色泡状物を得た。得られた茶色泡状物をシリカゲルカラムでクロマトグラフ（クロロホルム～４％メタノール／クロロホルム濃度勾配）し、ピペリジン－１－カルボン酸［３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－１－イルメチル］アミドを黄色固体３０ｍｇ（２５％）として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δppm 1.50 (m, 4H) 1.59 (m, 2H) 3.30 (m, 4H) 3.50 (m, 1H) 4.09 (m, 1H) 4.89 (t, J=5.86Hz, 1H) 5.99 (dd, J=7.32, 3.42Hz, 1H) 6.90 (d, J=7.81Hz, 1H) 7.04 (t, J=7.57Hz, 1H) 7.17 (t, J=7.57Hz, 1H) 7.55 (m, 3H) 7.93 (d, J=7.32Hz, 1H) 8.15 (s, 1H) 9.68 (m, 1H).

【０１９９】

実施例１２２

【化１１６】



１－（２－ヒドロキシ－エチル）－３－［３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－１－イルメチル］ウレア

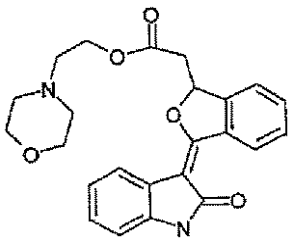
３－（３－イソシアナトメチル－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン７５ｍｇ（０．２４ｍｍｏｌ）および２－ヒドロキシエチルアミン４４．４μｌ（０．７４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ２．０ｍｌ溶液を室温にて２５分間撹拌した後、６０℃にて５分間加熱した。反応物を酢酸エチルおよび水で分液した。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレーターにより溶媒を留去し、茶黄色固体を得た。得られた茶黄色固体をシリカゲルカラムでクロマトグラフ（クロロホルム～５％メタノール／クロロホルム濃度勾配）し、１－（２－ヒドロキシ－エチル）－３－［３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－１－イルメチル］ウレアを黄色固体１８ｍｇ（２０％）として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-D_6) δppm 3.02 (m, 2H) 3.32 (obsc m, 2H) 3.56 (m, 1H) 3.77 (m, 1H) 4.63 (t, J=5.13Hz, 1H) 5.96 (dd, J=5.86, 4.39Hz, 1H) 6.12 (t, J=5.61Hz, 1H) 6.21 (t, J=5.86Hz, 1H) 6.83 (d, J=7.81Hz, 1H) 6.97 (m, 1H) 7.12 (td, J=7.57, 0.98Hz, 1H) 7.62 (m, 3H) 7.90 (d, J=7.81Hz, 1H) 9.64 (d, J=7.81Hz, 1H) 10.43 (s, 1H).

【０２００】

実施例１２３

【化１１７】



［３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－１－イル］酢酸２－モルホリン－４－イル－エチルエステル

［３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒ

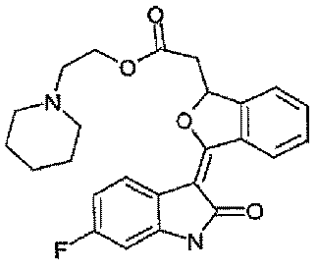
ドロ－イソベンゾフラン－１－イル］酢酸１００ｍｇ（０．３２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ４．０ｍｌスラリーに、室温にて２．５Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ／ヘキサン１３６μｌを加え、反応物を１０分間撹拌した。反応物を０℃まで冷却した後、塩化オキサリル１６３μｌ（０．３２ｍｍｏｌ）を加えた。２０分間撹拌した後、４－（２－ヒドロキシエチル）モルホリン１１８μｌ（０．９７６ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を５分間０℃にて撹拌した後、室温にて２０分間撹拌した。反応物を酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウムで分液した。酢酸エチル層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレーターにより溶媒を留去し、橙色油状物を得た。橙色油状物をクロロホルムで溶出したシリカゲルカラムでクロマトグラフし、［３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－１－イル］酢酸２－モルホリン－４－イル－エチルエステルを黄色泡状物４３ｍｇ（３２％）として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δppm 2.49 (m, 4H) 2.65 (t, J=5.86Hz, 2H) 2.94 (m, 1H) 3.03 (m, 1H) 3.67 (m, 4H) 4.35 (t, J=5.86Hz, 2H) 6.23 (dd, J=7.81, 5.37Hz, 1H) 6.87 (d, J=7.81Hz, 1H) 7.03 (t, J=7.57Hz, 1H) 7.16 (t, J=7.57Hz, 1H) 7.45 (m, 1H) 7.57 (m, 2H) 7.70 (s, 1H) 7.90 (d, J=7.32Hz, 1H) 9.70 (m, 1H).

【０２０１】

実施例１２４

【化１１８】



［３－（６－フルオロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－１－イル］酢酸２－ピペリジン－１－イル－エチルエステル

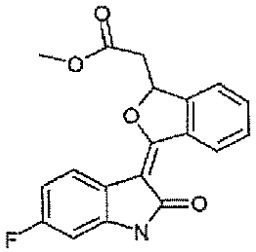
［３－（６－フルオロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－１－イル］酢酸４４９ｍｇ（１．３８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ２０．０ｍｌスラリーに、室温にて２．５Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ／ヘキサン５８０μｌを加え、反応物を１０分間撹拌した。０℃まで冷却した後、塩化オキサリル６９０μｌ（１．３８ｍｍｏｌ）を加えた。２０分後、４－（２－ヒドロキシエチル）モルホリン５５０μｌ（４．１４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を５分間０℃にて撹拌した後、室温にて１時間撹拌した。反応物を酢酸エチルおよび水で分液した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレーターにより溶媒を留去し、茶黄色泡状物を得た。得られた茶黄色泡状物をシリカゲルカラムでクロマトグラフ（クロロホルム～２．５％メタノール／クロロホルム濃度勾配）し、黄色固体を得た。固体を熱酢酸エチル／ヘキサンに溶解し、室温まで冷却し、ろ過し、綿状沈殿物を除去した。ろ液を溶媒の濃縮後、冷蔵庫にて冷却した。沈殿物をろ過し、［３－（６－フルオロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－１－イル］酢酸２－ピペリジン－１－イル－エチルエステルを黄色固体２００ｍｇ（３３％）として得た。

^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δppm 1.43 (m, 2H) 1.57 (m, 4H) 2.45 (br s, 4H) 2.64 (t, J=6.10Hz, 2H) 2.92 (dd, J=16.35, 8.06Hz, 1H) 3.01 (m, 1H) 4.35 (t, J=5.98Hz, 2H) 6.21 (dd, J=7.93, 5.25Hz, 1H) 6.61 (dd, J=8.79, 2.20Hz, 1H) 6.72 (m, 1H) 7.45 (m, 1H) 7.57 (m, 2H) 7.82 (dd, J=8.54, 5.61Hz, 1H) 8.12 (br s, 1H) 9.64 (m, 1H).

【０２０２】

実施例１２５

【化１１９】



［３－（６－フルオロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－１－イル］酢酸メチルエステル

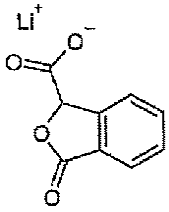
［３－（６－フルオロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－１－イル］酢酸３００ｍｇ（０．９２２ｍｍｏｌ）のジオキサン１５ｍｌおよびメタノール７ｍｌの混合物中のスラリーに、２．０Ｍ（トリメチルシリル）ジアゾメタン／ヘキサン５０７μｌを加え、得られた溶液を１５分間室温にて撹拌した。溶媒をロータリーエバポレーターにより留去し、残渣を酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウムで分液した。次いで有機層（先の１００ｍｇ（０．３０７ｍｍｏｌ９スケール試験反応からの酢酸エチル溶液を混合した）を希塩酸水溶液、水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレーターにより溶媒を留去し、黄色固体を得た。得られた固体を３０％酢酸エチル／ヘキサンで粉末化し、［３－（６－フルオロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－１－イル］酢酸メチルエステルを明黄色固体３８８ｍｇ（９３％）として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-D_6) δppm 2.88 (dd, J=16.60, 8.79Hz, 1H) 3.40 (dd, J=16.60, 3.91Hz, 1H) 3.71 (s, 3H) 6.26 (dd, J=9.03, 3.66Hz, 1H) 6.65 (dd, J=9.28, 2.44Hz, 1H) 6.79 (m, 1H) 7.60 (m, 1H) 7.68 (m, 2H) 7.73 (dd, J=8.54, 5.61Hz, 1H) 9.56 (d, J=7.81Hz, 1H) 10.61 (s, 1H).

【０２０３】

製造例１４

【化１２０】



リチウム３－オキソ－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－１－カルボキシレートの製造

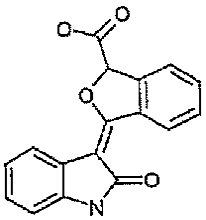
フタリド２．０ｇ（１４．９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ６０．０ｍｌ溶液に、－７８℃にて１．０Ｍ ＬｉＨＭＤＳ／ＴＨＦ１５．７ｍｌを１０分かけて加えた。反応物を１５分間－７８℃にて撹拌した後、氷浴を除去した。反応をドライアイスでキャヌラー（cannula）を用いてクエンチした後、室温まで昇温した。ヘキサン４０ｍｌを加えた後、濁った混合物をロータリーエバポレーターにより溶媒を留去し、ヘキサンでチェース（chase）し、リチウム３－オキソ－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－１－カルボキシレートを黄色固体２．８６ｇ（１００％）として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-D_6) δppm 5.57 (s, 1H) 7.49 (t, J=7.57Hz, 1H) 7.66 (t, J=7.57Hz, 1H) 7.72 (t, J=7.81Hz, 2H).

【０２０４】

実施例１２６

【化１２１】



３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－１－カルボン酸

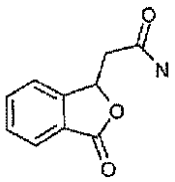
オキシンドール１．１０ｇ（８．２７ｍｍｏｌ）のジメトキシエタン３０．０ｍｌ溶液に、室温にて１．０Ｍ ＬｉＨＭＤＳ／ＴＨＦ１７．０ｍｌを加えた。混合物を１０分間室温にて撹拌し、リチウム３－オキソ－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－１－カルボキシレート１．３７ｇ（７．４４ｍｍｏｌ）を一度に加えた。反応物を急激に室温にて１８時間撹拌した後、反応を４％塩酸水溶液２００ｍＬでクエンチし、混合物を５分間撹拌した。水層を酢酸エチルで抽出した。集めた有機層を水で洗浄した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で抽出した。水層を４％塩酸水溶液で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。集めた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレーターにより溶媒を留去し、黄色固体を得た。黄色固体を室温にてクロロホルムで粉末化した後、熱イソプロパノールで粉末化し、３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－１－カルボン酸を黄色固体２８７ｍｇ（１３％）として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-D_6) δppm 6.54 (s, 1H) 6.85 (d, J=7.57Hz, 1H) 7.00 (t, J=7.57Hz, 1H) 7.15 (t, J=7.57Hz, 1H) 7.65 (m, 1H) 7.71 (m, 2H) 7.89 (d, J=7.57Hz, 1H) 9.63 (d, J=7.81Hz, 1H) 10.51 (s, 1H) 13.90 (s, 1H).

【０２０５】

製造例１５

【化１２２】



２－（３－オキソ－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－１－イル）アセトアミドの製造

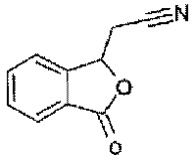
（３－オキソ－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－１－イル）酢酸５．０ｇ（２６ｍｍｏｌ）の塩化チオニル１０ｍｌ溶液を７５℃にて１５分間加熱した。過剰の塩化チオニルを減圧留去し、赤色油状物を得た。赤色油状物をジクロロメタン１０ｍｌに溶解した後、溶液をゆっくり濃水酸化アンモニウム４０ｍｌに０℃にて加えた。得られた固体をろ過し、水およびヘキサンで洗浄し、続いてトルエンを加えた。溶媒を留去し、２－（３－オキソ－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－１－イル）アセトアミドをクリーム状固体４．２ｇ（８４％）として得た。

^{1}H NMR (300MHz, DMSO-D_6) δppm 2.56 (dd, J=15.39, 8.65Hz, 1H) 2.86 (dd, J=15.24, 4.98Hz, 1H) 5.91 (dd, J=8.35, 4.84Hz, 1H) 7.09 (br s, 1H) 7.49 (br s, 1H) 7.61 (t, J=7.48Hz, 1H) 7.70 (d, J=7.62Hz, 1H) 7.81 (m, 2H).

【０２０６】

製造例１６

【化１２３】



（３－オキソ－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－１－イル）アセトニトリルの製造

Ｐ２０５（４．０ｇ）２８．２ｍｍｏｌのキシレン２０ｍｌ中の混合物に、２－（３－オキソ－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－１－イル）アセトアミド２．０ｇ（１０．５ｍｍｏｌ）を加え、反応物を１４０℃にて５分間加熱した。混合物を温めながらろ過し、キシレンろ液を得、茶色粘着性固体を得た。茶色粘着性固体をトルエンで粉末化し、明黄色溶液を得た。キシレンろ液を黄色溶液と混合し、ヘキサンで希釈した。０℃にて冷却した時点で、白色沈殿物を形成した。沈殿物を分離し、固体Ａおよびろ液Ａを得た。

【０２０７】

固体Ａを４％塩酸水溶液および酢酸エチルの混合物で分液した。酢酸エチル層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、白色固体Ｂ０．１８ｇを得た。

【０２０８】

上記茶色粘着性固体を水および酢酸エチルで分液した。酢酸エチル層を分離し、ろ液Ａと混合した。集めたろ液を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ液の溶媒を留去し、固体Ｃを得、これを５０％酢酸エチル／ヘキサンで溶出したシリカゲルカラムに通してクロマトグラフし、白色固体Ｄ０．９０ｇを得た。

【０２０９】

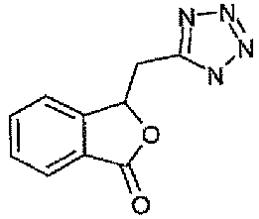
固体Ｂおよび固体Ｄを集め、（３－オキソ－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－１－イル）アセトニトリル１．０８ｇ（６０％）を得た。

^{1}H NMR (300MHz, CHLOROFORM-D) δppm 2.96 (dd, J=16.71, 6.74Hz, 1H) 3.11 (m, 1H) 5.68 (m, 1H) 7.66 (m, 2H) 7.78 (m, 1H) 7.97 (d, J=7.62Hz, 1H).

【０２１０】

製造例１７

【化１２４】



３－（１Ｈ－テトラゾイル－５－イルメチル）－２－ベンゾフラン－１（３Ｈ）－オンの製造

（３－オキソ－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－１－イル）アセトニトリル８９０ｍｇ（５．１４ｍｍｏｌ）およびアジドトリブチルスズ（azidotributyltin）１．９７ｍｌ（７．２０ｍｍｏｌ）のジオキサン４．０ｍｌ溶液を９５℃にて１７時間加熱した。反応物を酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分液した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。水層を集め、酢酸エチルで洗浄した後、１０％塩酸水溶液で酸性にした。酸性水層を酢酸エチルで抽出した。次いで集めた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレーターにより溶媒を留去し、黄色油状物を得た。油状物をクロロホルム／ヘキサンに溶解し、結晶化し、３－（１Ｈ－テトラゾイル－５－イルメチル）－２－ベンゾフラン－１（３Ｈ）－オンを白色固体９１３ｍｇ（８２％）として得た。

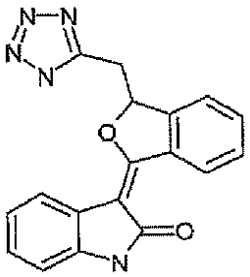
^{1}H NMR (300MHz, DMSO-D_6) δppm 3.49 (dd, J=15.68, 7.48Hz, 1H) 3.83 (dd, J=15.68,

4.25Hz, 1H) 6.06 (dd, J=7.48, 4.25Hz, 1H) 7.61 (t, J=7.48Hz, 1H) 7.74 (d, J=7.62Hz, 1H) 7.81 (t, J=7.04Hz, 2H).

【０２１１】

実施例１２７

【化１２５】



（３Ｅ）－３－［３－（１Ｈ－テトラゾイル－５－イルメチル）－２－ベンゾフラン－１（３Ｈ）－イリデン］－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－インドール－２－オン

オキシンドール１００ｍｇ（０．７５１ｍｍｏｌ）のジメトキシエタン２．０ｍｌ溶液に、室温にて１．０Ｍ ＬｉＨＭＤＳ／ＴＨＦ２．２５ｍｌを加えた。混合物を１０分間室温にて撹拌した後、固体３－（１Ｈ－テトラゾイル－５－イルメチル）－２－ベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン１４６ｍｇ（０．６７６ｍｍｏｌ）を一度に加え、反応物を急激に室温にて１．５時間撹拌した。反応を３Ｍ塩酸水溶液６０ｍｌでクエンチし、黄色沈殿物を得た。水層をデカンテーションにより取り除き、固体を水で２回すすいだ。

【０２１２】

水層を集め、酢酸エチルで抽出した。次いで酢酸エチル部分を飽和炭酸水素ナトリウムで抽出した。水層部分を３Ｍ塩酸水溶液で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。集めた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレーターにより溶媒を留去し、黄色固体フィルムＡを得た。

【０２１３】

次いで上記黄色沈殿物を温めることにより酢酸エチルに溶解し、水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレーターにより溶媒を留去し黄色固体を得た。黄色固体をメタノールで加熱した後、ろ過し、不溶固体を除去し、ろ液Ａを得た。

【０２１４】

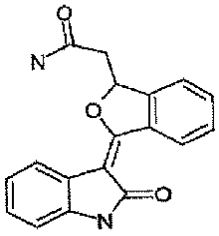
ろ液Ａを黄色固体フィルムＡと混合した後、ジオキサンで再結晶し、ジオキサンで湿った純粋固体を得た。得られた純粋固体を３０％メタノール／クロロホルムに溶解した後、ロータリーエバポレーターにより溶媒を留去し、（３Ｅ）－３－［３－（１Ｈ－テトラゾイル－５－イルメチル）－２－ベンゾフラン－１（３Ｈ）－イリデン］－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－インドール－２－オンを黄色固体２２ｍｇ（１０％）として得た。

^{1}H NMR (300MHz, DMSO-D_6) δppm 3.45 (dd, J=15.54, 8.50Hz, 1H) 3.93 (dd, J=15.54, 4.10Hz, 1H) 6.39 (dd, J=8.21, 4.10Hz, 1H) 6.85 (m, 2H) 7.10 (m, 1H) 7.52 (d, J=7.62Hz, 1H) 7.61 (m, 1H) 7.70 (m, 2H) 9.60 (d, J=7.92Hz, 1H) 10.44 (s, 1H).

【０２１５】

実施例１２８

【化１２６】



２－［３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－１－イル］アセトアミド

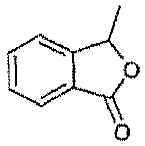
［３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－１－イル］酢酸１００ｍｇ（０．３２５ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン５８．９μｌ（０．４２３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ３．０ｍｌ溶液に、クロロギ酸エチル（chloroethylformate）３５．７μｌ（０．３７４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温にて２５分間撹拌した後、濃水酸化アンモニウム３．０ｍｌを加えた。８分間室温にて撹拌した後、反応物を４％塩酸水溶液および酢酸エチルで分液した。次いで有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、希塩酸水溶液、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレーターにより溶媒を留去し、固体を得た。得られた固体をクロロホルム／メタノールで再結晶し、２－［３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－１－イル］アセトアミドを黄金色固体３４．４ｍｇ（３５％）として得た。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-D_6) δppm 2.57 (dd, J=15.13, 9.28Hz, 1H) 2.98 (dd, J=14.89, 4.15Hz, 1H) 6.25 (dd, J=9.28, 3.91Hz, 1H) 6.83 (d, J=7.81Hz, 1H) 6.93 (m, 1H) 7.12 (td, J=7.69, 1.22Hz, 1H) 7.18 (s, 1H) 7.52 (s, 1H) 7.59 (m, 1H) 7.67 (m, 2H) 7.80 (d, J=7.32Hz, 1H) 9.63 (d, J=8.30Hz, 1H) 10.43 (s, 1H).

【０２１６】

製造例１８

【化１２７】



３－メチル－２－ベンゾフラン－１（３Ｈ）－オンの製造

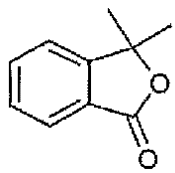
２－ブロモ安息香酸０．５０ｇ（２．４９ｍｍｏｌ）の－７８℃にて冷却したＴＨＦ１２．０ｍｌ溶液に、２．５Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ／ヘキサン２．０ｍｌを加えた。２５分間撹拌した後、アセトアルデヒド０．１４２ｇ（３．２３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ０．３ｍｌ溶液を加えた。反応物を－７８℃にて８分後、室温まで昇温し、次いで１０％塩酸水溶液３０ｍｌでクエンチした。酸性溶液を１．５時間急激に撹拌した後、酢酸エチルで抽出した。集めた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレーターにより溶媒を留去し、油状残渣を得た。得られた油状残渣を２０％～３０％酢酸エチル／ヘキサンで溶出したシリカゲルカラムに通した濃度勾配クロマトグラフィーにより、３－メチル－２－ベンゾフラン－１（３Ｈ）－オンを透明油状物１３０ｍｇ（３５％）として得た。

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δppm 1.64 (d, J=6.74Hz, 3H) 5.57 (q, J=6.74Hz, 1H) 7.45 (dd, J=7.62, 0.88Hz, 1H) 7.53 (t, J=7.48Hz, 1H) 7.69 (td, J=7.55, 1.03Hz, 1H) 7.90 (d, J=7.62Hz, 1H).

【０２１７】

製造例１９

【化１２８】



３，３－ジメチル－２－ベンゾフラン－１（３Ｈ）－オンの製造

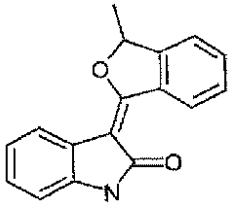
２－ブロモ安息香酸５００ｍｇ（２．４９ｍｍｏｌ）の－７８℃にて冷却したＴＨＦ１２．０ｍｌ溶液に、２．５Ｍ ｎ－ＢｕＬｉ／ヘキサン２．０ｍｌを加えた。１８分間撹拌した後、アセトン０．９１ｍｌ（１２．４ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を－７８℃にて

５分後、室温まで昇温し、次いで１０％塩酸水溶液５０ｍｌでクエンチした。酸性溶液を１時間急激に撹拌した後、酢酸エチルで抽出した。集めた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレーターにより溶媒を留去し、混合物を得た。得られた混合物を２０％～３０％酢酸エチル／ヘキサンで溶出したシリカゲルカラムに通した濃度勾配クロマトグラフィーにより、３，３－ジメチル－２－ベンゾフラン－１（３Ｈ）－オンを白色固体１６１ｍｇ（４０％）として得た。
^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δppm 1.67 (s, 6H) 7.41 (d, J=7.62Hz, 1H) 7.51 (td, J=7.48, 0.88Hz, 1H) 7.67 (td, J=7.55, 1.03Hz, 1H) 7.87 (d, J=7.62Hz, 1H).

【０２１８】

実施例１２９

【化１２９】



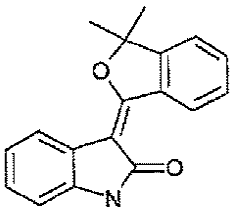
（３Ｅ）－３－（３－メチル－２－ベンゾフラン－１（３Ｈ）－イリデン）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－インドール－２－オン

オキシンドール１１９ｍｇ（０．８９１ｍｍｏｌ）の０℃にて冷却したＴＨＦ２．０ｍｌ溶液に、１．０Ｍ ＬｉＨＭＤＳ／ＴＨＦ１．７８ｍｌを加えた。混合物を４分間０℃にて撹拌した後、室温まで昇温し、さらに６分間撹拌した。３－メチル－２－ベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン１１９ｍｇ（０．８０２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ０．５ｍｌ溶液を加え、反応物を１．５時間急激に撹拌した。反応を１０％塩酸水溶液３０ｍｌでクエンチした。得られた混合物を５分間撹拌した後、酢酸エチルで抽出した。集めた有機層を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレーターにより溶媒を留去し、黄色油状物を得た。室温にて一晩放置した時点で、黄色結晶固体を黄色油状物から形成した。残存する油状物をピペットにより除去し、固体を酢酸エチルで再結晶し、（３Ｅ）－３－（３－メチル－２－ベンゾフラン－１（３Ｈ）－イリデン）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－インドール－２－オンを黄色固体３２ｍｇ（１５％）として得た。
^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δppm 1.73 (d, J=6.74Hz, 3H) 5.92 (q, J=6.45Hz, 1H) 6.88 (m, 1H) 7.06 (td, J=7.62, 1.17Hz, 1H) 7.16 (td, J=7.55, 1.32Hz, 1H) 7.39 (m, 1H) 7.56 (m, 2H) 7.85 (s, 1H) 8.00 (dt, J=7.62, 0.59Hz, 1H) 9.72 (m, 1H).

【０２１９】

実施例１３０

【化１３０】



（３Ｅ）－３－（３，３－ジメチル－２－ベンゾフラン－１（３Ｈ）－イリデン）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－インドール－２－オン

オキシンドール１２７ｍｇ（０．９５６ｍｍｏｌ）の０℃にて冷却したＴＨＦ２．０ｍｌ溶液に、１．０Ｍ ＬｉＨＭＤＳ／ＴＨＦ１．９１ｍｌを加えた。混合物を４分間０℃にて撹拌した後、室温まで昇温しさらに６分間撹拌した。固体３，３－ジメチル－２－ベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン１４０ｍｇ（０．８６ｍｍｏｌ）を一度に加え、反応物を急激に１．５時間撹拌した。反応を１０％塩酸水溶液３０ｍｌでクエンチした。得られた混合物を５分間撹拌した後、酢酸エチルで抽出した。集めた有機層を水、ブラインで洗浄

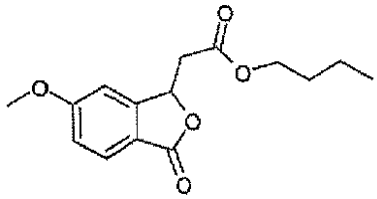
し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレーターにより溶媒を留去し、黄色油状物を得た。得られた黄色油状物をシリカゲルカラムでクロマトグラフ（２０％～３０％エチル／ヘキサン濃度勾配）し、（３Ｅ）－３－（３，３－ジメチル－２－ベンゾフラン－１（３Ｈ）－イリデン）－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－インドール－２－オンを黄色固体９９ｍｇ（４１％）として得た。

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δppm 1.74 (s, 6H) 6.88 (d, J=7.92Hz, 1H) 7.06 (m, 1H) 7.16 (m, 1H) 7.33 (m, 1H) 7.54 (m, 2H) 7.87 (s, 1H) 8.00 (dd, J=7.62, 0.59Hz, 1H) 9.70 (m, 1H).

【０２２０】

製造例２０

【化１３１】



ブチル（６－メトキシ－３－オキソ－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－１－イル）アセテートの製造

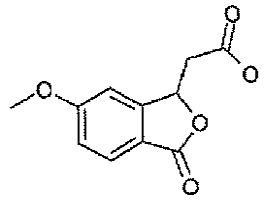
４－メトキシ安息香酸１．５２ｇ（１０．０ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）０．５６ｇ（２．５ｍｍｏｌ）、酢酸銅（ＩＩ）０．４９９ｇ（２．５ｍｍｏｌ）および４Åモレキュラーシーブ１．７５ｇのＤＭＦ４０ｍｌ中の混合物を室温にて５分間撹拌した。アクリル酸ブチル２．５７ｇ（２０．０ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を１２０℃にて２５時間加熱した後、１４０℃にて９時間加熱した。冷却した時点で、混合物をろ過し、希塩酸水溶液および酢酸エチルで分液した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、ブラインで洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレーターにより溶媒を留去し、茶色油状物を得た。得られた油状物をヘキサンで粉末化し、残存する油状物をシリカゲルカラムでクロマトグラフ（２０％～３０％酢酸エチル／ヘキサン濃度勾配）し、４－メトキシ安息香酸を含む所望の生成物を得た。混合物を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、ブチル（６－メトキシ－３－オキソ－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－１－イル）アセテートを明黄色油状物０．２６ｇ（９％）として得た。

^{1}H NMR (300MHz, CHLOROFORM-D) δppm 0.94 (t, J=7.33Hz, 3H) 1.37 (m, 2H) 1.63 (m, 2H) 2.84 (dd, J=16.56, 6.30Hz, 1H) 2.94 (m, 1H) 3.90 (s, 3H) 4.17 (t, J=6.60Hz, 2H) 5.80 (t, J=6.60Hz, 1H) 6.94 (m, 1H) 7.05 (dd, J=8.50, 2.35Hz, 1H) 7.81 (d, J=8.50Hz, 1H).

【０２２１】

製造例２１

【化１３２】



６－メトキシ－３－オキソ－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－１－イル）酢酸の製造

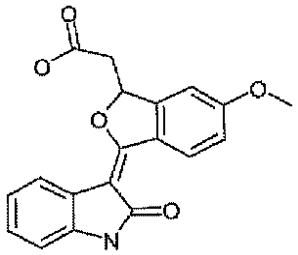
ブチル（６－メトキシ－３－オキソ－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－１－イル）アセテート２５１ｍｇ（０．９０２ｍｍｏｌ）の６Ｍ塩酸／水１０．０ｍｌ中の混合物を８０℃にて２．５時間加熱した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。集めた

有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレーターにより溶媒を留去し、淡黄色固体を得た。淡黄色固体を室温にて１０％酢酸エチル／ヘキサン、次いでヘキサンのみで粉末化し、（６－メトキシ－３－オキソ－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－１－イル）酢酸を白色固体１５０．２ｍｇ（７５％）として得た。
^{1}H NMR (300MHz, DMSO-D_6) δppm 2.66 (dd, J=16.71, 8.50Hz, 1H) 3.18 (dd, J=16.71, 3.81Hz, 1H) 3.87 (s, 3H) 5.78 (dd, J=8.50, 3.81Hz, 1H) 7.12 (dd, J=8.50, 2.05Hz, 1H) 7.28 (d, J=1.47Hz, 1H) 7.73 (d, J=8.50Hz, 1H) 12.59 (br s, 1H).

【０２２２】

実施例１３１

【化１３３】



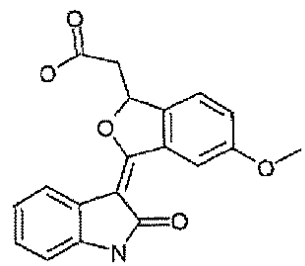
［（３Ｅ）－６－メトキシ－３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－３Ｈ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－１－イル］酢酸

オキシンドール５０ｍｇ（０．３７５ｍｍｏｌ）のジメトキシエタン１．０ｍｌ溶液に、室温にて１．０Ｍ ＬｉＨＭＤＳ／ＴＨＦ１．１３ｍｌを加え、混合物を１０分間室温にて撹拌した。固体（６－メトキシ－３－オキソ－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－１－イル）酢酸７５ｍｇ（０．３３８ｍｍｏｌ）を一度に加え、反応を室温にて３時間急激に撹拌（撹拌のため混合物を薄くするためにさらにジメトキシエタン０．７５ｍｌを加えた）した。反応を１０％塩酸水溶液５０ｍｌでクエンチした。得られた混合物を１０分間撹拌した後、酢酸エチルで抽出した。次いで集めた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で抽出した。水層を１０％塩酸水溶液で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。集めた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレーターにより溶媒を留去し、黄色固体を得た。得られた黄色固体をクロロホルム／メタノールで再結晶し、固体混合物２７ｍｇを得た。混合物を４％メタノール／クロロホルムで溶出したシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、［（３Ｅ）－６－メトキシ－３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－３Ｈ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－１－イル］酢酸を黄色固体６．１ｍｇ（５％）として得た。
^{1}H NMR (300MHz, ACETONE-D_6) δppm 2.87 (dd, J=16.71, 9.09Hz, 1H) 3.28 (dd, J=16.71, 4.10Hz, 1H) 3.94 (s, 3H) 6.22 (dd, J=8.65, 3.96Hz, 1H) 6.91 (m, 2H) 7.09 (m, 2H) 7.26 (d, J=1.47Hz, 1H) 7.89 (d, J=7.92Hz, 1H) 9.32 (s, 1H) 9.68 (d, J=8.79Hz, 1H).

【０２２３】

実施例１３２

【化１３４】



［（３Ｅ）－５－メトキシ－３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－３Ｈ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－１－イル］酢酸

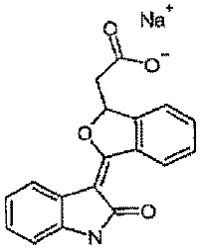
オキシンドール１３３ｍｇ（１．０ｍｍｏｌ）の０℃まで冷却したジメトキシエタン３．０ｍｌ溶液に、１．０Ｍ ＬｉＨＭＤＳ／ＴＨＦ３．０ｍｌを加えた。混合物を８分間０℃にて撹拌した後、氷浴を除去した。固体（５－メトキシ－３－オキソ－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－１－イル）酢酸２００ｍｇ（０．９０ｍｍｏｌ）を一度に加え、反応混合物を室温にて３．５時間急激に撹拌した。反応を１０％塩酸水溶液３０ｍｌでクエンチした。１０分間撹拌した後、得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、次いで集めた有機層を飽和炭酸水素ナトリウムで抽出した。水層を１０％塩酸水溶液で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。集めた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ロータリーエバポレーターにより溶媒を留去し、黄色固体を得た。得られた黄色固体を酢酸エチルで再結晶し、固体９４ｍｇを得、これをメタノールで再結晶し、［（３Ｅ）－５－メトキシ－３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－３Ｈ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－１－イル］酢酸を黄色綿状物４８ｍｇ（１６％）として得た。

^{1}H NMR (300MHz, d_6-DMSO) δppm 2.68 (dd, J=16.42, 9.09Hz, 1H) 3.24 (dd, J=16.42, 3.81Hz, 1H) 3.86 (s, 3H) 6.17 (dd, J=9.09, 3.81Hz, 1H) 6.84 (d, J=7.62Hz, 1H) 6.93 (t, J=7.62Hz, 1H) 7.12 (t, J=7.48Hz, 1H) 7.26 (dd, J=8.50, 2.35Hz, 1H) 7.59 (d, J=8.50Hz, 1H) 7.79 (d, J=7.62Hz, 1H) 9.33 (d, J=2.35Hz, 1H) 10.40 (s, 1H) 12.66 (s, 1H).

【０２２４】

実施例１３３

【化１３５】



ナトリウム［（３Ｅ）－３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－３Ｈ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－１－イル］アセテート

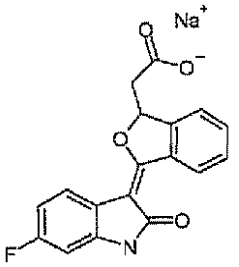
［３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－１－イル］酢酸４３０ｍｇ（１．４０ｍｍｏｌ）のメタノール１００．０ｍｌのスラリーに、室温にて０．５Ｍ ＮａＯＭｅ／メタノール２．８０ｍｌを加えた。溶液を１５分間急激に撹拌した後、ロータリーエバポレーターにより溶媒を留去（先に行った反応から得た生成物１１６ｍｇを混合）した。固体をメタノール２０ｍｌ、次いで酢酸エチル（２ｘ１５ｍｌ）でチェース（chase）し、ナトリウム［（３Ｅ）－３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロ－３Ｈ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－１－イル］アセテートを黄色固体５７６ｍｇ（１００％）として得た。

^{1}H NMR (300MHz, DMSO-D_6) δppm 2.52 (obsc m, 2H) 6.23 (t, J=6.89Hz, 1H) 6.82 (d, J=7.62Hz, 1H) 6.93 (t, J=7.62Hz, 1H) 7.10 (t, J=7.77Hz, 1H) 7.53 (t, J=7.48Hz, 1H) 7.61 (t, J=7.18Hz, 1H) 7.73 (d, J=7.33Hz, 1H) 7.86 (d, J=7.33Hz, 1H) 9.63 (d, J=7.92Hz, 1H) 10.43 (s, 1H).

【０２２５】

実施例１３４

【化１３６】



ナトリウム［（３Ｅ）－３－（６－フルオロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－３Ｈ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－１－イル］アセテート

［３－（６－フルオロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－イソベンゾフラン－１－イル］酢酸５２１ｍｇ（１．６０ｍｍｏｌ）のメタノール１００．０ｍｌ中のスラリーに、室温にて０．５Ｍ ＮａＯＭｅ／メタノール３．２０ｍｌを加えた。溶液を１５分間急激に撹拌した後、ロータリーエバポレーターにより溶媒を留去（先に行った反応から得た生成物１１６ｍｇを混合）した。固体をメタノール２０ｍｌ、次いで酢酸エチル１５ｍｌでチェース（chase）し、ナトリウム［（３Ｅ）－３－（６－フルオロ－２－オキソ－１，２－ジヒドロ－３Ｈ－インドール－３－イリデン）－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾフラン－１－イル］アセテートを黄色固体５５７ｍｇ（１００％）として得た。

^{1}H NMR (300MHz, DMSO-D_6) δppm 2.52 (obsc m, 2H) 6.23 (t, J=6.89Hz, 1H) 6.70 (m, 2H) 7.54 (t, J=7.33Hz, 1H) 7.62 (t, J=7.04Hz, 1H) 7.74 (d, J=7.33Hz, 1H) 7.83 (dd, J=8.21, 5.86Hz, 1H) 9.57 (d, J=7.92Hz, 1H) 10.68 (s, 1H).

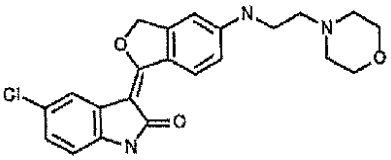
【０２２６】

次の実施例１３５は、実施例１３６に記載の実験手順を用いたが、この分野の当業者が必要以上の実験をせずに容易に気付くであろう、適切な試薬、反応条件および反応物の置き換えにより製造した。

【０２２７】

実施例１３５

【化１３７】



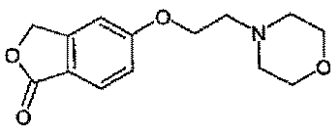
５－クロロ－３－［５－（２－モルホリン－４－イル－エチルアミノ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン

^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 2.43 (br s, 4H) 2.53 (t, J=6.59Hz, 2H) 3.28 (q, J=5.86Hz, 2H) 3.59 (t, J=4.39Hz, 4H) 5.67 (s, 2H) 6.73 (s, 1H) 6.76 (m, 2H) 6.81 (t, J=5.37Hz, 1H) 7.03 (dd, J=8.05, 2.20Hz, 1H) 7.70 (d, J=2.44Hz, 1H) 9.33 (d, J=9.28Hz, 1H) 10.34 (s, 1H).

【０２２８】

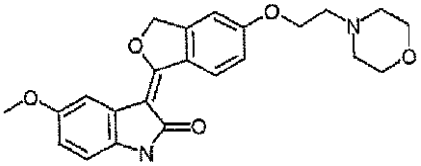
製造例２２

【化１３８】

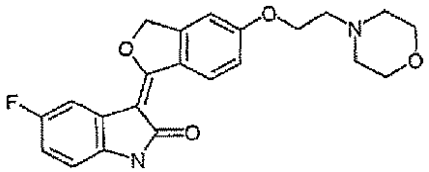


５－（２－モルホリン－４－イル－エトキシ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－オンの

製造
５－ヒドロキシフタリド１．０ｇ（６．６６ｍｍｏｌ）、４－（２－クロロエチル）モルホリン塩酸塩１．４９ｇ（８．０１ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム２．３ｇ（１６．６ｍｍｏｌ）ヨウ化ナトリウム１．０ｇ（６．６７ｍｍｏｌ）のエタノール４０ｍｌ中の混合物を還流温度にて窒素雰囲気下１８時間撹拌した。混合物を室温まで冷却し、セライトに通してろ過した。ろ液の溶媒を留去し、乾燥した。残渣を酢酸エチル７５ｍｌおよび２Ｍ塩酸溶液５０ｍｌで分液した。有機層を２Ｍ塩酸（２ｘ３０ｍｌ）で抽出した。水層を集め、水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にし、クロロホルム（３ｘ５０ｍｌ）で抽出した。有機層を集め、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、明茶色固体を得、これをクロロホルム／ヘキサンで粉末化し、５－（２－モルホリン－４－イル－エトキシ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－オンを白色結晶１．４３ｇ（８２％）として得た。
^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δppm 2.74 (br s, 4H) 2.98 (br s, 2H) 3.83 (br s, 4H) 4.31 (br s, 2H) 5.25 (s, 2H) 6.95 (s, 1H) 7.05 (dd, J=8.54, 2.20Hz, 1H) 7.83 (d, J=8.30Hz, 1H).
【０２２９】
実施例１３６
【化１３９】



５－メトキシ－３－［５－（２－モルホリン－４－イル－エトキシ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン
５－メトキシオキシンドール１９７ｍｇ（１．２１ｍｍｏｌ）の撹拌した無水ＴＨＦ１０ｍｌ溶液に、窒素雰囲気下１．０Ｍ ＬｉＨＭＤＳ／ＴＨＦ溶液２．８ｍｌ（２．８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温にて１０分間撹拌し、５－（２－モルホリン－４－イル－エトキシ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－オン２００ｍｇ（０．７６ｍｍｏｌ）を加えた。室温にて３．０時間撹拌した後、混合物をＴＨＦ５ｍｌおよび２Ｍ塩酸水溶液１０ｍｌの混合物に注ぎ、６０℃にて４０分間加熱した。混合物を室温まで冷却し、５Ｍ水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にした後、水１５０ｍｌに注いだ。得られた固体を分離し、水ですすぎ、乾燥し、５－メトキシ－３－［５－（２－モルホリン－４－イル－エトキシ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オンを黄色固体２７５ｍｇ（８９％）として得た。
^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 2.43 (br s, 4H) 2.68 (t, J=5.61Hz, 2H) 3.53 (t, J=4.88Hz, 4H) 3.68 (s, 3H) 4.16 (t, J=5.61Hz, 2H) 5.69 (s, 2H) 6.63 (m, 2H) 7.07 (dd, J=9.03, 2.20Hz, 1H) 7.17 (s, 1H) 7.36 (d, J=2.44Hz, 1H) 9.52 (d, J=9.27Hz, 1H) 10.12 (s, 1H).
【０２３０】
次の実施例１３７～１３９は、実施例１３６に記載の実験手順を用いたが、この分野の当業者が必要以上の実験をせずに容易に気付くであろう、適切な試薬、反応条件および反応物の置き換えにより製造した。
【０２３１】
実施例１３７
【化１４０】

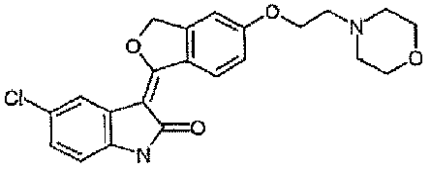


５－フルオロ－３－［５－（２－モルホリン－４－イル－エトキシ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン
^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 2.44 (br s, 4H) 2.68 (t, J=5.61Hz, 2H) 3.53 (t, J=4.39Hz, 4H) 4.17 (t, J=5.61Hz, 2H) 5.72 (s, 2H) 6.72 (dd, J=8.54, 4.64Hz, 1H) 6.84 (m, 1H) 7.09 (dd, J=9.28, 2.44Hz, 1H) 7.20 (d, J=1.95Hz, 1H) 7.49 (dd, J=9.52, 2.68Hz, 1H) 9.50 (d, J=8.79Hz, 1H) 10.33 (s, 1H).

【０２３２】

実施例１３８

【化１４１】

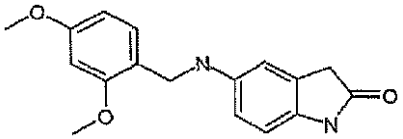


５－クロロ－３－［５－（２－モルホリン－４－イル－エトキシ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン
^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 2.44 (br s, 4H) 2.68 (t, J=5.37Hz, 2H) 3.53 (t, J=4.39Hz, 4H) 4.17 (t, J=5.37Hz, 2H) 5.73 (s, 2H) 6.75 (d, J=8.30Hz, 1H) 7.05 (dd, J=8.30, 1.95Hz, 1H) 7.10 (dd, J=8.79, 1.95Hz, 1H) 7.21 (s, 1H) 7.71 (s, 1H) 9.49 (d, J=8.79Hz, 1H) 10.45 (s, 1H)

【０２３３】

製造例２３

【化１４２】



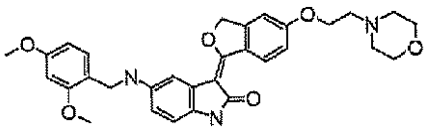
５－（２，４－ジメトキシ－ベンジルアミノ）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オンの製造

５－アミノオキシンドール１．０ｇ（６．７５ｍｍｏｌ）、３，５－ジメトキシベンズアルデヒド１．３５ｇ（８．１２ｍｍｏｌ）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム４．３ｇ（２０．３ｍｍｏｌ）および酢酸０．５ｍｌのＤＭＦ１５ｍｌ中の混合物を室温にて３．５時間撹拌した。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液５０ｍｌおよびクロロホルム５０ｍｌで分液した。水層を再びクロロホルム（２ｘ５０ｍｌ）で抽出した。有機層を集め、飽和炭酸水素ナトリウム溶液５０ｍｌ、水（２ｘ７５ｍｌ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、撹拌しながらジエチルエーテル１００ｍｌに注いだ。得られた固体をろ過し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥し、５－（２，４－ジメトキシ－ベンジルアミノ）－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オンを茶色固体１．０２ｇ（５１％）として得た。
^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 3.32 (s, 2H) 3.72 (s, 3H) 3.79 (s, 3H) 4.06 (s, 2H) 5.52 (br s, 1H) 6.33 (dd, J=8.30, 1.95Hz, 1H) 6.44 (dd, J=8.30, 2.44Hz, 1H) 6.52 (m, 3H) 7.12 (d, J=8.30Hz, 1H) 9.91 (s, 1H).

【０２３４】

実施例１３９

【化１４３】



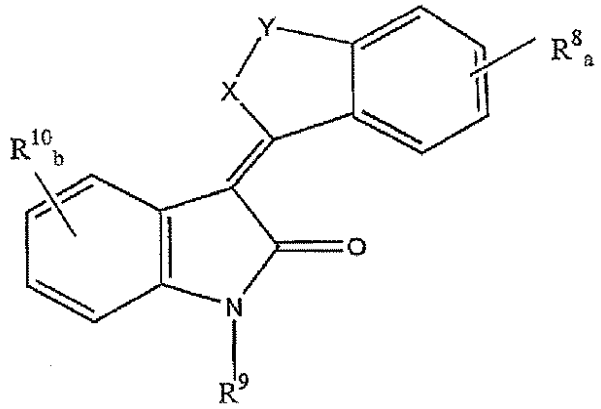
５－（２，４－ジメトキシ－ベンジルアミノ）－３－［５－（２－モルホリン－４－イ

ル－エトキシ）－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－イリデン］－１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン
^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δppm 2.48 (br s, 4H) 2.73 (t, J=5.61Hz, 2H) 3.58 (t, J=4.39Hz, 4H) 3.72 (s, 3H) 3.83 (s, 3H) 4.11 (d, J=5.37Hz, 2H) 4.21 (t, J=5.86Hz, 2H) 5.47 (t, J=5.86Hz, 1H) 5.70 (s, 2H) 6.28 (dd, J=8.30, 2.44Hz, 1H) 6.45 (dd, J=8.54, 2.20Hz, 1H) 6.51 (d, J=8.30Hz, 1H) 6.55 (d, J=2.44Hz, 1H) 7.10 (dd, J=8.79, 2.44Hz, 1H) 7.19 (dd, J=5.13, 3.17Hz, 2H) 7.24 (d, J=2.44Hz, 1H) 9.58.

【０２３５】

本発明は、本発明の一つの側面を説明するためにのみ例示した実施の態様によりその範囲が制限されるものではない。実際、本明細書に記載の事項に加えて本発明の種々の改変が、本明細書の記載から当業者に明白となるだろう。例えば以下の式ＩＩの新規化合物は、上記疾患を処置する方法に有用であることができる。

【化１４４】



［式中、
ＸはＯであり；
Ｙは［Ｃ（Ｒ^9）$_2$］$_c$であり；
Ｒ^{10}は、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロカルビル、置換されているヒドロカルビル、アミド、チオアミド、アミン、チオエーテルおよびスルホニルからなる群から選択され；
Ｒ^{8}は、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロカルビル、置換されているヒドロカルビル、アミド、チオアミド、アミン、チオエーテルおよびスルホニルおよびホスホン酸からなる群から選択され；
Ｒ^{9}は、水素、ヒドロカルビルおよび置換されているヒドロカルビルからなる群から選択され；
ｃは、１から２までの整数であり；
ｂは、０または１から３までの整数であり；
ａは、０または１から３までの整数である］
およびその製薬的に許容される塩。上記ヒドロカルビルおよび／または置換されているヒドロカルビルは、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール（炭素環式アリールおよびヘテロ環式アリール）およびアルカリールであってよい。

そのような改変は、付属の請求項の範囲に含まれると意図される。

本明細書のすべての引用文献は、引用によりそのまま本明細書に包含される。

【０２３６】

先の記載は、本発明を実践するために行い得る特定の方法および組成を列挙し、意図される最良の形態を示す。しかし、所望の薬理学的特性を有するさらなる化合物が類似の方法により製造することができ、開示の化合物もまた異なる出発化合物から異なる化学反応を経由して得ることができることは、当業者に明白である。同様に、異なる医薬組成物は、実質的に同じ成果を伴って製造し、使用してもよい。従って、どれだけ先に記載の事項が本文中に示されていても、本明細書の全般的な範囲を限定するものとして解釈されるべ

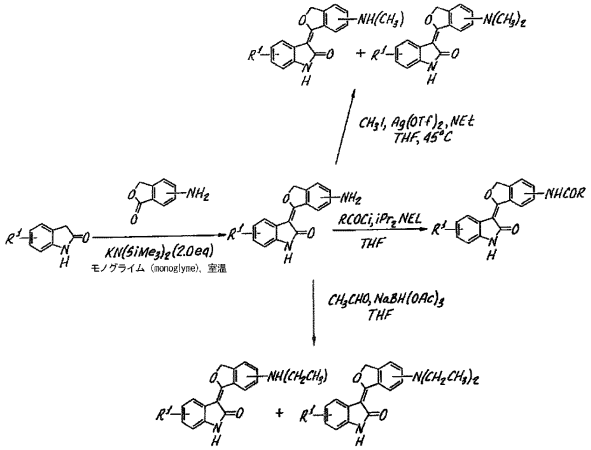
きではない；むしろ、本発明の領域は、付属の請求項の合法的解釈によってのみ決定されるべきである。

【図面の簡単な説明】

【０２３７】

【図１】図式は、実施例１～２７の化合物の製造の反応式を示す。

【図１】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI		
A61K	*31/5377*	*(2006.01)*	A61K	31/5377	
A61K	*31/541*	*(2006.01)*	A61K	31/541	
A61P	*1/16*	*(2006.01)*	A61P	1/16	
A61P	*3/10*	*(2006.01)*	A61P	3/10	
A61P	*7/02*	*(2006.01)*	A61P	7/02	
A61P	*9/10*	*(2006.01)*	A61P	9/10	
A61P	*13/12*	*(2006.01)*	A61P	13/12	
A61P	*17/02*	*(2006.01)*	A61P	17/02	
A61P	*17/06*	*(2006.01)*	A61P	17/06	
A61P	*19/02*	*(2006.01)*	A61P	19/02	
A61P	*25/28*	*(2006.01)*	A61P	25/28	
A61P	*27/02*	*(2006.01)*	A61P	27/02	
A61P	*29/00*	*(2006.01)*	A61P	29/00	
A61P	*35/00*	*(2006.01)*	A61P	35/00	
A61P	*37/06*	*(2006.01)*	A61P	37/06	
A61P	*43/00*	*(2006.01)*	A61P	43/00	１１１
C07D	*405/14*	*(2006.01)*	C07D	405/14	
C07D	*413/14*	*(2006.01)*	C07D	413/14	

(72)発明者　スティーブン・ダブリュー・アンドリューズ
アメリカ合衆国８０５０１コロラド州ロングモント、ケントミア・ドライブ２０２０番
(72)発明者　ジュリー・エイ・ワースター
アメリカ合衆国９２６２０カリフォルニア州アーヴィン、タイピー・ウェイ１３７７１番
(72)発明者　クラレンス・イー・ハル・ザ・サード
アメリカ合衆国９２６５６カリフォルニア州アリソ・ビエホ、レッドストーン１番
(72)発明者　ワン・エドワード・エイチ
アメリカ合衆国９２６７９カリフォルニア州ダブ・キャニオン、マリポサ１２番
(72)発明者　トーマス・マローン
アメリカ合衆国９２６２０カリフォルニア州アーヴィン、トレイルウッド４９番
(72)発明者　シャオリン・グオ
アメリカ合衆国９２６１２カリフォルニア州アーヴィン、シエラ・カディス・ロード１９２９１番
(72)発明者　ジュ・ジェン
アメリカ合衆国９２７８０カリフォルニア州タスティン、ナンバー３ディ、ニューポート・アベニュー１４８０２番
(72)発明者　シミャオ・ワン
アメリカ合衆国９２６０２カリフォルニア州アーヴィン、ボーイー・プレイス７番

審査官　中西　聡

(56)参考文献　特表平０７－５０４２０８（ＪＰ，Ａ）
特表平１０－５０４３２３（ＪＰ，Ａ）
米国特許第０６５４１５０４（ＵＳ，Ｂ１）
特表２００２－５１４２２８（ＪＰ，Ａ）
特開２０００－０２６４１２（ＪＰ，Ａ）
特表２００２－５１６８５１（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)

C07D 401/00-421/14
A61K 31/33-31/80
A61P 1/00-43/00
REGISTRY (STN)
CAplus (STN)
MARPAT (STN)