(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3952369号
(P3952369)
(45)発行日　平成19年8月1日(2007.8.1)　(24)登録日　平成19年5月11日(2007.5.11)

(51)Int.Cl.		F I
C07D 209/34	(2006.01)	C07D 209/34
C07D 401/12	(2006.01)	C07D 401/12
C07D 403/04	(2006.01)	C07D 403/04
C07D 403/12	(2006.01)	C07D 403/12
A61K 31/404	(2006.01)	A61K 31/404

請求項の数 11　(全 65 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号	特願2001-519696 (P2001-519696)
(86)(22)出願日	平成12年8月22日 (2000.8.22)
(65)公表番号	特表2003-508394 (P2003-508394A)
(43)公表日	平成15年3月4日 (2003.3.4)
(86)国際出願番号	PCT/EP2000/008149
(87)国際公開番号	WO2001/016130
(87)国際公開日	平成13年3月8日 (2001.3.8)
審査請求日	平成14年2月27日 (2002.2.27)
(31)優先権主張番号	199 40 829.7
(32)優先日	平成11年8月27日 (1999.8.27)
(33)優先権主張国	ドイツ(DE)
(31)優先権主張番号	100 29 285.2
(32)優先日	平成12年6月14日 (2000.6.14)
(33)優先権主張国	ドイツ(DE)

(73)特許権者　503137975
ベーリンガー　インゲルハイム　ファルマ　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング　ウント　コンパニー　コマンディトゲゼルシャフト
ドイツ連邦共和国　５５２１６　インゲルハイム　ビンガー　シュトラーセ　１７３
(74)代理人　100059959
弁理士　中村　稔
(74)代理人　100067013
弁理士　大塚　文昭
(74)代理人　100082005
弁理士　熊倉　禎男
(74)代理人　100065189
弁理士　宍戸　嘉一

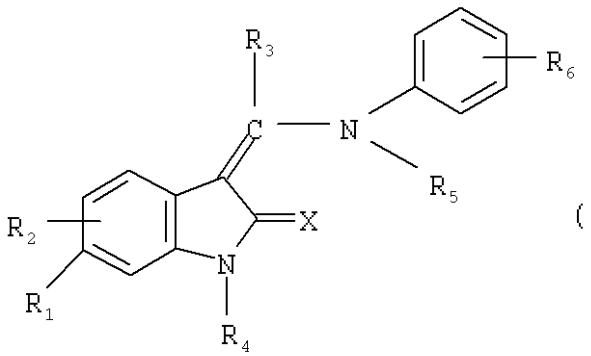
最終頁に続く

(54)【発明の名称】新規な置換インドリノン類、その製造及びその薬剤としての使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

下記一般式で表される置換インドリノン、その異性体またはその塩：



(I)，

Xは酸素または硫黄原子を表し、

R_1はC_{2-3}－アルケニル、C_{2-3}－アルキニル、アリール、アリール－C_{1-3}－アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール－C_{1-3}－アルキル、トリフルオロメチルまたはシアノ基、ヒドロキシ、C_{1-3}－アルコキシ、ヒドロキシ－C_{1-3}－アルキル、C_{1-3}－アルコキシ－C_{1-3}－アルキル、アリールオキシまたはヘテロアリールオキシ基、

メルカプト、C_{1-3}－アルキルスルフェニル、フェニルスルフェニル、ベンジルスルフェニル、C_{1-3}－アルキルスルフィニル、フェニルスルフィニル、ベンジルスルフィニル、C_{1-3}

－アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、ベンジルスルホニル、スルホ、C_{1-3}－アルコキシスルホニル、フェノキシスルホニルまたはベンジルオキシスルホニル基、
アミノ、C_{1-3}－アルキルアミノ、ジ－(C_{1-3}－アルキル)－アミノ、ヒドロキシカルボニル－C_{1-3}－アルキルアミノ、N－(C_{1-3}－アルキル)－ヒドロキシカルボニル－C_{1-3}－アルキルアミノ、C_{1-3}－アルコキシカルボニル－C_{1-3}－アルキルアミノ、N－(C_{1-3}－アルキル)－C_{1-3}－アルコキシカルボニル－C_{1-3}－アルキルアミノ、フェニルアミノ、N－フェニル－C_{1-3}－アルキルアミノ、N,N－ジフェニルアミノ、ベンジルアミノ、N－ベンジル－C_{1-3}－アルキルアミノ、N,N－ジベンジルアミノ、C_{1-3}－アルキルカルボニルアミノ、ベンゾイルアミノまたはベンジルカルボニルアミノ基またはN－(C_{1-3}－アルキル)－C_{1-3}－アルキルカルボニルアミノ基（前記基において、二つのアルキル基はC_{2-5}－n－アルキレン架橋により置換されていてもよく、または一つ若しくは両方のアルキル基がフェニルまたはベンジル基により置換されていてもよい）、
C_{1-3}－アルキルスルホニルアミノ、フェニルスルホニルアミノまたはベンジルスルホニルアミノ基またはN－(C_{1-3}－アルキル)－C_{1-3}－アルキルスルホニルアミノ基（前記基において、二つのアルキル基はC_{2-5}－n－アルキレン架橋により置換されていてもよく、または一つ若しくは両方のアルキル基がフェニルまたはベンジル基により置換されていてもよい）、
アミノスルホニル、C_{1-3}－アルキルアミノスルホニル、フェニルアミノスルホニル、ベンジルアミノスルホニル、ジ－(C_{1-3}－アルキル)－アミノスルホニル、N,N－ジフェニル－アミノスルホニルまたはN,N－ジベンジル－アミノスルホニル基、
ホスホノ、(C_{1-3}－アルコキシ)PO(H)、(C_{1-3}－アルコキシ)PO(C_{1-3}－アルキル)、(C_{1-3}－アルコキシ)PO(OH)、ジ－(C_{1-3}－アルコキシ)－POまたは(C_{2-4}－n－アルキレンジオキシ)－PO基、
ウレイド基（任意にC_{1-3}－アルキル基により一－、二－または三置換されている）、
4～7－員環シクロアルキレンイミノまたはシクロアルキレンイミノスルホニル基（前記各場合において、6－または7－員環シクロアルキレンイミノ基の4位のメチレン基は酸素または硫黄原子により置換されていてもよく、スルフィニル、スルホニル、－NHまたは－N(C_{1-3}－アルキル)基により置換されていてもよい）、
を表し、
R_2は水素、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子、
C_{1-6}－アルキルまたはトリフルオロメチル基、
ヒドロキシ、C_{1-3}－アルコキシ、メルカプト、C_{1-3}－アルキルスルフェニル、C_{1-3}－アルキルスルフィニル、C_{1-3}－アルキルスルホニル、スルホ、C_{1-3}－アルコキシスルホニル、アミノスルホニル、C_{1-3}－アルキルアミノスルホニルまたはジ－(C_{1-3}－アルキル)－アミノスルホニル基、
ニトロ、アミノ、C_{1-3}－アルキルアミノまたはジ－(C_{1-3}－アルキル)－アミノ基、
C_{1-3}－アルキルカルボニル、シアノ、カルボキシ、C_{1-3}－アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C_{1-3}－アルキルアミノカルボニルまたはジ－(C_{1-3}－アルキル)－アミノカルボニル基、
ホスホノ、(C_{1-3}－アルコキシ)PO(H)、(C_{1-3}－アルコキシ)PO(C_{1-3}－アルキル)、(C_{1-3}－アルコキシ)PO(OH)またはジ－(C_{1-3}－アルコキシ)－PO基、
4～7－員環シクロアルキレンイミノ、シクロアルキレンイミノカルボニルまたはシクロアルキレンイミノスルホニル基（前記各場合において、6－または7－員環シクロアルキレンイミノ基の4位のメチレン基は酸素または硫黄原子により置換されていてもよく、スルフィニル、スルホニル、－NHまたは－N(C_{1-3}－アルキル)基により置換されていてもよい）
を表すか、または
R_1及びR_2は一緒になってメチレンジオキシ、エチレンジオキシ、n－プロピレン、n－ブチレンまたは1,4－ブタジエニレン基を表し、
R_3はフェニル基を表し、
R_4は水素原子、C_{1-3}－アルキル基、ヒドロキシ基、アシル基、C_{1-16}－アルカノイル基

、アリルオキシカルボニル基、C_{1-16}－アルコキシカルボニル基、フェニル－C_{1-6}－アルコキシカルボニル基、C_{1-3}－アルキルスルホニル－C_{2-4}－アルコキシカルボニル、C_{1-3}－アルコキシ－C_{2-4}－アルコキシ－C_{2-4}－アルコキシカルボニルまたは$R_eCO-O-(R_fCR_g)-O-CO$基（式中、

R_eはC_{1-8}－アルキル、C_{5-7}－シクロアルキル、フェニルまたはフェニル－C_{1-3}－アルキル基であり、

R_fは水素原子、C_{1-3}－アルキル、C_{5-7}－シクロアルキルまたはフェニル基であり、及び

R_gは水素原子、またはC_{1-3}－アルキルである）を表し、

R_5は水素原子またはC_{1-3}－アルキル基を表し、及び

R_6は水素、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子、

トリフルオロメチルまたはヘテロアリール基、C_{1-3}－アルコキシ基（任意に1～3フッ素原子により置換されている）、アミノ－C_{1-3}－アルコキシ、C_{1-3}－アルキルアミノ－C_{2-3}－アルコキシまたはベンジルアミノ－C_{2-3}－アルコキシ基、4～7員環のシクロアルキレンイミノ－C_{2-3}－アルコキシ基、ジ－(C_{1-3}－アルキル)－アミノ－C_{2-3}－アルコキシまたはC_{1-3}－アルキルメルカプト基、

ニトロ、シアノ、カルボキシ、C_{1-3}－アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C_{1-3}－アルキルアミノカルボニル、ジ－(C_{1-3}－アルキル)－アミノカルボニル、ピペリジノカルボニルまたはテトラゾリル基、

C_{1-3}－アルキルカルボニルアミノ基（窒素原子がC_{1-3}－アルキル基により任意に置換されている）、

イミダゾリルまたはピペラジノ基（イミノ基がC_{1-3}－アルキル基により任意に置換されている）、

C_{1-4}－アルキル基（末端が以下の基により置換されていてもよい、

ヒドロキシ、C_{1-3}－アルコキシ、カルボキシ、C_{1-3}－アルコキシカルボニル、アミノ、C_{1-4}－アルキルアミノ、ジ－(C_{1-4}－アルキル)－アミノ、フェニルアミノ、N－フェニル－C_{1-3}－アルキルアミノ、フェニル－n－C_{1-3}－アルキルアミノ、N－(C_{1-3}－アルキル)－フェニル－n－C_{1-3}－アルキルアミノまたはジ－(フェニル－n－C_{1-3}－アルキル)－アミノ基、

4～7－員環シクロアルキレンイミノ基（前記基において

イミノ基に結合したメチレン基はそれぞれカルボニルまたはスルホニル基により置換されていてもよく、または

一つ若しくは二つの水素原子はそれぞれC_{1-3}－アルキル基により置換されていてもよく、及び/又は

各場合において、6－または7－員環シクロアルキレンイミノ基の4位のメチレン基はカルボキシ、C_{1-3}－アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C_{1-3}－アルキルアミノカルボニル、ジ－(C_{1-3}－アルキル)－アミノカルボニル、フェニル－n－C_{1-3}－アルキルアミノまたはN－(C_{1-3}－アルキル)－フェニル－n－C_{1-3}－アルキルアミノ基により置換されていてもよく、または

酸素または硫黄原子、スルフィニル、スルホニル、－NHまたは－N(C_{1-3}－アルキル)基により置換されていてもよい）、

5～7－員環シクロアルケニレンイミノ基（前記基において、二重結合は窒素原子から隔離されている）、

C_{4-7}－シクロアルキルアミノ、N－(C_{1-3}－アルキル)－C_{4-7}－シクロアルキルアミノまたはC_{5-7}－シクロアルケニルアミノ基（前記基において、環の位置1には二重結合を有さず、及び窒素原子はC_{1-3}－アルキル基により置換されていてもよい）、

C_{1-3}－アルキルカルボニルアミノ、N－(C_{1-3}－アルキル)－C_{1-3}－アルキルカルボニルアミノ、アミノカルボニル、C_{1-3}－アルキルアミノカルボニルまたはジ－(C_{1-3}－アルキル)－アミノカルボニル基）、

を表し、

またはR_6は下記式で示される基
$-N(R_a)-CO-(CH_2)_n-R_b$ (II)、
（式中、
R_aはC_{1-3}－アルキル基を表し、
nは0、1または2のいずれかを表し、及び
R_bはアミノ、C_{1-4}－アルキルアミノ、フェニルアミノ、N－(C_{1-4}－アルキル)－フェニルアミノ、ベンジルアミノ、N－(C_{1-4}－アルキル)－ベンジルアミノまたはジ－(C_{1-4}－アルキル)－アミノ基または4～7－員環シクロアルキレンイミノ基（前記各場合において、6－または7－員環シクロアルキレンイミノ基の4位のメチレン基は酸素または硫黄原子、スルフィニル、スルホニル、－NHまたは－N(C_{1-3}－アルキル)基により置換されていてもよい）を表す）、
下記式で示される基
$-N(R_c)-(CH_2)_m-(CO)_o-R_d$ (III)、
（式中、
R_cはC_{1-3}－アルキル、C_{1-3}－アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ベンジルカルボニル、C_{1-3}－アルキルスルホニル、アリールスルホニルまたはベンジルスルホニル基、
mは1、2、3または4のいずれかを表し、
oは0または1のいずれかを表し、及び
R_dは、上述したR_bと同じ定義、または1位をC_{1-3}－アルキル基により任意に置換されたジ－(C_{1-4}－アルキル)－アミノ－C_{1-3}－アルキルアミノ基を表す）、
または$N-(C_{1-3}$－アルキル)－C_{1-3}－アルキルスルホニルアミノ基を表し、
更に、存在するカルボキシ、アミノまたはイミノ基のいずれも、インビボで開裂し得る基により置換されていてもよく、前記インビボで開裂し得る基は、ヒドロキシ基、アシル基、C_{1-16}－アルカノイル基、アリルオキシカルボニル基、C_{1-16}－アルコキシカルボニル基、フェニル－C_{1-6}－アルコキシカルボニル基、C_{1-3}－アルキルスルホニル－C_{2-4}－アルコキシカルボニル、C_{1-3}－アルコキシ－C_{2-4}－アルコキシ－C_{2-4}－アルコキシカルボニルまたは$R_eCO-O-(R_fCR_g)-O-CO$基（式中、
R_eはC_{1-8}－アルキル、C_{5-7}－シクロアルキル、フェニルまたはフェニル－C_{1-3}－アルキル基であり、
R_fは水素原子、C_{1-3}－アルキル、C_{5-7}－シクロアルキルまたはフェニル基であり、及び
R_gは水素原子、またはC_{1-3}－アルキルである）である。

【請求項２】
以下の定義を有する、請求項１記載の一般式Ｉで表される置換インドリノン、その異性体またはその塩；
Xは酸素原子を表し、
R_1はC_{1-3}－アルコキシ、トリフルオロメチル、ジ－(C_{1-3}－アルキル)－アミノ、ピロリジノまたはピロール基、
アミノまたはC_{1-3}－アルキルアミノ基（前記基において、アミノ－水素原子はC_{1-3}－アルキルカルボニル、フェニル－C_{1-3}－アルキルカルボニル、ベンゾイル、アミノカルボニル、C_{1-3}－アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、カルボキシ－C_{1-3}－アルキルまたはC_{1-3}－アルキルオキシカルボニル－C_{1-3}－アルキル基により置換されていてもよい）、または
フェニル基（任意にC_{1-3}－アルキル基により置換されている）、
を表し、
R_2は水素原子またはC_{1-3}－アルコキシ基を表すか、または
R_1及びR_2は一緒になってメチレンジオキシ基を表し、
R_3はフェニル基を表し、
R_4は水素原子を表し、
R_5は水素原子を表し、及び

R_6は水素、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子、
トリフルオロメチル、4－(C_{1-3}－アルキル)－ピペラジノ、ピリジニル、イミダゾリル、
テトラゾリル、C_{1-3}－アルコキシまたはC_{1-3}－アルキルメルカプト基、
ニトロ、シアノ、カルボキシまたはC_{1-3}－アルキルオキシカルボニル基またはC_{1-3}－アルキルカルボニルアミノ基（任意に窒素原子がC_{1-3}－アルキル基により置換されている）、
ピペリジノカルボニル基またはアミノカルボニル基（一または二のC_{1-3}－アルキル基により任意に置換されている）、
C_{1-3}－アルキル基（末端が以下の基により置換されていてもよい；
アミノ、C_{1-4}－アルキルアミノ、ジ－(C_{1-4}－アルキル)－アミノ、フェニルアミノ、N－フェニル－C_{1-3}－アルキルアミノ、フェニル－n－C_{1-3}－アルキルアミノ、N－(C_{1-3}－アルキル)－フェニル－n－C_{1-3}－アルキルアミノまたはジ－(フェニル－n－C_{1-3}－アルキル)－アミノ基、
ピロリジノ、ピペリジノ、ヘキサメチレンイミノ、モルホリノ、チオモルホリノ、1－オキシド－チオモルホリノまたはピペラジノ基（前記において、ピペリジノ基は一または二のC_{1-3}－アルキル基またはカルボキシ、C_{1-3}－アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C_{1-3}－アルキルアミノカルボニル－ジ－(C_{1-3}－アルキル)－アミノカルボニルまたはN－(C_{1-3}－アルキル)－フェニル－n－C_{1-3}－アルキルアミノ基により更に置換されていてもよい）、
C_{5-7}－シクロアルキルアミノまたはC_{5-7}－シクロアルケニルアミノ基（前記基において環の位置1は二重結合ではない）、
C_{1-3}－アルキルカルボニルアミノ、N－(C_{1-3}－アルキル)－C_{1-3}－アルキルカルボニルアミノ、カルボキシ、C_{1-3}－アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C_{1-3}－アルキルアミノカルボニルまたはジ－(C_{1-3}－アルキル)－アミノカルボニル基）、
C_{1-3}－アルコキシ基（末端がアミノ、C_{1-3}－アルキルアミノまたはジ－(C_{1-3}－アルキル)－アミノ基により置換されている）、
下記式で示される基
$-N(R_a)-CO-(CH_2)_n-R_b$　　(II)、
（式中、
R_aはC_{1-3}－アルキル基であり、
nは0、1または2のいずれかであり、及び
R_bはアミノ、C_{1-4}－アルキルアミノまたはジ－(C_{1-4}－アルキル)－アミノ基またはピロリジノ、ピペリジノ、ヘキサメチレンイミノ、モルホリノ、チオモルホリノ、1－オキシド－チオモルホリノまたはピペラジノ基である）、
下記式で示される基
$-N(R_c)-(CH_2)_m-(CO)_o-R_d$　　(III)、
（式中、
R_cはC_{1-3}－アルキル、C_{1-3}－アルキルカルボニルまたはC_{1-3}－アルキルスルホニル基であり、
mは1、2、3または4のいずれかであり、
oは0または1のいずれかであり、及び
R_dは上述したR_bの定義を表すか、または1位がC_{1-3}－アルキル基により任意に置換されたジ－(C_{1-4}－アルキル)－アミノ－C_{1-3}－アルキルアミノ基を表す）、
またはN－(C_{1-3}－アルキル)－C_{1-3}－アルキルスルホニルアミノ基を表す。

【請求項３】

以下の定義を有する、請求項１記載の一般式Ｉで表される置換インドリノン、その異性体またはその塩；

Xは酸素原子を表し、

R_1はメトキシ、エトキシ、トリフルオロメチル、フェニル、メチルフェニル、ジメチルアミノ、ピロリジノまたはピロール基、
アミノ基（メチル、カルボキシメチル、メトキシカルボニルメチル、アセチル、フェニル

アセチル、ベンゾイル、メタンスルホニル、ベンゼンスルホニルまたはアミノカルボニル基により置換されていてもよい）を表し、
R_2は水素原子、メトキシまたはエトキシ基を表すか、または
R_1及びR_2は一緒になってメチレンジオキシ基を表し、
R_3はフェニル基を表し、
R_4は水素原子を表し、
R_5は水素原子を表し、及び
R_6は水素、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子、
メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、メチルメルカプト、シアノ、カルボキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、アミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、ピペリジノカルボニル、ニトロ、4－メチル－ピペラジノ、イミダゾリル、ピリジニルまたはテトラゾリル基、
エチルオキシまたはn－プロピルオキシ基（末端がジメチルアミノ基により置換されている）、
メチルまたはエチル基（カルボキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、アミノカルボニルまたはジメチルアミノカルボニル基により置換されている）、
C_{1-3}－アルキル基（末端が以下の基により置換されていてもよい；
アミノ、C_{1-4}－アルキルアミノ、シクロヘキシルアミノ、ベンジルアミノまたはフェニルアミノ基（前記各場合において、アミノ－窒素原子の水素原子がC_{1-3}－アルキル、ベンジル、アセチルまたはジメチルアミノカルボニル基により置換されていてもよい）、
ピペリジノ基（任意に一または二のメチル基により置換されている）、
ピペリジノ基（カルボキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルまたはジメチルアミノカルボニル基により置換されている）、
ピロリジノ、3,4－デヒドロ－ピペリジノ、ヘキサメチレンイミノ、モルホリノ、チオモルホリノ、1－オキソ－チオモルホリノまたはピペラジノ基）、
C_{1-3}－アルキルアミノ基（前記基において、アミノ－窒素原子の水素原子は以下の基により置換されている；
エチルまたはn－プロピル基（各々末端がジメチルアミノ基により置換されている）、
C_{2-3}－アルカノイル基（2または3位がアミノ、C_{1-3}－アルキルアミノ、ジ－(C_{1-3}－アルキル)－アミノ、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノまたはピペラジノ基により置換されていてもよい）、
アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、ピペリジノカルボニルまたはメタンスルホニル基；
及び更に、C_{1-3}－アルキルアミノ基C_{1-3}－アルキル部分は以下の基により置換されていてもよい；
アミノカルボニル基、
C_{1-3}－アルキルアミノカルボニルまたはジ－(C_{1-3}－アルキル)－アミノカルボニル基（前記基においてC_{2-3}－アルキル部分は更に末端がジメチルアミノ基により置換されていてもよい）、
ピロリジノカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニルまたはピペラジノカルボニル基；
また、上述したC_{1-3}－アルキルアミノ基のC_{2-3}－アルキル部分もまた末端がアミノ、C_{1-3}－アルキルアミノ、ジ－(C_{1-3}－アルキル)－アミノ、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノまたはピペラジノ基により置換されていてもよい）、
を表す。
【請求項４】
以下の定義を有する、請求項２または３に記載の一般式Ｉで表される置換インドリノン、その異性体またはその塩；
R_2は水素原子を表す。
【請求項５】

以下の定義を有する、請求項２または３に記載の一般式Ｉで表される置換インドリノン、その異性体またはその塩；

R_1及びR_2は同じでも異なっていてもよく、各々C_{1-3}－アルコキシ基を表す。

【請求項６】

以下の定義を有する、請求項１に記載の一般式Ｉで表される置換インドリノン、またはその塩；

Xは酸素原子を表し、

R_1はアミノ、メトキシまたはエトキシ基を表し、

R_2は水素原子または位置5においてメトキシまたはエトキシ基を表し、

R_3はフェニル基を表し、

R_4及びR_5は各々水素原子を表し、及び

R_6はメチルまたはエチル基（メチルアミノ、エチルアミノ、ピペリジノまたは4－(ジメチルアミノカルボニル)－ピペリジノ基により置換されている（前記基においてメチルアミノ－及びエチルアミノ基のアミノ－水素原子はメチルまたはベンジル基により置換されている））、N－ジメチルアミノメチルカルボニル－N－メチル－アミノ基またはN－アセチル－N－(C_{2-3}－アルキル)－アミノ基（前記基においてC_{2-3}－アルキル部分は各ケースにおいて末端がジメチルアミノ基により置換されている）を表す。

【請求項７】

以下、請求項１に記載の一般式Ｉで表される置換インドリノン、またはその塩；

(a) 3－(Z)－{1－[4－(ピペリジン－1－イル－メチル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン、

(b) 3－(Z)－(1－{4－[(N－ベンジル－N－メチル－アミノ)－メチル]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン、

(c) 3－(Z)－{1－(4－(ジメチルアミノ－メチル）－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン、

(d) 3－(Z)－{1－[4－(N－ジメチルアミノメチルカルボニル－N－メチル－アミノ)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン、

(e) 3－(Z)－(1－{4－[2－(4－ジメチルカルボキサミド－ピペリジン－1－イル)－エチル]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン、

(f) 6－アミノ－3－(Z)－{1－[4－(ピペリジン－1－イル－メチル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－2－インドリノン、

(g) 3－(Z)－(1－{4－[N－アセチル－N－(2－ジメチルアミノ－エチル)－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン、

(h) 3－(Z)－(1－{4－[N－アセチル－N－(3－ジメチルアミノ－プロピル)－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン。

【請求項８】

請求項1～７のいずれか一項に記載の化合物の生理学的に許容される塩。

【請求項９】

請求項1～７のいずれか一項に記載の化合物または請求項８に記載の塩、及び任意に一以上の不活性な担体及び／または希釈剤を含む、医薬組成物。

【請求項１０】

過剰のまたは異常な細胞増殖の治療用医薬組成物の製造のための、請求項1～７のいずれか一項に記載の化合物または請求項８に記載の塩の使用。

【請求項１１】

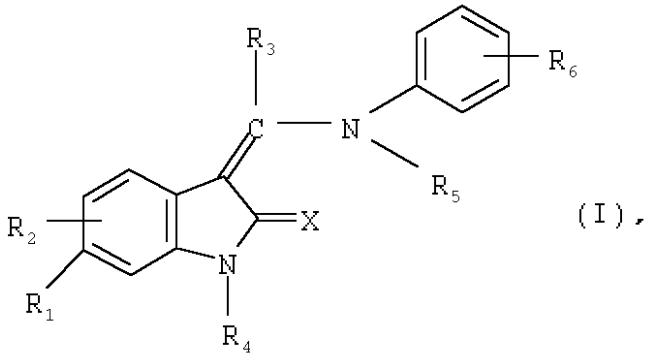
請求項９に記載の医薬組成物の製造方法であって、請求項1～７のいずれか一項に記載の化合物または請求項８に記載の塩を、一以上の不活性な担体及び／または希釈剤に、非化学的方法により混合することを特徴とする上記製造方法。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

本発明は、下記一般式で表される新規な置換インドリノン、その異性体、その塩、特に有

用な性質を有する生理学的に許容される塩に関する。



(I),

上記一般式Ｉ（式中R_4は水素原子またはプロドラッグ基）の化合物は有用な薬学的性質、特に様々なキナーゼの抑制効果を有し、キナーゼでも特に受容体チロシンキナーゼ（例、VEGFR2、PDGFRα、PDGFRβ、FGFR1、FGFR3、EGFR、HER2、IGF1R及びHGFR）、並びにCDK(Cycline Dependent Kinases)（例、CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK8及びCDK9）とその特異的サイクリン（cyclines）(A、B1、B2、C、D1、D2、D3、E、F、G1、G2、H、I及びK)との複合体、及びウィルスサイクリン(cf. L. Mengtao in J. Virology 71 (3)、1984－1991 (1997))、培養されたヒト細胞の増殖、特に内皮細胞の増殖（例えば、血管形成における）、更に、その他の細胞の増殖、特に腫瘍細胞における増殖に対する抑制効果を示す。

【０００２】

上記一般式Ｉ（式中R_4は水素原子またはプロドラッグ基ではない）の他の化合物は、上述した化合物を製造するための有用な中間体である。

本発明は上記一般式Ｉの化合物（式中R_4が水素原子またはプロドラッグ基である化合物は有用な薬学的性質を有する）、その薬学的に活性な化合物を含む医薬組成物、その使用及びその製造方法に関する。

【０００３】

上記一般式Iにおいて、

Xは酸素または硫黄原子を表し、

R_1はC_{2-3}－アルケニル、C_{2-3}－アルキニル、アリール、アリール－C_{1-3}－アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール－C_{1-3}－アルキル、トリフルオロメチルまたはシアノ基、ヒドロキシ、C_{1-3}－アルコキシ、ヒドロキシ－C_{1-3}－アルキル、C_{1-3}－アルコキシ－C_{1-3}－アルキル、アリールオキシまたはヘテロアリールオキシ基、

メルカプト、C_{1-3}－アルキルスルフェニル、フェニルスルフェニル、ベンジルスルフェニル、C_{1-3}－アルキルスルフィニル、フェニルスルフィニル、ベンジルスルフィニル、C_{1-3}－アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、ベンジルスルホニル、スルホ、C_{1-3}－アルコキシスルホニル、フェノキシスルホニルまたはベンジルオキシスルホニル基、

アミノ、C_{1-3}－アルキルアミノ、ジ－(C_{1-3}－アルキル)－アミノ、ヒドロキシカルボニル－C_{1-3}－アルキルアミノ、N－(C_{1-3}－アルキル)－ヒドロキシカルボニル－C_{1-3}－アルキルアミノ、C_{1-3}－アルコキシカルボニル－C_{1-3}－アルキルアミノ、N－(C_{1-3}－アルキル)－C_{1-3}－アルコキシカルボニル－C_{1-3}－アルキルアミノ、フェニルアミノ、N－フェニル－C_{1-3}－アルキルアミノ、N,N－ジフェニルアミノ、ベンジルアミノ、N－ベンジル－C_{1-3}－アルキルアミノ、N,N－ジベンジルアミノ、C_{1-3}－アルキルカルボニルアミノ、ベンゾイルアミノまたはベンジルカルボニルアミノ基またはN－(C_{1-3}－アルキル)－C_{1-3}－アルキルカルボニルアミノ基（前記基において、二つのアルキル基はC_{2-5}－n－アルキレン架橋（bridge）により置換されていてもよく、または一つまたは両方のアルキル基はフェニルまたはベンジル基により置換されていてもよい）、

C_{1-3}－アルキルスルホニルアミノ、フェニルスルホニルアミノまたはベンジルスルホニルアミノ基またはN－(C_{1-3}－アルキル)－C_{1-3}－アルキルスルホニルアミノ基（前記基において、二つのアルキル基はC_{2-5}－n－アルキレン架橋により置換されていてもよく、また

は一つまたは両方のアルキル基はフェニルまたはベンジル基により置換されていてもよい）、
アミノスルホニル、C_{1-3}－アルキルアミノスルホニル、フェニルアミノスルホニル、ベンジルアミノスルホニル、ジ－(C_{1-3}－アルキル)－アミノスルホニル、N,N－ジフェニル－アミノスルホニルまたはN,N－ジベンジル－アミノスルホニル基、
ホスホノ、(C_{1-3}－アルコキシ)PO(H)、(C_{1-3}－アルコキシ)PO(C_{1-3}－アルキル)、(C_{1-3}－アルコキシ)PO(OH)、ジ－(C_{1-3}－アルコキシ)－POまたは(C_{2-4}－n－アルキレンジオキシ)－PO基、
任意にC_{1-3}－アルキル基により一－、二－または三－置換されたウレイド基、
4～7－員環シクロアルキレンイミノまたはシクロアルキレンイミノスルホニル基（前記各場合において、6－または7－員環シクロアルキレンイミノ基の4位のメチレン基は酸素または硫黄原子により置換されていてもよく、スルフィニル、スルホニル、－NHまたは－N(C_{1-3}－アルキル)基により置換されていてもよい）、を表し、

【０００４】

R_2は水素、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子、
C_{1-6}－アルキルまたはトリフルオロメチル基、
ヒドロキシ、C_{1-3}－アルコキシ、メルカプト、C_{1-3}－アルキルスルフェニル、C_{1-3}－アルキルスルフィニル、C_{1-3}－アルキルスルホニル、スルホ、C_{1-3}－アルコキシスルホニル、アミノスルホニル、C_{1-3}－アルキルアミノスルホニルまたはジ－(C_{1-3}－アルキル)－アミノスルホニル基、
ニトロ、アミノ、C_{1-3}－アルキルアミノまたはジ－(C_{1-3}－アルキル)－アミノ基、
C_{1-3}－アルキルカルボニル、シアノ、カルボキシ、C_{1-3}－アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C_{1-3}－アルキルアミノカルボニルまたはジ－(C_{1-3}－アルキル)－アミノカルボニル基、
ホスホノ、(C_{1-3}－アルコキシ)PO(H)、(C_{1-3}－アルコキシ)PO(C_{1-3}－アルキル)、(C_{1-3}－アルコキシ)PO(OH)またはジ－(C_{1-3}－アルコキシ)－PO基、
4～7－員環シクロアルキレンイミノ、シクロアルキレンイミノカルボニルまたはシクロアルキレンイミノスルホニル基（前記各場合において、6－または7－員環シクロアルキレンイミノ基の4位のメチレン基は酸素または硫黄原子により置換されていてもよく、スルフィニル、スルホニル、－NHまたは－N(C_{1-3}－アルキル)基により置換されていてもよい）を表すか、または

【０００５】

R_1及びR_2は一緒になってメチレンジオキシ、エチレンジオキシ、n－プロピレン、n－ブチレンまたは1,4－ブタジエニレン基を表し、

【０００６】

R_3は水素原子、C_{1-6}－アルキル、C_{3-7}－シクロアルキル、トリフルオロメチルまたはヘテロアリール基、
任意にフッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子、トリフルオロメチル、C_{1-3}－アルキルまたはC_{1-3}－アルコキシ基により一－または二置換されたフェニルまたはナフチル基（二置換の場合、置換基は同じでも異なっていてもよく、該基はさらに以下の基により置換されていてもよい、
ヒドロキシ、ヒドロキシ－C_{1-3}－アルキルまたはC_{1-3}－アルコキシ－C_{1-3}－アルキル基、
シアノ、シアノ－C_{1-3}－アルキル、シアノ－C_{2-3}－アルケニル、シアノ－C_{2-3}－アルキニル、カルボキシ、カルボキシ－C_{1-3}－アルキル、カルボキシ－C_{2-3}－アルケニル、カルボキシ－C_{2-3}－アルキニル、C_{1-3}－アルコキシカルボニル、C_{1-3}－アルコキシカルボニル－C_{1-3}－アルキル、C_{1-3}－アルコキシカルボニル－C_{2-3}－アルケニルまたはC_{1-3}－アルコキシカルボニル－C_{2-3}－アルキニル基、
C_{1-3}－アルキルカルボニル、C_{1-3}－アルキルカルボニル－C_{1-3}－アルキル、C_{1-3}－アルキルカルボニル－C_{2-3}－アルケニルまたはC_{1-3}－アルキルカルボニル－C_{2-3}－アルキニル基、

アミノカルボニル、アミノカルボニル－C_{1-3}－アルキル、アミノカルボニル－C_{2-3}－アルケニル、アミノカルボニル－C_{2-3}－アルキニル、C_{1-3}－アルキルアミノカルボニル、C_{1-3}－アルキルアミノカルボニル－C_{1-3}－アルキル、C_{1-3}－アルキルアミノカルボニル－C_{2-3}－アルケニル、C_{1-3}－アルキルアミノカルボニル－C_{2-3}－アルキニル、ジ－(C_{1-3}－アルキル)－アミノカルボニル、ジ－(C_{1-3}－アルキル)－アミノカルボニル－C_{1-3}－アルキル、ジ－(C_{1-3}－アルキル)－アミノカルボニル－C_{2-3}－アルケニルまたはジ－(C_{1-3}－アルキル)－アミノカルボニル－C_{2-3}－アルキニル基、
ニトロ、ニトロ－C_{1-3}－アルキル、ニトロ－C_{2-3}－アルケニルまたはニトロ－C_{2-3}－アルキニル基、
アミノ、C_{1-3}－アルキルアミノ、ジ－(C_{1-3}－アルキル)－アミノ、アミノ－C_{1-3}－アルキル、C_{1-3}－アルキルアミノ－C_{1-3}－アルキルまたはジ－(C_{1-3}－アルキル)－アミノ－C_{1-3}－アルキル基、
C_{1-3}－アルキルカルボニルアミノ、C_{1-3}－アルキルカルボニルアミノ－C_{1-3}－アルキル、N－(C_{1-3}－アルキル)－C_{1-3}－アルキルカルボニルアミノ、N－(C_{1-3}－アルキル)－C_{1-3}－アルキルカルボニルアミノ－C_{1-3}－アルキル、C_{1-3}－アルキルスルホニルアミノ、C_{1-3}－アルキルスルホニルアミノ－C_{1-3}－アルキル、N－(C_{1-3}－アルキル)－C_{1-3}－アルキルスルホニルアミノまたはN－(C_{1-3}－アルキル)－C_{1-3}－アルキルスルホニルアミノ－C_{1-3}－アルキル基、
4～7－員環シクロアルキレンイミノ、シクロアルキレンイミノカルボニル、シクロアルキレンイミノスルホニル、シクロアルキレンイミノ－C_{1-3}－アルキル、シクロアルキレンイミノカルボニル－C_{1-3}－アルキルまたはシクロアルキレンイミノスルホニル－C_{1-3}－アルキル基（前記各場合において6－または7－員環シクロアルキレンイミノ基の4位のメチレン基は酸素または硫黄原子により置換されていてもよく、スルフィニル、スルホニル、－NHまたは－N(C_{1-3}－アルキル)基により置換されていてもよい）、
またはヘテロアリールまたはヘテロアリール－C_{1-3}－アルキル基）、
を表し、

【０００７】

R_4は水素原子、C_{1-3}－アルキル基またはプロドラッグ基を表し、
R_5は水素原子またはC_{1-3}－アルキル基を表し、及び

【０００８】

R_6は水素、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子、
トリフルオロメチルまたはヘテロアリール基、任意に1～3フッ素原子により置換されたC_{1-3}－アルコキシ基（任意に1～3フッ素原子により置換されている）、アミノ－C_{1-3}－アルコキシ、C_{1-3}－アルキルアミノ－C_{2-3}－アルコキシまたはベンジルアミノ－C_{2-3}－アルコキシ基、4～7員環のシクロアルキレンイミノ－C_{2-3}－アルコキシ基、ジ－(C_{1-3}－アルキル)－アミノ－C_{2-3}－アルコキシまたはC_{1-3}－アルキルメルカプト基、
ニトロ、シアノ、カルボキシ、C_{1-3}－アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C_{1-3}－アルキルアミノカルボニル、ジ－(C_{1-3}－アルキル)－アミノカルボニル、ピペリジノカルボニルまたはテトラゾリル基、
C_{1-3}－アルキルカルボニルアミノ基（窒素原子がC_{1-3}－アルキル基により任意に置換されている）、
イミダゾリルまたはピペラジノ基（イミノ基がC_{1-3}－アルキル基により任意に置換されている）、
末端が、
ヒドロキシ、C_{1-3}－アルコキシ、カルボキシ、C_{1-3}－アルコキシカルボニル、アミノ、C_{1-4}－アルキルアミノ、ジ－(C_{1-4}－アルキル)－アミノ、フェニルアミノ、N－フェニル－C_{1-3}－アルキルアミノ、フェニル－n－C_{1-3}－アルキルアミノ、N－(C_{1-3}－アルキル)－フェニル－n－C_{1-3}－アルキルアミノまたはジ－(フェニル－n－C_{1-3}－アルキル)－アミノ基、
4～7－員環シクロアルキレンイミノ基（前記基において、

イミノ基に結合したメチレン基はカルボニルまたはスルホニル基により置換されてもよく、または
一つまたは二つの水素原子はそれぞれC_{1-3}－アルキル基により置換されてもよく、および／または
各場合において、6－または7－員環シクロアルキレンイミノ基の4位のメチレン基はカルボキシ、C_{1-3}－アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C_{1-3}－アルキルアミノカルボニル、ジ－(C_{1-3}－アルキル)－アミノカルボニル、フェニル－n－C_{1-3}－アルキルアミノまたはN－(C_{1-3}－アルキル)－フェニル－n－C_{1-3}－アルキルアミノ基により置換されてもよく、または
酸素または硫黄原子、スルフィニル、スルホニル、－NHまたは－N(C_{1-3}－アルキル)基により置換されていてもよい）、
5～7－員環シクロアルケニレンイミノ基（前記基において二重結合は窒素原子から隔離されている）、
C_{4-7}－シクロアルキルアミノ、N－(C_{1-3}－アルキル)－C_{4-7}－シクロアルキルアミノまたはC_{5-7}－シクロアルケニルアミノ基（前記基において、環の位置1には二重結合を有さず、及び窒素原子はC_{1-3}－アルキル基により置換されていてもよい）、
C_{1-3}－アルキルカルボニルアミノ、N－(C_{1-3}－アルキル)－C_{1-3}－アルキルカルボニルアミノ、アミノカルボニル、C_{1-3}－アルキルアミノカルボニルまたはジ－(C_{1-3}－アルキル)－アミノカルボニル基、
の各基により置換されていてもよいC_{1-4}－アルキル基、
を表し、

【０００９】

またはR_6は下記式で示される基

$$-N(R_a)-CO-(CH_2)_n-R_b \qquad (II),$$

（式中、
R_aはC_{1-3}－アルキル基を表し、
nは0、1または2のいずれかを表し、及び
R_bはアミノ、C_{1-4}－アルキルアミノ、フェニルアミノ、N－(C_{1-4}－アルキル)－フェニルアミノ、ベンジルアミノ、N－(C_{1-4}－アルキル)－ベンジルアミノまたはジ－(C_{1-4}－アルキル)－アミノ基または4～7－員環シクロアルキレンイミノ基（前記各場合において、各場合において、6－または7－員環シクロアルキレンイミノ基の4位のメチレン基は酸素または硫黄原子、スルフィニル、スルホニル、－NHまたは－N(C_{1-3}－アルキル)基により置換されていてもよい）を表す）、

【００１０】

下記式で示される基

$$-N(R_c)-(CH_2)_m-(CO)_o-R_d \qquad (III),$$

（式中、
R_cはC_{1-3}－アルキル、C_{1-3}－アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ベンジルカルボニル、C_{1-3}－アルキルスルホニル、アリールスルホニルまたはベンジルスルホニル基、
mは1、2、3または4のいずれかを表し、
oは0または1のいずれかを表し、及び
R_dは、上述したR_bと同じ定義、または1位をC_{1-3}－アルキル基により任意に置換されたジ－(C_{1-4}－アルキル)－アミノ－C_{1-3}－アルキルアミノ基を表す）、
またはN－(C_{1-3}－アルキル)－C_{1-3}－アルキルスルホニルアミノ基を表す、

【００１１】

ここで更に存在するカルボキシ、アミノまたはイミノ基のいずれも、インビボで開裂し得る基(プロドラッグ基)により置換されていてもよく、
及びイミノまたはアミノ基からインビボで開裂し得る基とは、例えば、ヒドロキシ基、アシル基（例、ベンゾイルまたはピリジノイル基）またはC_{1-16}－アルカノイル基（例ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブタノイル、ペンタノイルまたはヘキサノイル基）、ア

リルオキシカルボニル基、C_{1-16}－アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、tert.ブトキシカルボニル、ペントキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、オクチルオキシカルボニル、ノニルオキシカルボニル、デシルオキシカルボニル、ウンデシルオキシカルボニル、ドデシルオキシカルボニルまたはヘキサデシルオキシカルボニル基）、フェニル－C_{1-6}－アルコキシカルボニル基（例、ベンジルオキシカルボニル）、フェニルエトキシカルボニルまたはフェニルプロポキシカルボニル基、C_{1-3}－アルキルスルホニル－C_{2-4}－アルコキシカルボニル、C_{1-3}－アルコキシ－C_{2-4}－アルコキシ－C_{2-4}－アルコキシカルボニルまたは$R_eCO-O-(R_fCR_g)-O-CO$基（式中、
R_eはC_{1-8}－アルキル、C_{5-7}－シクロアルキル、フェニルまたはフェニル－C_{1-3}－アルキル基であり、
R_fは水素原子、C_{1-3}－アルキル、C_{5-7}－シクロアルキルまたはフェニル基であり、及び
R_gは水素原子、C_{1-3}－アルキルまたは$R_eCO-O-(R_fCR_g)-O$基（R_e～R_gは上で定義したとおりである）である）が挙げられ、

【００１２】

及び更に、フタルイミド基をアミノ基に使用してもよく、また（whilst）上述したエステル基をインビボでカルボキシ基に変換できる基として使用してもよく、更に、用語アリール基は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子またはトリフルオロメチル、C_{1-3}－アルキルまたはC_{1-3}－アルコキシ基により任意に一－または二置換されたフェニルまたはナフチル基を表し、また二置換の場合には、置換基は同じでも異なっていてもよく、及び
ヘテロアリール基は、一または二のC_{1-3}－アルキル基により任意に置換されたモノ環状5または6－員環ヘテロアリール基を意味し、前記6－員環ヘテロアリール基は一、二または三窒素原子を有し、前記5－員環ヘテロアリール基はC_{1-3}－アルキル基、酸素または硫黄原子により任意に置換されたイミノ基、またはC_{1-3}－アルキル基及び酸素若しくは硫黄原子または一若しくは二窒素原子により任意に置換されたイミノ基を表し、及び更に、フェニル環は上述したモノ環状ヘテロ環基に二の隣接した炭素原子を介して結合していてもよい。

【００１３】

上述した一般式Ｉの化合物についてより詳細に述べると、
X及びR_1～R_5は上で定義した通りであり、及び
R_6は上で定義した通りであるが、ただし以下を除く；アミノカルボニル、C_{1-3}－アルキルアミノカルボニル、ジ－(C_{1-3}－アルキル)－アミノカルボニル、ピペリジノカルボニルまたはテトラゾリル基、
イミノ基がC_{1-3}－アルキル基により任意に置換されたイミダゾリルまたはピペラジノ基、
C_{1-4}－アルキル基、末端カルボキシ、C_{1-3}－アルコキシカルボニル基、
N－(C_{1-3}－アルキル)－C_{1-3}－アルキルスルホニルアミノ基
または下記式で示される基
$-N(R_c)-(CH_2)_m-(CO)_o-R_d$　　(III)、
（式中、
R_cはC_{1-3}－アルキル基である）。

【００１４】

一般式Ｉの好ましい化合物としては以下の定義の化合物、その異性体及びその塩が挙げられる；
Xは酸素原子を表し、
R_1はC_{1-3}－アルコキシ、トリフルオロメチル、ジ－(C_{1-3}－アルキル)－アミノ、ピロリジノまたはピロール（pyrrolo）基、
アミノまたはC_{1-3}－アルキルアミノ基（前記基においてアミノ－水素原子は、C_{1-3}－アルキルカルボニル、フェニル－C_{1-3}－アルキルカルボニル、ベンゾイル、アミノカルボニル、C_{1-3}－アルキルスルホニル、フェニルスルホニル、カルボキシ－C_{1-3}－アルキルまたはC_{1-3}－アルキルオキシカルボニル－C_{1-3}－アルキル基により置換されていてもよい）、ま

たは
C_{1-3}－アルキル基により任意に置換されたフェニル基を表し、
R_2は水素原子またはC_{1-3}－アルコキシ基を表すか、または
R_1及びR_2は一緒になってメチレンジオキシ基を表し、
【００１５】
R_3はC_{1-3}－アルキルまたはフェニル基、またはシアノ、アミノ－C_{1-3}－アルキルまたはN－(C_{1-3}－アルカノイル)－アミノ－C_{1-3}－アルキル基により任意に置換されたフェニル基を表し、
R_4は水素原子を表し、
R_5は水素原子を表し、及び
【００１６】
R_6は水素、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子、
トリフルオロメチル、4－(C_{1-3}－アルキル)－ピペラジノ、ピリジニル、イミダゾリル、
テトラゾリル、C_{1-3}－アルコキシまたはC_{1-3}－アルキルメルカプト基、
ニトロ、シアノ、カルボキシまたはC_{1-3}－アルキルオキシカルボニル基または窒素原子がC_{1-3}－アルキル基により任意に置換されたC_{1-3}－アルキルカルボニルアミノ基、
一または二のC_{1-3}－アルキル基により任意に置換されたピペリジノカルボニル基またはアミノカルボニル基、
C_{1-3}－アルキル基（以下の基によりその末端が置換されていてもよい；
アミノ、C_{1-4}－アルキルアミノ、ジ－(C_{1-4}－アルキル)－アミノ、フェニルアミノ、N－フェニル－C_{1-3}－アルキルアミノ、フェニル－n－C_{1-3}－アルキルアミノ、N－(C_{1-3}－アルキル)－フェニル－n－C_{1-3}－アルキルアミノまたはジ－(フェニル－n－C_{1-3}－アルキル)－アミノ基、
ピロリジノ、ピペリジノ、ヘキサメチレンイミノ、モルホリノ、チオモルホリノ、1－オキシド－チオモルホリノまたはピペラジノ基（前記において、ピペリジノ基は更に、一または二のC_{1-3}－アルキル基またはカルボキシ、C_{1-3}－アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C_{1-3}－アルキルアミノカルボニル－ジ－(C_{1-3}－アルキル)－アミノカルボニル若しくはN－(C_{1-3}－アルキル)－フェニル－n－C_{1-3}－アルキルアミノ基により置換されていてもよい）、
C_{5-7}－シクロアルキルアミノまたはC_{5-7}－シクロアルケニルアミノ基（前記基において環の位置1は二重結合ではない）、
C_{1-3}－アルキルカルボニルアミノ、N－(C_{1-3}－アルキル)－C_{1-3}－アルキルカルボニルアミノ、カルボキシ、C_{1-3}－アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C_{1-3}－アルキルアミノカルボニルまたはジ－(C_{1-3}－アルキル)－アミノカルボニル基）、
C_{1-3}－アルコキシ基（末端がアミノ、C_{1-3}－アルキルアミノまたはジ－(C_{1-3}－アルキル)－アミノ基により置換されている）、
【００１７】
下記式で示される基
$-N(R_a)-CO-(CH_2)_n-R_b$　　(II)、
（式中、
R_aはC_{1-3}－アルキル基であり、
nは0、1または2のいずれかであり、及び
R_bはアミノ、C_{1-4}－アルキルアミノまたはジ－(C_{1-4}－アルキル)－アミノ基またはピロリジノ、ピペリジノ、ヘキサメチレンイミノ、モルホリノ、チオモルホリノ、1－オキシド－チオモルホリノまたはピペラジノ基である）、
【００１８】
下記式で示される基
$-N(R_c)-(CH_2)_m-(CO)_o-R_d$　　(III)、
（式中、
R_cはC_{1-3}－アルキル、C_{1-3}－アルキルカルボニルまたはC_{1-3}－アルキルスルホニル基であ

り、
mは1、2、3または4のいずれかであり、
oは0または1のいずれかであり、及び
R_dは上述したR_bの定義を表すか、または1位がC_{1-3}－アルキル基により任意に置換されたジ－(C_{1-4}－アルキル)－アミノ－C_{1-3}－アルキルアミノ基を表す）、
またはN－(C_{1-3}－アルキル)－C_{1-3}－アルキルスルホニルアミノ基を表す。
【００１９】
上記一般式Ｉの特に好ましい化合物としては、以下の定義の化合物、その異性体及びその塩が挙げられる；
Xは酸素原子を表し、
R_1はメトキシ、エトキシ、トリフルオロメチル、フェニル、メチルフェニル、ジメチルアミノ、ピロリジノまたはピロール基、
アミノ基（メチル、カルボキシメチル、メトキシカルボニルメチル、アセチル、フェニルアセチル、ベンゾイル、メタンスルホニル、ベンゾールスルホニルまたはアミノカルボニル基により置換されていてもよい）を表し、
R_2は水素原子、メトキシまたはエトキシ基を表し、または
R_1及びR_2は一緒になってメチレンジオキシ基を表し、
【００２０】
R_3はエチル基またはフェニル基（任意にシアノ、アミノメチルまたはN－アセチル－アミノメチル基により置換されている）を表し、
R_4は水素原子を表し、
R_5は水素原子を表し、及び
【００２１】
R_6は水素、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子、
メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、メチルメルカプト、シアノ、カルボキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、アミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、ピペリジノカルボニル、ニトロ、4－メチル－ピペラジノ、イミダゾリル、ピリジニルまたはテトラゾリル基、
エチルオキシまたはn－プロピルオキシ基（末端がジメチルアミノ基により置換されている）、
メチルまたはエチル基（カルボキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、アミノカルボニルまたはジメチルアミノカルボニル基により置換されている）、
C_{1-3}－アルキル基（末端が以下の基により置換されていてもよい；
アミノ、C_{1-4}－アルキルアミノ、シクロヘキシルアミノ、ベンジルアミノまたはフェニルアミノ基（アミノ－窒素原子の水素原子は各々C_{1-3}－アルキル、ベンジル、アセチルまたはジメチルアミノカルボニル基により置換されていてもよい）、
ピペリジノ基（任意に一または二のメチル基により置換されている）、
ピペリジノ基（カルボキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルまたはジメチルアミノカルボニル基により置換されている）、
ピロリジノ、3,4－デヒドロ－ピペリジノ、ヘキサメチレンイミノ、モルホリノ、チオモルホリノ、1－オキソ－チオモルホリノまたはピペラジノ基）、
C_{1-3}－アルキルアミノ基（前記基においてアミノ－窒素原子水素原子は以下の基により置換されていてもよい；
エチルまたはn－プロピル基（各々末端がジメチルアミノ基により置換されている）、
C_{2-3}－アルカノイル基（2または3 位がアミノ、C_{1-3}－アルキルアミノ、ジ－(C_{1-3}－アルキル)－アミノ、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノまたはピペラジノ基により置換されていてもよい）、
アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、ピペリジノカルボニルまたはメタンスルホニル基；
及び更に、C_{1-3}－アルキルアミノ基C_{1-3}－アルキル部分は以下の基により置換されていて

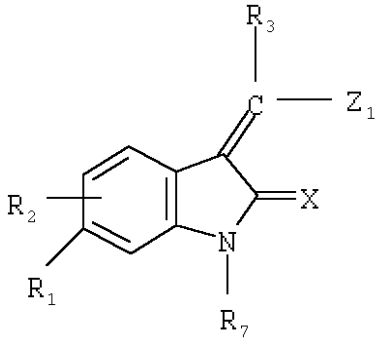
もよい；
アミノカルボニル基、
C_{1-3}－アルキルアミノカルボニルまたはジ－(C_{1-3}－アルキル)－アミノカルボニル基（前記基においてC_{2-3}－アルキル部分は更に末端がジメチルアミノ基により置換されていてもよい）、
ピロリジノカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニルまたはピペラジノカルボニル基；
また、上述したC_{1-3}－アルキルアミノ基のC_{2-3}－アルキル部分もまた末端がアミノ、C_{1-3}－アルキルアミノ、ジ－(C_{1-3}－アルキル)－アミノ、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノまたはピペラジノ基により置換されていてもよい）、

【００２２】
上記一般式Ｉの化合物で特に、
X、R_1及びR_3～R_6のいずれも上記で定義したとおりであり、及びR_2は水素原子であるか、またはX及びR_3～R_6は上記で定義したとおりであり、
R_1及びR_2は同じでも異なっていてもよく、各々がC_{1-3}－アルコキシ基を表す。

【００２３】
上記一般式Ｉの化合物で特に好ましい化合物としては、以下の定義の化合物、及びその塩が挙げられる；
Xは酸素原子を表し、
R_1はアミノ、メトキシまたはエトキシ基を表し、
R_2は水素原子または位置5においてメトキシまたはエトキシ基を表し、
R_3はメチル、エチルまたはフェニル基を表し、
R_4及びR_5は各々水素原子を表し、及び
R_6はメチルまたはエチル基（メチルアミノ、エチルアミノ、ピペリジノまたは4－(ジメチルアミノカルボニル)－ピペリジノ基により置換されている（前記基においてメチルアミノ－及びエチルアミノ基のアミノ－水素原子はメチルまたはベンジル基により置換されている））、N－ジメチルアミノメチルカルボニル－N－メチル－アミノ基またはN－アセチル－N－(C_{2-3}－アルキル)－アミノ基（前記基においてC_{2-3}－アルキル部分は各ケースにおいて末端がジメチルアミノ基により置換されている）を表す。

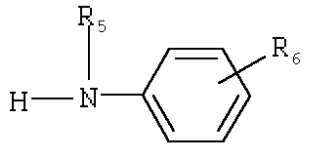
【００２４】
例として、下記の、一般式Iの特に有用な化合物を示す：
(a) 3－(Z)－{1－[4－(ピペリジン－1－イル－メチル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン、
(b) 3－(Z)－(1－{4－[(N－ベンジル－N－メチル－アミノ)－メチル]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン、
(c) 3－(Z)－{1－(4－(ジメチルアミノ－メチル）－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン、
(d) 3－(Z)－{1－[4－(N－ジメチルアミノメチルカルボニル－N－メチル－アミノ)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン、
(e) 3－(Z)－(1－{4－[2－(4－ジメチルカルボキサミド－ピペリジン－1－イル)－エチル]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン、
(f) 3－(Z)－{1－[4－(N－ジメチルアミノメチルカルボニル－N－メチル－アミノ)－アニリノ]－1－エチル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン、及び
(g) 6－アミノ－3－(Z)－{1－[4－(ピペリジン－1－イル－メチル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－2－インドリノン、
(h) 3－(Z)－(1－{4－[N－アセチル－N－(2－ジメチルアミノ－エチル)－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン 及び
(i) 3－(Z)－(1－{4－[N－アセチル－N－(3－ジメチルアミノ－プロピル)－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
並びにこれらの塩。

【００２５】
本発明に従い、例えば、文献よりほぼ既知の以下の方法により新規な化合物を製造してもよい：
【００２６】
a．下記一般式の化合物と



(IV)，

（式中、
X及びR_1～R_3は請求項１～４に定義するとおりであり、
R_7は水素原子、ラクタム基の窒素原子の保護基、または固相への結合を表し、及び
Z_1はハロゲン原子、ヒドロキシ、アルコキシまたはアリールアルコキシ－基、e.g．塩素または臭素原子、メトキシ、エトキシまたはベンジルオキシ基を表す）、
【００２７】
下記一般式のアミンとを反応させ



(V)，

（式中、
R_5及びR_6は請求項１～４に定義するとおりである）、
及び必要に応じて、ラクタム基の窒素原子に用いた保護基を続いて開裂するか、または固相から開裂する。
【００２８】
ラクタム基の窒素原子の保護基は例えば、アセチル、ベンゾイル、エトキシカルボニル、tert.ブチルオキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニル基であってもよく、及び固相は、リンク樹脂（Rink resin）（例、p－ベンジルオキシベンジルアルコール樹脂）であってもよく、またその結合は2,5－ジメトキシ－4－ヒドロキシ－ベンジル誘導体のような中間体により容易に形成されてもよい。
【００２９】
その反応は、溶媒（例、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、メチレンクロリドまたはそれらの混合物）中で、任意に、不活性塩基（トリエチルアミン、N－エチル－ジイソプロピルアミンまたは炭酸水素ナトリウム）存在下、20～175℃の範囲の温度で容易に行われ、使用されるいずれの保護基もアミド基転移により同時に開裂することができる。
もし一般式IVの化合物中のZ_1がハロゲン原子である場合には、反応は好ましくは不活性塩基存在下、20～120℃で行われる。
もし一般式IVの化合物中のZ_1がヒドロキシ、アルコキシまたはアラルコキシ基である場合には、反応は好ましくは20～200℃で行われる。
【００３０】
もし次に使用した保護基を開裂する場合、これは水性またはアルコール性溶媒いずれかの中（例、メタノール/水、エタノール/水、イソプロパノール/水、テトラヒドロフラン/水、ジオキサン/水、ジメチルホルムアミド/水、メタノールまたはエタノール）で、アルカ

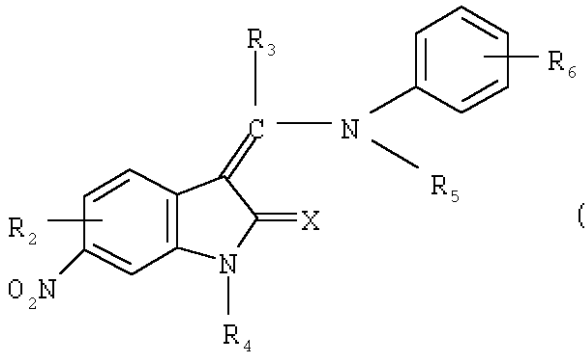
リ金属塩基（例、水酸化リチウム、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム）存在下、0～100℃、好ましくは10～50℃の温度で、加水分解により容易に行うか、
または、一級または二級有機塩基（例、ブチルアミン、ジメチルアミンまたはピペリジン）を用いて、溶媒（例、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド及びこれらの混合物）中で、または過剰のアミンを用いて、0～100℃、好ましくは10～50℃の温度で、アミド基転移を行うことにより有利に行われる。.

【００３１】

いずれの使用される固相も、トリフルオロ酢酸及び水を用いて、ジアルキルスルフィド（例、ジメチルスルフィド）存在下、0～35℃、好ましくは周囲温度で、切断することが好ましい。

【００３２】

b. R_1がアミノ基である一般式Ｉの化合物を製造するためには：
下記一般式の化合物の還元を行う。

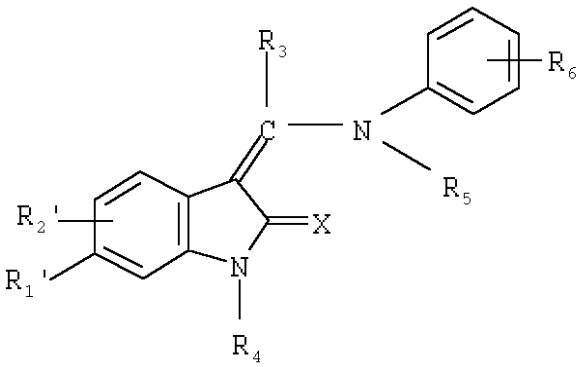


(VI).

ニトロ基の還元は、好ましくは水素添加（例、水素を用いて、パラジウム／チャコールまたはラネーニッケルのような触媒存在下、メタノール、エタノール、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルホルムアミド/アセトンまたは氷酢酸のような溶媒中で、任意に塩酸または氷酢酸等の酸を添加して、0～50℃、好ましくは周囲温度で、水素圧が1～7バール、好ましくは3～5バールで）により行われる。

【００３３】

c. R_1および／またはR_2が上述した置換スルフィニルまたはスルホニル基のうちの一つである一般式Ｉの化合物を製造するには、
下記一般式の化合物を酸化する



(VII),

（式中、
R_3～R_6は請求項１～４で定義したとおりであり、
基R_1'及びR_2'はの一つは、R_1及びR_2について上述した置換されたメルカプトまたはスルフィニル基の一つであり、及び他の一つは、R_1またはR_2について上で与えられた意味であるとするが、ただし、メルカプトまたはスルフィニル基または両方の基R_1'及びR_2'が、R_1及びR_2について上述した置換されたメルカプトまたはスルフィニル基の一つであることを除く）。

【００３４】

酸化は好ましくは、単一溶媒または溶媒混合物（e.g. 水、水/ピリジン、アセトン、メチレンクロリド、酢酸、酢酸/無水酢酸、希硫酸またはトリフルオロ酢酸）中で、使用する酸化剤に応じて、有利に－80～100℃の温度で行われる。

【００３５】

一般式Ｉの相当するスルフィニル化合物を製造するためには、一当量の酸化剤を用いて酸化を有利に行うことができる。例えば、氷酢酸、トリフルオロ酢酸または蟻酸中で過酸化水素を用いて0～20℃で若しくはアセトン中で0～60℃で行う、過蟻酸のような過酸を用いて氷酢酸またはトリフルオロ酢酸中で0～50℃で行うか、若しくはm－クロロ過安息香酸を用いてメチレンクロリド、クロロホルムまたはジオキサン中で－20～80℃で行う、メタ過ヨウ素酸ナトリウムを用いてメタノールまたはエタノール水溶液中で－15～25℃で行う、臭素を用いて氷酢酸または酢酸水溶液中で、任意に酢酸ナトリウムのような弱塩基存在下に行う、N－ブロモスクシンイミドを用いてエタノール中で行う、tert.ブチル次亜塩素酸エステルを用いてメタノール中で－80～－30℃で行う、ヨードベンゾジクロリド(iodobenzodichloride)を用いてピリジン水溶液中で0～50℃で行う、硝酸を用いて氷酢酸中で0～20℃で行う、クロム酸を用いて氷酢酸またはアセトン中で0～20℃で行う、及びスルフリルクロリドを用いてメチレンクロリド中で－70℃で行い、得られたチオエーテル－塩素複合体を有利にエタノール水溶液で加水分解する。

【００３６】

一般式Ｉのスルホニル化合物を製造するには、相当するスルフィニル化合物から出発して、一当量以上の酸化剤を使用して酸化するか、または相当するメルカプト化合物を使用して二当量以上の酸化剤を使用して、有利に行うことができる。例えば、過酸化水素を用いて氷酢酸/無水酢酸、トリフルオロ酢酸または蟻酸中で20～100℃で若しくはアセトン中で0～60℃で行う、過蟻酸のような過酸またはm－クロロ過安息香酸を用いて氷酢酸、トリフルオロ酢酸、メチレンクロリドまたはクロロホルム中で0～60℃で行う、硝酸を用いて氷酢酸中で0～20℃で行う、クロム酸、過ヨウ素酸ナトリウムまたは過マンガン酸カリウムを用いて酢酸、水/硫酸またはアセトン中で0～20℃で行う。

【００３７】

もしアルコキシカルボニル基を有する一般式Ｉの化合物が得られた場合には、加水分解により、相当するカルボキシ化合物に変換することができる、または

もし、アミノまたはアルキルアミノ基を有する一般式Ｉの化合物が得られた場合には、アルキル化または還元アルキル化により、相当するアルキルアミノ、ジアルキルアミノまたはピロリジノ化合物に変換してもよく、または

【００３８】

もし、アミノまたはアルキルアミノ基を有する一般式Ｉの化合物が得られた場合には、アシル化により相当するアシル化合物に変換してもよく、または

もし、アミノまたはアルキルアミノ基を有する一般式Ｉの化合物が得られた場合には、スルホン化により、相当するスルホニル化合物、例えば相当するアルキルスルホニルアミノ、フェニルスルホニルアミノ、ベンジルスルホニルアミノまたはN－アルキル－アルキルスルホニルアミノ基、に変換してもよく、または

もし、アミノ基を有する一般式Ｉの化合物が得られた場合には、縮合反応により相当するピロール化合物に変換することができる、または

もし、カルボキシ基を有する一般式Ｉの化合物が得られた場合には、エステル化またはアミド化により相当するアミノカルボニル化合物に変換してもよく、または

【００３９】

もし、シアノ基を有する一般式Ｉの化合物が得られた場合には、還元反応により相当するアミノメチル化合物に変換することができる、または

もし、アミノまたはアルキルアミノ基を有する一般式Ｉの化合物が得られた場合には、シアン酸または相当するイソシアネートとの反応により相当するウレイド化合物に変換してもよい。

【００４０】

続く加水分解は、好ましくは非水溶媒中、例えば水、メタノール/水、エタノール/水、イソプロパノール/水、テトラヒドロフラン/水またはジオキサン/水中で、トリフルオロ酢酸、塩酸または硫酸等の酸存在下で、または水酸化リチウム、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム等のアルカリ金属塩基存在下で、0～100℃において、好ましくは10～50℃において行われる。

【００４１】

続く還元的アルキル化は、好ましくはメタノール、メタノール/水、メタノール/水/アンモニア、エタノール、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、メチレンクロリドまたはジメチルホルムアミド等の適する溶媒中で、任意に塩酸等の酸を添加して、触媒活性化水素、例えばラネーニッケル、白金またはパラジウム／チャコール存在下の水素、または水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウムまたは水素化アルミニウムリチウム等の水素化物存在下に、0～100℃、好ましくは20～80℃で行われる。

【００４２】

続くアルキル化は、ハロゲン化アルキルまたはジアルキルサルフェート（例えばヨウ化メチル、ジメチルサルフェートまたはプロピルブロミド）のようなアルキル化剤を用いて、好ましくはメタノール、エタノール、メチレンクロリド、テトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、ジメチルスルホキシドまたはジメチルホルムアミド等の溶媒中で、任意に無機または三級（tertiary）有機塩基（例、炭酸カリウム、トリエチルアミン、N－エチル－ジイソプロピルアミン、ピリジンまたはジメチルアミノピリジン）存在下に、好ましくは20℃～使用する溶媒の沸点の温度で行われる。

【００４３】

続くアシル化は、好ましくはメチレンクロリド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシドまたはジメチルホルムアミド等の溶媒中で、任意に無機または三級有機塩基存在下、好ましくは20℃～使用する溶媒の沸点の温度で行われる。相当する酸を用いたアシル化は、好ましくは脱水剤、例えばイソブチル クロロホルメート、テトラエチルオルトカーボネート、トリメチルオルトアセテート、2,2－ジメトキシプロパン、テトラメトキシシラン、チオニルクロリド、トリメチルクロロシラン、三塩化燐、五酸化燐、N,N'－ジシクロヘキシルカルボジイミド、N,N'－ジシクロヘキシル－カルボジイミド/N－ヒドロキシスクシンイミド、N,N'－ジシクロヘキシルカルボジイミド/1－ヒドロキシ－ベンズトリアゾール、2－(1H－ベンゾトリアゾール－1－イル)－1,1,3,3－テトラメチルウロニウム－テトラフルオロボレート、2－(1H－ベンゾトリアゾール－1－イル)－1,1,3,3－テトラメチルウロニウム－テトラフルオロボレート/1－ヒドロキシ－ベンゾトリアゾール、N,N'－カルボニルジイミダゾールまたはトリフェニルホスフィン/四塩化炭素存在下で、任意にピリジン、4－ジメチルアミノ－ピリジン、N－メチル－モルホリンまたはトリエチルアミン等の塩基を添加して、通常0～150℃、好ましくは0～100℃の温度で行われ、及び無水物、エステル、イミダゾライドまたはハロゲン化物等の相当する反応性化合物を用いたアシル化では、任意にトリエチルアミン、N－エチル－ジイソプロピルアミン、N－メチル－モルホリンまたはピリジン等の三級有機塩基存在下で、0～150℃、好ましくは50～100℃の温度で行われる。

【００４４】

続くスルホン化は、好ましくはメチレンクロリド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシドまたはジメチルホルムアミド等の溶媒中で、任意に無機または三級有機塩基存在下に、好ましくは20℃～使用する溶媒の沸点の温度で行われる。スルホン化は、相当する反応性化合物、例えばスルホニルハライドを用いて、任意にトリエチルアミン、N－エチル－ジイソプロピルアミン、N－メチル－モルホリン、ピリジンまたはジメチルアミノピリジン等の三級有機塩基存在下で、0～150℃、好ましくは50～100℃で行われる。

【００４５】

アミノ基をピロール基へ変換するための続く縮合は、ジメチルホルムアミド、トルエン、

アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、メチレンクロリドまたはこれらの混合物等の溶媒中で、好ましくは蟻酸、氷酢酸またはトリフルオロ酢酸のような酸存在下、または該酸を単独の溶媒として用いて、縮合可能な1,4－二官能 n－ブチレンまたはテトラヒドロフラン誘導体、例えば2,5－ジメトキシテトラヒドロフランまたは2,5－ヘキサンジオンを用いて、0～120℃または反応混合物の沸点において、有利に行われる。

【００４６】

続くエステル化またはアミド化は、相当する反応性カルボン酸誘導体を相当するアルコールまたはアミンと、上述したように反応させることにより、有利に行われる。

【００４７】

続くシアノ基の還元は、好ましくは、メタノール、メタノール/水、メタノール/水/アンモニア、エタノール、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、メチレンクロリドまたはジメチルホルムアミド等の溶媒中で、任意にメタノール性アンモニアを添加して、水素を用いて、水素添加触媒、例えばラネーニッケルまたはパラジウム／チャコール存在下で、1～5バールの水素圧で、好ましくは20℃～使用する溶媒の沸点で、行われる。

【００４８】

続くシアン酸またはイソシアネートを用いて反応は、エタノール、テトラヒドロフランまたはジオキサン等の溶媒中で、0℃～反応混合物の沸点で、行われることが好ましい。使用されるシアン酸は、反応混合物中でシアン酸の塩を酸と反応させることにより、例えばシアン酸カリウムを氷酢酸と反応させることにより、有利に調製される。

【００４９】

上述した反応において、カルボキシ、アミノ、アルキルアミノまたはイミノ基のような存在する反応性基は、反応の間、通常の保護基により保護されていてもよく、これは反応後、再び開裂される。

例えば、カルボキシル基の保護基は、トリメチルシリル、メチル、エチル、tert.ブチル、ベンジルまたはテトラヒドロピラニル基でもよく、及び

アミノ、アルキルアミノまたはイミノ基の保護基は、アセチル、トリフルオロアセチル、ベンゾイル、エトキシカルボニル、tert.ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、ベンジル、メトキシベンジルまたは2,4－ジメトキシベンジル基でもよく、及び更に、アミノ基の保護基としてフタリル基であってもよい。

【００５０】

使用するいずれの保護基も、任意に、例えば水性溶媒中（e.g.水、イソプロパノール/水、テトラヒドロフラン/水またはジオキサン/水）で、トリフルオロ酢酸、塩酸または硫酸等の酸存在下または水酸化リチウム、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム等の塩基存在下に、0～100℃で、好ましくは10～50℃で加水分解することにより続いて開裂することができる。

【００５１】

しかし、ベンジル、メトキシベンジルまたはベンジルオキシカルボニル基は、例えば、水素添加により開裂される。例えば、水素を用いて、パラジウム／チャコールのような触媒を用いて、メタノール、エタノール、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルホルムアミド/アセトンまたは氷酢酸等の溶媒中で、任意に塩酸または氷酢酸等の酸を添加して、0～50℃、しかし好ましくは周囲温度で、1～7バール、しかし好ましくは3～5バールの水素圧で行われる。

【００５２】

メトキシベンジル基もまた、セリウム(IV)アンモニウムナイトレート（硝酸セリウム(IV)アンモニウム）のような酸化剤存在下に、メチレンクロリド、アセトニトリルまたはアセトニトリル/水等の溶媒中で、0～50℃、しかし好ましくは周囲温度で開裂される。

しかし、2,4－ジメトキシベンジル基は、トリフルオロ酢酸中で、アニソール存在下に開裂することが好ましい。

【００５３】

tert.ブチルまたはtert.ブチルオキシカルボニル基は、トリフルオロ酢酸または塩酸等の酸を用いて、任意にメチレンクロリド、ジオキサン、酢酸エチルまたはエーテル等の溶媒を用いて、開裂することが好ましい。
フタリル基は、ヒドラジンまたはメチルアミン、エチルアミンまたはn－ブチルアミン等の一級アミン存在下、メタノール、エタノール、イソプロパノール、トルエン/水またはジオキサンの溶媒中で、20～50℃の温度範囲で、開裂することが好ましい。
さらに、得られた一般式Iのキラル化合物を、そのエナンチオマー及び/またはジアステレオマーに分離してもよい。

【００５４】

従って、例えば、ラセミ体として得られた一般式Iの化合物を、既知の方法により(参照。Allinger N. L. and Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry"、Vol. 6、Wiley Interscience、1971)、その化合物の光学鏡像異性体に分離してもよく、少なくとも二つの非対称性炭素原子を有する一般式Ｉの化合物を、その物理的－化学的差異に基づいて、既知の方法により（例えばクロマトグラフィーにより、及び/または分別再結晶により）、そのジアステレオマーに分離してもよい。もしこれらの化合物がラセミ体として得られる場合には、これを次に上述したようにエナンチオマーに分離してもよい。

【００５５】

エナンチオマーは、キラル相上でのカラム分離または光学活性溶媒からの再結晶により、またはラセミ化合物の塩または誘導体（例、エステル又はアミド）を形成する光学活性物質、特に酸及びその誘導体またはそのアルコール、と反応を行い、得られた塩または誘導体のジアステレオマー混合物を、例えばその溶解性の差異に基づいて分離し、その後遊離の鏡像異性体を純粋なジアステレオマー塩または誘導体から適する薬剤の作用により遊離させることにより、分離することが好ましい。一般的に使用される光学的に活性な酸としては、例えば酒石酸またはジベンゾイル酒石酸、ジ－o－トリル酒石酸、リンゴ酸、マンデル酸、カンファースルホン酸、グルタミン酸、N－アセチルグルタミン酸、アスパラギン酸、N－アセチルアスパラギン酸またはキニン酸のD－及びL－体である。光学的に活性なアルコールは、例えば(+)－または(－)－メントールであってもよく、及びアミドにおける光学的に活性なアシル基は、例えば(+)－または(－)－メンチルオキシカルボニル基であってもよい。

【００５６】

さらに、得られた式Ｉの化合物を、無機または有機酸を用いて、その塩、特に薬学的使用のための生理学的に許容される塩に変換してもよい。この目的に使用してもよい酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、燐酸、フマル酸、琥珀酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸または、メタンスルホン酸が挙げられる。

【００５７】

さらに、このようにして得られた式Ｉの新規な化合物がカルボキシ基を有する場合には、必要な場合には、次にこれをその塩、特に薬学的使用のための生理学的に許容される塩に、無機または有機塩基を用いて変換してもよい。この目的における適する塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、シクロヘキシルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン及びトリエタノールアミンが挙げられる。

【００５８】

出発物質として使用される一般式IV～VIIの化合物は、幾つかのケースにおいて文献既知であり、または文献既知の方法により得てもよく、または実施例に記載されている。

【００５９】

既に述べたように、一般式Ｉの新規な化合物（式中、R_4は水素原子またはプロドラッグ基）は、薬学的に有用な性質、特に様々なキナーゼ、特にレセプターーチロシンキナーゼ（例、VEGFR2、PDGFRα、PDGFRβ、FGFR1、FGFR3、EGFR、HER2、IGF1R及びHGFR）、並びにCDK(Cycline Dependent Kinases)（例、CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK8及びCDK9）とその特異的サイクリン(A、B1、B2、C、D1、D2、D3、E、F、G1、G2、H、I及びK)との複合体、及びウィルスサイクリンに対する抑制効果、培養ヒト細胞、特に内皮細

胞の増殖に対する抑制効果（例、血管形成における）、また他の細胞、特に腫瘍細胞に対する抑制効果も示す。

【００６０】

新規化合物の生物学的性質は、以下の標準的方法により試験した。

ヒト臍帯内皮細胞(HUVEC)を、IMDM (Gibco BRL) (10%ウシ胎児血清(FBS) (Sigma)、50 μMのβ－メルカプトエタノール(Fluka)、標準抗生物質、15 μg/mlの内皮細胞成長因子(ECGS、Collaborative Biomedical Products)及び100μg/mlのヘパリン(Sigma)を添加したもの）中で、ゼラチン被覆培養皿上で(0.2%ゼラチン、Sigma)、37℃において、5%CO_2／水－飽和雰囲気下で、培養した。

【００６１】

本発明の化合物の抑制効果を評価するために、細胞を16時間、"飢餓"状態、すなわち成長因子(ECGS + ヘパリン)を培養媒体に添加せずに維持した。細胞を培養皿から、トリプシン/EDTAを用いて脱離させ、媒体を含む血清中で一度洗浄した。次にこれに2.5 x 10^3細胞／ウェルの細胞をシードした。

細胞の増殖を、5 ng/mlの$VEGF_{165}$ (血管内皮成長因子; H. Weich、GBF Braunschweig)及び10 μg/mlのヘパリンを用いて刺激した。コントロールとして、各皿の6ウェルは刺激しなかった。

【００６２】

本発明の化合物を100% ジメチルスルホキシドに溶解して、三回測定として（as triple measurements）様々に希釈して、培養物に添加した。最大ジメチルスルホキシド濃度は0.3%であった。

細胞を76時間、37℃でインキュベートし、次にさらに16時間行った。^3H－チミジン(0.1 μ Ci/ウェル、Amersham)を、DNA合成を測定するために添加した。次に放射線ラベルした細胞を、フィルターマット上に固定し、取り込まれた放射線活性をβ－計数器で測定した。本発明の化合物の抑制活性を測定するために、非刺激細胞の平均値を、因子刺激細胞（本発明の化合物存在下、または非存在下）の平均値から、減じた。

【００６３】

相対的に細胞増殖を、コントロール(抑制剤なしのHUVEC)のパーセンテージとして計算し、細胞増殖を50% (IC_{50})抑制する活性物質の濃度を測定した。次の表は得られた結果を示す：

【００６４】

化合物 (実施例No.)	IC_{50} [μM]
1	0.03
1(3)	0.27
1(6)	0.02
1(8)	0.05
1(17)	0.04
1(18)	0.04
1(50)	0.83
3	0.05
4	0.04

【００６５】
さらに、実施例1(6)の化合物について、マウスを用いて許容性（tolerance）を試験した。この化合物のおおよその経口LD_{50}は1,000 mg/kgを超える値である。従って、一般式Ｉの化合物は、許容性において優れている。
細胞増殖、特に内皮細胞及び腫瘍細胞の増殖に対する抑制効果の観点から、一般式Ｉの化合物は、細胞、特に内皮細胞の増殖が起こる疾病を治療するのに適している。
【００６６】
従って、例えば、内皮細胞の増殖及び付随した新血管新生は、腫瘍進行の重要な段階を構成する (Folkman J. et al., Nature 339, 58－61, (1989); Hanahan D. and Folkman J., Cell 86, 353－365, (1996))。さらに、内皮細胞の増殖はまた、血管腫、転移、リウマチ様関節炎、乾癬及び眼球の新血管新生において、重要である(Folkman J., Nature Med. 1, 27－31, (1995))。内皮細胞増殖の抑制への治療学的有効性は、例えば、O′Reilly et al.及びParangi et alにより動物モデルにおいて示された（O′Reilly M.S. et al., Cell 88, 277－285, (1997); Parangi S. et al., Proc Natl Acad Sci USA 93, 2002－2007, (1996))。
【００６７】
従って、一般式Ｉの化合物、その互変異性体、その立体異性体またはその生理学的に許容される塩は、例えば固形腫瘍、糖尿病性網膜症、リウマチ性関節炎及び乾癬、または細胞増殖又は新血管新生が生じる他の疾病の治療に適する。
その生物学的性質により、本発明の化合物は、それ自身または他の薬学的に活性な化合物と共に用いてもよく、例えば癌治療において、単独治療において、または他の抗腫瘍治療剤と共に用いてもよく、例えばトポイソメラーゼ抑制剤(e.g. エトポシド)、有糸分裂抑制剤(e.g. ビンブラスチン、タキソール)、核酸と相互作用する化合物 (e.g. シスプラチン、シクロホスファミド、アドリアマイシン)、ホルモン拮抗剤(e.g. タモキシフェン)、代謝進行抑制剤(e.g. 5－FU他)、サイトカイン(e.g.インターフェロン)、キナーゼ抑制剤、抗体と共に用いてもよく、または放射線治療等を共に用いてもよい。これらの組み合わせは、同時にまたは経時的に与えてもよい。
【００６８】
薬学的使用において、本発明の化合物は一般に温血脊椎動物、特にヒトに対して、0.01－

100mg/kg体重、好ましくは0.1－15 mg/kgの投与量で使用される。投与のためには、これらは一または複数の通常の不活性担体及び/または希釈剤、例えば、トウモロコシ澱粉、ラクトース、グルコース、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、クエン酸、酒石酸、水、水/エタノール、水/グリセロール、水/ソルビトール、水/ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ステアリルアルコール、カルボキシメチルセルロースまたは硬脂肪のような脂肪物質またはこれらの適する混合物を用いて、通常の生薬製剤（galenic preparations）（例えば平らな（plain）または被覆化タブレット）、カプセル、粉剤、懸濁剤、溶液、スプレーまたは坐剤）に製剤する。
下記実施例は、本発明を制限することなく説明することを目的とする。

【００６９】

略語：
TBTU = O－(ベンゾトリアゾール－1－イル)－N,N,N',N'－ビス(テトラメチレン)ウロニウムヘキサフルオロホスフェート
HOBt = 1－ヒドロキシ－1H－ベンゾトリアゾール

【００７０】

出発物質の合成：
実施例I
1－ヒドロキシ－6－ニトロ－2－インドリノン
2.0 gの2,4－ジニトロフェニル酢酸（J. Chem. Soc. 1948, 1717に従い合成した)を40 ml エタノールに溶解し、6.0 mlの濃塩酸及び4.1 gのスズ－(II)－クロリド（塩化スズ）－二水和物を周囲温度にて、バッチで添加する。混合物を12時間周囲温度で攪拌し、60℃で4時間攪拌する。冷却後、さらに2.0 gのスズ－(II)－クロリド－二水和物を添加し、混合物をさらに12時間、周囲温度で攪拌する。反応混合物を水で希釈し、メチレンクロリドで抽出し、有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥する。溶媒を除去した後、残渣をエーテルで固化して、沈殿を濾過した。
収率： 0.6 g (理論値の35%)、
R_f値： 0.7 (シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 9:1)
$C_8H_6N_2O_4$
ESI マススペクトル: m/z = 193 [M－H^-]

【００７１】

実施例II
3,4－ジエトキシ－フェニル酢酸
0.8 gの3,4－ジヒドロキシ－フェニル酢酸及び6.9 gの水酸化バリウムを50 mlの水に溶解し、及び周囲温度で2.9 mlのジエチルサルフェートを滴下する。溶液を周囲温度で２時間攪拌し、40℃で2時間攪拌する。その後、溶液を飽和硫酸水素カリウム溶液を用いて酸性化し、酢酸エチルと混合し、懸濁液をセライト濾過する。相を分離して、酢酸エチル相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発により濃縮する。得られた残渣をシリカゲルカラムでトルエン/酢酸エチル/エタノール(4:2:1)を溶離剤として用いて精製する。
収率： 0.5 g (理論値の42%),
R_f値： 0.5 (シリカゲル、トルエン/酢酸エチル/エタノール= 4:2:1)
$C_{12}H_{16}O_4$
ESI マススペクトル: m/z = 223 [M－H^-]

【００７２】

実施例III
4,5－ジエトキシ－2－ニトロ－フェニル酢酸
0.5 gの3,4－ジエトキシ－フェニル酢酸を10 mlの酢酸 p.a.中に加え、0.5 mlの65%硝酸を、内温が15℃より上昇しないように滴下する。次に混合物を40℃で0.5時間攪拌する。その後、溶液を氷水中に加え、形成した沈殿を吸引濾過する。生成物を水で洗浄し、100℃で乾燥する。
収率： 0.3 g (理論値の57%),

R_f値： 0.5 (シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 10:1)
$C_{12}H_{15}NO_6$
ESI マススペクトル: m/z = 292 [$M+Na^+$]
【００７３】
実施例IV
tert.ブチル 2－ニトロ－4－トリフルオロメチル－フェニルアセテート
2.6 gのカリウム－tert.ブトキシドを45 mlのジメチルホルムアミドに加え、内温が－5℃において、1.3 mlの3－ニトロ－トリフルオロトルエン及び1 mlのジメチルホルムアミド中の1.5 mlのtert.ブチルクロロアセテートを滴下する。混合物を更に５分間攪拌し、溶液を次に氷水に加え、形成した沈殿を吸引濾過する。
収率： 2.5 g (理論値の82%),
R_f値： 0.4 (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル= 10:1)
融点： 45℃
【００７４】
実施例V
2－ニトロ－4－トリフルオロメチル－フェニル酢酸
16.7 gのtert.ブチル 2－ニトロ－4－トリフルオロメチル－フェニルアセテート及び50 mlのトリフルオロ酢酸を50 mlのメチレンクロリド中に溶解し、3時間、周囲温度で攪拌する。溶媒を除去着、残渣を石油エーテル/エーテル (10:1)中に加え、吸引濾過を行い、減圧下80℃で乾燥する。
収率： 13.4 g (理論値の98%),
R_f値： 0.5 (シリカゲル、トルエン/酢酸エチル/エタノール= 4:2:1)
$C_9H_6F_3NO_4$
ESI マススペクトル: m/z = 248 [$M-H^-$]
【００７５】
実施例VI
5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
1.4 gの4,5－ジエトキシ－2－ニトロ－フェニル酢酸を50 mlの酢酸に溶解し、0.3 gの10%パラジウム炭素を添加し、混合物を1時間、周囲温度で、50psiで水素添加する。触媒を濾過し、濾液を蒸発により濃縮する。
収率： 1.15 g (理論値の100%),
R_f値： 0.5 (シリカゲル、トルエン/酢酸エチル/エタノール= 4:2:1)
以下の化合物は実施例VIと同様にして合成する：
(1) 6－トリフルオロメチル－2－インドリノン
出発原料：2－ニトロ－4－トリフルオロメチル－フェニル酢酸
(2) 6－ブロモ－2－インドリノン
出発原料：4－ブロモ－6－ニトロ－フェニル酢酸 (Chem. Pharm. bull. (1985)、33, 1414－1418に従う)
【００７６】
実施例VII
6－フェニル－2－インドリノン
2.4 gの6－ブロモ－2－インドリノンを60 mlのジメトキシエタンに溶解し、8 mlのエタノール中の1.9 gのフェニルホウ酸及び0.3 gのテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを添加し、この混合物に、12 mlの2N炭酸ナトリウム溶液を周囲温度で滴下する。混合物を6時間、85℃で攪拌する。冷却後、触媒を濾過し、溶媒を除去して、残渣を100 mlの水及び20 mlの1N水酸化ナトリウム水溶液で洗浄する。残渣をシリカゲルカラムで石油エーテル/酢酸エチル(8:2)を溶離剤として用いて精製する。
収率： 1.5 g (理論値の65%),
R_f値： 0.45 (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル= 1:1)
融点： 167－170℃

【００７７】
以下の化合物は実施例VIIと同様にして合成する：
(1) 6－(2－トリル)－2－インドリノン
出発原料：6－ブロモ－2－インドリノン及び2－トリルホウ酸
【００７８】
実施例VIII
1－アセチル－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
16.0 gの5,6－ジメトキシ－2－インドリノン(Hahn; Tulus; Chem. Ber. 74, 500 (1941)に従ったもの)を170 mlの無水酢酸に溶解し、3時間以上130℃で攪拌する。冷却後、残渣を濾過し、エーテルで洗浄し、減圧下100℃で乾燥する。
収率： 15.8 g (理論値の81%)、
R_f値： 0.8 (シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 10:1)
$C_{12}H_{13}NO_4$
ESI マススペクトル: m/z = 234 [M－H^-]
【００７９】
以下の化合物は実施例VIIIと同様にして合成する：
(1) 1－アセチル－6－メトキシ－2－インドリノン
出発原料：6－メトキシ－2－インドリノン(Quallich、G. J.; Morrissey、P. M.; Synthesis 1993, 51に従い調製したもの)及び無水酢酸
(2) 1－アセチル－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
出発原料：5,6－ジエトキシ－2－インドリノン及び無水酢酸
(3) 1－アセチル－6－トリフルオロメチル－2－インドリノン
出発原料：6－トリフルオロメチル－2－インドリノン及び無水酢酸
【００８０】
実施例IX
1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－フェニルメチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
10.0 gの1－アセチル－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン、29.2 mlのトリエチル オルトベンゾエート及び100 mlの無水酢酸を48時間、120℃で攪拌する。溶媒を除去し、残渣をトルエンと共に蒸発させ、エーテルと混合し、形成した沈殿（出発化合物）を吸引濾過する。濾液を蒸発により濃縮し、シリカゲルカラムでトルエン、次にトルエン/酢酸エチル(10:1)を用いて分離する。生成物をエーテルで粉状にし、吸引濾過を行い、100℃で乾燥する。
収率： 1.4 g (理論値の9%)、
R_f値： 0.5 (シリカゲル、トルエン/酢酸エチル= 5:1)
$C_{21}H_{21}NO_5$
ESI マススペクトル: m/z = 390 [M+Na^+]
【００８１】
以下の化合物は実施例IXと同様にして合成する：
(1) 1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－フェニル－メチリデン)－6－メトキシ－2－インドリノン
出発原料：1－アセチル－6－メトキシ－2－インドリノン、トリエチル オルトベンゾエート及び無水酢酸
(2) 1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
出発原料：1－アセチル－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン、トリエチル オルトプロピオネート及び無水酢酸
【００８２】
(3) 1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－フェニル－メチリデン)－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン

出発原料：1－アセチル－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン、トリエチル オルトプロピオネート及び無水酢酸
(4) 1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－フェニル－メチリデン)－6－フェニル－2－インドリノン
出発原料：6－フェニル－2－インドリノン、トリエチル オルトプロピオネート及び無水酢酸
(5) 1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－フェニル－メチリデン)－6－(2－トリル)－2－インドリノン
出発原料：6－(2－トリル)－2－インドリノン、トリエチル オルトプロピオネート及び無水酢酸

【００８３】

実施例X

1－アセチル－3－[1－ヒドロキシ－1－(3－シアノフェニル)－メチリデン]－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
2.0 gの1－アセチル－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン、1.3 gの2－シアノ安息香酸、3.3 gのTBTU、1.6 gのHOBt及び7.5 mlのN－エチル－ジイソプロピルアミンを30 mlのジメチルホルムアミドに溶解し、二日間、周囲温度で攪拌する。その後、溶液を400 mlの水及び20 mlの飽和硫酸水素カリウム溶液と混合する。形成した沈殿を吸引濾過し、水、少量のメタノール及び少量のエーテルで洗浄し、減圧下100℃で乾燥する。
収率： 2.6 g (理論値の84%)、
R_f値： 0.8 (シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 5:1)
$C_{20}H_{16}N_2O_5$
ESI マススペクトル: m/z = 363 [M－H^-]

【００８４】

以下の化合物は実施例Xと同様にして合成する：
(1) 1－アセチル－3－(1－ヒドロキシ－1－フェニル－メチリデン)－6－トリフルオロメチル－2－インドリノン
出発原料：1－アセチル－6－トリフルオロメチル－2－インドリノン及び安息香酸

【００８５】

実施例XI

1－アセチル－3－[1－クロロ－1－(3－シアノフェニル)－メチリデン]－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
2.5 gの1－アセチル－3－[1－クロロ－1－(3－シアノフェニル)－メチリデン]－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン及び1.6 gの五塩化リンを、30 mlのトルエンに溶解し、1時間、80℃で攪拌す。懸濁液を冷却し、50 mlのエーテルと混合し、形成した沈殿を吸引濾過する。エーテルで洗浄後、残渣を50℃で減圧下乾燥する。
収率： 1.5 g (理論値の56%),
R_f値： 0.6 (シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 40:1)
$C_{20}H_{15}ClN_2O_4$
ESI マススペクトル: m/z = 405/407 [M+Na^+]

【００８６】

以下の化合物は実施例XIと同様にして合成する：
(1) 1－アセチル－3－(1－クロロ－1－フェニル－メチリデン)－6－トリフルオロメチル－2－インドリノン
出発原料：1－アセチル－3－(1－ヒドロキシ－1－フェニル－メチリデン)－6－トリフルオロメチル－2－インドリン及び五塩化燐

【００８７】

実施例XII

3－(1－メトキシ－1－フェニル－メチリデン)－5,6－メチレンジオキシ－2－インドリノン

窒素雰囲気下。4.5 gのジエチル－1－メトキシベンジルホスフェート (Burkhouse, D.; Zimmer, H.; Synthesis 1984, 330に従ったもの)を40 mlの無水ジメチルホルムアミドに溶解し、及び－40℃で、4.0 gのカリウム－tert－ブトキシドをバッチ式で添加し、－10℃で15分間攪拌する。3.0 gの5,6－メチレンジオキシイサチン(Lackey, K.; Sternbach, D. D.; Synthesis 1993, 993に従ったもの) を透明な溶液に添加し、1時間、周囲温度で攪拌する。その後、混合物を20 mlの氷冷した飽和硫酸水素ナトリウム溶液中に加え、酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル相を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発により濃縮する。最後に残渣をシリカゲルカラムでトルエン/酢酸エチル(5:1)を用いて分離する。得られた生成物をエーテルから再結晶する。

収率： 1.6 g (理論値の35%),

R_f値： 0.3 (シリカゲル、トルエン/酢酸エチル= 5:1)

$C_{17}H_{13}NO_4$

ESI マススペクトル: m/z = 318 [$M+Na^+$]

【００８８】

実施例XIII

1－アセトキシ－3－(1－エトキシ－1－フェニルメチリデン)－6－ニトロ－2－インドリノン

300 mgの1－ヒドロキシ－6－ニトロ－2－インドリノンを4.0 mlの無水酢酸及び4.0 mlのトリエチルオルトベンゾエートに溶解し、110℃で6時間攪拌し、蒸発により濃縮し、シリカゲルカラムでメチレンクロリドを溶離剤として用いて精製する。

収率： 0.28 g (理論値の49%),

R_f値： 0.23 (シリカゲル、メチレンクロリド)

$C_{19}H_{16}N_2O_6$

マススペクトル: m/z = 368 [M^+]

【００８９】

実施例XIV

3－(Z)－{1－[4－(ピペリジン－1－イル－メチル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－6－ニトロ－2－インドリノン

1.25 gの1－アセトキシ－3－(1－エトキシ－1－フェニル－メチリデン)－6－ニトロ－2－インドリノン及び0.65 gの4－(ピペリジン－1－イル－メチル)－アニリンを10 mlのジメチルホルムアミドに溶解し、周囲温度で30分間攪拌する。その後、46 mgのパラジウム炭素(10%)を添加し、注意深く、周囲温度で1時間、３バール水素を用いて水素添加する。触媒を濾過し、濾液を蒸発により濃縮し、残渣をシリカゲルカラムでメチレンクロリド/メタノール (9:1)を用いて精製する。

収率： 16 mg(理論値の4%),

R_f値： 0.4 (シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 9:1)

$C_{27}H_{26}N_4O_3$

【００９０】

以下の化合物は実施例XIVと同様にして合成する：

(1) 1－アセトキシ－3－(Z)－[1－(4－メトキシカルボニル－アニリノ)－1－フェニル－メチリデン]－6－ニトロ－2－インドリノン

出発原料：1－アセトキシ－3－(1－エトキシ－1－フェニル－メチリデン)－6－ニトロ－2－インドリノン及びメチル 4－アミノベンゾエートから、続く水素添加を行わずに製造される。

ESI マススペクトル: m/z = 472 [$M-H^-$]

【００９１】

実施例XV

N－(2－ジメチルアミノ－エチル)－N－メチルスルホニル－4－ニトロアニリン

38.9 gのN－メチルスルホニル－4－ニトロアニリンを2.0 lのアセトン、51.9 gの1－クロロ－2－ジメチルアミノ－エタン、77.4 gの炭酸カリウム及び5.0 gのヨウ化ナトリウムを

添加し、混合物を50℃で4日間攪拌するが、その間、12時間後、更なる25.9 gの1－クロロ－2－ジメチルアミノ－エタン、49.8 gの炭酸カリウム及び5.0 gのヨウ化ナトリウム／500 mlのアセトンを添加し、36時間後、更なる26.0 gの1－クロロ－2－ジメチルアミノ－エタン、50.0 gの炭酸カリウム及び5.0 gのヨウ化ナトリウム／100 mlのアセトンを添加した。その後、混合物を濾過し、濾液を蒸発により濃縮する。残渣をエーテルと共に攪拌し、吸引濾過を行い、40℃で攪拌する。

収率： 25.3 g (理論値の49%),

R_f値： 0.5(シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール/アンモニア= 9:1:0.1)$C_{11}H_{17}N_3O_4S$

ESI マススペクトル: m/z = 288 [$M+H^+$]

【００９２】

以下の化合物を実施例XVと同様にして合成する：

(1) N－カルボキシメチル－N－メチルスルホニル－4－ニトロアニリン

【００９３】

実施例XVI

N－(ジメチルアミノカルボニル－メチル）－N－メチルスルホニル－4－ニトロアニリン

7.0 gのN－カルボキシメチル－N－メチルスルホニル－4－ニトロアニリン、2.5 gのジメチルアミン塩酸塩、8.1 gのTBTU及び3.9 gのHOBTを125 mlのジメチルホルムアミドに溶解し、0℃で、17.6 mlのN－エチル－ジイソプロピルアミンを添加する。混合物を周囲温度で4時間攪拌し、1 lの水で希釈し、形成した沈殿を吸引濾過する。水、エタノール及びエーテルで洗浄後、残渣を70℃で減圧下乾燥する。

収率： 5.3 g (理論値の69%),

R_f値： 0.40 (シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 9:1)

$C_{11}H_{15}N_3O_5S$

ESI マススペクトル: m/z = 300 [$M-H^-$]

【００９４】

以下の化合物を実施例XVIと同様にして合成する：

(1) N－[(2－ジメチルアミノ－エチルアミノ)－カルボニルメチル]－N－メチルスルホニル－4－ニトロアニリン

【００９５】

実施例XVII

N－(ジメチルアミノメチルカルボニル)－N－メチル－4－ニトロ－アニリン

1.8 gのジメチルアミン塩酸塩及び5.5 gの炭酸カリウムを80 mlのアセトン注に加え、4.2 gのN－(2－ブロモメチルカルボニル)－N－メチル－4－ニトロアニリン(Chem. Ber. 119, 2430(1986)に従い調製したもの)を三回のバッチにより周囲温度にて添加する。混合物を12時間周囲温度で攪拌する。その後、混合物を濾過し、濾液を蒸発により濃縮する。残渣を酢酸エチル中に溶解し、水で二回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、最後にロータリーエバポレーションにより濃縮する。

収率： 2.8 g (理論値の79%),

R_f値： 0.5 (シリカゲル、酢酸エチル/メタノール = 7:3)

融点： 121－122℃

【００９６】

実施例XVIII

4－(ピペリジン－1－イル－メチル)－ニトロベンゼン

40.0 gの4－ニトロベンジルブロミドを500 mlのメチレンクロリド中に溶解し、51.5 mlのトリエチルアミンを添加し、18.3 mlのピペリジンを注意深く滴下する。発熱反応後、混合物を更に30分間攪拌する。冷却後、水で洗浄し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥する。最後に有機相を蒸発させる。

収率： 36.3 g (理論値の89%),

R_f値： 0.6 (シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 9:1)

$C_{12}H_{16}N_2O_2$
マススペクトル: m/z = 221 [M^+]
【００９７】
以下の化合物を実施例XVIIIと同様にして合成する：
(1) 4－[(N－ベンジル－N－メチル－アミノ)－メチル]－ニトロベンゼン
(2) 3－(ジメチルアミノメチル）－ニトロベンゼン
(3) 4－(ジメチルアミノメチル）－ニトロベンゼン
(4) 4－(2－ジメチルアミノ－エチル)－ニトロベンゼン
(5) 4－[2－(4－エトキシカルボニル－ピペリジン－1－イル)－エチル]－ニトロベンゼン
(6) 4－[(2,6－ジメチル－ピペリジン－1－イル)－メチル]－ニトロベンゼン
(7) 4－(ピロリジン－1－イル－メチル）－ニトロベンゼン
【００９８】
実施例IXX
4－(4－メチル－ピペラジン－1－イル)－ニトロベンゼン
31.5 gの4－クロロ－1－ニトロベンゼン及び44.4 mlの1－メチル－ピペラジンを混合し、90℃で18時間攪拌する。次に溶液を氷水に加え、形成した沈殿を吸引濾過し、水で洗浄し、エタノール/水(1:1)から再結晶する。残渣を75℃で減圧下乾燥する。
収率： 44.0 g (理論値の99%),
R_f値： 0.5 (シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 10:1)
融点： 108－112℃
【００９９】
以下の化合物を実施例IXと同様にして合成する：
(1) N－(2－ジメチルアミノエチル)－N－メチル－4－ニトロアニリン
出発原料：1－フルオロ－4－ニトロベンゼン及び1－ジメチルアミノ－2－メチルアミノ－エタン
(2) N－(3－ジメチルアミノプロピル)－N－メチル－4－ニトロアニリン
出発原料：1－フルオロ－4－ニトロベンゼン及び1－ジメチルアミノ－3－メチルアミノ－プロパン
【０１００】
実施例XX
4－[N－アセチル－(2－ジメチルアミノエチル)－アミノ]－ニトロベンゼン
3.6 gの4－(2－ジメチルアミノ－エチルアミノ)－ニトロベンゼン (Gabbay et al., J. Am. Chem. Soc. 91、5136 (1969)に従ったもの)を50 mlのメチレンクロリド中に溶解し、及び5.0 mlのトリエチルアミンを添加する。この混合物に1.3 mlのアセチルクロリドを周囲温度でゆっくり添加し、混合物を2時間、周囲温度にて攪拌する。その後、更に5.0 mlのトリエチルアミン及び1.3 mlのアセチルクロリドを添加し、混合物を更に2時間還流する。溶媒を減圧下除去し、残渣を酢酸エチル中に溶解し、有機相を水で二回抽出する。硫酸マグネシウム上で乾燥し、溶媒を減圧下除去して乾燥する。
収率： 2.0 g (理論値の45%),
R_f値： 0.55 (シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール/アンモニア= 9:1:0.1)
$C_{12}H_{17}N_3O_3$
ESI マススペクトル: m/z = 252 [$M+H^+$]
【０１０１】
以下の化合物は実施例XXと同様にして合成する：
(1) 4－[N－アセチル－N－(3－ジメチルアミノプロピル)－アミノ]－ニトロベンゼン
出発原料：4－(3－ジメチルアミノ－プロピルアミノ)－ニトロベンゼン及びアセチルクロリド
(2) 4－[N－プロピオニル－N－(2－ジメチルアミノエチル)－アミノ]－ニトロベンゼン
出発原料：4－(2－ジメチルアミノ－エチルアミノ)－ニトロベンゼン及びプロピオニルクロリド

(3) 4－[N－プロピオニル－N－(3－ジメチルアミノプロピル)－アミノ]－ニトロベンゼン
出発原料：4－(3－ジメチルアミノ－プロピルアミノ)－ニトロベンゼン及びプロピオニルクロリド
【０１０２】
実施例XXI
4－ニトロ－N,N－ジメチルベンズアミド
10.0 gの4－ニトロ安息香酸、8.4 gのジメチルアミン塩酸塩及び18.3 gのTBTUを50 mlのジメチルホルムアミド中に加え、78.4 mlのN－エチル－ジイソプロピルアミンを周囲温度で添加し、混合物を周囲温度で15時間攪拌する。その後、混合物を水と混合し、酢酸エチルで抽出する。有機相を再び水及び1N 塩酸で抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発により濃縮する。生成物をエーテルから再結晶する。
収率： 5.6 g (理論値の48%),
R_f値： 0.6 (シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 9:1)
融点： 61－63℃
【０１０３】
以下の化合物は実施例XXIと同様にして合成する：
(1) 4－(ピペリジン－1－イル－カルボニル)－ニトロベンゼン
出発原料：4－ニトロ安息香酸及びピペリジン
【０１０４】
実施例XXII
4－(ピペリジン－1－イル－メチル)－アニリン
37.0 gの4－(ピペリジン－1－イル－メチル)－ニトロベンゼンを300 mlのメタノールに溶解し、8.0 gのラネーニッケルを添加し、混合物を1時間25分、３バールの水素を用いて、周囲温度で水素添加を行う。触媒を濾過し、濾液を蒸発により濃縮する。
収率： 24.0 g (理論値の75%),
R_f値： 0.4 (シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 9:1)
$C_{12}H_{18}N_2$
ESI マススペクトル: m/z = 191 [$M+H^+$]
【０１０５】
以下の化合物は実施例XXIIと同様にして合成する：
(1) 4－[(N－ベンジル－N－メチル－アミノ)－メチル]－アニリン
(2) N－(2－ジメチルアミノ－エチル)－N－メチルスルホニル－p－フェニレンジアミン
(3) 3－(ジメチルアミノメチル) －アニリン
(4) 4－(ジメチルアミノメチル) －アニリン
(5) 4－(2－ジメチルアミノ－エチル)－アニリン
【０１０６】
(6) N－(ジメチルアミノメチルカルボニル)－N－メチル－p－フェニレンジアミン
(7) 4－[2－(4－エトキシカルボニル－ピペリジン－1－イル)－エチル]－アニリン
(8) N－(ジメチルアミノカルボニルメチル) －N－メチルスルホニル－p－フェニレンジアミン
(9) 4－[(2,6－ジメチル－ピペリジン－1－イル)－メチル]－アニリン
【０１０７】
(10) N－[(2－ジメチルアミノ－エチルアミノ)－カルボニルメチル]－N－メチルスルホニル－p－フェニレンジアミン
(11) 4－(ピロリジン－1－イル－メチル) －アニリン
(12) 4－(4－メチル－ピペラジン－1－イル)－アニリン
(13) N－(2－ジメチルアミノエチル)－N－メチル－p－フェニレンジアミン
(14) N－(3－ジメチルアミノプロピル)－N－メチル－p－フェニレンジアミン
【０１０８】
(15) N－アセチル－N－(2－ジメチルアミノエチル)－p－フェニレンジアミン

(16) N－アセチル－N－(3－ジメチルアミノプロピル)－p－フェニレンジアミン
(17) N－プロピオニル－N－(2－ジメチルアミノエチル)－p－フェニレンジアミン
(18) N－プロピオニル－N－(3－ジメチルアミノプロピル)－p－フェニレンジアミン
(19) N－メチルスルホニル－p－フェニレンジアミン
【０１０９】
(20) 4－アミノ－N,N－ジメチルベンズアミド
(21) 4－(ピペリジン－1－イル－カルボニル)－アニリン
(22) 4－テトラゾール－5－イル－アニリン
【０１１０】
最終化合物の合成:
実施例1
3－(Z)－{1－[4－(ピペリジン－1－イル－メチル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
700 mgの1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン及び300 mgの4－(ピペリジン－1－イル－メチル)－アニリンを3.0 mlのジメチルホルムアミドに懸濁し、2時間、110℃で攪拌した。冷却後、1.0 mlのピペリジンを添加して、混合物を室温で3時間攪拌し、水と混合し、形成した沈殿を吸引濾過した。沈殿をシリカゲルカラムで メチレンクロリド/メタノール/アンモニア(10:1:0.01)を用いて分離し、エーテルと共に攪拌して吸引濾過し、100℃で乾燥した。
収率： 300 mg(理論値の55%),
R_f値： 0.4 (シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 5:1)
$C_{29}H_{29}N_3O_4$
マススペクトル: m/z = 469 [M^+]
【０１１１】
以下の化合物は実施例１と同様にして合成する：
(1) 3－(Z)－[1－(4－メトキシ－アニリノ)－1－フェニル－メチリデン]－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
出発原料：1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン及びp－アニシジン
R_f値： 0.4 (シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 10:1)
$C_{24}H_{22}N_2O_4$
マススペクトル: m/z = 402 [M^+]
【０１１２】
(2) 3－(Z)－[1－(4－クロロ－アニリノ)－1－フェニル－メチリデン]－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
出発原料：1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン及び4－クロロアニリン
R_f値： 0.5 (シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 10:1)
$C_{23}H_{19}ClN_2O_3$
マススペクトル: m/z = 406/408 [M^+]
【０１１３】
(3) 3－(Z)－(1－{4－[(N－ベンジル－N－メチル－アミノ)－メチル]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
出発原料：1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン及び4－[(N－ベンジル－N－メチル－アミノ)－メチル]－アニリン
R_f値： 0.5 (シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 10:1)
$C_{32}H_{31}N_3O_3$
マススペクトル: m/z = 505 [M^+]
【０１１４】
(4) 3－(Z)－(1－{4－[N－(2－ジメチルアミノエチル)－N－メチルスルホニル－アミノ]

－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
出発原料：1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン及びN－(2－ジメチルアミノ－エチル)－N－メチルスルホニル－p－フェニレンジアミン
R_f値： 0.5（酸化アルミニウム、メチレンクロリド/メタノール = 20:1)
$C_{28}H_{32}N_4O_5S$
マススペクトル: m/z = 536 [M^+]
【０１１５】
(5) 3－(Z)－{1－[3－(ジメチルアミノ－メチル）－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
出発原料：1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン及び3－(ジメチルアミノメチル）－アニリン
R_f値： 0.4（シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 5:1)
$C_{26}H_{27}N_3O_3$
マススペクトル: m/z = 429 [M^+]
【０１１６】
(6) 3－(Z)－{1－(4－(ジメチルアミノメチル）－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
出発原料：1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン及び4－(ジメチルアミノメチル）－アニリン
R_f値： 0.5（シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール/アンモニア= 10:1:1)$C_{26}H_{27}N_3O_3$
マススペクトル: m/z = 429 [M^+]
【０１１７】
(7) 3－(Z)－{1－[4－(2－ジメチルアミノ－エチル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
出発原料：1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン及び4－(2－ジメチルアミノ－エチル)－アニリン
R_f値： 0.6(シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール/アンモニア= 5:1:0.01)$C_{27}H_{29}N_3O_3$
マススペクトル: m/z = 443 [M^+]
【０１１８】
(8) 3－(Z)－{1－[4－(N－ジメチルアミノメチルカルボニル－N－メチル－アミノ)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
出発原料：1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン及びN－(ジメチルアミノメチルカルボニル)－N－メチル－p－フェニレンジアミン
R_f値： 0.5（シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 10:1)
$C_{28}H_{30}N_4O_4$
マススペクトル: m/z = 486 [M^+]
【０１１９】
(9) 3－(Z)－{1－[4－(1H－イミダゾール－4－イル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
出発原料：1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン及び4－(1H－イミダゾ－4－イル)－アニリン(Chem. Pharm. bull. 38、1803 (1990)に従い調製した)
R_f値： 0.5（シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 10:1)
$C_{26}H_{22}N_4O_3$
ESI マススペクトル: m/z = 439 [$M+H^+$]
【０１２０】

(10) 3－(Z)－(1－{4－[2－(4－カルボキシエチル－ピペリジン－1－イル)－エチル]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
出発原料：1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン及び4－[2－(4－エトキシカルボニル－ピペリジン－1－イル)－エチル]－アニリン
R_f値： 0.5 (シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 10:1)
$C_{33}H_{37}N_3O_5$
ESI マススペクトル: m/z = 554 [$M-H^-$]

【０１２１】

(11) 3－(Z)－(1－{4－[N－(ジメチルアミノカルボニルメチル）－N－メチルスルホニル－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
出発原料：1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン及びN－(ジメチルアミノカルボニルメチル）－N－メチルスルホニル－p－フェニレンジアミン
R_f値： 0.5 (シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 10:1)
$C_{28}H_{30}N_4O_6S$
マススペクトル: m/z = 550 [M^+]

【０１２２】

(12) 3－(Z)－[1－(4－エトキシカルボニル－アニリノ)－1－フェニル－メチリデン]－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
出発原料：1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン及びエチル 4－アミノベンゾエート
R_f値： 0.5 (シリカゲル、メチレンクロリド/エタノール= 20:1)
$C_{26}H_{24}N_2O_5$
マススペクトル: m/z = 444 [M^+]

【０１２３】

(13) 3－(Z)－(1－{4－[(2,6－ジメチル－ピペリジン－1－イル)－メチル]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
出発原料：1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン及び4－[(2,6－ジメチル－ピペリジン－1－イル)－メチル]－アニリン
R_f値： 0.5 (シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール/アンモニア= 10:1:0.01)
$C_{31}H_{35}N_3O_3$
マススペクトル: m/z = 497 [M^+]

【０１２４】

(14) 3－(Z)－[1－(4－{N－[(2－ジメチルアミノ－エチルアミノ)－カルボニルメチル]－N－メチルスルホニル－アミノ}－アニリノ)－1－フェニル－メチリデン]－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
出発原料：1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン及びN－[(2－ジメチルアミノ－エチルアミノ)－カルボニルメチル]－N－メチルスルホニル－p－フェニレンジアミン
R_f値： 0.3 (シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 4:1)
$C_{30}H_{35}N_5O_6S$
マススペクトル: m/z = 593 [M^+]

【０１２５】

(15) 3－(Z)－{1－[4－(ピロリジン－1－イル－メチル）－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
出発原料：1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン及び4－(ピロリジン－1－イル－メチル）－アニリン

R_f値： 0.4（シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 5:1）
$C_{28}H_{29}N_3O_3$
マススペクトル: m/z = 455 [M^+]
【０１２６】
(16) 3－(Z)－{1－[4－(4－メチル－ピペラジン－1－イル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
出発原料：1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン及び4－(4－メチル－ピペラジン－1－イル)－アニリン
R_f値： 0.4（シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 10:1）
$C_{28}H_{30}N_4O_3$
マススペクトル: m/z = 470 [M^+]
【０１２７】
(17) 3－(Z)－(1－{4－[N－アセチル－N－(2－ジメチルアミノ－エチル)－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
出発原料：1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン及びN－アセチル－N－(2－ジメチルアミノエチル)－p－フェニレンジアミン
R_f値： 0.5（シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 9:1）
$C_{29}H_{32}N_4O_4$
ESI マススペクトル: m/z = 499 [$M-H^-$]
【０１２８】
(18) 3－(Z)－(1－{4－[N－アセチル－N－(3－ジメチルアミノ－プロピル)－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
出発原料：1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン及びN－アセチル－N－(3－ジメチルアミノプロピル)－p－フェニレンジアミン
R_f値： 0.45（シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 10:1）
$C_{30}H_{34}N_4O_4$
ESI マススペクトル: m/z = 515 [$M+H^+$]
【０１２９】
(19) 3－(Z)－(1－{4－[N－プロピオニル－N－(2－ジメチルアミノ－エチル)－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
出発原料：1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン及びN－プロピオニル－N－(2－ジメチルアミノエチル)－p－フェニレンジアミン
R_f値： 0.5（シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 9:1）
$C_{30}H_{34}N_4O_4$
ESI マススペクトル: m/z = 515 [$M+H^+$]
【０１３０】
(20) 3－(Z)－(1－{4－[N－プロピオニル－N－(3－ジメチルアミノ－プロピル)－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
出発原料：1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン及びN－プロピオニル－N－(3－ジメチルアミノプロピル)－p－フェニレンジアミン
R_f値： 0.5（シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 10:1）
$C_{31}H_{36}N_4O_4$
ESI マススペクトル: m/z = 529 [$M+H^+$]
【０１３１】
(21) 3－(Z)－[1－(4－アミノカルボニル－アニリノ)－1－フェニル－メチリデン]－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン

出発原料：1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン及び4－アミノベンズアミド
R_f値： 0.4（シリカゲル、トルエン/酢酸エチル/エタノール= 4:2:1)
$C_{24}H_{21}N_3O_4$
ESI マススペクトル: m/z = 414 [M－H^-]
【０１３２】
(22) 3－(Z)－[1－(4－ジメチルアミノカルボニル－アニリノ)－1－フェニル－メチリデン]－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
出発原料：1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン及び4－アミノ－ジメチルベンズアミド
R_f値： 0.4（シリカゲル、トルエン/酢酸エチル/エタノール= 4:2:1)
$C_{26}H_{25}N_3O_4$
ESI マススペクトル: m/z = 442 [M－H^-]
【０１３３】
(23) 3－(Z)－{1－[4－(ピペリジン－1－イル－カルボニル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
出発原料：1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン及び4－(ピペリジン－1－イル－カルボニル)－アニリン
R_f値： 0.4（シリカゲル、トルエン/酢酸エチル/エタノール= 4:2:1)
$C_{29}H_{29}N_3O_4$
ESI マススペクトル: m/z = 482 [M－H^-]
【０１３４】
(24) 3－(Z)－[1－(4－エトキシカルボニルメチル－アニリノ)－1－フェニル－メチリデン]－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
出発原料：1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン及びエチル 4－アミノフェニルアセテート
R_f値： 0.5（シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル/エタノール= 7:2:1)
$C_{227}H_{26}N_2O_5$
ESI マススペクトル: m/z = 457 [M－H^-]
【０１３５】
(25) 3－(Z)－{1－[4－(テトラゾール－5－イル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
出発原料：1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン及び4－テトラゾール－5－イル－アニリン
R_f値： 0.4（シリカゲル、トルエン/酢酸エチル/エタノール= 4:2:1)
$C_{24}H_{20}N_6O_3$
ESI マススペクトル: m/z = 439 [M－H^-]
【０１３６】
(26) 3－(Z)－[1－アニリノ－1－(3－シアノフェニル)－メチリデン]－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
出発原料：1－アセチル－3－[1－クロロ－1－(3－シアノフェニル)－メチリデン]－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン及びアニリン
R_f値： 0.5（シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 10:1)
$C_{24}H_{19}N_3O_3$
ESI マススペクトル: m/z = 396 [M－H^-]
【０１３７】
(27) 3－(Z)－{1－[4－(ピペリジン－1－イル－メチル)－アニリノ]－1－エチル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
出発原料：1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン及び4－(ピペリジン－1－イル－メチル)－アニリン

R_f値： 0.4（シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 5:1）
$C_{25}H_{31}N_3O_3$
マススペクトル: m/z = 421 [M^+]
【０１３８】
(28) 3－(Z)－{1－[4－(ジメチルアミノメチル）－アニリノ]－1－エチル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
出発原料：1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン及び4－(ジメチルアミノメチル）－アニリン
R_f値： 0.5（シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 5:1）
$C_{22}H_{27}N_3O_3$
マススペクトル: m/z = 381 [M^+]
【０１３９】
(29) 3－(Z)－(1－アニリノ－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
出発原料：1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン及びアニリン
R_f値： 0.3（シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 20:1）
$C_{19}H_{20}N_2O_3$
マススペクトル: m/z = 324 [M^+]
【０１４０】
(30) 3－(Z)－(1－{4－[N－(2－ジメチルアミノ－エチル)－N－メチルスルホニル－アミノ]－アニリノ}－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
出発原料：1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン及びN－(2－ジメチルアミノ－エチル)－N－メチルスルホニル－p－フェニレンジアミン
R_f値： 0.4（Alox、メチレンクロリド/エタノール= 20:1）
$C_{24}H_{32}N_4O_5S$
ESI マススペクトル: m/z = 489 [$M+H^+$]
【０１４１】
(31) 3－(Z)－(1－{4－[N－(2－ジメチルアミノエチル)－N－メチル－アミノ]－アニリノ}－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
出発原料：1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン及びN－(2－ジメチルアミノエチル)－N－メチル－p－フェニレンジアミン
R_f値： 0.5（シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 5:1）
$C_{24}H_{32}N_4O_3$
ESI マススペクトル: m/z = 425 [$M+H^+$]
【０１４２】
(32) 3－(Z)－(1－{4－[N－(3－ジメチルアミノプロピル)－N－メチル－アミノ]－アニリノ}－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
出発原料：1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン及びN－(3－ジメチルアミノプロピル)－N－メチル－p－フェニレンジアミン
R_f値： 0.6（シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール/アンモニア= 5:1:0.01）
$C_{25}H_{34}N_4O_3$
ESI マススペクトル: m/z = 439 [$M+H^+$]
【０１４３】
(33) 3－(Z)－(1－{4－[N－アセチル－N－(3－ジメチルアミノプロピル)－アミノ]－アニリノ}－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
出発原料：1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ

－2－インドリノン及びN－アセチル－N－(3－ジメチルアミノプロピル)－p－フェニレンジアミン
R_f値： 0.4 (Alox、メチレンクロリド/エタノール= 25:1)
$C_{26}H_{34}N_4O_4$
ESI マススペクトル: m/z = 467 [$M+H^+$]
【０１４４】
(34) 3－(Z)－{1－[4－(N－メチルスルホニルアミノ)－アニリノ]－1－エチル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
出発原料：1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン及びN－メチルスルホニル－p－フェニレンジアミン
R_f値： 0.5 (シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 10:1)
$C_{21}H_{25}N_3O_5S$
ESI マススペクトル: m/z = 430 [$M-H^-$]
【０１４５】
(35) 3－(Z)－{1－[4－(N－アセチルアミノ)－アニリノ]－1－エチル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
出発原料：1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン及びN－アセチル－p－フェニレンジアミン
R_f値： 0.5 (シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 9:1)
$C_{22}H_{25}N_3O_4$
ESI マススペクトル: m/z = 394 [$M-H^-$]
【０１４６】
(36) 3－(Z)－(1－{4－[N－(ジメチルアミノカルボニルメチル）－N－メチルスルホニル－アミノ]－アニリノ}－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
出発原料：1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン及びN－(ジメチルアミノカルボニルメチル）－N－メチルスルホニル－p－フェニレンジアミン
R_f値： 0.5 (シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 10:1)
$C_{24}H_{30}N_4O_6S$
マススペクトル: m/z = 502 [M^+]
【０１４７】
(37) 3－(Z)－[1－(4－エトキシカルボニル－アニリノ)－1－エチル－メチリデン]－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
出発原料：1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン及びエチル 4－アミノベンゾエート
R_f値： 0.6 (シリカゲル、トルエン/酢酸エチル/エタノール= 4:2:1)
$C_{22}H_{24}N_2O_5$
ESI マススペクトル: m/z = 395 [$M-H^-$]
【０１４８】
(38) 3－(Z)－[1－(4－アミノカルボニル－アニリノ)－1－エチル－メチリデン]－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
出発原料：1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン及び4－アミノベンズアミド
R_f値： 0.45 (シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 9:1)
$C_{20}H_{21}N_3O_4$
マススペクトル: m/z = 367 [M^+]
【０１４９】
(39) 3－(Z)－[1－(4－ジメチルアミノカルボニル－アニリノ)－1－エチル－メチリデン]－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
出発原料：1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ

－2－インドリノン及び4－アミノ－ジメチルベンズアミド
R_f値： 0.5（シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 10:1）
$C_{22}H_{25}N_3O_4$
ESI マススペクトル: m/z = 394 [M－H$^-$]
【０１５０】
(40) 3－(Z)－{1－[4－(エトキシカルボニルメチル）－アニリノ]－1－エチル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
出発原料：1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン及びエチル 4－アミノフェニルアセテート
R_f値： 0.4（シリカゲル、トルエン/酢酸エチル/エタノール= 4:2:1）
$C_{23}H_{26}N_2O_5$
マススペクトル: m/z = 410 [M$^+$]
【０１５１】
(41) 3－(Z)－{1－[4－(テトラゾール－5－イル)－アニリノ]－1－エチル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
出発原料：1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン及び4－テトラゾール－5－イル－アニリン
R_f値： 0.45（シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 9:1）
$C_{20}H_{20}N_6O_3$
ESI マススペクトル: m/z = 391 [M－H$^-$]
【０１５２】
(42) 3－(Z)－{1－[4－(ピペリジン－1－イル－メチル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－メチレンジオキシ－2－インドリノン
出発原料：3－(1－メトキシ－1－フェニル－メチリデン)－5,6－メチレンジオキシ－2－インドリノン及び4－(ピペリジン－1－イル－メチル)－アニリン
R_f値： 0.5（シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 5:1）
$C_{28}H_{27}N_3O_3$
マススペクトル: m/z = 453 [M$^+$]
【０１５３】
(43) 3－(Z)－{1－[4－(ジメチルアミノメチル）－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－メチレンジオキシ－2－インドリノン
出発原料：3－(1－メトキシ－1－フェニル－メチリデン)－5,6－メチレンジオキシ－2－インドリノン及び4－(ジメチルアミノメチル）－アニリン
R_f値： 0.5（シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 5:1）
$C_{25}H_{23}N_3O_3$
マススペクトル: m/z = 413 [M$^+$]
【０１５４】
(44) 3－(Z)－(1－{4－[(N－ベンジル－N－メチル－アミノ)－メチル]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン}－5,6－メチレンジオキシ－2－インドリノン
出発原料：3－(1－メトキシ－1－フェニル－メチリデン)－5,6－メチレンジオキシ－2－インドリノン及び4－[(N－ベンジル－N－メチル－アミノ)－メチル]－アニリン
R_f値： 0.5（シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 5:1）
$C_{31}H_{27}N_3O_3$
マススペクトル: m/z = 489 [M$^+$]
(45) 3－(Z)－(1－{4－[N－(2－ジメチルアミノエチル)－N－メチルスルホニル－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン)－5,6－メチレンジオキシ－2－インドリノン
出発原料：3－(1－メトキシ－1－フェニル－メチリデン)－5,6－メチレンジオキシ－2－インドリノン及びN－(2－ジメチルアミノ－エチル)－N－メチルスルホニル－p－フェニレンジアミン
R_f値： 0.6（シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 5:1）

$C_{27}H_{28}N_4O_5S$
マススペクトル: m/z = 520 [M^+]
【０１５５】
(46) 3－(Z)－{1－[4－(N－ジメチルアミノメチルカルボニル－N－メチル－アミノ)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－メチレンジオキシ－2－インドリノン
出発原料：3－(1－メトキシ－1－フェニル－メチリデン)－5,6－メチレンジオキシ－2－インドリノン及びN－(ジメチルアミノメチルカルボニル)－N－メチル－p－フェニレンジアミン
R_f値： 0.3 (シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 5:1)
$C_{27}H_{26}N_4O_4$
マススペクトル: m/z = 470 [M^+]
【０１５６】
(47) 3－(Z)－{1－[4－(ピペリジン－1－イル－メチル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－6－メトキシ－2－インドリノン
出発原料：1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－フェニル－メチリデン)－6－メトキシ－2－インドリノン及び4－(ピペリジン－1－イル－メチル)－アニリンR_f値： 0.4 (酸化アルミニウム、トルエン/酢酸エチル/メタノール = 4:2:0.25)$C_{28}H_{29}N_3O_2$
マススペクトル: m/z = 439 [M^+]
【０１５７】
(48) 3－(Z)－(1－{4－[(N－ベンジル－N－メチル－アミノ)－メチル]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン)－6－メトキシ－2－インドリノン
出発原料：1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－フェニル－メチリデン)－6－メトキシ－2－インドリノン及び4－[(N－ベンジル－N－メチル－アミノ)－メチル]－アニリン
R_f値： 0.5 (酸化アルミニウム、トルエン/酢酸エチル/エタノール= 4:2:0.25)$C_{31}H_{29}N_3O_2$
マススペクトル: m/z = 475 [M^+]
【０１５８】
(49) 3－(Z)－{1－[3－(ジメチルアミノメチル）－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－6－メトキシ－2－インドリノン
出発原料：1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－フェニル－メチリデン)－6－メトキシ－2－インドリノン及び3－(ジメチルアミノメチル）－アニリン
R_f値： 0.5 (シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 5:1)
$C_{25}H_{25}N_3O_2$
マススペクトル: m/z = 399 [M^+]
【０１５９】
(50) 3－(Z)－{1－[4－(N－ジメチルアミノメチルカルボニル－N－メチル－アミノ)－アニリノ]－1－エチル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
出発原料：1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン及びN－(ジメチルアミノメチルカルボニル)－N－メチル－p－フェニレンジアミン
R_f値： 0.5 (シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 5:1)
$C_{24}H_{30}N_4O_4$
マススペクトル: m/z = 438 [M^+]
【０１６０】
(51) 3－(Z)－{1－[4－(ピペリジン－1－イル－メチル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
出発原料：1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－フェニル－メチリデン)－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン及び4－(ピペリジン－1－イル－メチル)－アニリン
R_f値： 0.4 (酸化アルミニウム、トルエン/酢酸エチル= 2:1)
$C_{31}H_{35}N_3O_3$

ESI マススペクトル: m/z = 498 [$M+H^+$]

【０１６１】

(52) 3－(Z)－{1－[4－(ピペリジン－1－イル－メチル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－6－トリフルオロメチル－2－インドリノン

出発原料：1－アセチル－3－(1－クロロ－1－フェニル－メチリデン)－6－トリフルオロメチル－2－インドリノン及び4－(ピペリジン－1－イル－メチル)－アニリン

R_f値： 0.5 (シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 10:1)

$C_{28}H_{26}F_3N_3O$

ESI マススペクトル: m/z = 476 [$M-H^-$]

【０１６２】

(53) 3－(Z)－(1－{4－[N－(2－ジメチルアミノ－エチル)－N－メチルスルホニル－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン)－6－トリフルオロメチル－2－インドリノン

出発原料：1－アセチル－3－(1－クロロ－1－フェニル－メチリデン)－6－トリフルオロメチル－2－インドリノン及びN－(2－ジメチルアミノ－エチル)－N－メチルスルホニル－p－フェニレンジアミン

R_f値： 0.5 (シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 10:1)

$C_{27}H_{27}F_3N_4O_3S$

ESI マススペクトル: m/z = 543 [$M-H^-$]

【０１６３】

(54) 3－(Z)－{1－[4－(N－ジメチルアミノメチルカルボニル－N－メチル－アミノ)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－6－トリフルオロメチル－2－インドリノン

出発原料：1－アセチル－3－(1－クロロ－1－フェニル－メチリデン)－6－トリフルオロメチル－2－インドリノン及びN－(ジメチルアミノメチルカルボニル)－N－メチル－p－フェニレンジアミン

R_f値： 0.4 (シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 10:1)

$C_{27}H_{25}F_3N_4O_2$

ESI マススペクトル: m/z = 493 [$M-H^-$]

【０１６４】

(55) 3－(Z)－{1－[4－(ピペリジン－1－イル－メチル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－6－フェニル－2－インドリノン

出発原料：1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－フェニル－メチリデン)－6－フェニル－2－インドリノン及び4－(ピペリジン－1－イル－メチル)－アニリンR_f値： 0.45 (シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 9:1)

$C_{33}H_{31}N_3O$

ESI マススペクトル: m/z = 486 [$M+H^+$]

【０１６５】

(56) 3－(Z)－(1－{4－[(N－ベンジル－N－メチル－アミノ)－メチル]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン)－6－フェニル－2－インドリノン

出発原料：1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－フェニル－メチリデン)－6－フェニル－2－インドリノン及び4－[(N－ベンジル－N－メチル－アミノ)－メチル]－アニリン

R_f値： 0.45 (シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 9:1)

$C_{33}H_{31}N_3O$

ESI マススペクトル: m/z = 486 [$M+H^+$]

【０１６６】

(57) 3－(Z)－(1－{4－[N－(2－ジメチルアミノ－エチル)－N－メチルスルホニル－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン)－6－フェニル－2－インドリノン

出発原料：1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－フェニル－メチリデン)－6－フェニル－2－インドリノン及びN－(2－ジメチルアミノ－エチル)－N－メチルスルホニル－p－フェニレンジアミン

R_f値： 0.4 (シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 9:1)

$C_{32}H_{32}N_4O_3S$
ESI マススペクトル: m/z = 553 [$M+H^+$]
【０１６７】
(58) 3－(Z)－{1－[3－(ジメチルアミノメチル）－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－6－フェニル－2－インドリノン
出発原料：1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－フェニル－メチリデン)－6－フェニル－2－インドリノン及び3－(ジメチルアミノメチル）－アニリン
R_f値： 0.55 (シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 10:1)
$C_{30}H_{27}N_3O$
ESI マススペクトル: m/z = 446 [$M+H^+$]
【０１６８】
(59) 3－(Z)－{1－[4－(N－ジメチルアミノメチルカルボニル－N－メチル－アミノ)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－6－フェニル－2－インドリノン
出発原料：1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－フェニル－メチリデン)－6－フェニル－2－インドリノン及びN－(ジメチルアミノメチルカルボニル)－N－メチル－p－フェニレンジアミン
R_f値： 0.45 (シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 9:1)
$C_{32}H_{30}N_4O_2$
マススペクトル: m/z = 502 [M^+]
【０１６９】
(60) 3－(Z)－{1－[4－(ピペリジン－1－イル－メチル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－6－(2－トリル)－2－インドリノン
出発原料：1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－フェニル－メチリデン)－6－(2－トリル)－2－インドリノン及び4－(ピペリジン－1－イル－メチル)－アニリン
R_f値： 0.5 (シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 9:1)
$C_{34}H_{33}N_3O$
ESI マススペクトル: m/z = 500 [$M+H^+$]
【０１７０】
(61) 3－(Z)－{1－[4－(ジメチルアミノメチル）－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－6－(2－トリル)－2－インドリノン
出発原料：1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－フェニル－メチリデン)－6－(2－トリル)－2－インドリノン及び4－(ジメチルアミノメチル）－アニリン
R_f値： 0.45 (シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 9:1)
$C_{31}H_{29}N_3O$
マススペクトル: m/z = 459 [M^+]
【０１７１】
(62) 3－(Z)－[1－(4－エトキシカルボニル－アニリノ)－1－フェニル－メチリデン]－6－(2－トリル)－2－インドリノン
出発原料：1－アセチル－3－(1－エトキシ－1－フェニル－メチリデン)－6－(2－トリル)－2－インドリノン及びエチル 4－アミノベンゾエート
R_f値： 0.5 (シリカゲル、トルエン/酢酸エチル/エタノール= 4:2:1)
$C_{31}H_{26}N_2O_3$
マススペクトル: m/z = 474 [M^+]
【０１７２】
実施例2
3－(Z)－(1－{4－[2－(4－カルボキシ－ピペリジン－1－イル)－エチル]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
0.4 gの3－(Z)－(1－{4－[2－(4－エトキシカルボニル－ピペリジン－1－イル)－エチル]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノンを8.0 mlのエタノールに溶解し、2.0 mlの1N 水酸化ナトリウム溶液を添加する。混合物を50℃で1

時間攪拌する。2.0 mlの1N HClを透明な溶液に添加し、形成した沈殿を濾過する。沈殿物を水及びエタノールで洗浄し、100℃で減圧下乾燥する。
収率： 0.2 g (理論値の64%),
R_f値： 0.2 (シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 2:1)
$C_{31}H_{33}N_3O_5$
ESI マススペクトル: m/z = 526 [M−H$^-$]
【０１７３】
以下の化合物は実施例２と同様にして合成する：
(1) 3−(Z)−[1−(4−カルボキシ−アニリノ)−1−フェニル−メチリデン]−5,6−ジメトキシ−2−インドリノン
出発原料：3−(Z)−[1−(4−エトキシカルボニル−アニリノ)−1−フェニル−メチリデン]−5,6−ジメトキシ−2−インドリノン
R_f値： 0.4 (シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 10:1)
$C_{24}H_{20}N_2O_5$
ESI マススペクトル: m/z = 415 [M−H$^-$]
【０１７４】
(2) 3−(Z)−{1−[4−(カルボキシメチル）−アニリノ]−1−フェニル−メチリデン}−5,6−ジメトキシ−2−インドリノン
出発原料：3−(Z)−{1−[4−(エトキシカルボニルメチル）−アニリノ]−1−フェニル−メチリデン}−5,6−ジメトキシ−2−インドリノン
R_f値： 0.1 (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル/エタノール= 7:2:1)
$C_{25}H_{22}N_2O_5$
ESI マススペクトル: m/z = 429 [M−H$^-$]

【０１７５】
(3) 3−(Z)−[1−(4−カルボキシ−アニリノ)−1−エチル−メチリデン]−5,6−ジメトキシ−2−インドリノン
出発原料：3−(Z)−[1−(4−エトキシカルボニル−アニリノ)−1−エチル−メチリデン]−5,6−ジメトキシ−2−インドリノン
R_f値： 0.4 (シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 9:1)
$C_{20}H_{20}N_2O_5$
ESI マススペクトル: m/z = 367 [M−H$^-$]
【０１７６】
(4) 3−(Z)−{1−[4−(カルボキシメチル）−アニリノ]−1−エチル−メチリデン}−5,6−ジメトキシ−2−インドリノン
出発原料：3−(Z)−{1−[4−(エトキシカルボニルメチル）−アニリノ]−1−エチル−メチリデン}−5,6−ジメトキシ−2−インドリノン
R_f値： 0.4 (シリカゲル、トルエン/酢酸エチル/エタノール= 4:2:1)
$C_{21}H_{22}N_2O_5$
ESI マススペクトル: m/z = 381 [M−H$^-$]
【０１７７】
(5) 3−(Z)−[1−(4−カルボキシ−アニリノ)−1−フェニル−メチリデン]−6−ウレイド−2−インドリノン
出発原料：3−(Z)−[1−(4−メトキシカルボニル−アニリノ)−1−フェニル−メチリデン]−6−ウレイド−2−インドリノン
R_f値： 0.45 (シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 4:1)
$C_{23}H_{18}N_4O_4$
ESI マススペクトル: m/z = 413 [M−H$^-$]
【０１７８】
実施例3

3－(Z)－(1－{4－[2－(4－ジメチルカルバモイル－ピペリジン－1－イル)－エチル]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
0.2 gの3－(Z)－(1－{4－[2－(4－カルボキシ－ピペリジン－1－イル)－エチル]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン を5.0 mlのジメチルホルムアミドに溶解し、及び0.2 gのTBTU、0.1 gのHOBT及び0.5 mlのトリエチルアミンを添加する。最後に0.2 gのジメチルアミン塩酸塩を添加し、及び混合物を2時間、周囲温度で攪拌する。溶媒を除去し、残渣を水と共に攪拌し、吸引濾過して、イソプロパノール及びエーテルで洗浄する。残渣を減圧下、100℃で乾燥する。
収率： 0.2 g (理論値の95%),
R_f値： 0.5 (シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 10:1)
$C_{33}H_{38}N_4O_4$
マススペクトル: m/z = 554 [M^+]

【０１７９】

以下の化合物は実施例3と同様にして合成する：
(1) 3－(Z)－{1－[4－(アミノカルボニルメチル）－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
出発原料：3－(Z)－{1－[4－(カルボキシメチル）－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン及びN－ヒドロキシ－スクシンイミド－アンモニウム塩
R_f値： 0.4 (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル/エタノール= 4:2:1)
$C_{25}H_{23}N_3O_4$
ESI マススペクトル: m/z = 428 [M－H^-]

【０１８０】

(2) 3－(Z)－{1－[4－(ジメチルアミノカルボニルメチル）－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
出発原料：3－(Z)－{1－[4－(カルボキシメチル）－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン及びジメチルアミン－塩酸塩
R_f値： 0.45 (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル/エタノール= 4:2:1)
$C_{27}H_{27}N_3O_4$
ESI マススペクトル: m/z = 456 [M－H^-]

【０１８１】

(3) 3－(Z)－{1－[4－(アミノカルボニルメチル）－アニリノ]－1－エチル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
出発原料：3－(Z)－{1－[4－(カルボキシメチル）－アニリノ]－1－エチル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン及びN－ヒドロキシ－スクシンイミド－アンモニウム塩
R_f値： 0.45 (シリカゲル、トルエン/酢酸エチル/エタノール= 4:2:1)
$C_{21}H_{23}N_3O_4$
ESI マススペクトル: m/z = 380 [M－H^-]

【０１８２】

(4) 3－(Z)－{1－[4－(ジメチルアミノカルボニルメチル）－アニリノ]－1－エチル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
出発原料：3－(Z)－{1－[4－(カルボキシメチル）－アニリノ]－1－エチル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン及びジメチルアミン－塩酸塩R_f値： 0.7 (シリカゲル、トルエン/酢酸エチル/エタノール= 4:2:1)
$C_{23}H_{27}N_3O_4$
ESI マススペクトル: m/z = 408 [M－H^-]

【０１８３】

実施例4
6－アミノ－3－(Z)－{1－[4－(ピペリジン－1－イル－メチル)－アニリノ]－1－フェニル

－メチリデン}－2－インドリノン
11.2 gの3－(Z)－{1－[4－(ピペリジン－1－イル－メチル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－6－ニトロ－2－インドリノンを120 mlのメタノール及び60 mlのメチレンクロリドに溶解し、1.1 gのパラジウム炭素（palladium on carbon）(10%)を添加し、混合物を2時間45分、周囲温度で、3バール水素を用いて水素添加する。触媒を濾過し、濾液を蒸発により濃縮し、残渣をシリカゲルカラムでメチレンクロリド/メタノール (4:1)を用いて精製する。
収率： 5.2 g (理論値の52%),
R_f値： 0.25 (シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 4:1)
$C_{27}H_{28}N_4O$
ESI マススペクトル: m/z = 425 [$M+H^+$]
【０１８４】
以下の化合物は実施例４と同様にして合成される：
(1) 6－アミノ－3－(Z)－[1－(4－メトキシカルボニル－アニリノ)－1－フェニル－メチリデン]－2－インドリノン
出発原料：1－アセトキシ－3－(Z)－[1－(4－メトキシカルボニル－アニリノ)－1－フェニル－メチリデン]－6－ニトロ－2－インドリノン
R_f値： 0.74 (シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 4:1)
$C_{23}H_{19}N_3O_3$
ESI マススペクトル: m/z = 384 [$M-H^-$]
【０１８５】
実施例5
3－(Z)－[1－(4－メトキシカルボニル－アニリノ)－1－フェニル－メチリデン]－6－ウレイド－2－インドリノン
560 mgの6－アミノ－3－(Z)－[1－(4－メトキシカルボニル－アニリノ)－1－フェニル－メチリデン]－2－インドリノン、236 mgのシアン酸カリウム及び3.8 mlの氷酢酸を20 mlのエタノールに溶解し、1時間還流する。その後、溶媒を蒸発させ、残渣をメチレンクロリド中にとり、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。蒸発後、生成物をデシケーター中で乾燥する。
収率： 280 mg(理論値の45%),
R_f値： 0.25 (シリカゲル、酢酸エチル/シクロヘキサン/メタノール = 4.5:4.5:1)
$C_{24}H_{20}N_4O_4$
ESI マススペクトル: m/z = 427 [$M-H^-$]
【０１８６】
実施例6
3－(Z)－[1－アニリノ－1－(3－アミノメチル－フェニル)－メチリデン]－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
0.8 gの3－(Z)－[1－アニリノ－1－(3－シアノフェニル)－メチリデン]－5,6－ジメトキシ－2－インドリノンを50 mlのメタノール性アンモニアに溶解し、及び30 mlのメチレンクロリドを添加する。500 mgのラネーニッケルを添加後、混合物を2時間、周囲温度50psiの圧力で水素添加する。反応終了後、触媒を濾過し、濾液を蒸発により濃縮する。残渣をシリカゲルカラムでメチレンクロリド/メタノール (5:1)を溶離剤として用いて、分離する。生成物を3 mlのジオキサン中に懸濁し、0.4 mlの1N 塩酸を添加して、得られた溶液を10分間、周囲温度で攪拌した後、蒸発により濃縮する。このようにして得られた残渣をエーテルで固化し、吸引濾過し、減圧下80℃で乾燥する。
収率： 0.1 g (理論値の14%),
R_f値： 0.7 (シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール/アンモニア= 5:1:0.01)
$C_{24}H_{23}N_3O_3$
ESI マススペクトル: m/z = 402 [$M+H^+$]
【０１８７】

実施例7

6－ベンゾイルアミノ－3－(Z)－{1－[4－(ピペリジン－1－イル－メチル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－2－インドリノン

0.4 gの6－アミノ－3－(Z)－{1－[4－(ピペリジン－1－イル－メチル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－2－インドリノンを25 mlのメチレンクロリド中に溶解し、12.5 mlのピリジンを添加し、さらに周囲温度で0.1 mlのベンゾイルクロリドを滴下する。反応混合物を12時間、周囲温度で攪拌し、蒸発により濃縮し、及びシリカゲルカラムでメチレンクロリド/メタノール = 4:1を溶離剤として用いて精製する。

収率： 160 mg(理論値の32%),

R_f値： 0.3 (シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 9:1)

$C_{34}H_{32}N_4O_2$

ESI マススペクトル: m/z = 529 [$M+H^+$]

【０１８８】

以下の化合物は実施例7と同様にして合成される：

(1) 6－アセチルアミノ－3－(Z)－{1－[4－(ピペリジン－1－イル－メチル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－2－インドリノン

出発原料：6－アミノ－3－(Z)－{1－[4－(ピペリジン－1－イル－メチル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－2－インドリノン及びアセチルクロリド

R_f値： 0.48 (シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 4:1)

$C_{29}H_{30}N_4O_2$

ESI マススペクトル: m/z = 467 [$M+H^+$]

【０１８９】

(2) 6－(2－フェニルアセチルアミノ)－3－(Z)－{1－[4－(ピペリジン－1－イル－メチル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－2－インドリノン

出発原料：6－アミノ－3－(Z)－{1－[4－(ピペリジン－1－イル－メチル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－2－インドリノン及びフェニル酢酸 クロリド

R_f値： 0.67 (シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 4:1)

$C_{35}H_{34}N_4O_2$

ESI マススペクトル: m/z = 543 [$M+H^+$]

【０１９０】

(3) 6－メタンスルホニルアミノ－3－(Z)－{1－[4－(ピペリジン－1－イル－メチル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－2－インドリノン

出発原料：6－アミノ－3－(Z)－{1－[4－(ピペリジン－1－イル－メチル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－2－インドリノン及びメタンスルホニルクロリド

R_f値： 0.56 (シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 4:1)

$C_{28}H_{30}N_4O_3S$

ESI マススペクトル: m/z = 503 [$M+H^+$]

【０１９１】

(4) 6－ベンゼンスルホニルアミノ－3－(Z)－{1－[4－(ピペリジン－1－イル－メチル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－2－インドリノン

出発原料：6－アミノ－3－(Z)－{1－[4－(ピペリジン－1－イル－メチル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－2－インドリノン及びベンゼンスルホニル クロリド

R_f値： 0.53 (シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 4:1)

$C_{33}H_{32}N_4O_3S$

ESI マススペクトル: m/z = 565 [$M+H^+$]

【０１９２】

(5) 3－(Z)－{1－アニリノ－1－[3－(アセチルアミノメチル) －フェニル]－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン

出発原料：3－(Z)－[1－アニリノ－1－(3－アミノメチル－フェニル)－メチリデン]－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン 及び無水酢酸

R_f値： 0.5 (シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 10:1)
$C_{26}H_{25}N_3O_4$
ESI マススペクトル: m/z = 442 [M−H$^-$]
【０１９３】
実施例8
6−メチルアミノ−3−(Z)−{1−[4−(ピペリジン−1−イル−メチル)−アニリノ]−1−フェニル−メチリデン}−2−インドリノン
及び
6−ジメチルアミノ−3−(Z)−{1−[4−(ピペリジン−1−イル−メチル)−アニリノ]−1−フェニル−メチリデン}−2−インドリノン
0.1 mlのホルムアルデヒド溶液(37%)を20 mlのメタノール中に溶解し、0.5 gの6−アミノ−3−(Z)−{1−[4−(ピペリジン−1−イル−メチル)−アニリノ]−1−フェニル−メチリデン}−2−インドリノンを添加し、及びこの混合物を1時間周囲温度で攪拌する。沈殿が形成するが、これは5 mlのメチレンクロリドを添加することにより溶解させる。この混合物に、75 mgのシアノ水素化ホウ素ナトリウムを添加し、混合物を12時間、周囲温度で攪拌する。その後、5 mlのconc. HClを添加し、溶媒をほとんど除去する。残渣を水中にとり、水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にする。水相をメチレンクロリドで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発により濃縮して、シリカゲルカラムでメチレンクロリド/メタノール (4:1)を用いて精製する。
収率： 70 mgの(理論値の13%)6−メチルアミノ−3−(Z)−{1−[4−(ピペリジン−1−イル−メチル)−アニリノ]−1−フェニル−メチリデン}−2−インドリノン,
R_f値： 0.64 (シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 4:1)
$C_{28}H_{30}N_4O$
マススペクトル: m/z = 438 [M$^+$]
35 mgの(理論値の6%) 6−ジメチルアミノ−3−(Z)−{1−[4−(ピペリジン−1−イル−メチル)−アニリノ]−1−フェニル−メチリデン}−2−インドリノン,
R_f値： 0.58 (シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 4:1)
$C_{29}H_{34}N_4O$
ESI マススペクトル: m/z = 453 [M+H$^+$]
【０１９４】
実施例9
3−(Z)−{1−[4−(ピペリジン−1−イル−メチル)−アニリノ]−1−フェニル−メチリデン}−6−(ピロール−1−イル)−2−インドリノン
0.5 gの6−アミノ−3−(Z)−{1−[4−(ピペリジン−1−イル−メチル)−アニリノ]−1−フェニル−メチリデン}−2−インドリノンを20 mlの氷酢酸に溶解し、及び0.2 mlの2,5−ジメトキシテトラヒドロフランを添加する。混合物を1時間還流し、蒸発により濃縮し、残渣を20 mlの水中にいれた。2時間攪拌後、混合物を1N水酸化ナトリウム水溶液で塩基性とし、水相をメチレンクロリドで抽出し、有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥する。溶媒を除去後、残渣をシリカゲルカラムでメチレンクロリド/メタノール (4:1)を溶離剤として用いて精製する。
収率： 200 mg(理論値の36%),
R_f値： 0.73 (シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 4:1)
$C_{31}H_{30}N_4O$
ESI マススペクトル: m/z = 475 [M+H$^+$]
【０１９５】
実施例10
3−(Z)−{1−[4−(ピペリジン−1−イル−メチル)−アニリノ]−1−フェニル−メチリデン}−6−(ピロリジン−1−イル)−2−インドリノン
0.3 gの6−アミノ−3−(Z)−{1−[4−(ピペリジン−1−イル−メチル)−アニリノ]−1−フェニル−メチリデン}−2−インドリノンを10 mlのジメチルホルムアミドに溶解し、180

mgの炭酸カリウムを添加する。0.1 mlの1,4－ジブロモブタン(1.0 mlのジメチルホルムアミドに溶解したもの)を周囲温度にて滴下し、反応混合物を12時間、80℃で攪拌する。冷却後、混合物を水に加え、形成した沈殿を濾過する。
収率： 110 mg (理論値の33%),
R_f値： 0.41 (シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 9:1)
$C_{31}H_{34}N_4O$
ESI マススペクトル: m/z = 479 [$M+H^+$]
【０１９６】
以下の化合物は実施例10と同様にして合成される：
(1) 6－メトキシカルボニルメチルアミノ－3－(Z)－{1－[4－(ピペリジン－1－イル－メチル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－2－インドリノン
出発原料：6－アミノ－3－(Z)－{1－[4－(ピペリジン－1－イル－メチル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－2－インドリノン及びメチル ブロモアセテート
収率： 230 mg (理論値の28%),
R_f値： 0.36 (シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 9:1)
$C_{30}H_{32}N_4O_3$
ESI マススペクトル: m/z = 497 [$M+H^+$]
【０１９７】
実施例11
6－カルボキシメチルアミノ－3－(Z)－{1－[4－(ピペリジン－1－イル－メチル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－2－インドリノン
180 mgの6－メトキシカルボニルメチルアミノ－3－(Z)－{1－[4－(ピペリジン－1－イル－メチル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－2－インドリノンを10 mlのメタノール中に加え、1.0 mlの1N水酸化ナトリウム水溶液を添加し、混合物を1時間、40℃で攪拌する。冷却後、1.0 mlの1N 塩酸で中和し、溶媒を除去する。残渣をメチレンクロリド及び少量のメタノール中に溶解し、硫酸ナトリウム上で乾燥する。
収率： 76 mg(理論値の44%),
R_f値： 0.05 (シリカゲル、メチレンクロリド/メタノール = 9:1)
$C_{29}H_{30}N_4O_3$
ESI マススペクトル: m/z = 483 [$M+H^+$]
【０１９８】
以下の化合物を、上述した実施例と同様に製造してもよい：
(1) 3－(Z)－(1－アニリノ－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(2) 3－(Z)－[1－(4－ニトロ－アニリノ)－1－フェニル－メチリデン]－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(3) 3－(Z)－1－[(4－フルオロ－アニリノ)－1－フェニル－メチリデン]－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(4) 3－(Z)－[1－(4－ブロモ－アニリノ)－1－フェニル－メチリデン]－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(5) 3－(Z)－[1－(4－ヨード－アニリノ)－1－フェニル－メチリデン]－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
【０１９９】
(6) 3－(Z)－[1－(4－シアノ－アニリノ)－1－フェニル－メチリデン]－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(7) 3－(Z)－[1－(4－エトキシ－アニリノ)－1－フェニル－メチリデン]－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(8) 3－(Z)－[1－(4－トリフルオロメチル－アニリノ)－1－フェニル－メチリデン]－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(9) 3－(Z)－[1－(4－メチル－アニリノ)－1－フェニル－メチリデン]－5,6－ジメトキシ

－2－インドリノン
(10) 3－(Z)－[1－(4－メチルメルカプト－アニリノ)－1－フェニル－メチリデン]－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
【０２００】
(11) 3－(Z)－[1－(4－アミノメチル－アニリノ)－1－フェニル－メチリデン]－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(12) 3－(Z)－{1－[4－(メチルアミノメチル）－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(13) 3－(Z)－{1－[4－(イソプロピルアミノメチル）－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(14) 3－(Z)－{1－[4－(フェニルアミノメチル）－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(15) 3－(Z)－{1－[4－(エチルアミノメチル）－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
【０２０１】
(16) 3－(Z)－{1－[4－(プロピルアミノメチル）－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(17) 3－(Z)－{1－[4－(ブチルアミノメチル）－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(18) 3－(Z)－{1－[4－(イソブチルアミノメチル）－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(19) 3－(Z)－{1－[4－(シクロヘキシルアミノメチル）－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(20) 3－(Z)－{1－[4－(ベンジルアミノメチル）－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
【０２０２】
(21) 3－(Z)－(1－{4－[(N－エチル－N－メチル－アミノ)－メチル]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(22) 3－(Z)－{1－[4－(ジエチルアミノメチル）－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(23) 3－(Z)－(1－{4－[(N－メチル－N－プロピル－アミノ)－メチル]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(24) 3－(Z)－(1－{4－[(N－イソプロピル－N－メチル－アミノ)－メチル]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(25) 3－(Z)－(1－{4－[(N－エチル－N－プロピル－アミノ)－メチル]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
【０２０３】
(26) 3－(Z)－(1－{4－[(N－エチル－N－イソプロピル－アミノ)－メチル]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(27) 3－(Z)－{1－[4－(ジプロピルアミノメチル）－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(28) 3－(Z)－{1－[4－(ジイソプロピルアミノメチル）－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(29) 3－(Z)－(1－{4－[(N－ベンジル－N－エチル－アミノ)－メチル]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(30) 3－(Z)－{1－[4－(ジベンジルアミノメチル）－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
【０２０４】
(31) 3－(Z)－{1－[4－(3,6－ジヒドロ－2H－ピリジン－1－イル－メチル）－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン

(32) 3－(Z)－{1－[4－(3,5－ジメチル－ピペリジン－1－イル－メチル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(33) 3－(Z)－{1－[4－(アゼパン－1－イル－メチル）－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(34) 3－(Z)－{1－[4－(ピペラジン－1－イル－メチル）－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(35) 3－(Z)－{1－[4－(モルホリン－4－イル－メチル）－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
【０２０５】
(36) 3－(Z)－{1－[4－(チオモルホリン－4－イル－メチル）－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(37) 3－(Z)－{1－[4－(1－オキソ－チオモルホリン－4－イル－メチル）－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(38) 3－(Z)－{1－[4－(アセチルアミノ－メチル）－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(39) 3－(Z)－{1－[4－(2－アミノ－エチル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(40) 3－(Z)－{1－[4－(2－メチルアミノ－エチル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
【０２０６】
(41) 3－(Z)－{1－[4－(2－エチルアミノ－エチル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(42) 3－(Z)－{1－[4－(2－ジエチルアミノ－エチル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(43) 3－(Z)－{1－[4－(2－ピペリジン－1－イル－エチル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(44) 3－(Z)－{1－[4－(2－アセチルアミノ－エチル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(45) 3－(Z)－{1－[4－(3－アミノ－プロピル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
【０２０７】
(46) 3－(Z)－{1－[4－(3－ジメチルアミノ－プロピル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(47) 3－(Z)－{1－[4－(N－アミノメチルカルボニル－N－メチル－アミノ)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(48) 3－(Z)－{1－[4－(N－メチルアミノメチルカルボニル－N－メチル－アミノ)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(49) 3－(Z)－{1－[4－(N－エチルアミノメチルカルボニル－N－メチル－アミノ)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(50) 3－(Z)－{1－[4－(N－ジエチルアミノメチルカルボニル－N－メチル－アミノ)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
【０２０８】
(51) 3－(Z)－(1－{4－[N－(ピペリジン－1－イル－メチルカルボニル)－N－メチル－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(52) 3－(Z)－(1－{4－[N－(モルホリン－4－イル－メチルカルボニル)－N－メチル－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(53) 3－(Z)－(1－{4－[N－(ピペラジン－1－イル－メチルカルボニル)－N－メチル－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(54) 3－(Z)－(1－{4－[N－(2－アミノ－エチル－カルボニル)－N－メチル－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン

(55) 3－(Z)－(1－{4－[N－(2－メチルアミノ－エチル－カルボニル)－N－メチル－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
【０２０９】
(56) 3－(Z)－(1－{4－[N－(2－ジエチルアミノ－エチル－カルボニル)－N－メチル－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(57) 3－(Z)－(1－{4－[N－アセチル－N－(2－アミノエチル)－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(58) 3－(Z)－(1－{4－[N－アセチル－N－(2－メチルアミノ－エチル)－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(59) 3－(Z)－(1－{4－[N－アセチル－N－(3－アミノ－プロピル)－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(60) 3－(Z)－(1－{4－[N－アセチル－N－(2－メチルアミノ－プロピル)－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
【０２１０】
(61) 3－(Z)－(1－{4－[N－アセチル－N－(2－ピペリジン－1－イル－エチル)－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(62) 3－(Z)－(1－{4－[N－アセチル－N－(アミノカルボニルメチル）－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(63) 3－(Z)－(1－{4－[N－アセチル－N－(ジメチルアミノカルボニルメチル）－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(64) 3－(Z)－(1－{4－[N－アセチル－N－(ピペリジン－1－イル－カルボニルメチル）－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(65) 3－(Z)－(1－{4－[N－メチル－N－(アミノカルボニル)－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
【０２１１】
(66) 3－(Z)－(1－{4－[N－メチル－N－(メチルアミノカルボニル)－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(67) 3－(Z)－(1－{4－[N－メチル－N－(ジメチルアミノカルボニル)－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(68) 3－(Z)－(1－{4－[N－メチル－N－(ピペリジン－1－イル－カルボニル)－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(69) 3－(Z)－(1－{4－[N－(2－アミノエチル)－N－メチルスルホニル－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(70) 3－(Z)－(1－{4－[N－(2－メチルアミノ－エチル)－N－メチルスルホニル－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
【０２１２】
(71) 3－(Z)－(1－{4－[N－(2－エチルアミノ－エチル)－N－メチルスルホニル－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(72) 3－(Z)－(1－{4－[N－(2－ジエチルアミノ－エチル)－N－メチルスルホニル－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(73) 3－(Z)－(1－{4－[N－(2－ピロリジン－1－イル－エチル)－N－メチルスルホニル－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(74) 3－(Z)－(1－{4－[N－(2－ピペリジン－1－イル－エチル)－N－メチルスルホニル－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(75) 3－(Z)－(1－{4－[N－(2－ピペラジン－1－イル－エチル)－N－メチルスルホニル－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
【０２１３】
(76) 3－(Z)－[1－(4－{N－[2－(モルホリン－4－イル)－エチル]－N－メチルスルホニル－アミノ}－アニリノ)－1－フェニル－メチリデン]－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(77) 3－(Z)－(1－{4－[N－(アミノカルボニルメチル）－N－メチルスルホニル－アミノ]

－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(78) 3－(Z)－(1－{4－[N－(メチルアミノカルボニルメチル）－N－メチルスルホニル－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(79) 3－(Z)－(1－{4－[N－(エチルアミノカルボニルメチル）－N－メチルスルホニル－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(80) 3－(Z)－[1－(4－{N－[N－(2－ジメチルアミノ－エチル)－N－メチル－アミノ)－カルボニルメチル]－N－メチルスルホニル－アミノ}－アニリノ)－1－フェニル－メチリデン]－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
【０２１４】
(81) 3－(Z)－(1－{4－[N－(ジエチルアミノカルボニルメチル）－N－メチルスルホニル－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(82) 3－(Z)－(1－{4－[N－(ピロリジン－1－イル－カルボニルメチル）－N－メチルスルホニル－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(83) 3－(Z)－(1－{4－[N－(ピペリジン－1－イル－カルボニルメチル）－N－メチルスルホニル－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(84) 3－(Z)－(1－{4－[N－(ピペラジン－1－イル－カルボニルメチル）－N－メチルスルホニル－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(85) 3－(Z)－[1－(4－{N－[(モルホリン－4－イル)－カルボニルメチル]－N－メチルスルホニル－アミノ}－アニリノ)－1－フェニル－メチリデン]－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
【０２１５】
(86) 3－(Z)－{1－[4－(2－ジメチルアミノ－エトキシ)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(87) 3－(Z)－{1－[4－(3－ジメチルアミノ－プロポキシ)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(88) 3－(Z)－{1－[4－(2－アミノカルボニル－エチル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(89) 3－(Z)－{1－[4－(ピリジン－2－イル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(90) 3－(Z)－{1－[4－(ピリジン－3－イル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
【０２１６】
(91) 3－(Z)－{1－[4－(ピリジン－4－イル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(92) 3－(Z)－[1－(4－ニトロ－アニリノ)－1－エチル－メチリデン]－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(93) 3－(Z)－1－[(4－フルオロ－アニリノ)－1－エチル－メチリデン]－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(94) 3－(Z)－1－[(4－クロロ－アニリノ)－1－エチル－メチリデン]－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(95) 3－(Z)－[1－(4－ブロモ－アニリノ)－1－エチル－メチリデン]－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
【０２１７】
(96) 3－(Z)－[1－(4－ヨード－アニリノ)－1－エチル－メチリデン]－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(97) 3－(Z)－[1－(4－シアノ－アニリノ)－1－エチル－メチリデン]－5,6－ジメトキシ

－2－インドリノン
(98) 3－(Z)－[1－(4－メトキシ－アニリノ)－1－エチル－メチリデン]－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(99) 3－(Z)－[1－(4－エトキシ－アニリノ)－1－エチル－メチリデン]－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(100) 3－(Z)－[1－(4－トリフルオロメチル－アニリノ)－1－エチル－メチリデン]－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
【０２１８】
(101) 3－(Z)－[1－(4－メチル－アニリノ)－1－エチル－メチリデン]－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(102) 3－(Z)－[1－(4－メチルメルカプト－アニリノ)－1－エチル－メチリデン]－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(103) 3－(Z)－[1－(4－アミノメチル－アニリノ)－1－エチル－メチリデン]－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(104) 3－(Z)－{1－[4－(メチルアミノメチル）－アニリノ]－1－エチル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(105) 3－(Z)－{1－[4－(イソプロピルアミノメチル）－アニリノ]－1－エチル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
【０２１９】
(106) 3－(Z)－{1－[4－(フェニルアミノメチル）－アニリノ]－1－エチル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(107) 3－(Z)－{1－[4－(エチルアミノメチル）－アニリノ]－1－エチル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(108) 3－(Z)－{1－[4－(プロピルアミノメチル）－アニリノ]－1－エチル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(109) 3－(Z)－{1－[4－(ブチルアミノメチル）－アニリノ]－1－エチル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(110) 3－(Z)－{1－[4－(イソブチルアミノメチル）－アニリノ]－1－エチル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
【０２２０】
(111) 3－(Z)－{1－[4－(シクロヘキシルアミノメチル）－アニリノ]－1－エチル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(112) 3－(Z)－{1－[4－(ベンジルアミノメチル）－アニリノ]－1－エチル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(113) 3－(Z)－{1－[3－(ジメチルアミノ－メチル）－アニリノ]－1－エチル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(114) 3－(Z)－(1－{4－[(N－エチル－N－メチル－アミノ)－メチル]－アニリノ}－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(115) 3－(Z)－{1－[4－(ジエチルアミノメチル）－アニリノ]－1－エチル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
【０２２１】
(116) 3－(Z)－(1－{4－[(N－メチル－N－プロピル－アミノ)－メチル]－アニリノ}－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(117) 3－(Z)－(1－{4－[(N－イソプロピル－N－メチル－アミノ)－メチル]－アニリノ}－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(118) 3－(Z)－(1－{4－[(N－エチル－N－プロピル－アミノ)－メチル]－アニリノ}－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(119) 3－(Z)－(1－{4－[(N－エチル－N－イソプロピル－アミノ)－メチル]－アニリノ}－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(120) 3－(Z)－{1－[4－(ジプロピルアミノメチル）－アニリノ]－1－エチル－メチリデ

ン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
【０２２２】
(121) 3－(Z)－{1－[4－(ジイソプロピルアミノメチル）－アニリノ]－1－エチル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(122) 3－(Z)－(1－{4－[(N－ベンジル－N－メチル－アミノ)－メチル]－アニリノ}－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(123) 3－(Z)－(1－{4－[(N－ベンジル－N－エチル－アミノ)－メチル]－アニリノ}－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(124) 3－(Z)－{1－[4－(ジベンジルアミノメチル）－アニリノ]－1－エチル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(125) 3－(Z)－{1－[4－(ピロリジン－1－イル－メチル）－アニリノ]－1－エチル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
【０２２３】
(126) 3－(Z)－{1－[4－(3,6－ジヒドロ－2H－ピリジン－1－イル－メチル）－アニリノ]－1－エチル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(127) 3－(Z)－{1－[4－(2,6－ジメチル－ピペリジン－1－イル－メチル)－アニリノ]－1－エチル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(128) 3－(Z)－{1－[4－(3,5－ジメチル－ピペリジン－1－イル－メチル)－アニリノ]－1－エチル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(129) 3－(Z)－{1－[4－(アゼパン－1－イル－メチル）－アニリノ]－1－エチル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(130) 3－(Z)－{1－[4－(ピペラジン－1－イル－メチル）－アニリノ]－1－エチル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
【０２２４】
(131) 3－(Z)－{1－[4－(モルホリン－4－イル－メチル）－アニリノ]－1－エチル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(132) 3－(Z)－{1－[4－(チオモルホリン－4－イル－メチル）－アニリノ]－1－エチル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(133) 3－(Z)－{1－[4－(1－オキソ－チオモルホリン－4－イル－メチル）－アニリノ]－1－エチル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(134) 3－(Z)－{1－[4－(アセチルアミノ－メチル）－アニリノ]－1－エチル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(135) 3－(Z)－{1－[4－(2－アミノ－エチル)－アニリノ]－1－エチル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
【０２２５】
(136) 3－(Z)－{1－[4－(2－メチルアミノ－エチル)－アニリノ]－1－エチル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(137) 3－(Z)－{1－[4－(2－エチルアミノ－エチル)－アニリノ]－1－エチル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(138) 3－(Z)－{1－[4－(2－ジメチルアミノ－エチル)－アニリノ]－1－エチル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(139) 3－(Z)－{1－[4－(2－ジエチルアミノ－エチル)－アニリノ]－1－エチル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(140) 3－(Z)－{1－[4－(2－ピペリジン－1－イル－エチル)－アニリノ]－1－エチル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
【０２２６】
(141) 3－(Z)－(1－{4－[2－(4－エトキシカルボニル－ピペリジン－1－イル)－エチル]－アニリノ}－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(142) 3－(Z)－(1－{4－[2－(4－カルボキシ－ピペリジン－1－イル)－エチル]－アニリノ}－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン

(143) 3－(Z)－(1－{4－[2－(4－ジメチルカルバモイル－ピペリジン－1－イル)－エチル]－アニリノ}－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(144) 3－(Z)－{1－[4－(2－アセチルアミノ－エチル)－アニリノ]－1－エチル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(145) 3－(Z)－{1－[4－(3－アミノ－プロピル)－アニリノ]－1－エチル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン

【０２２７】

(146) 3－(Z)－{1－[4－(3－ジメチルアミノ－プロピル)－アニリノ]－1－エチル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(147) 3－(Z)－{1－[4－(N－アミノメチルカルボニル－N－メチル－アミノ)－アニリノ]－1－エチル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(148) 3－(Z)－{1－[4－(N－メチルアミノメチルカルボニル－N－メチル－アミノ)－アニリノ]－1－エチル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(149) 3－(Z)－{1－[4－(N－エチルアミノメチルカルボニル－N－メチル－アミノ)－アニリノ]－1－エチル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(150) 3－(Z)－{1－[4－(N－ジエチルアミノメチルカルボニル－N－メチル－アミノ)－アニリノ]－1－エチル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン

【０２２８】

(151) 3－(Z)－(1－{4－[N－(ピペリジン－1－イル－メチルカルボニル)－N－メチル－アミノ]－アニリノ}－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(152) 3－(Z)－(1－{4－[N－(モルホリン－4－イル－メチルカルボニル)－N－メチル－アミノ]－アニリノ}－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(153) 3－(Z)－(1－{4－[N－(ピペラジン－1－イル－メチルカルボニル)－N－メチル－アミノ]－アニリノ}－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(154) 3－(Z)－(1－{4－[N－(2－アミノ－エチル－カルボニル)－N－メチル－アミノ]－アニリノ}－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(155) 3－(Z)－(1－{4－[N－(2－メチルアミノ－エチル－カルボニル)－N－メチル－アミノ]－アニリノ}－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン

【０２２９】

(156) 3－(Z)－(1－{4－[N－(2－ジエチルアミノ－エチル－カルボニル)－N－メチル－アミノ]－アニリノ}－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(157) 3－(Z)－(1－{4－[N－アセチル－N－(2－アミノエチル)－アミノ]－アニリノ}－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(158) 3－(Z)－(1－{4－[N－アセチル－N－(2－メチルアミノ－エチル)－アミノ]－アニリノ}－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(159) 3－(Z)－(1－{4－[N－アセチル－N－(2－ジメチルアミノエチル)－アミノ]－アニリノ}－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(160) 3－(Z)－(1－{4－[N－アセチル－N－(3－アミノ－プロピル)－アミノ]－アニリノ}－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン

【０２３０】

(161) 3－(Z)－(1－{4－[N－アセチル－N－(2－メチルアミノ－プロピル)－アミノ]－アニリノ}－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(162) 3－(Z)－(1－{4－[N－アセチル－N－(2－ピペリジン－1－イル－エチル)－アミノ]－アニリノ}－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(163) 3－(Z)－(1－{4－[N－アセチル－N－(アミノカルボニルメチル）－アミノ]－アニリノ}－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(164) 3－(Z)－(1－{4－[N－アセチル－N－(ジメチルアミノカルボニルメチル）－アミノ]－アニリノ}－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(165) 3－(Z)－(1－{4－[N－アセチル－N－(ピペリジン－1－イル－カルボニルメチル）－アミノ]－アニリノ}－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン

【０２３１】
(166) 3－(Z)－(1－{4－[N－メチル－N－(アミノカルボニル)－アミノ]－アニリノ}－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(167) 3－(Z)－(1－{4－[N－メチル－N－(メチルアミノカルボニル)－アミノ]－アニリノ}－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(168) 3－(Z)－(1－{4－[N－メチル－N－(ジメチルアミノカルボニル)－アミノ]－アニリノ}－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(169) 3－(Z)－(1－{4－[N－メチル－N－(ピペリジン－1－イル－カルボニル)－アミノ]－アニリノ}－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(170) 3－(Z)－(1－{4－[N－(2－アミノエチル)－N－メチルスルホニル－アミノ]－アニリノ}－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
【０２３２】
(171) 3－(Z)－(1－{4－[N－(2－メチルアミノ－エチル)－N－メチルスルホニル－アミノ]－アニリノ}－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(172) 3－(Z)－(1－{4－[N－(2－エチルアミノ－エチル)－N－メチルスルホニル－アミノ]－アニリノ}－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(173) 3－(Z)－(1－{4－[N－(2－ジエチルアミノ－エチル)－N－メチルスルホニル－アミノ]－アニリノ}－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(174) 3－(Z)－(1－{4－[N－(2－ピロリジン－1－イル－エチル)－N－メチルスルホニル－アミノ]－アニリノ}－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(175) 3－(Z)－(1－{4－[N－(2－ピペリジン－1－イル－エチル)－N－メチルスルホニル－アミノ]－アニリノ}－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
【０２３３】
(176) 3－(Z)－(1－{4－[N－(2－ピペラジン－1－イル－エチル)－N－メチルスルホニル－アミノ]－アニリノ}－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(177) 3－(Z)－[1－(4－{N－[2－(モルホリン－4－イル)－エチル]－N－メチルスルホニル－アミノ}－アニリノ)－1－エチル－メチリデン]－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(178) 3－(Z)－(1－{4－[N－(アミノカルボニルメチル）－N－メチルスルホニル－アミノ]－アニリノ}－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(179) 3－(Z)－(1－{4－[N－(メチルアミノカルボニルメチル）－N－メチルスルホニル－アミノ]－アニリノ}－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(180) 3－(Z)－(1－{4－[N－(エチルアミノカルボニルメチル）－N－メチルスルホニル－アミノ]－アニリノ}－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
【０２３４】
(181) 3－(Z)－[1－(4－{N－[(2－ジメチルアミノ－エチルアミノ)－カルボニルメチル]－N－メチルスルホニル－アミノ}－アニリノ)－1－エチル－メチリデン]－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(182) 3－(Z)－[1－(4－{N－[N－(2－ジメチルアミノ－エチル)－N－メチル－アミノ)－カルボニルメチル]－N－メチルスルホニル－アミノ}－アニリノ)－1－エチル－メチリデン]－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(183) 3－(Z)－(1－{4－[N－(ジエチルアミノカルボニルメチル）－N－メチルスルホニル－アミノ]－アニリノ}－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(184) 3－(Z)－(1－{4－[N－(ピロリジン－1－イル－カルボニルメチル）－N－メチルスルホニル－アミノ]－アニリノ}－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(185) 3－(Z)－(1－{4－[N－(ピペリジン－1－イル－カルボニルメチル）－N－メチルスルホニル－アミノ]－アニリノ}－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
【０２３５】
(186) 3－(Z)－(1－{4－[N－(ピペラジン－1－イル－カルボニルメチル）－N－メチルス

ルホニル－アミノ]－アニリノ}－1－エチル－メチリデン）－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(187) 3－(Z)－[1－[4－{N－[(モルホリン－4－イル)－カルボニルメチル]－N－メチルスルホニル－アミノ}－アニリノ]－1－エチル－メチリデン]－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(188) 3－(Z)－{1－[4－(2－ジメチルアミノ－エトキシ)－アニリノ]－1－エチル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(189) 3－(Z)－{1－[4－(3－ジメチルアミノ－プロポキシ)－アニリノ]－1－エチル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(190) 3－(Z)－{1－[4－(2－アミノカルボニル－エチル)－アニリノ]－1－エチル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
【０２３６】
(191) 3－(Z)－{1－[4－(1H－イミダゾール－4－イル)－アニリノ]－1－エチル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(192) 3－(Z)－{1－[4－(ピリジン－2－イル)－アニリノ]－1－エチル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(193) 3－(Z)－{1－[4－(ピリジン－3－イル)－アニリノ]－1－エチル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(194) 3－(Z)－{1－[4－(ピリジン－4－イル)－アニリノ]－1－エチル－メチリデン}－5,6－ジメトキシ－2－インドリノン
(195) 3－(Z)－(1－アニリノ－1－フェニル－メチリデン)－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
【０２３７】
(196) 3－(Z)－[1－(4－ニトロ－アニリノ)－1－フェニル－メチリデン]－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(197) 3－(Z)－[1－(4－エトキシカルボニル－アニリノ)－1－フェニル－メチリデン]－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(198) 3－(Z)－[1－(4－カルボキシ－アニリノ)－1－フェニル－メチリデン]－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(199) 3－(Z)－1－[(4－フルオロ－アニリノ)－1－フェニル－メチリデン]－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(200) 3－(Z)－1－[(4－クロロ－アニリノ)－1－フェニル－メチリデン]－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
【０２３８】
(201) 3－(Z)－[1－(4－ブロモ－アニリノ)－1－フェニル－メチリデン]－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(202) 3－(Z)－[1－(4－ヨード－アニリノ)－1－フェニル－メチリデン]－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(203) 3－(Z)－[1－(4－シアノ－アニリノ)－1－フェニル－メチリデン]－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(204) 3－(Z)－[1－(4－メトキシ－アニリノ)－1－フェニル－メチリデン]－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(205) 3－(Z)－[1－(4－エトキシ－アニリノ)－1－フェニル－メチリデン]－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
【０２３９】
(206) 3－(Z)－[1－(4－トリフルオロメチル－アニリノ)－1－フェニル－メチリデン]－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(207) 3－(Z)－[1－(4－メチル－アニリノ)－1－フェニル－メチリデン]－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(208) 3－(Z)－[1－(4－メチルメルカプト－アニリノ)－1－フェニル－メチリデン]－5,6

－ジエトキシ－2－インドリノン
(209) 3－(Z)－[1－(4－アミノメチル－アニリノ)－1－フェニル－メチリデン]－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(210) 3－(Z)－{1－[4－(メチルアミノメチル）－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
【０２４０】
(211) 3－(Z)－{1－[4－(イソプロピルアミノメチル）－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(212) 3－(Z)－{1－[4－(フェニルアミノメチル）－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(213) 3－(Z)－{1－[4－(エチルアミノメチル）－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(214) 3－(Z)－{1－[4－(プロピルアミノメチル）－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(215) 3－(Z)－{1－[4－(ブチルアミノメチル）－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
【０２４１】
(216) 3－(Z)－{1－[4－(イソブチルアミノメチル）－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(217) 3－(Z)－{1－[4－(シクロヘキシルアミノメチル）－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(218) 3－(Z)－{1－[4－(ベンジルアミノメチル）－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(219) 3－(Z)－{1－[4－(ジメチルアミノメチル）－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(220) 3－(Z)－{1－[3－(ジメチルアミノメチル）－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
【０２４２】
(221) 3－(Z)－(1－{4－[(N－エチル－N－メチル－アミノ)－メチル]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン)－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(222) 3－(Z)－{1－[4－(ジエチルアミノメチル）－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(223) 3－(Z)－(1－{4－[(N－メチル－N－プロピル－アミノ)－メチル]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン)－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(224) 3－(Z)－(1－{4－[(N－イソプロピル－N－メチル－アミノ)－メチル]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン)－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(225) 3－(Z)－(1－{4－[(N－エチル－N－プロピル－アミノ)－メチル]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン)－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
【０２４３】
(226) 3－(Z)－(1－{4－[(N－エチル－N－イソプロピル－アミノ)－メチル]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン)－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(227) 3－(Z)－{1－[4－(ジプロピルアミノメチル）－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(228) 3－(Z)－{1－[4－(ジイソプロピルアミノメチル）－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(229) 3－(Z)－(1－{4－[(N－ベンジル－N－メチル－アミノ)－メチル]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン)－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(230) 3－(Z)－(1－{4－[(N－ベンジル－N－エチル－アミノ)－メチル]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン)－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
【０２４４】

(231) 3－(Z)－{1－[4－(ジベンジルアミノメチル）－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(232) 3－(Z)－{1－[4－(ピロリジン－1－イル－メチル）－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(233) 3－(Z)－{1－[4－(3,6－ジヒドロ－2H－ピリジン－1－イル－メチル）－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(234) 3－(Z)－{1－[4－(2,6－ジメチル－ピペリジン－1－イル－メチル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(235) 3－(Z)－{1－[4－(3,5－ジメチル－ピペリジン－1－イル－メチル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
【０２４５】
(236) 3－(Z)－{1－[4－(アゼパン－1－イル－メチル）－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(237) 3－(Z)－{1－[4－(ピペラジン－1－イル－メチル）－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(238) 3－(Z)－{1－[4－(モルホリン－4－イル－メチル）－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(239) 3－(Z)－{1－[4－(チオモルホリン－4－イル－メチル）－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(240) 3－(Z)－{1－[4－(1－オキソ－チオモルホリン－4－イル－メチル）－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
【０２４６】
(241) 3－(Z)－{1－[4－(アセチルアミノ－メチル）－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(242) 3－(Z)－{1－[4－(2－アミノ－エチル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(243) 3－(Z)－{1－[4－(2－メチルアミノ－エチル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(244) 3－(Z)－{1－[4－(2－エチルアミノ－エチル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(245) 3－(Z)－{1－[4－(2－ジメチルアミノ－エチル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
【０２４７】
(246) 3－(Z)－{1－[4－(2－ジエチルアミノ－エチル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(247) 3－(Z)－{1－[4－(2－ピペリジン－1－イル－エチル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(248) 3－(Z)－(1－{4－[2－(4－エトキシカルボニル－ピペリジン－1－イル)－エチル]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン)－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(249) 3－(Z)－(1－{4－[2－(4－カルボキシ－ピペリジン－1－イル)－エチル]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン)－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(250) 3－(Z)－(1－{4－[2－(4－ジメチルカルバモイル－ピペリジン－1－イル)－エチル]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン)－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
【０２４８】
(251) 3－(Z)－{1－[4－(2－アセチルアミノ－エチル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(252) 3－(Z)－{1－[4－(3－アミノ－プロピル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(253) 3－(Z)－{1－[4－(3－ジメチルアミノ－プロピル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン

(254) 3－(Z)－{1－[4－(N－アミノメチルカルボニル－N－メチル－アミノ)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(255) 3－(Z)－{1－[4－(N－メチルアミノメチルカルボニル－N－メチル－アミノ)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
【０２４９】
(256) 3－(Z)－{1－[4－(N－ジメチルアミノメチルカルボニル－N－メチル－アミノ)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(257) 3－(Z)－{1－[4－(N－エチルアミノメチルカルボニル－N－メチル－アミノ)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(258) 3－(Z)－{1－[4－(N－ジエチルアミノメチルカルボニル－N－メチル－アミノ)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(259) 3－(Z)－(1－{4－[N－(ピペリジン－1－イル－メチルカルボニル)－N－メチル－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン)－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(260) 3－(Z)－(1－{4－[N－(モルホリン－4－イル－メチルカルボニル)－N－メチル－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン)－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
【０２５０】
(261) 3－(Z)－(1－{4－[N－(ピペラジン－1－イル－メチルカルボニル)－N－メチル－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン)－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(262) 3－(Z)－(1－{4－[N－(2－アミノ－エチル－カルボニル)－N－メチル－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン)－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(263) 3－(Z)－(1－{4－[N－(2－メチルアミノ－エチル－カルボニル)－N－メチル－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン)－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(264) 3－(Z)－(1－{4－[N－(2－ジエチルアミノ－エチル－カルボニル)－N－メチル－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン)－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(265) 3－(Z)－(1－{4－[N－アセチル－N－(2－アミノエチル)－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン)－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
【０２５１】
(266) 3－(Z)－(1－{4－[N－アセチル－N－(2－メチルアミノ－エチル)－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン)－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(267) 3－(Z)－(1－{4－[N－アセチル－N－(2－ジメチルアミノエチル)－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン)－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(268) 3－(Z)－(1－{4－[N－アセチル－N－(3－アミノ－プロピル)－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン)－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(269) 3－(Z)－(1－{4－[N－アセチル－N－(3－ジメチルアミノ－プロピル)－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン)－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(270) 3－(Z)－(1－{4－[N－アセチル－N－(2－メチルアミノ－プロピル)－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン)－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
【０２５２】
(271) 3－(Z)－(1－{4－[N－アセチル－N－(2－ピペリジン－1－イル－エチル)－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン)－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(272) 3－(Z)－(1－{4－[N－アセチル－N－(アミノカルボニルメチル）－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン)－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(273) 3－(Z)－(1－{4－[N－アセチル－N－(ジメチルアミノカルボニルメチル）－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン)－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(274) 3－(Z)－(1－{4－[N－アセチル－N－(ピペリジン－1－イル－カルボニルメチル)－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン)－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(275) 3－(Z)－(1－{4－[N－メチル－N－(アミノカルボニル)－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン)－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
【０２５３】
(276) 3－(Z)－(1－{4－[N－メチル－N－(メチルアミノカルボニル)－アミノ]－アニリノ

}－1－フェニル－メチリデン)－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(277) 3－(Z)－(1－{4－[N－メチル－N－(ジメチルアミノカルボニル)－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン)－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(278) 3－(Z)－(1－{4－[N－メチル－N－(ピペリジン－1－イル－カルボニル)－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン)－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(279) 3－(Z)－(1－{4－[N－(2－アミノエチル)－N－メチルスルホニル－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン)－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(280) 3－(Z)－(1－{4－[N－(2－メチルアミノ－エチル)－N－メチルスルホニル－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン)－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
【０２５４】
(281) 3－(Z)－(1－{4－[N－(2－エチルアミノ－エチル)－N－メチルスルホニル－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン)－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(282) 3－(Z)－(1－{4－[N－(2－ジメチルアミノ－エチル)－N－メチルスルホニル－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン)－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(283) 3－(Z)－(1－{4－[N－(2－ジエチルアミノ－エチル)－N－メチルスルホニル－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン)－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(284) 3－(Z)－(1－{4－[N－(2－ピロリジン－1－イル－エチル)－N－メチルスルホニル－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン)－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(285) 3－(Z)－(1－{4－[N－(2－ピペリジン－1－イル－エチル)－N－メチルスルホニル－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン)－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
【０２５５】
(286) 3－(Z)－(1－{4－[N－(2－ピペラジン－1－イル－エチル)－N－メチルスルホニル－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン)－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(287) 3－(Z)－[1－(4－{N－[2－(モルホリン－4－イル)－エチル]－N－メチルスルホニル－アミノ}－アニリノ)－1－フェニル－メチリデン]－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(288) 3－(Z)－(1－{4－[N－(アミノカルボニルメチル）－N－メチルスルホニル－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン)－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(289) 3－(Z)－(1－{4－[N－(メチルアミノカルボニルメチル）－N－メチルスルホニル－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン)－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(290) 3－(Z)－(1－{4－[N－(エチルアミノカルボニルメチル）－N－メチルスルホニル－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン)－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
【０２５６】
(291) 3－(Z)－[1－(4－{N－[(2－ジメチルアミノ－エチルアミノ)－カルボニルメチル]－N－メチルスルホニル－アミノ}－アニリノ)－1－フェニル－メチリデン]－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(292) 3－(Z)－[1－(4－{N－[N－(2－ジメチルアミノ－エチル)－N－メチル－アミノ)－カルボニルメチル]－N－メチルスルホニル－アミノ}－アニリノ)－1－フェニル－メチリデン]－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(293) 3－(Z)－(1－{4－[N－(ジメチルアミノカルボニルメチル）－N－メチルスルホニル－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン)－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(294) 3－(Z)－(1－{4－[N－(ジエチルアミノカルボニルメチル）－N－メチルスルホニル－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン)－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(295) 3－(Z)－(1－{4－[N－(ピロリジン－1－イル－カルボニルメチル）－N－メチルスルホニル－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン)－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
【０２５７】
(296) 3－(Z)－(1－{4－[N－(ピペリジン－1－イル－カルボニルメチル）－N－メチルスルホニル－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン)－5,6－ジエトキシ－2－イン

ドリノン
(297) 3－(Z)－(1－{4－[N－(ピペラジン－1－イル－カルボニルメチル）－N－メチルスルホニル－アミノ]－アニリノ}－1－フェニル－メチリデン)－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(298) 3－(Z)－[1－[4－{N－[(モルホリン－4－イル)－カルボニルメチル]－N－メチルスルホニル－アミノ}－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン]－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(299) 3－(Z)－{1－[4－(2－ジメチルアミノ－エトキシ)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(300) 3－(Z)－{1－[4－(3－ジメチルアミノ－プロポキシ)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
【０２５８】
(301) 3－(Z)－{1－[4－(アミノカルボニルメチル）－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(302) 3－(Z)－{1－[4－(2－アミノカルボニル－エチル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(303) 3－(Z)－{1－[4－(1H－イミダゾール－4－イル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(304) 3－(Z)－{1－[4－(ピリジン－2－イル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(305) 3－(Z)－{1－[4－(ピリジン－3－イル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
(306) 3－(Z)－{1－[4－(ピリジン－4－イル)－アニリノ]－1－フェニル－メチリデン}－5,6－ジエトキシ－2－インドリノン
【０２５９】
実施例12
75 mgの活性物質／10 mlを含む乾燥アンプル
組成物:

活性物質	**75.0 mg**
マンニトール	**50.0 mg**
注射剤用の水	**ad 10.0 ml**

調整法:

活性物質及びマンニトールを水に溶解する。包装後、溶液を凍結乾燥する。使用する際の溶液を得るには、生成物を注射剤用の水に溶解する。
【０２６０】
実施例13
35 mgの活性物質／2 mlを含む乾燥アンプル
組成物:

活性物質	**35.0 mg**
マンニトール	**100.0 mg**
注射剤用の水	**ad 2.0 ml**

調整法:

活性物質及びマンニトールを水に溶解する。包装後、溶液を凍結乾燥する。使用する際の溶液を得るには、生成物を注射剤用の水に溶解する。
【０２６１】
実施例14
50 mgの活性物質を含有するタブレット

組成物:

(1) 活性物質	**50.0 mg**
(2) ラクトース	**98.0 mg**
(3) トウモロコシ澱粉	**50.0 mg**
(4) ポリビニルピロリドン	**15.0 mg**
(5) ステアリン酸マグネシウム	**2.0 mg**
	215.0 mg

調整法:

(1)、(2)及び(3)を共に混合し、(4)の水溶液と共に細粒化する。(5)を乾燥した細粒化した材料に添加する。この混合物から、二平面に（biplanar）タブレットをプレスし、両面を平らに削り（faceted on both sides）、片面に分割ノッチをつける。
タブレットの直径: 9 mm.

【０２６２】

実施例15

350 mgの活性物質を含有するタブレット

調整法:

(1) 活性物質	**350.0 mg**
(2) ラクトース	**136.0 mg**
(3) トウモロコシ澱粉	**80.0 mg**
(4) ポリビニルピロリドン	**30.0 mg**
(5) ステアリン酸マグネシウム	**4.0 mg**
	600.0 mg

(1)、(2)及び(3)を共に混合し、(4)の水溶液と共に細粒化する。(5)を乾燥した細粒化した材料に添加する。この混合物から、二平面にタブレットをプレスし、両面を平らに削り、片面に分割ノッチをつける。
タブレットの直径: 12 mm.

【０２６３】

実施例16

50 mgの活性物質を含有するカプセル

組成物:

(1) 活性物質	**50.0 mg**
(2) 乾燥トウモロコシ澱粉	**58.0 mg**
(3) 粉末化ラクトース	**50.0 mg**
(4) ステアリン酸マグネシウム	**2.0 mg**
	160.0 mg

調整法:

(1)を(3)を用いて粉状にする。この粉状物を、(2)及び(4)の混合物に、激しく攪拌しながら添加する。
この粉状混合物を、カプセル充填機中でサイズ3硬カプセルにパックする。

【０２６４】

実施例17

350 mgの活性物質を含有するカプセル

組成物:

(1) 活性物質	**350.0 mg**
(2) 乾燥トウモロコシ澱粉	**46.0 mg**
(3) 粉末化ラクトース	**30.0 mg**
(4) ステアリン酸マグネシウム	**4.0 mg**
	430.0 mg

調整法:

(1)を(3)を用いて粉状にする。この粉状物を、(2)及び(4)の混合物に、激しく攪拌しな

がら添加する。
この粉状混合物を、カプセル充填機中でサイズ0硬カプセルにパックする。
【０２６５】
実施例18
100 mgの活性物質を含有する坐剤
1坐剤は以下を含有する:

活性物質	100.0 mg
ポリエチレングリコール (M.W. 1500)	600.0 mg
ポリエチレングリコール (M.W. 6000)	460.0 mg
ポリエチレンソルビタンモノステアレート	840.0 mg
2,000.0 mg	

調整法:
ポリエチレングリコールをポリエチレンソルビタンモノステアレートと共に溶融する。40℃で、粉状にした活性物質を均一に、溶融物中に分散させる。これを38℃に冷却し、若干冷却した坐剤の型にいれる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI	
A61K 31/41	***(2006.01)***	A61K 31/41	
A61K 31/4178	***(2006.01)***	A61K 31/4178	
A61K 31/454	***(2006.01)***	A61K 31/454	
A61K 31/496	***(2006.01)***	A61K 31/496	
A61P 35/00	***(2006.01)***	A61P 35/00	
A61P 43/00	***(2006.01)***	A61P 43/00	111

(74)代理人 100096194
弁理士 竹内 英人
(74)代理人 100074228
弁理士 今城 俊夫
(74)代理人 100084009
弁理士 小川 信夫
(74)代理人 100082821
弁理士 村社 厚夫
(74)代理人 100086771
弁理士 西島 孝喜
(74)代理人 100084663
弁理士 箱田 篤
(72)発明者 ロート ゲラルト ユルゲン
ドイツ連邦共和国 ８８４００ ビベラッハ アカズィーンヴェーク ４７
(72)発明者 ヘッケル アルミン
ドイツ連邦共和国 ８８４００ ビベラッハ ゲシュヴィシュテル ショール シュトラーセ ７１
(72)発明者 ヴァルター ライナー
ドイツ連邦共和国 ８８４００ ビベラッハ プロブシュトシュトラーセ ３
(72)発明者 トンチュ グルント ウルリケ
オーストリア アー２５００ バーデン アートケルヴェーク ２３
(72)発明者 シュペファーク ヴァルター
オーストリア アー２１０５ オーベルローバッハ レオベルンドルフェルシュトラーセ ３６
(72)発明者 ファン メール ヤコブス ツェー アー
オーストリア アー２３４０ メードリンク ヴァイセス クロイツ ガッセ ６１

審査官 中木 亜希

(56)参考文献 国際公開第９９／０１５５００（WO，A1）
特表２００２－５４００９７（ＪＰ，A）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
C07D209
C07D401
C07D403
A61K 31
REGISTRY(STN)
CA(STN)
CAOLD(STN)