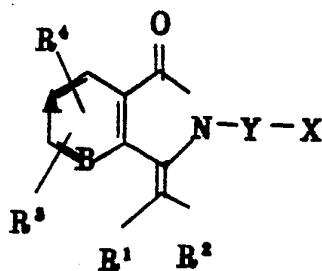


## (57) 要約

## 本発明は式



〔式中、AおよびBは同一または異なって-CH=または-N=を表わし、Yは-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- (式中、nは1~4の整数を表わす)等を表わし、Xは置換もしくは非置換の複素環等を表わし、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なってアルキル等を表わし、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は同一または異なってハロゲン、アルコキシ等を表わす〕で表わされる3-メチレンイソインドリン-1-オン誘導体またはその薬理學上許容される塩に関する。

これらの化学物質は、虚血性脳障害保護作用を有し、医薬として有用である。

## 情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア  
AU オーストラリア  
BB バルバドス  
BE ベルギー  
BF ブルキナ・ファソ  
BG ブルガリア  
BJ ベナン  
BR ブラジル  
CA カナダ  
CF 中央アフリカ共和国  
CG コンゴ  
CH スイス  
CI コート・ジボアール  
CM カメルーン  
CS チェコスロバキア  
DE ドイツ  
DK デンマーク

ES スペイン  
FI フィンランド  
FR フランス  
GA ガボン  
GN ギニア  
GB イギリス  
GR ギリシャ  
HU ハンガリー  
IE アイルランド  
IT イタリア  
JP 日本  
KP 朝鮮民主主義人民共和国  
KR 大韓民国  
LI リヒテンシュタイン  
LK スリランカ  
LU ルクセンブルグ  
MC モナコ

MG マダガスカル  
ML マリ  
MN モンゴル  
MR モーリタニア  
MW マラウイ  
NL オランダ  
NO ノルウェー  
PL ポーランド  
RO ルーマニア  
RU ロシア連邦  
SD スーダン  
SE スウェーデン  
SN セネガル  
SU ソヴィエト連邦  
TD チャード  
TG トーゴ  
US 米国

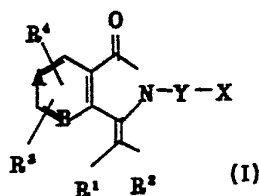


## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                     |                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| (51) 国際特許分類 5<br>C07D 209/46, 209/64, 401/06<br>C07D 403/06, 413/06, 417/06<br>C07D 471/04, 487/04, 498/04                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | A1                                                                                                                                                                                                                  | (11) 国際公開番号 WO 92/17448<br><br>(43) 国際公開日 1992年10月15日 (15. 10. 1992) |
| (21) 国際出願番号 PCT/JP92/00246<br>(22) 国際出願日 1992年3月2日 (02. 03. 92)<br><br>(30) 優先権データ<br>特願平3/68379 1991年4月1日 (01. 04. 91) JP<br><br>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)<br>協和醗酵工業株式会社<br>(KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.) [JP/JP]<br>〒100 東京都千代田区大手町1丁目6番1号 Tokyo, (JP)<br>(72) 発明者; および<br>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ)<br>毛利慎一郎 (MOHRI, Shinichiro) [JP/JP]<br>〒590 大阪府堺市今池町1-2-3 Osaka, (JP)<br>小場瀬宏之 (OBASE, Hiroyuki) [JP/JP]<br>〒411 静岡県三島市三恵台6-2 Shizuoka, (JP)<br>池田淳一 (IKEDA, Junichi) [JP/JP]<br>〒411 静岡県三島市東大場2-10-2 Shizuoka, (JP)<br>久保和博 (KUBO, Kazuhiro) [JP/JP]<br>〒410-24 静岡県田方郡修善寺町柏久保532-6<br>Shizuoka, (JP)<br>森 明久 (MORI, Akihisa) [JP/JP]<br>〒336 埼玉県浦和市常盤3-7-11 Saitama, (JP)<br>石井昭男 (ISHII, Akio) [JP/JP]<br>〒411 静岡県駿東郡長泉町下土狩1501-17 Shizuoka, (JP) | (81) 指定国<br>AT (欧州特許), BE (欧州特許), CA, CH (欧州特許),<br>DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許),<br>GB (欧州特許), GR (欧州特許), IT (欧州特許), JP,<br>LU (欧州特許), MC (欧州特許), NL (欧州特許), SE (欧州特許),<br>US.<br><br>添付公開書類 国際調査報告書 |                                                                      |

(54) Title : 3-METHYLENEISOINDOLIN-1-ONE DERIVATIVE

(54) 発明の名称 3-メチレンイソインドリン-1-オン誘導体



## (57) Abstract

A 3-methyleneisoindolin-1-one derivative represented by general formula (I) and a pharmacologically acceptable salt thereof, which are useful as medicine because they have an activity of protecting ischemic cerebral disorders. In formula (I) A and B may be the same or different from each other and each represents -CH= or -N=; Y represents -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- (wherein n represents an integer of 1 to 4), etc.; X represents an (un)substituted heterocyclic group, etc.; R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> may be the same or different from each other and each represents alkyl, etc.; and R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> may be the same or different from each other and each represents halogen, alkoxy, etc..

## 明 細 書

## 3-メチレンイソインドリン-1-オン誘導体

## 技 術 分 野

本発明は、虚血性脳障害保護作用を有する3-メチレンイソインドリン-1-オン誘導体に関する。

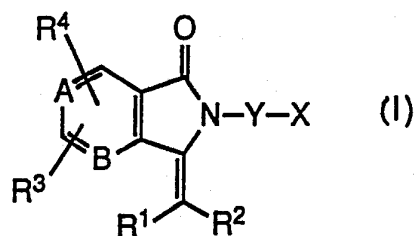
## 背 景 技 術

抗不安作用を有し、ピリジン、ピリミジン等の含窒素複素環基が縮合したピロリノン誘導体で、2位の窒素に直接フェニル、ナフチリジニル、ピリジル、ピリミジニル基等の芳香環基が結合した化合物が特開昭61-130290号公報に開示されている。

## 発 明 の 開 示

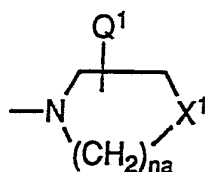
本発明の目的は、虚血性脳障害保護作用を有する3-メチレンイソインドリン-1-オン誘導体を提供することである。

本発明は式(I)

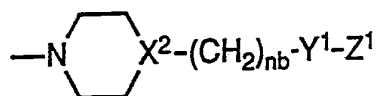


{式中、AおよびBは同一または異なって、-CH=または-N=を表わし、Yは-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(式中、nは1~4の整数を表わす)または-CH<sub>2</sub>-CH(Z)-CH<sub>2</sub>-(式中、Zはヒドロキシを表わすか、あるいはR<sup>2</sup>と一緒にあって-Z-R<sup>2</sup>-が-O-CO-を表わす)を表わし、Xは置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のピリジル、イミダゾリル、チアゾリル、ベンゾイミダゾリル、テトラヒドロイソキノリル、-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>〔式中、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は同一または異なって、水素、低級アルキル、シクロアルキル、アリールスルホニルまたはNをはさんでR<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>と一緒にあって

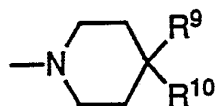
2



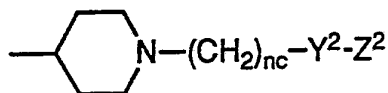
(式中、 $n_a$ は1～3の整数を表わし、 $X^1$ は $-\text{CH}_2-$ または $-\text{O}-$ を表わし、 $Q^1$ は水素、低級アルキル、フェニルまたは低級アルコキシカルボニルを表わす)、



(式中、 $X^2$ は $-\text{N}<$ または $-\text{CH}<$ を表わし、 $n_b$ は0～3の整数を表わし、 $Y^1$ は単結合、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{COCH}=\text{CH}-$ を表わし、 $Z^1$ は低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のピリジル、置換もしくは非置換のピリミジル、モルホリノ、ピロリジニルまたは $-\text{NR}^7 \text{R}^8$  (式中、 $R^7$ および $R^8$ は同一または異なって水素または低級アルキルを表わす)を表わす) または



(式中、 $R^9$ がヒドロキシを表わし、 $R^{10}$ が置換もしくは非置換のアリールを表わすか、または $R^9$ と $R^{10}$ が一緒になって $=\text{O}$ を表わす)を表わす) または



(式中、 $n_c$ は1～3の整数を表わし、 $Y^2$ は単結合または $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}-$ を表わし、 $Z^2$ は前記の $Z^1$ と同義である)を表わし、 $R^1$ および $R^2$ は同一または異なって、水素、低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、シアノ、 $-\text{CO}_2 \text{R}^{11}$  (式中、 $R^{11}$ は水素、低級アルキル、アラルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは $-(\text{CH}_2)_{n_d} \text{NR}^{7*} \text{R}^{8*}$  (式中、 $n_d$ は1～3の整数を表わし、 $R^{7*}$ および $R^{8*}$ は前記の $R^7$ および $R^8$ と同義である)を表わす)、

$-W-(CH_2)_{ne}-NR^{5a}R^{6a}$  (式中、Wは単結合、 $-O-$ を表わし、neは1～3の整数を表わし、 $R^{5a}$ および $R^{6a}$ は前記の $R^5$  および $R^6$  と同義である)、

$-CONR^{5b}R^{6b}$  (式中、 $R^{5b}$ および $R^{6b}$ は前記の $R^5$  および $R^6$  と同義である) または $-CONH(CH_2)_{nf}-X^a$  (式中、nfは0～3の整数を表わし、 $X^a$  は前記のXと同義である) を表わすか、または $R^1$  および $R^2$  が一緒になって $-(CH_2)_m-$  (式中mは4または5を表わす) を表わし、 $R^3$  および $R^4$  は同一または異なって、水素、低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、ニトロまたはフェニルを表わすか、または $R^3$  および $R^4$  が隣接して一緒になって $-CH=CH-CH=CH-$ を表わす} で表わされる3-メチレンイソインドリン-1-オン誘導体またはその薬理学上許容される塩に関する。

式(I)の各基の定義において、低級アルキルならびに低級アルコキシカルボニルおよび低級アルコキシのアルキル部分としては、直鎖または分岐状の炭素数1～6のアルキルを意味し、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル等があげられ、シクロアルキルとしては炭素数3～6のシクロアルキルを意味し、例えばシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル等があげられ、アリールおよびアリールスルホニルのアリール部分としては、炭素数6～10のフェニル、ナフチル等があげられ、アラルキルとしては炭素数7～15のベンジル、フェネチル、ベンズヒドリル等があげられる。ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。

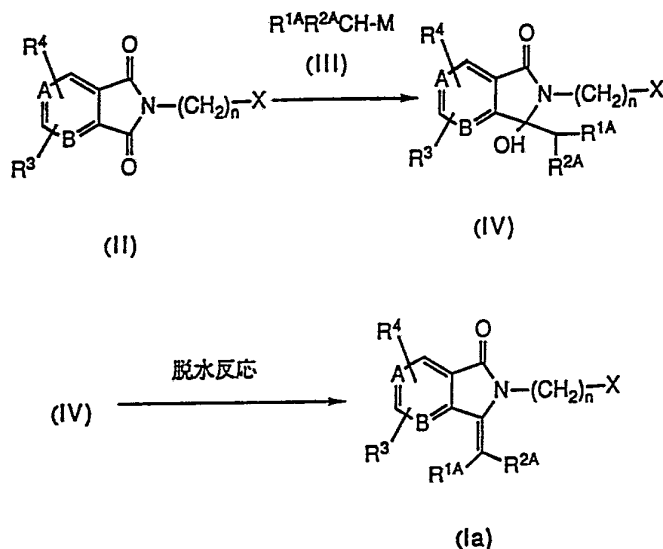
置換アリール、置換アラルキルにおけるアリール部分、ピリジルおよびピリミジルの置換基は、同一または異なって置換数1～3の例えば低級アルキル、トリフルオロメチル、低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ピロリジニルがあげられる。低級アルキル、低級アルコキシのアルキル部分およびハロゲンは前記と同義である。

化合物(I)の薬理学的に許容される塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩およびマレイン酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩があげられる。

次に化合物 (I) の製造法について説明するが、化合物 (I) の製造法は次に述べる工程に限定されるものではない。

#### 製造法 1

化合物 (I) において、Y が  $-(CH_2)_n-$  であり、 $R^1$  および  $R^2$  が下記定義で表わされる化合物 (Ia) は、次の反応工程に従い得ることができる。

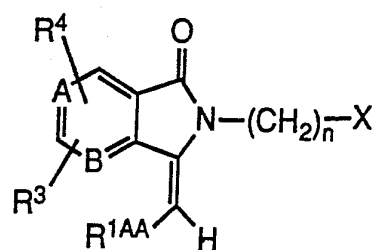


(式中、 $R^{1A}$  および  $R^{2A}$  は同一または異なって、前記  $R^1$  および  $R^2$  の定義中の、水素、低級アルキルまたは  $-(CH_2)_m-$  を表わし、M はハロゲン化マグネシウムまたはリチウム原子を表わし、A, B,  $R^3$ ,  $R^4$ , n, m および X は前記と同義である)

反応はまず、化合物 (II) と 1～5 当量の有機金属試薬 (III) とを、例えばテトラヒドロフラン、エーテル、トルエン等の不活性溶媒中、0～80℃で、1～48 時間反応させることにより、アルコール体 (IV) を得ることができる。

次いで、化合物 (IV) を例えば塩化水素、塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸の存在下、テトラヒドロフラン、エーテル、トルエン等の不活性溶媒中、0℃～溶媒の沸点で、1～24 時間脱水反応に付すことにより、化合物 (Ia) を得ることができる。

なお、化合物 (IV) の脱水反応においては、通常 E 体が優先的に生成してくる。例えば化合物 (IV) において  $R^{1A}$  および  $R^{2A}$  の一方が水素で、他方が低級アルキルである場合、脱水反応により、E 体である式



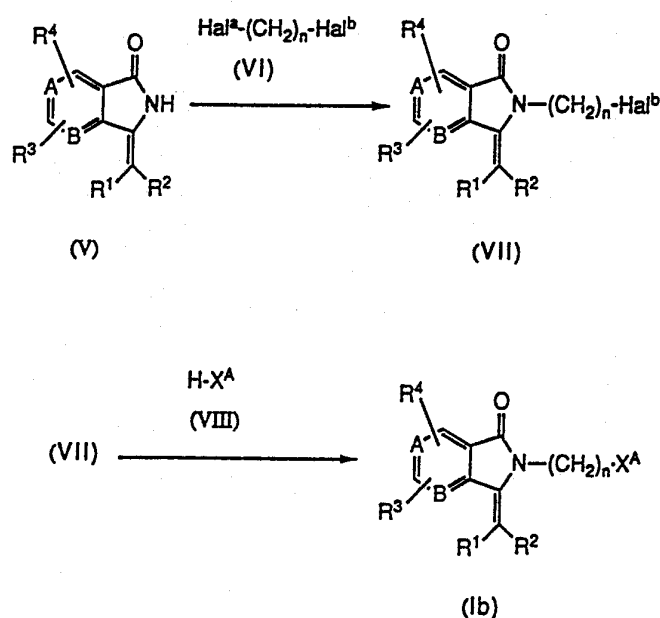
(Iaa)

(式中、A, B,  $R^3$ ,  $R^4$ , X, nは前記と同義であり、 $R^{1AA}$  は $R^{1A}$ の定義中の低級アルキルを表わす)

で表わされる化合物 (Iaa) が優先的に生成する (ここでE体とは、 $R^{1AA}$  がイソインドリンの窒素と反対にあるものを示し、これと逆のものをZ体という。以下の記述においても同様である)。

## 製造法 2

化合物 (I) において、Yが $-(CH_2)_n-$ であり、Xが下記定義で表わされる化合物 (Ib) は次の反応工程に従い得ることができる。



(式中、 $X^A$  は前記Xの定義中のイミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、テトラヒドロイソキノリルまたは $-NR^5R^6$ を表わし、 $Hal^A$  および $Hal^B$  は同一または異なってハロゲンを表わし、A, B,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  およびnは前記と同義である)

ここでHal<sup>\*</sup> およびHal<sup>h</sup> で表わされるハロゲン原子は、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を表わす。

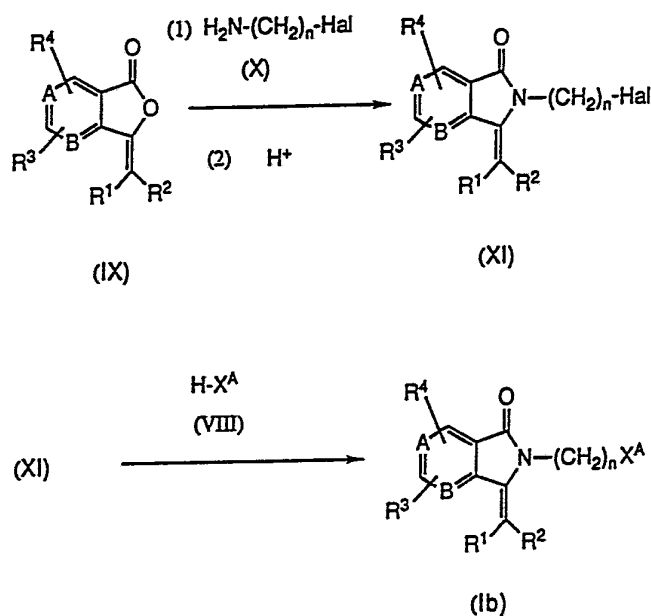
まず化合物(V)を、例えば当量の水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムアミド等の塩基の存在下、1～10当量の化合物(VI)と、ジメチルホルムアミド、トルエン、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、0～50℃で1～24時間反応させることにより化合物(VII)を得ることができる。

次いで化合物(VII)と化合物(VIII)とを、イソプロピルアルコール、トルエン、ジメチルホルムアミド、エタノール等の不活性溶媒中、例えばトリエチルアミン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の塩基の存在下、0℃～溶媒の沸点で、1～24時間反応させることにより化合物(Ib)を得ることができる。

なお、原料化合物(V)は、“薬学雑誌、88巻、1085頁、1968年”に記載されている方法、あるいはそれに準じて合成することができる。

### 製造法3

化合物(Ib)は、次の反応工程により得ることもできる。



(式中、Hal は前記 Hal<sup>\*</sup> と同義のハロゲンを表わし、A, B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X<sup>A</sup> および n は前記と同義である)

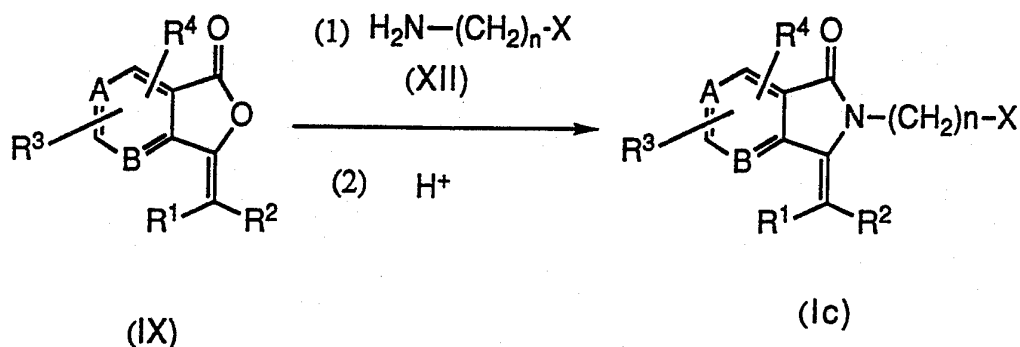
まず、化合物 (IX) と 1～5 当量の化合物 (X) の塩酸もしくは臭化水素酸塩とを、エタノール、イソプロパノール、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフランなどの不活性溶媒中、1～5 当量の例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、0～50℃で1～12時間反応させた後、適当な酸、例えば塩化水素、臭化水素酸などを加え、0～50℃で、1～12時間反応させることにより化合物 (XI) を得ることができる。

次いで、化合物 (XI) と化合物 (VIII) とを、エタノール、イソプロパノール、トルエン、ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、例えばトリエチルアミン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の塩基の存在下、0℃～溶媒の沸点で、1～24時間反応させることにより化合物 (Ib) を得ることができる。

出発原料である化合物 (IX) は、“テトラヘドロンレター、(Tetrahedron Letter)、28巻、2357頁、1965年”に記載された方法に準じて合成される。

#### 製造法 4

化合物 (I) において、Y が  $-(CH_2)_n-$  である化合物 (Ic) は次の反応工程により得ることができる。



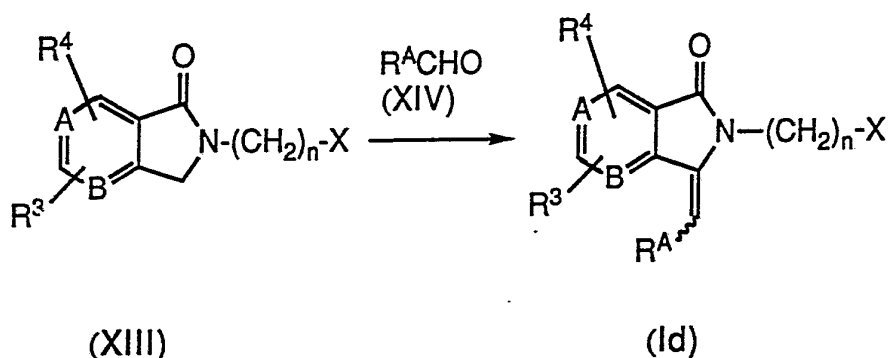
(式中、A, B,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , n および X は前記と同義である)

化合物 (IX) と 1～5 当量の化合物 (XII) とをエタノール、イソプロパノール、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中、0℃～溶媒の沸点で、1～12時間反応させた後、適当な酸、例えば塩化水素、塩酸、臭

化水素酸などを加え、0℃～溶媒の沸点で、1～12時間反応させることにより脱水するか、もしくは化合物 (IX) と1～5当量の化合物 (XII) とを、例えば酢酸、無水酢酸などの適当な酸性溶媒中、0℃～溶媒の沸点で1～12時間反応させることにより化合物 (Ic) を得ることができる。

#### 製造法 5

化合物 (I) において、Y が  $-(CH_2)_n-$  であり、 $R^1$  および  $R^2$  の一方が下記定義で表わされる  $R^A$  を示し、他方が水素である化合物 (Id) は次の反応工程に従い得ることができる。



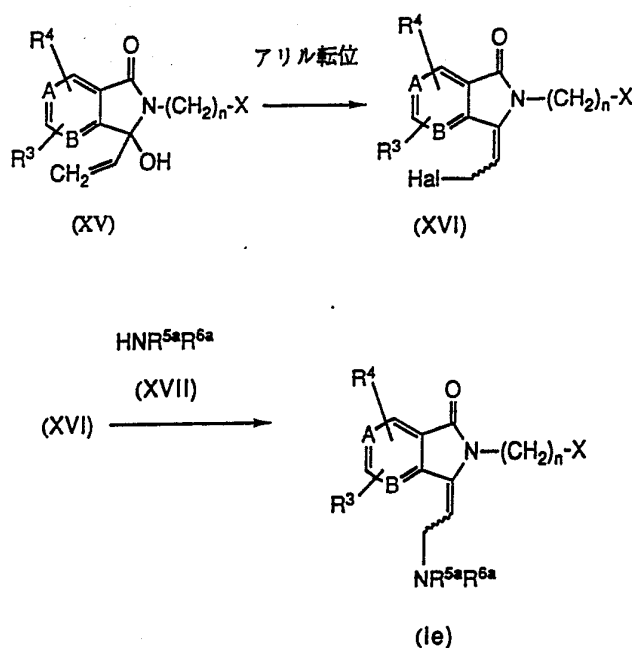
(式中、 $R^A$  は、 $R^1$  または  $R^2$  の定義中の水素、低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表わし、A, B,  $R^3$ ,  $R^4$ , X および n は前記と同義である)

化合物 (XIII) と化合物 (XIV) とを、例えばピペリジン、ピリジン、水酸化ナトリウム、ナトリウムメチラートなどの塩基の存在下、エタノール、イソプロパノール、トルエン等の不活性溶媒中、0～200℃で、1～24時間反応させることにより、化合物 (Id) を得ることができる。

#### 製造法 6

化合物 (I) において、Y が  $-(CH_2)_n-$  であり、 $R^1$  および  $R^2$  の一方が  $-CH_2NR^5R^6$  を示し、他方が水素である化合物 (Ie) は、次の反応工程に従い得ることができる。

9



(式中、A, B,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^{6a}$ , Xおよびnは前記と同義である)

まず、化合物 (XV)、例えば“Tetrahedron Letter、31巻、499 頁、1975年”に記載されている方法、あるいはそれに準じて、塩化メチレン、クロロホルム等の不活性溶媒中、0～30℃で、1～30分、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸等の酸で処理することにより、化合物 (XVI)を得ることができる。

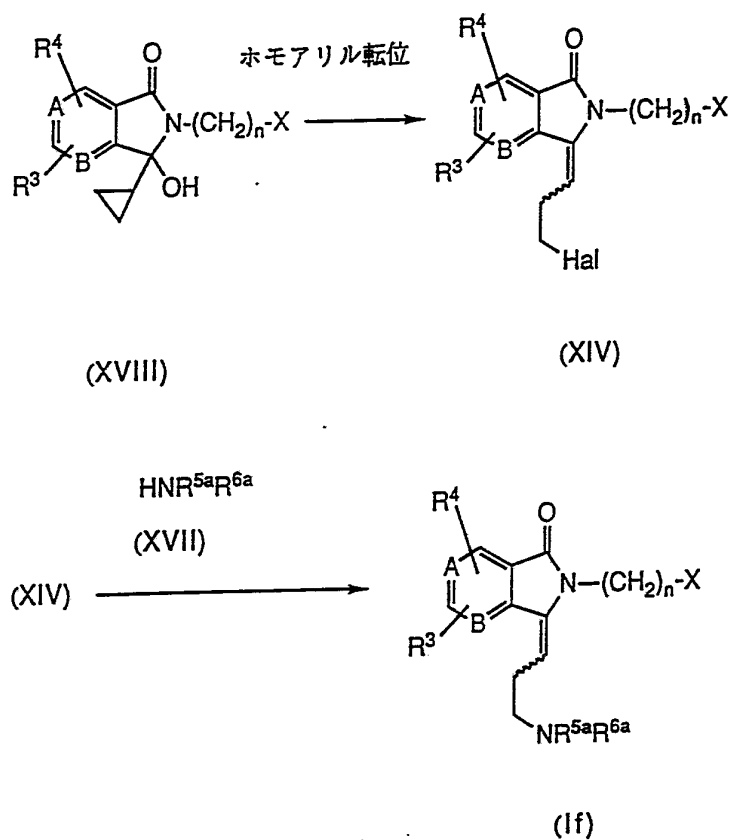
次いで、化合物 (XVI)と化合物 (XVII) とを、エタノール、イソプロパノール、トルエン、ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、例えばトリエチルアミン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下、0℃～溶媒の沸点で、1～24時間反応させることによって化合物 (Ie) を得ることができる。

なお出発原料である化合物 (XV) は、化合物 (II) に対するグリニヤール反応により容易に合成することができる。

#### 製造法 7

化合物 (I) において、Yが $-(CH_2)_n-$ であり、 $R^1$  および $R^2$  の一方が $-(CH_2)_2 NR^{5a} R^{6a}$ を示し、他方が水素である化合物 (If) は、次の反応工程に従い得ることができる。

10

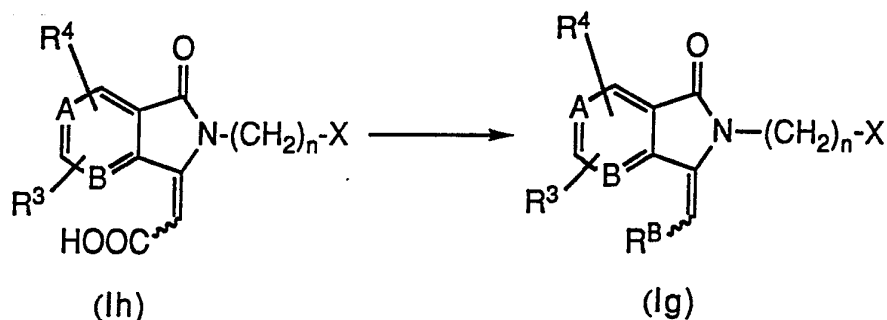


(式中、A, B,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^{5a}$ ,  $\text{R}^{6a}$ , X, Hal および  $n$  は前記と同義である)

化合物 (If) は化合物 (XVIII) より、製造法 6 に記載した方法と同様にして得ることができる。なお、出発原料である化合物 (XVIII) は、化合物 (II) に対するグリニヤール反応により合成することができる。

#### 製造法 8

化合物 (I) において、Y が  $-(\text{CH}_2)_n-$  であり、 $\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  の一方が下記定義で表わされる  $\text{R}^B$  を示し、他方が水素である化合物 (I<sub>g</sub>) は次の反応工程により得ることができる。

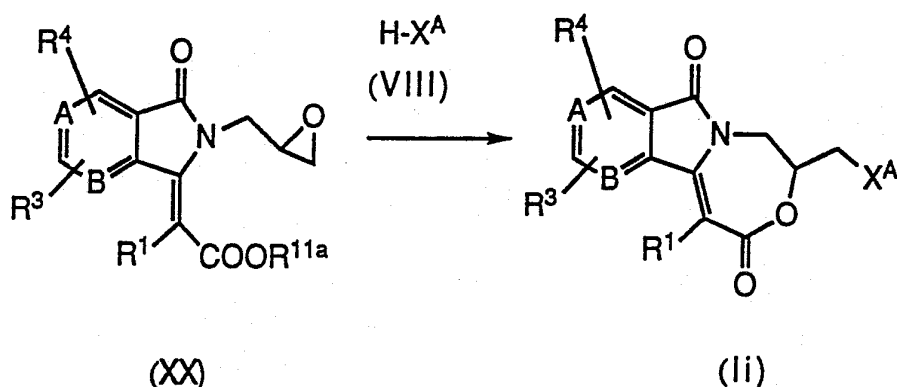


〔式中、 $R^B$  は  $R^1$  および  $R^2$  の定義において  $-CO_2 R^{11a}$  (式中、 $R^{11a}$  は水素以外の  $R^{11}$  を表わす)、 $-CONR^{5b} R^{6b}$  または  $-CONH(CH_2)_n X^a$  を表わし、 $A$ 、 $B$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $X$  および  $n$  は前記と同義である〕

化合物 (Ig) は、例えば化合物 (Ih) をエステル化あるいはアミド化〔例えば、新実験化学講座 (日本化学会編)、14巻、1000～1061頁および1134～1188頁、丸善、昭和52年、参照〕することによって得ることができる。

#### 製造法9

化合物 (I) において、 $Y$  と  $R^2$  の間でラクトン環を形成した化合物 (Ii) は、次の反応工程に従い得ることができる。

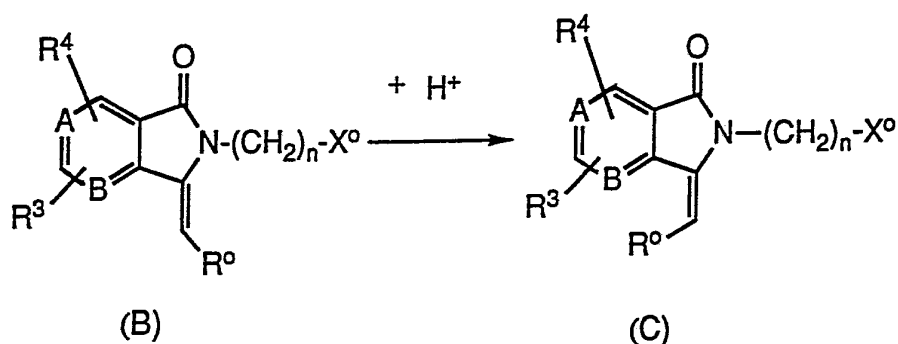


〔式中、 $A$ 、 $B$ 、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{11a}$  および  $X^A$  は前記と同義である〕

化合物 (XX) と化合物 (VIII) とを、メタノール、エタノール、イソプロパノール、トルエン等の不活性溶媒中、 $0^\circ\text{C}$ ～溶媒の沸点で、1～12時間反応させることにより、ラクトン環を形成した化合物 (Ii) を得ることができる。

## 12

これらの製造法において得られる化合物 (I) および中間体 (VII)あるいは (XI) を含め  $R^1$  が水素である化合物 (B) (Z体) は、少量の酸、例えば塩化水素などの存在下、クロロホルム等の不活性溶媒中、 $0^{\circ}\text{C}$ ～溶媒の沸点で1～24時間処理することにより、異性化した化合物 (C) (E体) を得ることができる。



(式中、 $\text{R}^0$  は水素以外の  $\text{R}^2$  を、 $\text{X}^0$  はXまたはHalを表わし、A, B,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  およびnは前記と同義である)

上記製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される生成法、例えば、濾過、抽出、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。また中間体においては、とくに精製することなく次の反応に供することも可能である。

化合物 (I) の塩を取得したいとき、化合物 (I) が塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよく、また遊離の形で得られる場合には、通常の適当な有機溶媒に溶解もしくは懸濁させ、酸を加える方法により塩を形成させればよい。

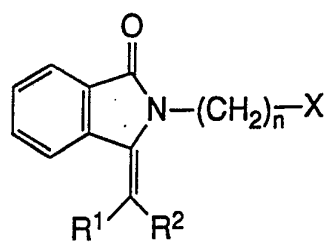
さらに、化合物 (I) において、二重結合の幾何異性体が存在する場合、この混合物は常法に従い、再結晶あるいは各種クロマトグラフィー等により分離精製することができる。本発明は、これら幾何立体異性体を含め全ての可能な異性体およびこれらの混合物を包含する。

また、化合物 (I) およびその薬理上許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明に包含される。

上記製造法によって得られる化合物 (I) の具体例を第1表に示す。

13

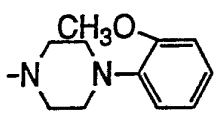
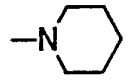
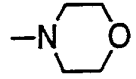
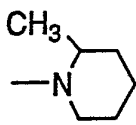
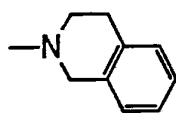
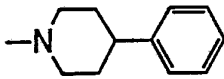
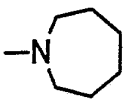
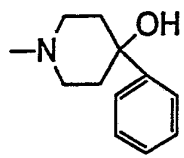
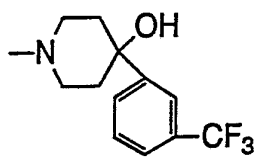
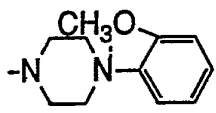
第1-1表



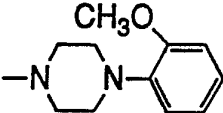
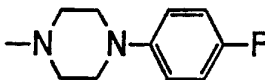
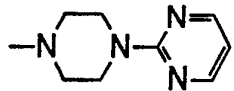
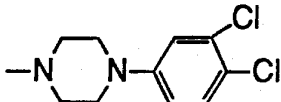
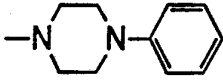
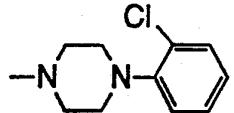
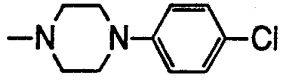
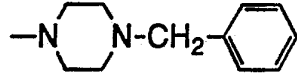
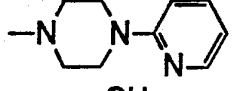
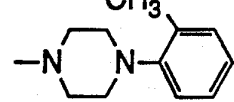
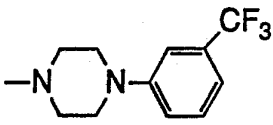
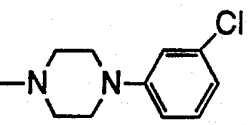
第1-1-1表

| 化合物<br>番号 | R <sup>1</sup>                                                        | R <sup>2</sup>                      | n | X                                 |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---|-----------------------------------|
| 1         | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-                                   | H                                   | 2 |                                   |
| 2         | H                                                                     | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH- | 3 |                                   |
| 3         | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-                                   | H                                   | " |                                   |
| 4         | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OOC-                                    | "                                   | 2 |                                   |
| 5         | "                                                                     | "                                   | 3 | -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |
| 6         | H                                                                     | CH <sub>3</sub> OOC-                | " |                                   |
| 8         |                                                                       | H                                   | 1 |                                   |
| 9         |                                                                       | "                                   | " | "                                 |
| 10        | HOOC-                                                                 | "                                   | 2 |                                   |
| 11        | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OOC- | "                                   | 1 |                                   |
| 12        |                                                                       | "                                   | 2 |                                   |

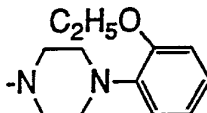
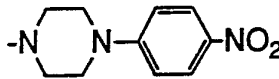
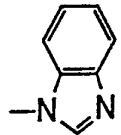
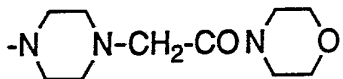
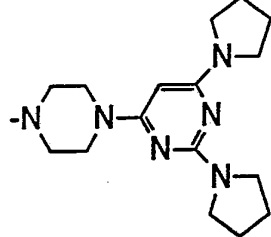
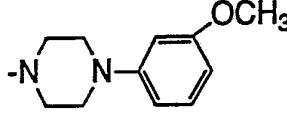
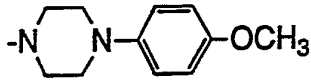
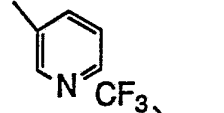
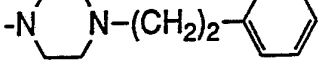
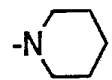
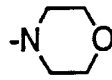
第1-1-2表

| 化合物<br>番号 | R <sup>1</sup>                                     | R <sup>2</sup> | n | X                                                                                    |
|-----------|----------------------------------------------------|----------------|---|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 13        | (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> NCO- | H              | 2 |    |
| 17        | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-                | "              | 3 | -N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>                                      |
| 18        | "                                                  | "              | 2 |    |
| 19        | "                                                  | "              | 3 | "                                                                                    |
| 20        | "                                                  | "              | " |   |
| 21        | "                                                  | "              | " |  |
| 22        | "                                                  | "              | " |  |
| 23        | "                                                  | "              | " |  |
| 24        | "                                                  | "              | " |  |
| 25        | "                                                  | "              | " |  |
| 26        | "                                                  | "              | " |  |
| 27        | "                                                  | "              | " |  |

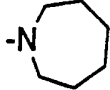
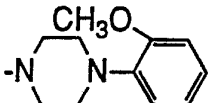
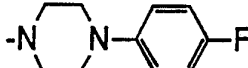
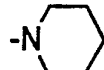
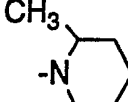
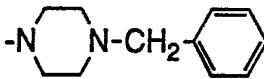
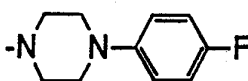
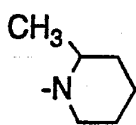
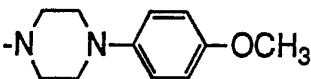
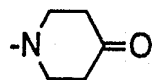
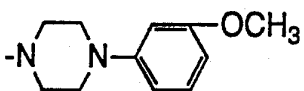
第1-1-3表

| 化合物<br>番号 | R <sup>1</sup>                      | R <sup>2</sup> | n | X                                                                                    |
|-----------|-------------------------------------|----------------|---|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 28        | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH- | H              | 4 |    |
| 29        | "                                   | "              | 2 |    |
| 30        | "                                   | "              | 4 | "                                                                                    |
| 31        | "                                   | "              | 3 |    |
| 32        | "                                   | "              | " |   |
| 33        | "                                   | "              | " |  |
| 34        | "                                   | "              | " |  |
| 35        | "                                   | "              | " |  |
| 36        | "                                   | "              | " |  |
| 37        | "                                   | "              | " |  |
| 38        | "                                   | "              | " |  |
| 39        | "                                   | "              | " |  |
| 40        | "                                   | "              | " |  |

第1-1-4表

| 化合物<br>番号 | R <sup>1</sup>                                      | R <sup>2</sup> | n | X                                                                                    |
|-----------|-----------------------------------------------------|----------------|---|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 41        | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-                 | H              | 3 |    |
| 42        | "                                                   | "              | " |    |
| 43        | "                                                   | "              | " |    |
| 44        | "                                                   | "              | " |    |
| 45        | "                                                   | "              | " |  |
| 46        | "                                                   | "              | " |  |
| 47        | "                                                   | "              | " |  |
| 48        | "                                                   | "              | " |  |
| 49        | "                                                   | "              | " |  |
| 50        | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> - | "              | " |  |
| 51        | "                                                   | "              | " |  |

第 1-1-5 表

| 化合物<br>番号 | R <sup>1</sup>                                      | R <sup>2</sup>                      | n | X                                                                                     |
|-----------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------|---|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 52        | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> - | H                                   | 3 |    |
| 53        | "                                                   | "                                   | 2 |    |
| 54        | H                                                   | "                                   | 3 |     |
| 55        | CH <sub>3</sub> -                                   | "                                   | " | "                                                                                     |
| 56        | H                                                   | "                                   | " |     |
| 57        | CH <sub>3</sub> -                                   | "                                   | 3 | "                                                                                     |
| 58        | H                                                   | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH- | 2 |  |
| 59        | "                                                   | "                                   | 3 |  |
| 60        | "                                                   | "                                   | " |   |
| 61        | "                                                   | "                                   | " |   |
| 62        | "                                                   | "                                   | " |  |
| 63        | "                                                   | "                                   | " |   |
| 64        | "                                                   | "                                   | " |  |
| 65        | "                                                   | "                                   | " |   |

第1-1-6表

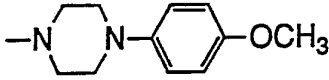
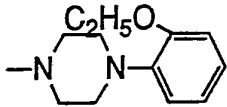
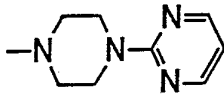
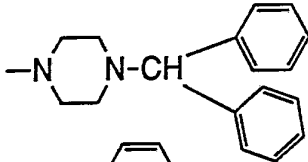
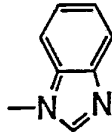
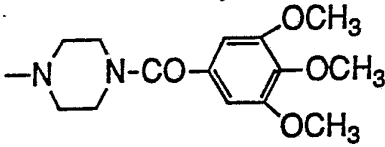
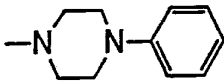
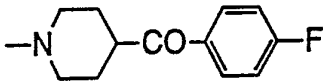
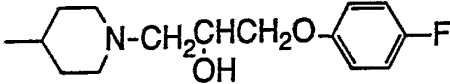
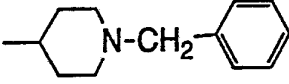
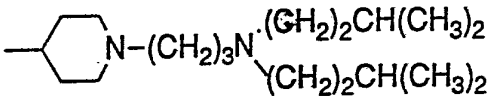
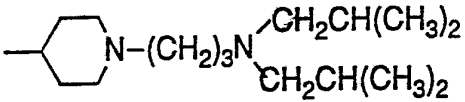
| 化合物<br>番号 | R <sup>1</sup>                     | R <sup>2</sup> | n | X                                               |
|-----------|------------------------------------|----------------|---|-------------------------------------------------|
| 66        |                                    |                | 3 |                                                 |
| 67        | "                                  |                | " |                                                 |
| 68        | "                                  |                | " |                                                 |
| 69        | "                                  |                | " |                                                 |
| 70        | "                                  |                | " |                                                 |
| 71        | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OOC- | H              | 2 | -N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> |
| 72        | "                                  | "              | 3 | "                                               |
| 73        | "                                  | "              | 2 |                                                 |
| 74        | "                                  | "              | 3 | "                                               |
| 75        | "                                  | "              | " |                                                 |
| 76        | "                                  | "              | 2 |                                                 |
| 77        | "                                  | "              | 3 | "                                               |
| 78        | "                                  | "              | 2 |                                                 |
| 79        | "                                  | "              | 3 | "                                               |
| 80        | "                                  | "              | 2 |                                                 |

1-1-7表

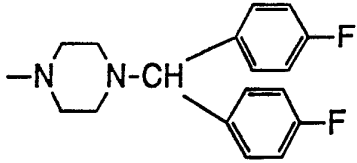
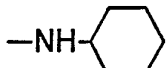
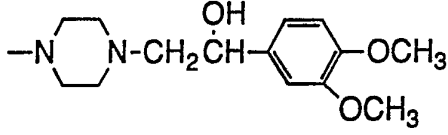
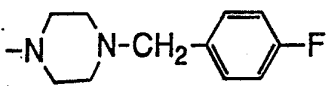
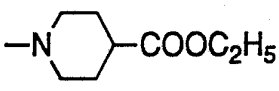
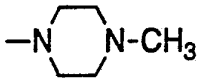
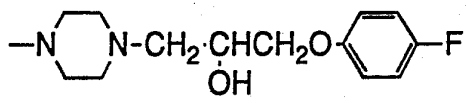
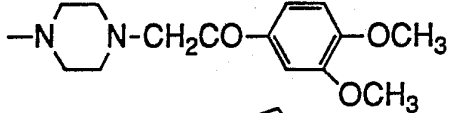
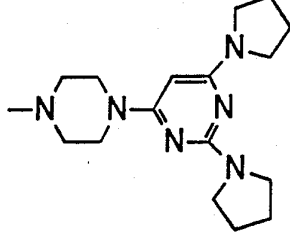
| 化合物<br>番号 | R <sup>1</sup>                     | R <sup>2</sup> | n | X |
|-----------|------------------------------------|----------------|---|---|
| 81        | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OOC- | H              | 3 |   |
| 82        | "                                  | "              | " |   |
| 83        | "                                  | "              | 4 | " |
| 84        | "                                  | "              | 2 |   |
| 85        | "                                  | "              | 3 | " |
| 86        | "                                  | "              | 4 | " |
| 87        | "                                  | "              | 2 |   |
| 88        | "                                  | "              | " |   |
| 89        | "                                  | "              | " |   |
| 90        | "                                  | "              | 3 |   |
| 91        | "                                  | "              | " |   |
| 92        | "                                  | "              | 1 |   |
| 93        | "                                  | "              | 2 |   |
| 94        | "                                  | "              | 3 | " |

20

第1-1-8表

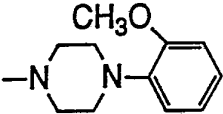
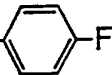
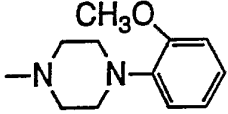
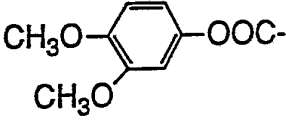
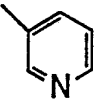
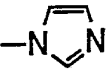
| 化合物<br>番号 | R <sup>1</sup>                     | R <sup>2</sup> | n | X                                                                                     |
|-----------|------------------------------------|----------------|---|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 95        | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OOC- | H              | 3 |     |
| 96        | "                                  | "              | 2 |     |
| 97        | "                                  | "              | 3 | "                                                                                     |
| 98        | "                                  | "              | " |     |
| 99        | "                                  | "              | " |    |
| 100       | "                                  | "              | " |   |
| 101       | "                                  | "              | " |   |
| 102       | "                                  | "              | " |  |
| 103       | "                                  | "              | 2 |   |
| 104       | "                                  | "              | " |   |
| 105       | "                                  | "              | 1 |   |
| 106       | "                                  | "              | " |   |
| 107       | "                                  | "              | " |   |
| 108       | "                                  | "              | " |   |

第1-1-9表

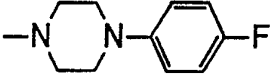
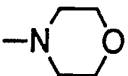
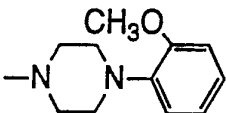
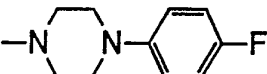
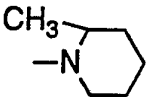
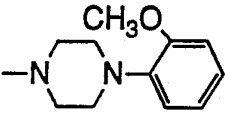
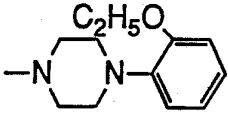
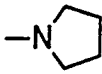
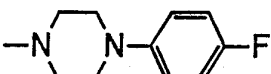
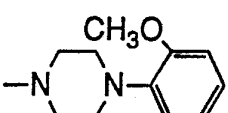
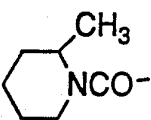
| 化合物<br>番号 | R <sup>1</sup>                     | R <sup>2</sup> | n | X                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------|------------------------------------|----------------|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 109       | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OOC- | H              | 3 | $-\text{N} \begin{matrix} \text{(CH}_2\text{)}_2\text{CH(CH}_3\text{)}_2 \\ \text{(CH}_2\text{)}_2\text{CH(CH}_3\text{)}_2 \end{matrix}$                                                                                                                                                           |
| 110       | "                                  | "              | 2 | $-\text{N} \begin{matrix} \text{ } \\ \text{ } \end{matrix} \text{N-CH} \begin{matrix} \text{ } \\ \text{ } \end{matrix} \begin{matrix} \text{ } \\ \text{ } \end{matrix}$<br>                                   |
| 111       | "                                  | "              | 3 | "                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 112       | "                                  | "              | 2 | $-\text{NH} \begin{matrix} \text{ } \\ \text{ } \end{matrix}$<br>                                                                                                                                                |
| 113       | "                                  | "              | " | $-\text{N} \begin{matrix} \text{ } \\ \text{ } \end{matrix} \text{N-CH}_2\text{CH} \begin{matrix} \text{OH} \\ \text{ } \end{matrix} \text{CH} \begin{matrix} \text{ } \\ \text{ } \end{matrix}$<br>            |
| 114       | "                                  | "              | " | $-\text{N} \begin{matrix} \text{ } \\ \text{ } \end{matrix} \text{N-CH}_2 \begin{matrix} \text{ } \\ \text{ } \end{matrix}$<br>                                                                                |
| 115       | "                                  | "              | " | $-\text{N} \begin{matrix} \text{ } \\ \text{ } \end{matrix} \text{COOC}_2\text{H}_5$<br>                                                                                                                       |
| 116       | "                                  | "              | 3 | "                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 117       | "                                  | "              | " | $-\text{N} \begin{matrix} \text{ } \\ \text{ } \end{matrix} \text{N-CH}_3$<br>                                                                                                                                 |
| 118       | "                                  | "              | 2 | $-\text{N} \begin{matrix} \text{ } \\ \text{ } \end{matrix} \text{N-CH}_2\text{CH} \begin{matrix} \text{OH} \\ \text{ } \end{matrix} \text{CH}_2\text{O} \begin{matrix} \text{ } \\ \text{ } \end{matrix}$<br> |
| 119       | "                                  | "              | " | $-\text{N} \begin{matrix} \text{ } \\ \text{ } \end{matrix} \text{N-CH}_2\text{CO} \begin{matrix} \text{ } \\ \text{ } \end{matrix}$<br>                                                                       |
| 120       | "                                  | "              | " | $-\text{N} \begin{matrix} \text{ } \\ \text{ } \end{matrix} \text{N} \begin{matrix} \text{ } \\ \text{ } \end{matrix}$<br>                                                                                     |

2 2

第 1-1-10 表

| 化合物<br>番号 | R <sup>1</sup>                                                                      | R <sup>2</sup> | n | X                                                                                                         |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 121       | CH <sub>3</sub> OOC-                                                                | H              | 2 | -N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>                                                           |
| 122       | "                                                                                   | "              | " | -NH-SO <sub>2</sub> -  |
| 123       | "                                                                                   | "              | " |  -N                     |
| 124       | "                                                                                   | "              | 3 | "                                                                                                         |
| 125       | "                                                                                   | "              | " | -N  -N                |
| 126       | CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OOC-                                | "              | 2 |  -N                   |
| 127       | CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OOC-                                | "              | " | "                                                                                                         |
| 128       | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHOOC-                                              | "              | " | "                                                                                                         |
| 129       |  | "              | " | "                                                                                                         |
| 130       | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OOC-             | "              | " | "                                                                                                         |
| 131       | HOOC-                                                                               | "              | 3 |                      |
| 132       | "                                                                                   | "              | 2 | -N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>                                                           |
| 133       | "                                                                                   | "              | 3 | -N                   |

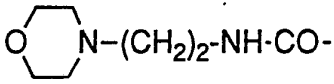
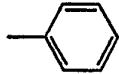
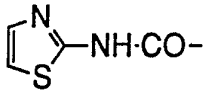
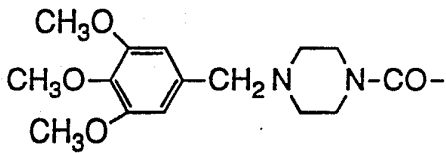
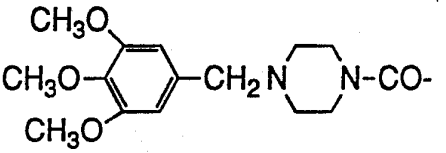
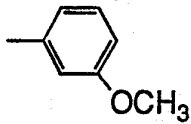
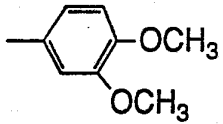
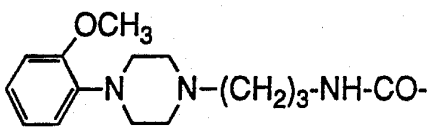
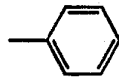
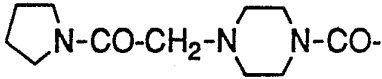
第1-1-11表

| 化合物<br>番号 | R <sup>1</sup>                                                                      | R <sup>2</sup>                    | n | X                                                                                    |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 134       | HOOC-                                                                               | H                                 | 3 |    |
| 135       | H                                                                                   | -COOCH <sub>3</sub>               | 2 | -N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>                                      |
| 136       | "                                                                                   | -COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 3 |    |
| 137       | "                                                                                   | "                                 | " |    |
| 138       | "                                                                                   | "                                 | " |   |
| 139       | N≡C-                                                                                | H                                 | " | -N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>                                      |
| 140       | "                                                                                   | "                                 | " |  |
| 141       | "                                                                                   | "                                 | " |  |
| 142       | "                                                                                   | "                                 | " |  |
| 143       | "                                                                                   | "                                 | " |  |
| 144       | "                                                                                   | "                                 | " |  |
| 145       | "                                                                                   | "                                 | 2 |  |
| 146       |  | "                                 | " | -N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>                                      |

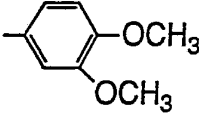
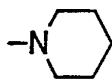
第1-1-12表

| 化合物<br>番号 | R <sup>1</sup>                                                    | R <sup>2</sup> | n | X |
|-----------|-------------------------------------------------------------------|----------------|---|---|
| 147       |                                                                   | H              | 3 |   |
| 148       | (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> N-CO-               | "              | " |   |
| 149       |                                                                   | "              | 2 |   |
| 150       |                                                                   | "              | " | " |
| 188       |                                                                   | "              | 1 |   |
| 189       |                                                                   | "              | " | " |
| 190       | (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> - | "              | " | " |
| 191       |                                                                   | "              | " | " |
| 192       |                                                                   | "              | " | " |

第1-1-13表

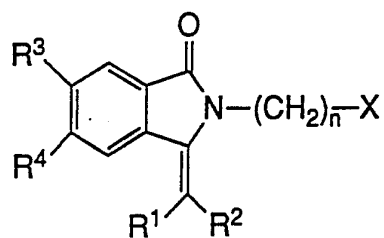
| 化合物<br>番号 | R <sup>1</sup>                                                                          | R <sup>2</sup> | n | X                                                                                     |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------|---|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 193       |        | H              | 1 |    |
| 194       |        | "              | " | "                                                                                     |
| 195       | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-CO-               | "              | " | "                                                                                     |
| 196       | (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH-CO- | "              | " | "                                                                                     |
| 197       |       | "              | " | "                                                                                     |
| 198       |      | "              | " |  |
| 199       | "                                                                                       | "              | " |  |
| 200       |      | "              | " |  |
| 201       |      | "              | " | "                                                                                     |

第1-1-14表

| 化合物<br>番号 | R <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                    | R <sup>2</sup>                      | n | X                                                                                     |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 202       |  N-CO-CH <sub>2</sub> -N  N-CO- | H                                   | 1 |    |
| 203       | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OOC-                                                                                                                             | "                                   | " | "                                                                                     |
| 206       | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OOC-                                                                                                                                                                | "                                   | 2 | -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                                     |
| 207       | CH <sub>3</sub> OOC-                                                                                                                                                                              | "                                   | 3 | "                                                                                     |
| 208       | CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OOC-                                                                                                                                              | "                                   | " | "                                                                                     |
| 209       | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHOOC-                                                                                                                                                            | "                                   | " | "                                                                                     |
| 210       | N≡C-                                                                                                                                                                                              | "                                   | " | "                                                                                     |
| 211       | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OOC-                                                                                                                                                                | "                                   | 2 |  |
| 212       | H                                                                                                                                                                                                 | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH- | 3 | "                                                                                     |
| 213       | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OOC-                                                                                                                                                                | H                                   | " | -NH <sub>2</sub>                                                                      |

27

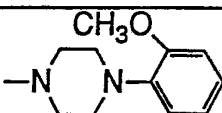
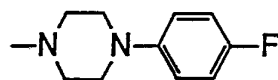
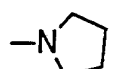
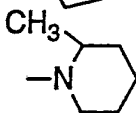
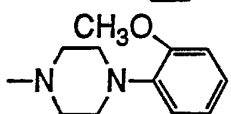
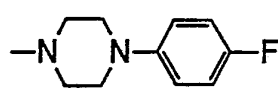
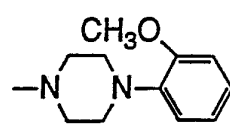
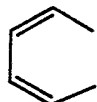
第1表-2



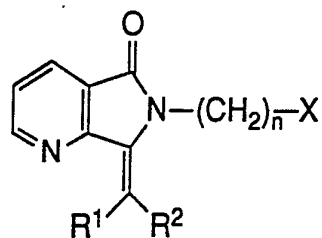
第1-2-1表

| 化合物<br>番号 | R <sup>3</sup>  | R <sup>4</sup> | R <sup>1</sup>                      | R <sup>2</sup> | n | X                                               |
|-----------|-----------------|----------------|-------------------------------------|----------------|---|-------------------------------------------------|
| 16        | NO <sub>2</sub> | H              | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH- | H              | 2 |                                                 |
| 151       | Cl              | Cl             | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OOC-  | "              | " | -N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> |
| 152       | "               | "              | "                                   | "              | 3 |                                                 |
| 153       | "               | "              | "                                   | "              | " | -N                                              |
| 154       | "               | "              | "                                   | "              | " |                                                 |
| 155       | "               | "              | "                                   | "              | " | -N                                              |
| 156       | "               | "              | "                                   | "              | " | -N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> |
| 157       | "               | "              | "                                   | "              | 3 | -N                                              |
| 158       | "               | "              | "                                   | "              | " | -N                                              |

第1-2-2表

| 化合物<br>番号 | R <sup>3</sup>                                                                      | R <sup>4</sup>     | R <sup>1</sup>                      | R <sup>2</sup> | n | X                                                                                     |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------|----------------|---|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 159       | CH <sub>3</sub> O-                                                                  | CH <sub>3</sub> O- | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OOC-  | H              | 3 |    |
| 160       | "                                                                                   | "                  | "                                   | "              | " |    |
| 161       | "                                                                                   | "                  | "                                   | "              | " | -N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>                                       |
| 162       | "                                                                                   | "                  | "                                   | "              | " |    |
| 163       | "                                                                                   | "                  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH- | "              | " |   |
| 164       | "                                                                                   | "                  | "                                   | "              | " |  |
| 165       | "                                                                                   | "                  | "                                   | "              | " |  |
| 166       | "                                                                                   | "                  | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OOC-  | "              | 2 |  |
| 167       |  |                    | "                                   | "              | " | "                                                                                     |

第1表—3

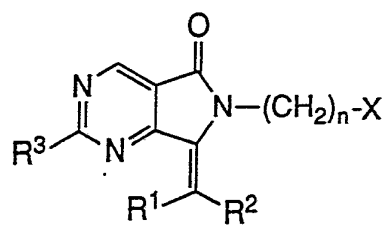


第1-3-1表

| 化合物<br>番号 | R <sup>1</sup>                      | R <sup>2</sup> | n | X |
|-----------|-------------------------------------|----------------|---|---|
| 168       | H                                   | H              | 3 |   |
| 169       | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH— | "              | " | " |
| 170       |                                     | "              | " | " |
| 171       | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH— | "              | " |   |
| 172       |                                     | "              | " | " |
| 173       | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH— | "              | 2 | " |
| 174       | "                                   | "              | 3 |   |
| 175       | "                                   | "              | " |   |

30

第1表-4

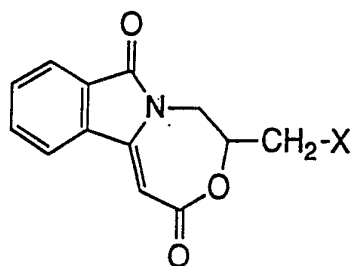


第1-4-1表

| 化合物<br>番号 | R <sup>3</sup>  | R <sup>1</sup>                      | R <sup>2</sup> | n | X |
|-----------|-----------------|-------------------------------------|----------------|---|---|
| 7         | H               | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH- | H              | 2 |   |
| 176       |                 | "                                   | "              | " |   |
| 177       | "               |                                     | "              | " | " |
| 178       | H               | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH- | "              | " | " |
| 179       | CH <sub>3</sub> | "                                   | "              | " | " |
| 180       | "               | "                                   | "              | " |   |
| 181       |                 | "                                   | "              | " | " |
| 182       | CH <sub>3</sub> | "                                   | "              | 3 | " |
| 183       | H               |                                     | "              | 2 | " |
| 184       | CH <sub>3</sub> | "                                   | "              | 3 | " |
| 185       | H               |                                     | "              | 2 | " |
| 186       | "               | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH- | "              | 3 |   |
| 187       | CH <sub>3</sub> | "                                   | "              | " | " |

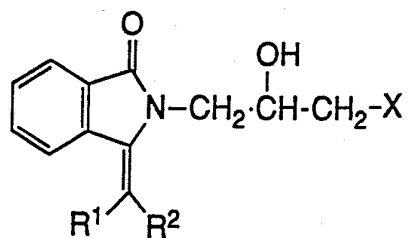
31

第1表-5



| 化合物<br>番号 | X |
|-----------|---|
| 14        |   |
| 204       |   |
| 205       |   |

第1表-6



| 化合物<br>番号 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>        | X |
|-----------|----------------|-----------------------|---|
| 15        | H              | $-(CH_2)_2CH(CH_3)_2$ |   |

次に、代表的な化合物（I）の薬理作用について試験例に示す。

#### 試験例1.

あえぎ(Gasping)の持続時間延長作用

試験化合物を体重20～22gの雄性ddy マウスに対して、経口または腹腔内に投与した。経口投与は薬物投与1時間後、腹腔内投与は30分後にそれぞれマウスを断頭し、断頭時より切り落された頭のGaspingが停止するまでの時間を測定した。

試験化合物投与群と生理食塩水投与の対照群のあえぎの持続時間をスチューデントのt検定により比較し、試験化合物投与により対照群に対して危険率5%未満 ( $p < 0.05$ ) で有意な持続時間の延長が生じた場合に脳保護作用があると認定した。結果は最小有効量 (MED) で第2表に示した。

第2表 (1)

| 化合物     | MED (mg/kg) |           |
|---------|-------------|-----------|
|         | 経口 (p.o.)   | 腹腔 (i.p.) |
| 1 Sa    | 6.3         |           |
| 3 Sa1   | 3.2         |           |
| 4 Sa2   |             | 0.8       |
| 5 Sa    |             | 6.3       |
| 7 Sa1   |             | 6.3       |
| 10 Sa1  |             | 6.3       |
| 19 Sa   |             | 1.6       |
| 27 Sa1  |             | 6.3       |
| 29 Sa   |             | 6.3       |
| 36 Sa1  |             | 3.2       |
| 55 Sa   |             | 6.3       |
| 59 Sa   |             | 3.2       |
| 61 Sa   |             | 6.3       |
| 73 Sa   |             | 3.2       |
| 76 Sa1  |             | 6.3       |
| 82 Sa   |             | 3.2       |
| 83 Sa1  | 3.2         |           |
| 85 Sa   | 6.3         |           |
| 121 Sa1 |             | 6.3       |
| 123 Sa2 |             | 3.2       |
| 126 Sa2 |             | 3.2       |
| 128 Sa2 |             | 3.2       |

(2)

| 化合物     | MED (g/kg) |           |
|---------|------------|-----------|
|         | 経口 (p.o.)  | 腹腔 (i.p.) |
| 141 Sa  | 6.3        |           |
| 145 Sa2 |            | 6.3       |
| 149 Sa1 |            | 6.3       |
| 171 Sa  |            | 3.2       |
| 173 Sa1 |            | 1.6       |
| 180 Sa1 |            | 6.3       |
| 183 Sa2 |            | 3.2       |

\* Sa は化合物のリン酸塩、  
 Sa1 は化合物の塩酸塩、  
 Sa2 は化合物のメタンスルホン酸塩

## 試験例2.

N-メチル-D-アスパラテート (NMDA) 誘発痙攣抑制作用

試験化合物 25 mg/kg を生理食塩水に溶解して、体重20~22 g の雄性マウスの腹腔内に投与した。また、対照群には生理食塩水を投与した。試験化合物投与30分後にNMDA 5 nmol を脳室内に投与した。NMDA投与後強直性痙攣発作が発現するまでの時間（潜時）を観察し、その結果を第3表に示した。

第 3 表

| 化合物   | 潜 時 (秒) |
|-------|---------|
| 対照群   | 20      |
| 4 Sa2 | > 60    |
| 5 Sa  | > 80    |
| 19 Sa | > 60    |

※Saは化合物のリン酸塩、Sa2 は化合物のメタンスルホン酸塩を表わす。

## 試験例3.

## 遅発性神経細胞壊死抑制作用

虚血による遅発性海馬神経変性に対する作用を次のように検討した。8～10週齢の雄性スナネズミを用い、エーテル麻酔下に両側総頸動脈を露出させ、クレンメで該動脈を5分間閉塞した。血流再開と同時に生理食塩水に溶解した試験化合物30mg/kgを腹腔内投与した。また、対照群には生理食塩水のみを投与した。血流再開後7日目に3.8%緩衝ホルマリン溶液で灌流固定後に大脳を摘出し、病理標本を作成した。

神経細胞障害の判定は、プレグマの1.9～2.1mm後方に相当するヘマトキシリン-エオジン染色前頭断片(3～4μm)の各海馬のCA1錐体細胞の0.7mm長に正常像を示す錐体細胞数を数えて行なった。試験化合物投与群と対照群の正常錐体細胞数に有意( $p < 0.05$ )な差を認めた場合を、遅発性神経細胞壊死に対する抑制作用ありとした。結果は最小有効量(MED)で第4表に示した。

第 4 表

| 化合物    | MED (mg/kg) |
|--------|-------------|
| 4 Sa 2 | 10          |

※Sa2は化合物のメタンスルホン酸塩を示す。

## 試験例4.

## 急性毒性

試験化合物をdd系マウスオス体重20～25gに経口(po)および腹腔内(ip)投与した。MLD(最小致死量)は投与7日後の死亡率を測定して判定した。その結果を第5表に示した。

第 5 表

| 化合物     | MED (mg/kg) |          |
|---------|-------------|----------|
|         | 経口(P.O.)    | 腹腔(i.p.) |
| 1 Sa    | 300         | >100     |
| 3 Sal   | >300        | >100     |
| 4 Sa2   | >300        | >100     |
| 5 Sa    | >300        | >100     |
| 7 Sal   | 300         | >100     |
| 19 Sa   | 200         | 100      |
| 27 Sal  | 300         | 50       |
| 29 Sa   | >300        | >100     |
| 36 Sal  | 200         | 50       |
| 55 Sa   | 300         | >100     |
| 59 Sa   | 100         | 50       |
| 61 Sa   | 300         | >100     |
| 73 Sa   | 300         | >100     |
| 76 Sal  | >300        | >100     |
| 82 Sa   | >300        | >100     |
| 83 Sal  | >300        | >100     |
| 85 Sa   | >300        | >100     |
| 121 Sal | 300         | 50       |
| 123 Sa2 | >300        | >100     |
| 141 Sa  | >300        | >100     |
| 171 Sa  | >300        | >100     |
| 173 Sal | >300        | >100     |
| 180 Sal | 100         | 50       |

※Saは化合物のリン酸塩、Sal は  
化合物の塩酸塩、Sa2 は化合物の  
メタンスルホン酸塩を表わす

化合物(I)またはその塩は、例えば錠剤、カプセル剤、シロップ剤、注射剤、点滴剤、坐剤等の通常適用される剤形に調製して経口的に、あるいは筋肉内注射、静脈内注射、動脈内注射、点滴、坐剤による直腸内投与のような非経口的投与で投与することができる。それらの経口的または非経口的に投与する剤形の製剤化には、通常知られた方法が適用され、例えば、各種の賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、懸濁化剤、等張化剤、乳化剤等を含有していてもよい。

使用する製剤用担体としては、例えば、水、注射用蒸留水、生理食塩水、グルコース、フラクトース、白糖、マンニット、ラクトース、でん粉、セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、アルギン酸、タルク、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、尿素、シリコーン樹脂、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル等があげられる。

投与量は経口等で1~900 mg/60kg/日が適当であり、非経口投与の場合は1~900 mg/60kg/日が適当である。

以下に実施例、参考例および製剤例を示す。

#### 実施例1.

(E) -2, 3-ジヒドロ-3-イソブチリデン-2- {2- [4- (2-メトキシフェニル) ピペラジニル] エチル} -1H-イソインドール-1-オン

(化合物1)

2- {2- [4- (2-メトキシフェニル) ピペラジニル] エチル} フタルイミド5.48gを含む無水テトラヒドロフラン溶液40mlに、アルゴン雰囲気下室温で、1.6当量のイソブチルマグネシウムブロマイドの無水テトラヒドロフラン溶液を滴下した。室温で2時間攪拌した後、4N塩酸40mlを加えさらに1時間攪拌した。反応溶液に水を加え、10N水酸化ナトリウムでpH10にしたのち酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔ヘキサン-酢酸エチル(1:1)〕で精製することにより、化合物1を3.05g (50%) 得た。

## 37

この遊離塩基3.00gをエタノール5mlとイソプロピルアルコール10mlに溶かし、当量のリン酸を加え室温で攪拌した。晶出した結晶を濾取することによって、化合物1のリン酸塩3.28g(88%)を無色結晶として得た。

融点: 190~191°C (エタノール-イソプロパノール)

元素分析;  $C_{25}H_{29}N_3O_2 \cdot H_3PO_4$  として

計算値(%): C 59.63 H 6.81 N 8.35

実測値(%): C 59.64 H 6.90 N 8.24

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ): 3700-3200, 2960, 1695, 1650, 1500, 1450, 1245

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.20(6H, d,  $J=6.6$ Hz), 2.6-2.8(6H, m), 2.9-3.1(4H, m), 3.25-3.45(1H, m), 3.77(3H, s), 3.91(2H, t,  $J=6.6$ Hz), 5.58(1H, d,  $J=9.5$ Hz), 6.8-7.0(4H, m), 7.5-7.8(3H, m), 7.9-8.0(1H, m)

## 実施例2.

(Z)-2-(3-ホモピペリジニルプロピル)-2,3-ジヒドロ-3-イソブチリデン-1H-イソインドール-1-オン(化合物2)

(Z)-2-(3-クロロプロピル)-2,3-ジヒドロ-3-イソブチリデン-1H-イソインドール-1-オン2.50gを含むトルエン溶液50mlにヨウ化ナトリウム1.50gとヘキサメチレンイミン2.20mlを加え、10時間加熱還流した。冷後結晶を濾去し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔ヘキサン-酢酸エチル-トリエチルアミン(100:50:3)〕で精製することにより、油状の化合物2を2.02g(65%)得た。

この遊離塩基2.02gをアセトン20mlに溶かし、当量のフマル酸を加え室温で攪拌した。晶出した結晶を濾取することによって、化合物2のフマル酸塩2.40g(87%)を無色結晶として得た。

融点: 132~133°C (アセトン)

元素分析;  $C_{21}H_{30}N_2O \cdot C_4H_4O_4$  として

計算値(%): C 67.85 H 7.74 N 6.33

実測値(%): C 67.79 H 7.83 N 6.49

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ): 3700-3200, 2930, 1695, 1660, 1400, 1360

## 3 8

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm) ; 1.16(6H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.45–1.75(8H, m), 1.85–1.95(2H, m), 2.7–2.95(6H, m), 3.0–3.2(1H, m), 3.92(2H, t,  $J=7.2$ ), 5.66(1H, d,  $J=10.8\text{Hz}$ ), 7.45–7.75(3H, m), 7.8–7.9(1H, m)

## 実施例3.

(E)–2–{3–[4–(4–フルオロフェニル) ピペラジニル] プロピル}–2,3–ジヒドロ–3–イソブチリデン–1H–イソインドール–1–オン  
(化合物3)

参考例11で得られる化合物k 2.50 gを含むトルエン溶液30mlに1–(4–フルオロフェニル) ピペラジン1.9 gとトリエチルアミン2.90mlを加え、室温で12時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔ヘキサン–酢酸エチル(2:1)〕で精製することにより、化合物3を1.81 g (63%) 無色結晶として得た。

この遊離塩基1.78 gをイソプロパノール20mlに溶かし、塩化水素ガスを飽和させたエタノール 1.2mlを加え室温で攪拌した。晶出した結晶を濾取することによって、化合物3の 1.5塩酸塩1.64 g (81%) を無色結晶として得た。

融点: 234~237°C (エタノール–イソプロパノール)

元素分析;  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{FN}_3\text{O} \cdot 1.5 \text{HCl}$  として

計算値(%): C 64.96 H 6.87 N 9.09

実測値(%): C 64.92 H 7.02 N 9.08

IR(KBr)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3700–3100, 2965, 2420, 1695, 1655, 1570, 1415

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm) ; 1.21(6H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 2.0–2.2(2H, m), 3.0–3.25(6H, m), 3.25–3.45(1H, m), 3.45–3.75(2H, m), 3.83(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.62(1H, d,  $J=9.5\text{Hz}$ ), 6.95–7.15(4H, m), 7.5–7.8(3H, m), 7.95–8.05(1H, m)

## 実施例4.

(E)–2,3–ジヒドロ–2–{2–[4–(2–メトキシフェニル) ピペラジニル] エチル}–3–オキソ–1H–イソインドール–1–イリデン酢酸エチル (化合物4)

参考例1で得られる化合物a 12.8gを含むトルエン溶液200ml にトリエチルアミン7.8ml と1-(2-メトキシフェニル)ピペラジン17.3gを加え、6時間加熱還流した。冷後溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔ヘキサン-酢酸エチル(2:1)〕で精製することにより、化合物4を13.0g無色結晶として得た。

この遊離塩基3.00gをイソプロパノール30mlとエタノール25mlに懸濁し、メタンスルホン酸0.90mlを加え室温で攪拌した。晶出した結晶を濾取することによって化合物4の2メタンスルホン酸塩3.89g(90%)を無色結晶として得た。

融点: 137~146°C (エタノール)

元素分析;  $C_{25}H_{29}N_3O_4 \cdot 2CH_3SO_3H$ として

計算値(%): C 51.66 H 5.94 N 6.69

実測値(%): C 51.64 H 6.24 N 6.54

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ): 3700-3200, 3000, 2800-2000, 1720, 1630, 1415, 1335, 1235, 1195, 1145

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.32(3H, t,  $J=7Hz$ ), 2.38(6H, s), 2.85-3.0(2H, m), 3.2-3.4(2H, m), 3.4-3.65(4H, m), 3.75-3.9(2H, m), 3.81(3H, s), 4.2-4.35(4H, m), 6.09(1H, s), 6.85-7.1(4H, m), 7.7-7.95(3H, m), 8.9-9.0(1H, m)

#### 実施例5.

(E)-2,3-ジヒドロ-2-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-オキソ-1H-イソインドール-1-イリデン酢酸エチル(化合物5)

3-エトキシカルボニルメチリデンフタライド 2.5gを含むエタノール溶液20mlに室温で、N,N-ジメチルアミノプロピルアミン1.38mlを加え、1時間加熱還流した。反応溶液に塩化水素ガスを飽和したエチルアルコール 2.5mlを加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し1N水酸化ナトリウム20mlと水20mlを加え、塩化メチレンで抽出し、有機層を水洗し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔ヘキサン-酢酸エチル(1:1)〕で精製することにより、油状の2,3-ジヒドロ-2-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-オキソ-1H-

## 40

イソインドール-1-イリデン酢酸エチル 2.5 g (90%) を得た。この時、E体とZ体の比率は約 9 : 1 であった。

この遊離塩基 2.42 g をイソプロパノール 20 ml に溶かし、当量のリン酸を加え、更にエタノール 15 ml を加え室温で攪拌した。晶出した結晶を濾取した後、エタノール-水から再結晶することによって、化合物 5 のリン酸塩 2.31 g (72%) を無色結晶として得た。

融点: 175 ~ 177 °C (エタノール-イソプロパノール)

元素分析;  $C_{17}H_{22}N_2O_3 \cdot H_3PO_4$  として

計算値 (%): C 51.00 H 6.29 N 7.00

実測値 (%): C 51.10 H 6.41 N 6.92

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ): 3600-3300, 2930, 2680, 1720, 1625, 1420, 1335

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.30(3H, t,  $J=7$ Hz), 1.7-1.9(2H, m), 2.37(6H, s), 2.5-2.65(2H, m), 3.85(2H, t,  $J=7$ Hz), 4.24(2H, q,  $J=7$ Hz), 6.01(1H, m), 7.65-7.85(3H, m), 8.9-9.0(1H, m)

## 実施例 6.

(Z)-2,3-ジヒドロ-3-オキソ-2-(3-ピペリジノプロピル)-1H-イソインドール-1-イリデン酢酸 (化合物 6)

(Z)-2,3-ジヒドロ-2-(3-ヨードプロピル)-3-オキソ-1H-イソインドール-1-イリデン酢酸メチル 2.5 g を含む溶液 25 ml にピペリジン 1.6 ml を加え、30 分間加熱還流した。冷後反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔ヘキサン-酢酸エチル (1 : 2)〕で精製することにより、油状の化合物 6 を 1.64 g (93%) 得た。

この遊離塩基 1.57 g をイソプロパノール 25 ml に溶かし、塩化水素ガスを飽和させたエタノール 1.0 ml を加え室温で攪拌した。析出した結晶を濾取することによって、化合物 6 の塩酸塩 1.14 g (65%) を無色結晶として得た。

融点: 201 ~ 204 °C (エタノール-イソプロパノール)

元素分析;  $C_{19}H_{24}N_2O_3 \cdot HCl$  として

## 4 1

計算値 (%) : C 62.54 H 6.91 N 7.68

実測値 (%) : C 62.54 H 7.05 N 7.66

IR(KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3600-3100, 2950, 2470, 1730, 1695, 1635, 1455, 1200

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.3-2.4(6H, m), 2.7-3.5(8H, m), 3.78(3H, s), 4.27(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 6.10(1H, s), 7.5-7.85(3H, m), 7.85-8.05(1H, m)

## 実施例7.

(E)-6,7-ジヒドロ-7-イソブチリデン-6-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル]エチル}ピロロ[3,4-d]ピリミジン-5-オン(化合物7)

参考例26で得られる化合物2.20gを含むエタノール溶液35mlにイソプロピルアルデヒド0.85mlとピペリジン1mlを加え、1時間加熱還流した。冷後溶媒を減圧留去し、塩化メチレンに溶かし水洗し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム-メタノール(50:1)〕で精製することにより、6,7-ジヒドロ-7-イソプロピリデン-6-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル]エチル}ピロロ[3,4-d]ピリミジン-5-オン1.42g(56%)を黄色結晶として得た。このもののE体とZ体の比率は約19:1であった。

この遊離塩基1.41gをイソプロパノール15mlに懸濁し、塩化水素ガスを飽和させたイソプロパノール2.0mlを加え室温で攪拌した。結晶系が変化し、この結晶を濾取することによって、化合物7の塩酸塩1.41g(85%)を淡黄色結晶として得た。

融点 : 235~236°C (イソプロパノール)

元素分析 ;  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$  として

計算値 (%) : C 57.50 H 6.50 N 14.58

実測値 (%) : C 57.52 H 7.00 N 14.49

IR(KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3700-3100, 2960, 2800-2000, 1725, 1665, 1605, 1505, 1460, 1380, 1270

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm) ; 1.18(6H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.05–3.2(2H, m), 3.2–3.45(4H, m), 3.5–3.6(2H, m), 3.65–3.8(2H, m), 3.80(3H, s), 4.2–4.4(3H, m), 6.30(1H, d,  $J=10.3\text{Hz}$ ), 6.85–7.1(4H, m), 9.25(1H, s), 9.48(1H, s)

#### 実施例8.

(E)–2–ベンジル–2,3–ジヒドロ–3–(2–ピペリジノエチリデン)–1H–イソインドール–1–オン(化合物8)

参考例12で得られる化合物1 2.65gを含む塩化メチレン溶液50mlに48%臭化水素酸75mlを加え、1分間激しく振とうした。水層を塩化メチレンで抽出し、有機層を水洗し飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。残渣をトルエン50mlに溶かし、ピペリジン3.0mlを加え室温で3時間攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム–メタノール(50:1)〕で精製することにより、油状の2–ベンジル–2,3–ジヒドロ–3–(2–ピペリジノエチリデン)–1H–イソインドール–1–オン2.61g(79%)を得た。このもののE体とZ体の比率は約8:1であった。

この遊離塩基2.60gをイソプロピルアルコール20mlに溶かし、当量のリン酸を加え更にエタノール20mlを加え室温で攪拌した。晶出した結晶を濾取することによって、E:Zが90:10の化合物8のリン酸塩3.23g(96%)を無色結晶として得た。

融点: 220°C (エタノール–イソプロパノール)

元素分析;  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{H}_3\text{PO}_4$  として

計算値(%): C 61.39 H 6.32 N 6.51

実測値(%): C 61.23 H 6.70 N 6.47

IR(KBr)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 2950, 2360, 1715, 1680, 1660

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm) ; 1.3–1.45(2H, m), 1.45–1.6(4H, m), 2.45–2.65(4H, m), 3.68(2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.02(2H, s), 5.55(1H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.2–7.4(5H, m), 7.55–7.9(3H, m), 7.95–8.05(1H, m)

## 実施例9.

(E) - 2-ベンジル-2,3-ジヒドロ-3-{3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジニル]プロピリデン}-1H-イソインドール-1-オン  
(化合物9)

参考例13で得られる化合物m 3.00 gを含む塩化メチレン溶液50mlに48%臭化水素酸70mlを加え、1分間激しく振とうした。水層を塩化メチレンで抽出し、有機層を水洗し飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。残渣をトルエン100mlに溶かし、1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン4.25 gを加え、3時間加熱還流した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム-メタノール(100 : 1)〕で精製し、さらにイソプロパノール-イソプロピルエーテルから再結晶することにより、2-ベンジル-2,3-ジヒドロ-3-{3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジニル]プロピリデン}-1H-イソインドール-1-オン1.39 g (29%)を黄色結晶として得た。このもののE体とZ体の比率は約9 : 1であった。

この遊離塩基1.38 gをイソプロパノール35mlに懸濁し、塩化水素ガスを飽和させたエタノール 1.5mlを加え室温で攪拌した。晶出した結晶を濾取することによって、化合物9の2塩酸塩 0.5イソプロパノール付加物1.04 g (61%)を淡黄色結晶として得た。

融点 : 117 ~ 129 °C (エタノール-イソプロパノール)

元素分析 ;  $C_{28}H_{28}FN_3O \cdot 2HCl \cdot 0.5 C_3H_8O$  として

計算値 (%) : C 65.07 H 6.29 N 7.72

実測値 (%) : C 65.33 H 6.31 N 7.64

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3700-3100, 2980, 2800-2000, 1695, 1660, 1510, 1415, 1330, 1240

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 3.1-3.4(8H, m), 3.5-3.8(4H, m), 5.02(2H, s), 5.57(1H, t,  $J=7Hz$ ), 6.95-7.2(4H, m), 7.2-7.4(5H, m), 7.6-7.9(3H, m), 8.15-8.25(1H, m)

## 実施例10.

(E) -2, 3-ジヒドロ-2- {2- [4- (2-メトキシフェニル) ピペラジニル] エチル} -3-オキソ-1H-イソインドール-1-イリデン酢酸  
(化合物10)

(E) -2, 3-ジヒドロ-2- {2- [4- (2-メトキシフェニル) ピペラジニル] エチル} -3-オキソ-1H-イソインドール-1-イリデン酢酸メチル30.0gを含むジオキサン300ml 溶液に、1N水酸化リチウム86mlを加え80℃で30分間攪拌した。冷後溶媒を減圧留去し、水を加え、エーテルで洗浄した後、水層に4N塩酸を加えpH6.5とした。析出した結晶を濾取することによって、化合物10を20.4g無色結晶として得た。

この遊離塩基2.00gをエタノール20mlに懸濁し、塩化水素ガスを飽和させたイソプロパノール2.0mlを加え室温で攪拌した。析出した結晶を濾取することによって化合物10の2塩酸塩2.01g (85%) を無色結晶として得た。

融点: 215~217℃ (エタノール)

元素分析;  $C_{23}H_{25}N_3O_4 \cdot 2HCl$  として

計算値(%): C 57.51 H 5.67 N 8.75

実測値(%): C 57.48 H 5.32 N 9.13

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ): 3700-3200, 3200-2800, 2750-2300, 1720, 1705, 1625, 1365, 1265, 1170

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.5-2.7(6H, m), 2.85-3.0(4H, m), 3.77(3H, s), 3.94(2H, t,  $J=6.5Hz$ ), 5.95(1H, s), 6.8-7.0(4H, m), 7.6-7.85(3H, m), 8.9-9.0(1H, m)

## 実施例11.

(E) -2-ベンジル-2, 3-ジヒドロ-3- (2-ジメチルアミノエトキシカルボニルメチリデン) -1H-イソインドール-1-オン (化合物11)

ヨウ化2-クロロ-1-メチルピリジニウム2.75gを含む塩化メチレン溶液100mlに参考例14で得られる化合物n 2.5g、トリエチルアミン2.99ml、N,N-ジメチルアミノエタノール0.94mlを順に加え、1.5時間加熱還流した。冷後反応溶液に水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を水洗し、飽和食塩水で

## 45

洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム-メタノール(100:1)〕で精製することにより、油状の化合物11を3.06 g (98%) 得た。

この化合物11の遊離塩基3.00 gをエタノール30mlに溶かし、当量のリン酸を加え室温で攪拌した。晶出した結晶を濾取することによって、リン酸塩0.2水和物3.29 g (85%) を無色結晶として得た。

融点: 154~155°C (エタノール)

元素分析;  $C_{21}H_{22}N_2O_3 \cdot H_3PO_4 \cdot 0.2H_2O$  として

計算値(%): C 55.80 H 5.66 N 6.20

実測値(%): C 55.78 H 5.37 N 6.23

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ): 3700-3200, 2940, 2680, 1715, 1630, 1475, 1420, 1315, 1120

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.34(6H, s), 2.78(2H, t,  $J=5.7Hz$ ), 4.28(2H, t,  $J=5.7Hz$ ), 5.07(2H, s), 5.80(1H, s), 7.2-7.4(5H, m), 7.7-7.85(2H, m), 7.85-7.95(1H, m), 8.9-9.0(1H, m)

## 実施例12.

(E)-3-ベンジルオキシカルボニルメチリデン-2,3-ジヒドロ-2-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル]エチル}-1H-イソインドル-1-オン (化合物12)

実施例10で得られる化合物10を2.00 g含むジメチルホルムアミド懸濁液8 mlに、炭酸カリウム0.95 gとベンジルブロマイド0.82 mlを加え、室温で1.5 時間攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム-メタノール(100:1)〕で精製することにより、油状の化合物12を2.33g(95%) 得た。

この遊離塩基2.21 gを塩化メチレン5 mlとエタノール30mlに溶かし、メタンスルホン酸0.61 mlを加え室温で攪拌した。エーテルを少量加え、析出した結晶を濾取することによって、化合物12の2メタンスルホン酸塩2.67 g (84%) を無色結晶として得た。

46

融点：153～155℃（エタノール-エーテル）

元素分析； $C_{30}H_{31}N_3O_4 \cdot 2CH_3SO_3H$ として

計算値（％）：C 55.72 H 5.70 N 6.09

実測値（％）：C 55.85 H 6.10 N 6.01

IR(KBr)  $\nu_{max}$  (cm<sup>-1</sup>) ; 3600-3200, 3000, 2380, 1715, 1635, 1235, 1145

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) ; 2.38(6H, s), 2.85-3.0(2H, m), 3.2-3.4(2H, m), 3.4-3.65(4H, m), 3.75-3.9(2H, m), 3.80(3H, s), 4.25(2H, t, J=6.3Hz), 5.30(2H, s), 6.15(1H, s), 6.85-7.1(4H, m), 7.35-7.5(5H, m), 7.7-7.9(3H, m), 8.9-9.0(1H, m)

### 実施例13.

(E)-3-ジエチルアミノカルボニルメチリデン-2,3-ジヒドロ-2-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル]エチル}-1H-イソインドール-1-オン（化合物13）

ヨウ化2-クロロ-1-メチルピリジニウム1.50gを含む塩化メチレン溶液70mlに実施例10で得られる化合物10 2.00g、トリエチルアミン1.6ml、ジエチルアミン0.7mlを順に加え、3時間加熱還流した。冷後反応溶液に水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を水洗し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム-メタノール（100：1）〕で精製することにより油状の化合物13を1.94g得た。

この遊離塩基1.90gをエタノール25mlに溶かし、メタンスルホン酸0.62mlを加え室温で攪拌した。エーテルを100ml加え、析出した結晶を濾取することによって、化合物13の2メタンスルホン酸塩 0.5水和物2.26g（74%）を無色結晶として得た。

融点：152～153℃（エタノール-エーテル）

元素分析； $C_{27}H_{34}N_4O_3 \cdot 2CH_3SO_3H \cdot 0.5H_2O$ として

計算値（％）：C 52.47 H 6.53 N 8.44

実測値（％）：C 52.59 H 6.30 N 8.49

## 4 7

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm) ; 1.08(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.19(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.36(6H, s), 2.85 – 3.0(2H, m), 3.25–3.9(12H, m), 3.81(3H, s), 4.25(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 6.41(1H, s), 6.85 – 7.1(4H, m), 7.6 – 7.75(2H, m), 7.8 – 7.85(1H, m), 7.95 – 8.05(1H, m)

## 実施例14.

4, 5 – ジヒドロ – 4 – モルホリノメチル [1, 4] オキサゼピノ [5, 4 – a] イソインドール – 2, 7 – ジオン (化合物14)

(Z) – 2 – (2, 3 – エポキシプロピル) – 2, 3 – ジヒドロ – 3 – オキソ – 1 H – イソインドール – 1 – イリデン酢酸メチル 2.00 g を含むエタノール溶液 20ml にモルホリン 1.01ml を加え、2 時間加熱還流した。冷後溶媒を減圧留去し、塩化メチレンに溶かし水洗し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。残渣をエタノールから再結晶することにより、化合物14を 1.40 g (58%) 得た。

この遊離塩基 1.40 g をイソプロパノール 20ml とメタノール 10ml に懸濁し、塩化水素ガスを飽和させたエタノール 1.5ml を加え室温で攪拌した。析出した結晶を濾取することによって、化合物14の塩酸塩 1.49 g (95%) を得た。

融点 : 250 ~ 252°C (イソプロパノール)

元素分析 ;  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$  として

計算値 (%) : C 58.20 H 5.46 N 7.99

実測値 (%) : C 58.21 H 5.47 N 7.52

IR(KBr)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3600–3200, 2800–2200, 1720, 1680, 1650, 1445

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm) ; 3.1–4.1(3H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 1.17(6H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.4 – 2.25(9H, m), 2.59(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.9 – 3.2(3H, m), 3.93(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.67(1H, d,  $J=10.8\text{Hz}$ ), 7.45 – 7.75(3H, m), 7.8–7.9(1H, m)

## 実施例15.

(Z) – 2 – [3 – (4 – ベンジルピペリジノ) – 2 – ヒドロキシプロピル] – 2, 3 – ジヒドロ – 3 – イソアミリデン – 1 H – イソインドール – 1 – オン (化合物15)

## 48

(Z)-2-(2,3-エポキシプロピル)-2,3-ジヒドロ-3-イソアミリデン-1H-イソインドール-1-オン1.5 gを含むエタノール溶液20mlに4-ベンジルピペリジン1.06mlを加え、2時間加熱還流した。冷後溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム-メタノール(50:1)〕で精製することにより、油状の化合物15を2.07 g得た。

この遊離塩基2.01 gをイソプロパノール15mlに溶かし、フマル酸0.54 gを加え室温で攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をアセトンから再結晶することによって、化合物15のフマル酸塩1.35 g (43%) を無色結晶として得た。

融点: 121~125°C (アセトン)

元素分析;  $C_{28}H_{36}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4$  として

計算値(%): C 70.05 H 7.35 N 5.11

実測値(%): C 70.35 H 7.46 N 5.28

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ): 3700-3100, 2950, 1695, 1660, 1450, 1355

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.00(6H, dd,  $J=2.4$  および6.6Hz), 1.1-1.3(2H, m), 1.45-1.75(4H, m), 1.75-1.9(1H, m), 2.0-2.2(2H, m), 2.35-2.55(6H, m), 2.85-3.1(2H, m), 3.8-4.05(4H, m), 5.78(1H, t,  $J=7.9$ Hz), 6.58(2H, s), 7.05-7.3(5H, m), 7.45-7.75(3H, m), 7.85-7.95(1H, m)

## 実施例16.

(E)-2,3-ジヒドロ-3-イソブチリデン-2-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル]エチル}-6-ニトロ-1H-イソインドール-1-オン(化合物16)

2,3-ジヒドロ-2-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル]エチル}-6-ニトロ-1H-イソインドール-1-オン2.0 gを含むエタノール溶液35mlにイソプロピルアルデヒド0.7ml とピペリジン1 mlを加え、7時間加熱還流した。冷後溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム-メタノール(200:1)〕で精製することにより、化合物16を1.07 g (50%) 得た。

## 49

この遊離塩基1.07gをエタノール15mlに溶かし、当量のメタンスルホン酸を加え室温で攪拌した。析出した結晶を濾取することによって、化合物16のメタンスルホン酸塩0.72g (22%) を無色結晶として得た。

融点: 140~142°C (エタノール-エーテル)

元素分析;  $C_{25}H_{30}N_4O_4 \cdot 2CH_3SO_3H \cdot H_2O$  として

計算値(%): C 49.08 H 6.10 N 8.48

実測値(%): C 48.86 H 5.98 N 8.67

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ): 3700-3200, 2970, 2800-2200, 1705, 1615, 1530, 1505, 1460, 1340

## 実施例17.

(E)-2-(3-ジエチルアミノプロピル)-2,3-ジヒドロ-3-イソブチリデン-1H-イソインドール-1-オン (化合物17)

1-(4-フルオロフェニル) ピペラジンをジエチルアミンに代える以外は実施例3の方法に準じて、化合物17のリン酸塩を得た。

融点: 153~154°C (イソプロパノール)

元素分析;  $C_{19}H_{28}N_2O \cdot H_3PO_4 \cdot 0.5H_2O$  として

計算値(%): C 56.01 H 7.92 N 6.88

実測値(%): C 55.99 H 7.94 N 6.76

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ): 3700-3300, 2960, 1680, 1650, 1450, 1420, 1340

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.05(6H, t, J=7Hz), 1.19(6H, d, J=6.6Hz), 1.7-1.9(2H, m), 2.6-2.85 (6H, m), 3.25-3.45(1H, m), 3.78(2H, t, J=7Hz), 5.57(1H, d, J=9.5Hz), 7.5-7.8(3H, m), 7.9-8.0(1H, m)

## 実施例18.

(E) -2,3-ジヒドロ-3-イソブチリデン-2-(2-ピペリジノエチル)-1H-イソインドール-1-オン(化合物18)

2-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル]エチル}フタルイミドの代わりに2-(2-ピペリジノエチル)フタルイミドを用いる以外は実施例1の方法に準じて、化合物18のリソ酸塩を得た。

融点: 108~111°C (イソプロパノール)

元素分析;  $C_{19}H_{26}N_2O \cdot H_3PO_4 \cdot 0.9C_8H_8O \cdot 0.1H_2O$ として

計算値(%): C 57.62 H 8.11 N 6.19

実測値(%): C 57.57 H 7.83 N 5.94

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ); 3600-3100, 2930, 2640, 1705, 1651, 1410, 1340

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm); 1.19(6H, d,  $J=6.6Hz$ ), 1.35-1.65(6H, m), 2.6-2.75(6H, m), 3.25-3.45(1H, m), 3.91(2H, t,  $J=7Hz$ ), 5.56(1H, d,  $J=9.7Hz$ ), 7.5-7.8(3H, m), 7.95-8.05(1H, m)

## 実施例19.

(E) -2,3-ジヒドロ-3-イソブチリデン-2-(3-ピペリジノプロピル)-1H-イソインドール-1-オン(化合物19)

2-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル]エチル}フタルイミドの代わりに2-(3-ピペリジノプロピル)フタルイミドを用いる以外は実施例1の方法に準じて、化合物19のリソ酸塩を得た。

融点: 137~138°C (イソプロパノール)

元素分析;  $C_{20}H_{28}N_2O \cdot H_3PO_4 \cdot 0.25C_8H_8O \cdot 1.4H_2O$ として

計算値(%): C 55.30 H 8.01 N 6.22

実測値(%): C 55.40 H 7.58 N 5.96

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ); 3700-3200, 2960, 1700, 1650, 1440, 1340

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm); 1.19(6H, d,  $J=7Hz$ ), 1.35-1.7(6H, m), 1.75-1.95(2H, m), 2.55-2.8(6H, m), 3.25-3.45(1H, m), 3.78(2H, t,  $J=6Hz$ ), 5.57(2H, d,  $J=9.5Hz$ ), 7.5-7.8(3H, m), 7.9-8.0(1H, m)

## 実施例20.

(E) -2, 3-ジヒドロ-3-イソブチリデン-2-(3-モルホリノプロピル)-1H-イソインドール-1-オン (化合物20)

2-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル]エチル}フタルイミドの代わりに2-(3-モルホリノプロピル)フタルイミドを用いる以外は実施例1の方法に準じて、化合物20のリン酸塩を得た。

融点: 188~190°C (イソプロパノール)

元素分析;  $C_{19}H_{26}N_2O_2 \cdot H_3PO_4$  として

計算値(%): C 55.33 H 7.09 N 6.79

実測値(%): C 55.02 H 6.77 N 6.51

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ): 2960, 1670, 1645, 1430, 1345

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.18(6H, d,  $J=6.6Hz$ ), 1.7-1.85(2H, m), 2.4-2.65(6H, m), 3.25-3.45(1H, m), 3.5-3.7(4H, m), 3.78(2H, t,  $J=7Hz$ ), 5.54(1H, d,  $J=9.7Hz$ ), 7.5-7.8(3H, m), 7.9-8.0(1H, m)

## 実施例21.

(E) -2, 3-ジヒドロ-3-イソブチリデン-2-[3-(2-メチルピペリジノ)プロピル]-1H-イソインドール-1-オン (化合物21)

2-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル]エチル}フタルイミドの代わりに2-[3-(2-メチルピペリジノ)プロピル]フタルイミドを用いる以外は実施例1の方法に準じて、化合物21のリン酸塩を得た。

元素分析;  $C_{21}H_{30}N_2O \cdot H_3PO_4 \cdot 1.8H_2O$  として

計算値(%): C 55.20 H 8.07 N 6.13

実測値(%): C 55.27 H 8.08 N 5.64

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.16(3H, d,  $J=6.4Hz$ ), 1.19(6H, d,  $J=6.6Hz$ ), 1.3-1.8(6H, m), 1.8-2.0(2H, m), 2.6-3.2(5H, m), 3.25-3.45(1H, m), 3.80(2H, t,  $J=7Hz$ ), 5.60(1H, d,  $J=9.7Hz$ ), 7.5-7.8(3H, m), 7.9-8.0(1H, m)

## 実施例22.

(E) -2,3-ジヒドロ-2-[3-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル)プロピル]-3-イソブチリデン-1H-イソインドール-1-オン

(化合物22)

2-[2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル]エチル]フタルイミドの代わりに2-[3-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル)プロピル]フタルイミドを用いる以外は実施例1の方法に準じて、化合物22のリン酸塩を得た。

融点: 85~86°C (イソプロパノール)

元素分析;  $C_{24}H_{28}N_2O \cdot H_3PO_4 \cdot H_2O$  として

計算値(%): C 60.49 H 6.98 N 5.88

実測値(%): C 60.59 H 6.92 N 5.53

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ); 3700-3200, 2960, 1680, 1650, 1415, 1345

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm); 1.67(6H, d,  $J=6.6Hz$ ), 1.8-1.95(2H, m), 2.62(2H, t,  $J=7Hz$ ), 2.7-2.95(4H, m), 3.25-3.45(1H, m), 3.69(2H, s), 3.81(2H, t,  $J=7Hz$ ), 5.55(1H, d,  $J=9.7Hz$ ), 7.0-7.85(3H, m), 7.9-8.0(1H, m)

## 実施例23.

(E) -2,3-ジヒドロ-3-イソブチリデン-2-[3-(4-フェニルピペリジノ)プロピル]-1H-イソインドール-1-オン (化合物23)

1-(4-フルオロフェニル)ピペラジンの代わりに4-フェニルピペリジンを用いる以外は実施例3の方法に準じて、化合物23のリン酸塩を得た。

融点: 96~97°C (イソプロパノール)

元素分析;  $C_{26}H_{32}N_2O \cdot H_3PO_4 \cdot C_3H_8O$  として

計算値(%): C 63.72 H 7.93 N 5.12

実測値(%): C 63.31 H 8.10 N 4.71

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ); 3700-3100, 2960, 1685, 1655, 1455, 1420, 1345

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm); 1.20(6H, d,  $J=6.6Hz$ ), 1.6-1.95(6H, m), 2.2-2.4(2H, m), 2.28(2H, t,  $J=10Hz$ ), 3.05-3.2(2H, m), 3.25-3.45

## 53

(1H, m), 3.95 – 3.85(2H, m), 5.56(1H, d, J=9.5Hz), 7.15–7.35(5H, m),  
7.5–7.8(3H, m), 7.95–8.05(1H, m)

## 実施例24.

(E) – 2 – (3 – ホモピペリジニルプロピル) – 2, 3 – ジヒドロ – 3 – イソ  
ブチリデン – 1 H – イソインドール – 1 – オン (化合物24)

2 – { 2 – [ 4 – (2 – メトキシフェニル) ピペラジニル ] エチル } フタルイ  
ミドの代わりに2 – (3 – ホモピペリジニルプロピル) フタルイミドを用いる以  
外は実施例1の方法に準じて、化合物24のリン酸塩を得た。

融点 : 197.5 ~ 198.5 °C (エタノール – イソプロパノール)

元素分析 ;  $C_{21}H_{30}N_2O \cdot 2H_3PO_4 \cdot 0.2C_3H_8O$  として

計算値 (%) : C 48.54 H 7.09 N 5.24

実測値 (%) : C 48.53 H 6.99 N 5.02

IR(KBr)  $\nu_{max}$  (cm<sup>-1</sup>) ; 3700 – 3300, 2950, 1660, 1640, 1430, 1350, 970

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) ; 1.19(6H, d, J=6.5Hz), 1.5 – 1.65(4H, m),  
1.65 – 1.8(4H, m), 1.85–2.0(2H, m), 2.9 – 3.1(6H, m), 3.3 – 3.45(1H,  
m), 3.79(2H, t, J=7Hz), 5.58(1H, d, J=9.5Hz), 7.5 – 7.6(1H, m), 7.65  
– 7.75(1H, m), 7.77(1H, d, J=7.5Hz), 7.97(1H, d, J=7.5Hz)

## 実施例25.

(E) – 2, 3 – ジヒドロ – 2 – [ 3 – (4 – ヒドロキシ – 4 – フェニルピペリ  
ジノ) プロピル ] – 3 – イソブチリデン – 1 H – イソインドール – 1 – オン  
(化合物25)

1 – (4 – フルオロフェニル) ピペラジンの代わりに4 – ヒドロキシ – 4 – フ  
ェニルピペリジンを用いる以外は実施例3の方法に準じて、化合物25の塩酸塩を  
得た。

融点 : 107 ~ 112 °C (イソプロパノール – アセトン)

元素分析 ;  $C_{26}H_{32}N_2O_2 \cdot HCl$  として

計算値 (%) : C 70.81 H 7.54 N 6.35

実測値 (%) : C 70.46 H 7.40 N 6.28

IR(KBr)  $\nu_{max}$  (cm<sup>-1</sup>) ; 3700 – 3100, 2960, 1695, 1650, 1415, 1340

## 5 4

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm) ; 1.21(6H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.75-1.9(2H, m), 2.05-2.2(2H, m), 2.35-2.5(2H, m), 3.1-3.5(6H, m), 3.85(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.43(1H, s), 5.64(1H, d,  $J=9.5\text{Hz}$ ), 7.2-7.8(8H, m), 7.95-8.05(1H, m)

## 実施例26.

(E) -2, 3-ジヒドロ-2- {3- [4-ヒドロキシ-4-(3-トリフルオロメチルフェニル) ピペリジノ] プロピル-3-イソブチリデン-1H-イソインドール-1-オン (化合物26)

1-(4-フルオロフェニル) ピペラジンの代わりに4-ヒドロキシ-4-(3-トリフルオロメチルフェニル) ピペリジンを用いる以外は実施例3の方法に準じて、化合物26の塩酸塩を得た。

融点: 178~180°C (イソプロパノール-ジイソプロピルエーテル)

元素分析;  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$  として

計算値(%): C 63.71 H 6.34 N 5.50

実測値(%): C 63.65 H 6.23 N 5.42

IR(KBr)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3700-3100, 2960, 1695, 1420, 1330

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm) ; 1.21(6H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.7-1.9(2H, m), 2.0-2.2(2H, m), 2.4-2.6(2H, m), 3.1-3.5(7H, m), 3.85(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.65(1H, d,  $J=9.5\text{Hz}$ ), 5.74(1H, s), 7.5-7.85(7H, m), 7.95-8.05(1H, m)

## 実施例27.

(E) -2, 3-ジヒドロ-3-イソブチリデン-2- {3- [4-(2-メトキシフェニル) ピペラジニル] プロピル} -1H-イソインドール-1-オン (化合物27)

1-(4-フルオロフェニル) ピペラジンの代わりに1-(2-メトキシフェニル) ピペラジンを用いる以外は実施例3の方法に準じて、化合物27の塩酸塩を得た。

融点: 204~205°C (イソプロパノール-酢酸エチル)

## 55

元素分析 ;  $C_{26}H_{33}N_3O_2 \cdot 2HCl \cdot 0.5C_3H_8O$  として

計算値 (%) : C 63.21 H 7.52 N 8.04

実測値 (%) : C 63.46 H 7.79 N 8.14

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3600 - 3100, 2960, 1695, 1650, 1505, 1455, 1415, 1340

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.22(6H, d,  $J=6.6Hz$ ), 2.0 - 2.2(2H, m), 3.0 - 3.3(6H, m), 3.3 - 3.65(5H, m), 3.79(3H, s), 3.84(2H, t,  $J=6.8Hz$ ), 5.62(1H, d,  $J=9.5Hz$ ), 6.85 - 7.1(4H, m), 7.5 - 7.85(3H, m), 7.95 - 8.05(1H, m)

実施例28.

(E) - 2, 3 - ジヒドロ - 3 - イソブチリデン - 2 - { 4 - { 4 - ( 2 - メトキシフェニル) ピペラジニル } ブチル } - 1 H - イソインドール - 1 - オン  
(化合物28)

2 - { 2 - { 4 - ( 2 - メトキシフェニル) ピペラジニル } エチル } フタルイミドの代わりに 2 - { 4 - { 4 - ( 2 - メトキシフェニル) ピペラジニル } ブチル } フタルイミドを用いる以外は実施例1の方法に準じて、化合物28の塩酸塩を得た。

融点 : 93 ~ 94 °C (イソプロパノール - エーテル)

元素分析 ;  $C_{27}H_{35}N_3O_2 \cdot 1.8HCl \cdot 0.5C_3H_8O$  として

計算値 (%) : C 64.68 H 7.77 N 7.94

実測値 (%) : C 64.55 H 7.87 N 8.09

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3700 - 3200, 2960, 2800 - 2200, 1680, 1650, 1500, 1465, 1340, 1245

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.20(6H, d,  $J=6.6Hz$ ), 1.55 - 1.7(2H, m), 1.7 - 1.9(2H, m), 3.0 - 3.25(6H, m), 3.3 - 3.45(1H, m), 3.4 - 3.6(4H, m), 3.78(2H, t,  $J=7Hz$ ), 3.79(3H, s), 5.56(1H, d,  $J=9.5Hz$ ), 6.85 - 7.1(4H, m), 7.5 - 7.85(3H, m), 7.95 - 8.05(1H, m)

実施例29.

(E) - 2 - { 2 - { 4 - ( 4 - フルオロフェニル) ピペラジニル } エチル }

## 56

−2,3−ジヒドロ−3−イソブチリデン−1H−イソインドール−1−オン  
(化合物29)

2−{2−[4−(2−メトキシフェニル)ピペラジニル]エチル}フタルイミドの代わりに2−{2−[4−(4−フルオロフェニル)ピペラジニル]エチル}フタルイミドを用いる以外は実施例1の方法に準じて、化合物29のリン酸塩を得た。

融点：216〜217℃(イソプロパノール)

元素分析；C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>3</sub>O・H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>として

計算値(%)：C 58.65 H 6.36 N 8.55

実測値(%)：C 58.33 H 6.43 N 8.52

IR(KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>)；3700−3200, 2965, 1675, 1645, 1510, 1345, 1230

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ (ppm)；1.19(6H, d, J=6.6Hz), 2.62(2H, t, J=7Hz), 2.6−2.75(4H, m), 3.0−3.15(4H, m), 3.3−3.45(1H, m), 3.90(2H, t, J=6.8Hz), 5.57(1H, d, J=9.5Hz), 6.9−7.1(4H, m), 7.5−7.8(3H, m), 7.9−8.0(1H, m)

実施例30.

(E)−2−{4−[4−(4−フルオロフェニル)ピペラジニル]ブチル}−2,3−ジヒドロ−3−イソブチリデン−1H−イソインドール−1−オン  
(化合物30)

2−{2−[4−(2−メトキシフェニル)ピペラジニル]エチル}フタルイミドを2−{4−[4−(4−フルオロフェニル)ピペラジニル]ブチル}フタルイミドに代える以外は実施例1の方法に準じて、化合物30の塩酸塩を得た。

融点：185〜186℃(イソプロパノール)

元素分析；C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>3</sub>O・HCl・1.6H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%)：C 64.15 H 7.49 N 8.68

実測値(%)：C 64.35 H 7.26 N 8.63

IR(KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>)；3700−3200, 2960, 2700−2000, 1700, 1645, 1510, 1420

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ (ppm)；1.20(6H, d, J=6.6Hz), 1.55−1.7(2H, m),

## 57

1.7 - 1.9(2H, m), 3.0 - 3.25(6H, m), 3.25 - 3.45(1H, m), 3.45 - 3.6(2H, m), 3.65 - 3.85(4H, m), 5.55(1H, d,  $J=9.5\text{Hz}$ ), 6.95 - 7.2(4H, m), 7.5 - 7.8(3H, m), 7.95 - 8.0(1H, m)

## 実施例31.

(E) - 2, 3 - ジヒドロ - 3 - イソブチリデン - 2 - { 3 - [ 4 - (ピリミジン - 2 - イル) ピペラジニル] プロピル } - 1 H - イソインドール - 1 - オン  
(化合物31)

1 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジンの代わりに 1 - (ピリミジン - 2 - イル) ピペラジンを用いる以外は実施例3の方法に準じて、化合物31の塩酸塩を得た。

融点: 159 ~ 164°C (エタノール - 酢酸エチル)

元素分析;  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O} \cdot 2\text{HCl}$  として

計算値 (%): C 64.40 H 7.28 N 16.33

実測値 (%): C 64.54 H 6.92 N 16.53

IR(KBr)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3700 - 3100, 2960, 2800 - 2400, 1690, 1640, 1445, 1360

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.21(6H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 2.0 - 2.2(2H, m), 2.9 - 3.25(4H, m), 3.3 - 3.75(8H, m), 3.84(2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 5.61(1H, d,  $J=9.5\text{Hz}$ ), 6.75(1H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 7.5 - 7.85(3H, m), 7.95 - 8.05(1H, m), 8.43(2H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ )

## 実施例32.

(E) - 2 - { 3 - [ 4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) ピペラジニル] プロピル } - 2, 3 - ジヒドロ - 3 - イソブチリデン - 1 H - イソインドール - 1 - オン  
(化合物32)

1 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジンの代わりに 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) ピペラジンを用いる以外は実施例3の方法に準じて、化合物32の塩酸塩を得た。

融点: 246 ~ 248°C (イソプロパノール)

元素分析;  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl}$  として

58

計算値(%) : C 60.67 H 6.11 N 8.49

実測値(%) : C 60.78 H 6.12 N 8.36

IR(KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) ; 3700 - 3100, 2960, 1685, 1651, 1595, 1470, 1415

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) ; 1.22(6H, d, J=6.4Hz), 2.0 - 2.2(2H, m),  
3.0 - 3.65(9H, m), 3.75 - 3.95(4H, m), 5.61(1H, d, J=9.5Hz), 6.9 ~ 7.05  
(1H, m), 7.23(1H, d, J=2.7Hz), 7.44(1H, d, J=9Hz), 7.5 ~ 7.85(3H, m),  
7.95 ~ 8.05(1H, m)

#### 実施例33.

(E) - 2, 3 - ジヒドロ - 3 - イソブチリデン - 2 - { 3 - ( 4 - フェニルピペラジニル ) プロピル } - 1 H - イソインドール - 1 - オン ( 化合物33 )

1 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピペラジンの代わりに 1 - フェニルピペラジンを用いる以外は実施例 3 の方法に準じて、化合物33の塩酸塩を得た。

融点 : 254 ~ 255 °C ( イソプロパノール - ジイソプロピルエーテル )

元素分析 ; C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub> O · HCl として

計算値(%) : C 70.49 H 7.57 N 9.86

実測値(%) : C 70.16 H 7.26 N 10.16

IR(KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) ; 3700 - 3200, 2950, 1695, 1685, 1650, 1420, 1340

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) ; 1.21(6H, d, J=6.6Hz), 2.0 - 2.2(2H, m),  
3.05 - 3.5(7H, m), 3.5 - 3.65(2H, m), 3.7 - 3.9(4H, m), 5.62(1H, d, J=9.5Hz), 6.8 - 7.05(3H, m), 7.2 - 7.35(2H, m), 7.55 - 7.85(3H, m), 7.95 - 8.05(1H, m)

#### 実施例34.

(E) - 2 - { 3 - { 4 - ( 2 - クロロフェニル ) ピペラジニル } プロピル } - 2, 3 - ジヒドロ - 3 - イソブチリデン - 1 H - イソインドール - 1 - オン ( 化合物34 )

1 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピペラジンの代わりに 1 - ( 2 - クロロフェニル ) ピペラジンを用いる以外は実施例 3 の方法に準じて、化合物34の塩酸塩を得た。

融点 : 237 ~ 239 °C ( イソプロパノール - ジイソプロピルエーテル )

元素分析 ;  $C_{25}H_{30}ClN_3O \cdot HCl$  として

計算値 (%) : C 65.21 H 6.79 N 9.13

実測値 (%) : C 64.95 H 7.09 N 8.78

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3700 - 3100, 2960, 2570, 1695, 1670, 1480, 1415, 1340

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.21(6H, d,  $J=6.6Hz$ ), 2.0 - 2.2(2H, m), 3.05 - 3.45(9H, m), 3.5 - 3.65(2H, m), 3.84(2H, t,  $J=7Hz$ ), 5.62(1H, d,  $J=9.7Hz$ ), 7.05 - 7.85(7H, m), 7.95 - 8.05(1H, m)

実施例35.

(E) - 2 - { 3 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) ピペラジニル ] プロピル } - 2, 3 - ジヒドロ - 3 - イソブチリデン - 1 H - イソインドール - 1 - オン  
(化合物35)

1 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピペラジンの代わりに 1 - ( 4 - クロロフェニル ) ピペラジンを用いる以外は実施例3の方法に準じて、化合物35の塩酸塩を得た。

融点 : 272 ~ 274 °C (イソプロパノール)

元素分析 ;  $C_{25}H_{30}ClN_3O \cdot HCl$  として

計算値 (%) : C 65.21 H 6.79 N 9.13

実測値 (%) : C 64.23 H 7.01 N 8.27

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3600 - 3200, 2955, 2320, 1690, 1680, 1650, 1495, 1415, 1340

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.21(6H, d,  $J=6.6Hz$ ), 2.0 - 2.2(2H, m), 3.0 - 3.5(7H, m), 3.5 - 3.65(2H, m), 3.7 - 3.9(4H, m), 5.61(1H, d,  $J=9.8Hz$ ), 7.01(2H, d,  $J=9Hz$ ), 7.28(2H, d,  $J=9Hz$ ), 7.5 - 7.85(3H, m), 7.95 - 8.05(1H, m)

実施例36.

(E) - 2 - { 3 - ( 4 - ベンジルピペラジニル ) プロピル } - 2, 3 - ジヒドロ - 3 - イソブチリデン - 1 H - イソインドール - 1 - オン (化合物36)

1 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピペラジンの代わりに 1 - ベンジルピペラジン

60

を用いる以外は実施例3の方法に準じて、化合物36の塩酸塩を得た。

融点：230～240℃（イソプロパノール）

元素分析； $C_{26}H_{33}N_3 \cdot O \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$ として

計算値（％）：C 64.32 H 7.47 N 8.66

実測値（％）：C 64.45 H 7.59 N 8.57

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3700 - 3100, 2960, 2420, 1695, 1650, 1410, 1340

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.19(6H, d,  $J=6.6Hz$ ), 1.95-2.15(2H, m),

3.0-3.8(13H, m), 3.75 - 3.9(2H, m), 5.62(1H, d,  $J=9.5Hz$ ), 7.4 - 7.8

(8H, m), 7.95 - 8.05(1H, m)

実施例37.

(E) - 2 - { 3 - [ 4 - ( 2 - ピリジル ) ピペラジニル ] プロピル } - 2, 3 - ジヒドロ - 3 - イソブチリデン - 1 H - イソインドール - 1 - オン

(化合物37)

1 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピペラジンの代わりに 1 - ( ピリジン - 2 - イル ) ピペラジンを用いる以外は実施例3の方法に準じて、化合物37の塩酸塩を得た。

融点：194～199℃（イソプロパノール）

元素分析； $C_{24}H_{30}N_4 \cdot O \cdot 2HCl$ として

計算値（％）：C 62.20 H 6.96 N 12.09

実測値（％）：C 62.48 H 7.61 N 12.21

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3600 - 3200, 2960, 1685, 1645, 1615, 1420, 1340

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.21(6H, d,  $J=6.6Hz$ ), 2.0 - 2.2(2H, m),

3.0 - 3.3(2H, m), 3.3 - 3.5(1H, m), 3.5 - 3.75(4H, m), 3.75 - 3.9(2H, m)

, 4.4 - 4.6(2H, m), 5.62(1H, d,  $J=9.5Hz$ ), 6.9 - 7.0(1H, m), 7.25-7.35

(1H, m), 7.5-8.05(5H, m), 8.05 - 8.15(1H, m)

実施例38.

(E) - 2, 3 - ジヒドロ - 3 - イソブチリデン - 2 - { 3 - [ 4 - ( 2 - メチルフェニル ) ピペラジニル ] プロピル } - 1 H - イソインドール - 1 - オン

(化合物38)

1-(4-フルオロフェニル)ピペラジンの代わりに1-(2-メチルフェニル)ピペラジンをを用いる以外は実施例3の方法に準じて、化合物38の塩酸塩を得た。

融点：206～207℃(イソプロパノール-ジイソプロピルエーテル)

元素分析； $C_{26}H_{33}N_3 \cdot O \cdot 2HCl$ として

計算値(%)：C 68.15 H 7.59 N 9.17

実測値(%)：C 67.92 H 7.78 N 8.95

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ )；3700, 3200, 2960, 1695, 1655, 1415

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)；1.21(6H, d,  $J=6.6Hz$ ), 2.05-2.2(2H, m), 2.44(3H, s), 3.1-3.3(6H, m), 3.3-3.45(1H, m), 3.45-3.6(2H, m), 3.85(2H, t,  $J=7Hz$ ), 3.9-4.05(2H, m), 5.63(1H, d,  $J=9.5Hz$ ), 6.95-7.25(4H, m), 7.55-7.85(3H, m), 7.95-8.05(1H, m)

#### 実施例39.

(E)-2,3-ジヒドロ-3-イソブチリデン-2-{3-[4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジニル]プロピル}-1H-イソインドール-1-オン(化合物39)

1-(4-フルオロフェニル)ピペラジンの代わりに1-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジンをを用いる以外は実施例3の方法に準じて、化合物39の塩酸塩を得た。

融点：199～200℃(イソプロパノール-ジイソプロピルエーテル)

元素分析； $C_{26}H_{30}F_3N_3 \cdot O \cdot 2HCl$ として

計算値(%)：C 58.87 H 6.08 N 7.92

実測値(%)：C 59.25 H 6.18 N 8.36

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ )；3700-3100, 2960, 2580, 1690, 1645, 1450, 1350, 1320

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)；1.21(6H, d,  $J=6.6Hz$ ), 2.0-2.2(2H, m), 3.0-3.5(7H, m), 3.5-3.65(2H, m), 3.84(2H, t,  $J=7Hz$ ), 3.9-4.05(2H, m), 5.62(1H, d,  $J=9.5Hz$ ), 7.1-7.35(3H, m), 7.4-7.85(4H, m), 7.95-8.05(1H, m)

## 実施例40.

(E) - 2 - { 3 - [ 4 - ( 3 - クロロフェニル ) ピペラジニル ] プロピル }  
- 2, 3 - ジヒドロ - 3 - イソブチリデン - 1 H - イソインドール - 1 - オン  
(化合物40)

1 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピペラジンの代わりに 1 - ( 3 - クロロフェニル ) ピペラジンを用いる以外は実施例 3 の方法に準じて、化合物40の塩酸塩を得た。

融点 : 232 ~ 236 °C (イソプロパノール)

元素分析 ;  $C_{25}H_{30}ClN_3O \cdot HCl$  として

計算値 (%) : C 65.21 H 6.79 N 9.13

実測値 (%) : C 65.14 H 7.05 N 9.48

IR(KBr)  $\nu_{max}$  (cm<sup>-1</sup>) ; 3700 - 3200, 2960, 2600, 1695, 1645, 1595, 1410

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) ; 1.21(6H, d, J=6.6Hz), 2.0 - 2.2(2H, m),  
3.0 - 3.5(7H, m), 3.5 - 3.6(2H, m), 3.75 - 3.95(4H, m), 5.62(1H, d, J=  
9.5Hz), 6.85 - 7.1(3H, m), 7.2 - 7.3(1H, m), 7.55 - 7.8(3H, m), 7.95 - 8.05  
(1H, m)

## 実施例41.

(E) - 2 - { 3 - [ 4 - ( 2 - エトキシフェニル ) ピペラジニル ] プロピル }  
- 2, 3 - ジヒドロ - 3 - イソブチリデン - 1 H - イソインドール - 1 - オン  
(化合物41)

1 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピペラジンの代わりに 1 - ( 2 - エトキシフェニル ) ピペラジンを用いる以外は実施例 3 の方法に準じて、化合物41の塩酸塩を得た。

融点 : 190 ~ 194 °C (イソプロパノール)

元素分析 ;  $C_{27}H_{35}N_3O_2 \cdot 2HCl$  として

計算値 (%) : C 64.02 H 7.31 N 8.30

実測値 (%) : C 64.37 H 7.75 N 7.97

## 6 3

IR(KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3700 - 3100, 2960, 1695, 1650, 1460, 1260

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.21(6H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.35(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.05-2.2(2H, m), 3.0 - 3.3(6H, m), 3.3 - 3.45(1H, m), 3.45 - 3.65(4H, m), 3.83(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.03(2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.64(1H, d,  $J=9.5\text{Hz}$ ), 6.85-7.05(4H, m), 7.5-7.85(3H, m), 7.95 - 8.05(1H, m)

## 実施例42.

(E) - 2, 3 - ジヒドロ - 3 - イソブチリデン - 2 - { 3 - [ 4 - ( 4 - ニトロフェニル ) ピペラジニル ] プロピル } - 1 H - イソインドール - 1 - オン  
(化合物42)

1 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピペラジンの代わりに 1 - ( 4 - ニトロフェニル ) ピペラジンを用いる以外は実施例 3 の方法に準じて、化合物42の塩酸塩を得た。

融点 : 2 4 5 ~ 2 4 8  $^{\circ}\text{C}$  (エタノール-イソプロパノール)

元素分析 ;  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl}$  として

計算値 (%) : C 59.17 H 6.36 N 11.04

実測値 (%) : C 59.72 H 6.58 N 11.35

IR(KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3600 - 3100, 1695, 1650, 1600, 1330

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.20(6H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 2.0 - 2.2(2H, m), 3.0 - 3.7(9H, m), 3.83(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.1 - 4.25(2H, m), 5.62(1H, d,  $J=9.5\text{Hz}$ ), 7.11(2H, d,  $J=9.5\text{Hz}$ ), 7.55-7.8(3H, m), 7.95-8.05(1H, m), 8.10(2H, d,  $J=9.5\text{Hz}$ )

## 実施例43

(E) - 2 - ( 3 - ベンゾイミダゾリルプロピル ) - 2, 3 - ジヒドロ - 3 - イソブチリデン - 1 H - イソインドール - 1 - オン (化合物43)

1 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピペラジンの代わりにベンゾイミダゾールを用いる以外は実施例 3 の方法に準じて、化合物43の塩酸塩を得た。

融点：82℃（エタノール）

元素分析； $C_{22}H_{23}N_3 \cdot O \cdot HCl$ として

計算値（％）：C 69.19 H 6.33 N 11.00

実測値（％）：C 68.98 H 6.35 N 10.99

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3700 - 3200, 2960, 1685, 1650, 1545, 1445, 1415, 1340

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.14(6H, d,  $J=6.6Hz$ ), 2.2 - 2.35(2H, m), 3.2 - 3.4(1H, m), 3.86(2H, t,  $J=7Hz$ ), 4.56(2H, d,  $J=7Hz$ ), 5.49(1H, d,  $J=9.7Hz$ ), 7.5 - 7.8(5H, m), 7.8 - 8.1(4H, m)

実施例44.

(E) -2,3-ジヒドロ-3-イソブチリデン-2-〔3-(4-モルホリノカルボニルメチルピペラジニル)プロピル〕-1H-イソインドール-1-オン  
(化合物44)

1-(4-フルオロフェニル)ピペラジンの代わりに1-モルホリノカルボニルメチルピペラジンを用いる以外は実施例3の方法に準じて、化合物44の塩酸塩を得た。

融点：270～272℃（イソプロパノール）

元素分析； $C_{25}H_{36}N_4 \cdot O_3 \cdot 2HCl$ として

計算値（％）：C 58.42 H 7.01 N 10.91

実測値（％）：C 58.21 H 7.16 N 11.17

実施例45.

(E) -2,3-ジヒドロ-3-イソブチリデン-2-〔3-〔4-(2,6-ジピロリジニルピリミジン-4-イル)ピペラジニル〕プロピル〕-1H-イソインドール-1-オン（化合物45）

1-(4-フルオロフェニル)ピペラジンの代わりに1-(2,6-ジピロリジニルピリミジン-4-イル)ピペラジンを用いる以外は実施例3の方法に準じて、化合物45の塩酸塩を得た。

65

融点：121～122℃（イソプロパノール）

元素分析； $C_{31}H_{43}N_7O \cdot H_3PO_4 \cdot H_2O$ として

計算値（％）：C 57.66 H 7.49 N 15.18

実測値（％）：C 57.93 H 7.84 N 14.80

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3700 - 3100, 2960, 1695, 1650, 1565, 1445, 1345

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.19(6H, d,  $J=6.6$ Hz), 1.7 - 1.95(10H, m),  
2.35 - 2.6(8H, m), 3.2 - 3.55(11H, m), 3.7 - 3.85(2H, m), 4.97(1H, s),  
5.56(1H, d,  $J=9.5$ Hz), 7.5 - 7.8(3H, m), 7.9 - 8.0(1H, m)

実施例46.

(E) -2,3-ジヒドロ-3-イソブチリデン-2- {3- [4- (3-メトキシフェニル) ピペラジニル] プロピル} -1H-イソインドール-1-オン  
(化合物46)

1- (4-フルオロフェニル) ピペラジンの代わりに1- (3-メトキシフェニル) ピペラジンを用いる以外は実施例3の方法に準じて、化合物46の塩酸塩を得た。

融点：208～210℃（イソプロパノール-エーテル）

元素分析； $C_{26}H_{33}N_3O_2 \cdot HCl \cdot 2H_2O$ として

計算値（％）：C 63.46 H 7.78 N 8.54

実測値（％）：C 63.05 H 7.80 N 8.32

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3700 - 3100, 2960, 2200, 1690, 1505, 1345, 1295

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.20(6H, d,  $J=6.6$ Hz), 2.0 - 2.2(2H, m),  
3.0 - 3.25(6H, m), 3.3 - 3.45(1H, m), 3.45 - 3.6(2H, m), 3.72(3H, s),  
3.75 - 3.9(4H, m), 5.63(1H, d,  $J=9.5$ Hz), 6.4 - 6.6(3H, m), 7.15(1H, t,  
 $J=8.2$ Hz), 7.5 - 7.8(3H, m), 7.95 - 8.05(1H, m)

## 実施例47.

(E) -2,3-ジヒドロ-3-イソブチリデン-2- {3- {4- (4-メトキシフェニル) ピペラジニル} プロピル} -1H-イソインドール-1-オン  
(化合物47)

1- (4-フルオロフェニル) ピペラジンの代わりに1- (4-メトキシフェニル) ピペラジンをを用いる以外は実施例3の方法に準じて、化合物47の塩酸塩を得た。

融点: 260~262°C (イソプロパノール-エーテル)

元素分析;  $C_{26}H_{33}N_3O_2 \cdot 2HCl$  として

計算値(%): C 63.41 H 7.16 N 8.53

実測値(%): C 63.47 H 7.42 N 8.17

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ); 3700-3100, 2960, 1690, 1650, 1515, 1255

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm); 1.21(6H, d,  $J=6.6Hz$ ), 2.0-2.2(2H, m), 3.0-3.3(6H, m), 3.25-3.45(1H, m), 3.45-3.7(4H, m), 3.70(3H, s), 3.83(2H, t,  $J=6.7Hz$ ), 5.63(1H, d,  $J=9.5Hz$ ), 6.86(2H, d,  $J=9.3Hz$ ), 6.99(2H, d,  $J=9.3Hz$ ), 7.5-7.85(3H, m), 7.95-8.05(1H, m)

## 実施例48.

(E) -2,3-ジヒドロ-3-イソブチリデン-2- {3- (3-ピリジル) プロピル} -1H-イソインドール-1-オン (化合物48)

2- {2- {4- (2-メトキシフェニル) ピペラジニル} エチル} フタルイミドの代わりに2- {3- (3-ピリジル) プロピル} フタルイミドを用いる以外は実施例1の方法に準じて、化合物48のリン酸塩を得た。

融点: 129~130°C (エタノール-イソプロパノール)

元素分析;  $C_{20}H_{22}N_2O \cdot 2H_3PO_4$  として

計算値(%): C 47.81 H 5.62 N 5.58

実測値(%): C 47.79 H 5.51 N 5.38

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ); 3600-2500, 1680, 1650, 1445, 1415, 1300, 1130, 1055

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm) ; 1.16(6H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.8 – 2.0(2H, m),  
2.65(2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.25–3.4(1H, m), 3.75(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.40(1H,  
d,  $J=9.7\text{Hz}$ ), 7.25–7.35(1H, m), 7.5–7.8(3H, m), 7.9 – 8.0(1H, m),  
8.3 – 8.5(2H, m)

#### 実施例49.

(E) – 2, 3 – ジヒドロ – 3 – イソブチリデン – 2 – { 3 – [ 4 – ( 2 – トリ  
フルオロメチルフェニルエチル) ピペラジニル] プロピル} – 1 H – イソインド  
ール – 1 – オン (化合物49)

1 – ( 4 – フルオロフェニル) ピペラジンの代わりに 1 – ( 2 – トリフルオロ  
メチルフェニルエチル) ピペラジンを用いる以外は実施例3の方法に準じて、化  
合物49の塩酸塩を得た。

融点 : 208 ~ 212°C (イソプロパノール)

元素分析 ;  $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{FN}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$  として

計算値 (%) : C 57.44 H 6.71 N 7.18

実測値 (%) : C 57.28 H 6.81 N 7.33

IR(KBr)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3700 – 3100, 2960, 1690, 1651, 1415, 1315, 1120

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm) ; 1.21(6H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 2.0 – 2.2(2H, m),  
3.1 – 3.9(17H, m), 5.64(1H, d,  $J=9.5\text{Hz}$ ), 7.45–7.85(7H, m), 7.95 – 8.05  
(1H, m)

## 実施例50.

(E) -2,3-ジヒドロ-3-イソアミリデン-2-(3-ピペリジノプロピル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン (化合物50)

2-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル]エチル}フタルイミドおよびイソブチルマグネシウムブロマイドの代わりに2-(3-ピペリジノプロピル)フタルイミドおよびイソアミルマグネシウムブロマイドを用いる以外は実施例1の方法に準じて、化合物50のリン酸塩を得た。

融点: 174~175°C (エタノール)

元素分析;  $C_{21}H_{30}N_2O \cdot H_3PO_4 \cdot 0.9C_2H_6O$  として

計算値(%): C 53.29 H 7.53 N 5.45

実測値(%): C 53.48 H 7.36 N 5.28

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ); 3700-3200, 2950, 1690, 1650, 1450, 1420, 1090

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm); 1.02(6H, d,  $J=6.5Hz$ ), 1.35-1.75(6H, m),

1.8-2.0(3H, m), 2.56(2H, t,  $J=7Hz$ ), 2.65-2.85(6H, m), 3.81(1H, t,

$J=7Hz$ ), 7.5-7.8(3H, m), 7.95-8.05(1H, m)

## 実施例51.

(E) -2,3-ジヒドロ-3-イソアミリデン-2-(3-モルホリノプロピル)-1H-イソインドール-1-オン (化合物51)

2-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル]エチル}フタルイミドおよびイソブチルマグネシウムブロマイドの代わりに2-(3-モルホリノプロピル)フタルイミドおよびイソアミルマグネシウムブロマイドを用いる以外は実施例1の方法に準じて、化合物51のリン酸塩を得た。

融点: 170~172°C (エタノール-イソプロパノール)

元素分析;  $C_{20}H_{28}N_2O_2 \cdot 2H_3PO_4 \cdot 0.4C_2H_6O$  として

計算値(%): C 46.02 H 6.76 N 5.16

実測値(%): C 45.89 H 6.63 N 4.86

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ); 3700-3300, 2960, 1660, 1645, 1450, 1430, 1120

, 970

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm) ; 1.02(6H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.7 – 1.95(3H, m), 2.45 – 2.65(8H, m), 3.5 – 3.7(4H, m), 3.81(2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.67(1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.5 – 7.8(3H, m), 7.95 – 8.05(1H, m)

#### 実施例52.

(E) – 2 – (3 – ホモピペリジニルプロピル) – 2, 3 – ジヒドロ – 3 – イソアミリデン – 1 H – イソインドール – 1 – オン (化合物52)

2 – {2 – [4 – (2 – メトキシフェニル) ピペラジニル] エチル} フタルイミドおよびイソブチルマグネシウムブロマイドの代わりに2 – (3 – ホモピペリジニルプロピル) フタルイミドとイソアミルマグネシウムブロマイドを用いる以外は実施例1の方法に準じて、化合物52のリン酸塩を得た。

融点 : 168 ~ 170°C (イソプロパノール)

元素分析 ;  $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{H}_3\text{PO}_4$  として

計算値 (%) : C 60.26 H 8.05 N 6.39

実測値 (%) : C 60.42 H 8.16 N 6.24

IR(KBr)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3600 – 3300, 2925, 1690, 1655, 1415, 1350, 1330

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm) ; 1.02(6H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.45 – 1.85(8H, m), 1.85 – 2.0(3H, m), 2.56(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.7 – 2.9(6H, m), 3.80(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.69(1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.5 – 7.8(3H, m), 7.95 – 8.05(1H, m)

#### 実施例53.

(E) – 2, 3 – ジヒドロ – 3 – イソアミリデン – 2 – (2 – ピペリジノエチル) – 1 H – イソインドール – 1 – オン (化合物53)

2 – {2 – [4 – (2 – メトキシフェニル) ピペラジニル] エチル} フタルイミドおよびイソブチルマグネシウムブロマイドの代わりに2 – (2 – ピペリジノエチル) フタルイミドおよびイソアミルマグネシウムブロミドを用いる以外は実施例1の方法に準じて、化合物53のリン酸塩を得た。

融点 : 143 ~ 147°C (イソプロパノール)

70

元素分析 ;  $C_{20}H_{28}N_2 O \cdot H_3 PO_4 \cdot 1.5 C_3 H_8 O \cdot 0.1 H_2 O$  として

計算値 (%) : C 58.57 H 8.67 N 5.58

実測値 (%) : C 58.48 H 8.72 N 5.60

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3600 - 3200, 2950, 2640, 1700, 1650, 1410, 1345

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.02(6H, d,  $J=7Hz$ ), 1.35-1.65(6H, m), 1.8-1.95(1H, m), 2.5-2.75(8H, m), 3.93(2H, t,  $J=7Hz$ ), 5.68(1H, t,  $J=7.8Hz$ ), 7.5 - 7.8(3H, m), 7.95-8.05(1H, m)

実施例54.

2,3-ジヒドロ-2- {3- {4- (2-メトキシフェニル) ピペラジニル} プロピル} -3-メチリデン-1H-イソインドール-1-オン (化合物54)

2- {2- {4- (2-メトキシフェニル) ピペラジニル} エチル} フタルイミドおよびイソブチルマグネシウムブロマイドの代わりに2- {3- {4- (2-メトキシフェニル) ピペラジニル} プロピル} フタルイミドおよびメチルマグネシウムブロマイドを用いる以外は実施例1の方法に準じて、化合物54のリン酸塩を得た。

融点 : 140°C (アセトン-エーテル)

元素分析 ;  $C_{23}H_{27}N_3 O_2 \cdot HCl \cdot 1.5 H_2 O$  として

計算値 (%) : C 62.65 H 7.09 N 9.53

実測値 (%) : C 62.63 H 7.22 N 7.48

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3700 - 3100, 2950, 1695, 1645, 1500, 1455, 1240, 1120, 1010

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 2.05 - 2.25(2H, m), 3.0-3.3(6H, m), 3.3 - 3.65(4H, m), 3.78(3H, s), 3.86(2H, t,  $J=7Hz$ ), 5.21(1H, d,  $J=2.2Hz$ ), 5.51(1H, d,  $J=2.2Hz$ ), 6.85-7.1(4H, m), 7.5 - 7.8(3H, m), 7.95-8.05 (1H, m)

## 実施例55.

(E) - 3 - エチリデン - 2, 3 - ジヒドロ - 2 - { 3 - { 4 - ( 2 - メトキシフェニル ) ピペラジニル } プロピル } - 1 H - イソインドール - 1 - オン

(化合物55)

2 - { 2 - { 4 - ( 2 - メトキシフェニル ) ピペラジニル } エチル } フタルイミドおよびイソブチルマグネシウムブロマイドの代わりに2 - { 3 - { 4 - ( 2 - メトキシフェニル ) ピペラジニル } プロピル } フタルイミドとエチルマグネシウムブロマイドを用いる以外は実施例1の方法に準じて、化合物55のリン酸塩を得た。

融点 : 222 ~ 224 °C (イソプロパノール)

元素分析 ; C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub> O<sub>2</sub> · H<sub>3</sub> PO<sub>4</sub> として

計算値 (%) : C 58.89 H 6.59 N 8.58

実測値 (%) : C 58.53 H 6.91 N 8.69

IR(KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>) ; 3700 - 3100, 2940, 1685, 1650, 1500, 1455, 1240

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) ; 1.75 - 1.9(2H, m), 2.21(3H, d, J=7.7Hz), 2.55(2H, t, J=7Hz), 2.6 - 2.75(4H, m), 2.9 - 3.1(4H, m), 3.77(3H, s), 3.79(2H, t, J=6.8Hz), 5.81(1H, q, J=7.7Hz), 6.8 - 7.0(4H, m), 7.5 - 7.8(3H, m), 7.95 - 8.05(1H, m)

## 実施例56.

2 - { 3 - { 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピペラジニル } プロピル } - 2, 3 - ジヒドロ - 3 - メチリデン - 1 H - イソインドール - 1 - オン (化合物56)

2 - { 2 - { 4 - ( 2 - メトキシフェニル ) ピペラジニル } エチル } フタルイミドおよびイソブチルマグネシウムブロマイドの代わりに2 - { 3 - { 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピペラジニル } プロピル } フタルイミドおよびメチルマグネシウムブロマイドを用いる以外は実施例1の方法に準じて、化合物56の塩酸塩を得た。

融点 : 183 ~ 184 °C (エタノール - イソプロパノール)

## 72

元素分析;  $C_{22}H_{24}FN_3 \cdot O \cdot 2HCl$  として

計算値(%) : C 60.28 H 5.98 N 9.59

実測値(%) : C 59.88 H 6.11 N 9.34

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3700-3100, 2980, 2800-2000, 1710, 1640, 1515, 1400, 1380, 1240

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 2.0-2.25(2H, m), 3.0-3.3(6H, m), 3.4-3.65(2H, m), 3.6-3.8(2H, m), 3.86(2H, t,  $J=6.8Hz$ ), 5.21(1H, d,  $J=2.4Hz$ ), 5.51(1H, d,  $J=2.4Hz$ ), 6.9-7.2(4H, m), 7.5-7.8(3H, m), 7.95-8.05(1H, m)

実施例57.

(E)-3-エチリデン-2-{3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジニル]プロピル}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン

(化合物57)

2-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル]エチル}フタルイミドおよびイソブチルマグネシウムブロマイドの代わりに2-{3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジニル]プロピル}フタルイミドおよびエチルマグネシウムブロマイドを用いる以外は実施例1の方法に準じて、化合物57のリン酸塩を得た。

融点: 152~153°C (エタノール-イソプロパノール)

元素分析;  $C_{23}H_{26}FN_3 \cdot O \cdot H_3PO_4$  として

計算値(%) : C 57.86 H 6.12 N 8.80

実測値(%) : C 57.69 H 6.31 N 8.70

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.75-1.9(2H, m), 2.21(3H, d,  $J=7.5Hz$ ), 2.49(2H, t,  $J=7Hz$ ), 2.55-2.7(4H, m), 3.0-3.15(4H, m), 3.79(2H, t,  $J=7Hz$ ), 5.80(1H, q,  $J=7.5Hz$ ), 6.85-7.1(4H, m), 7.5-7.8(3H, m), 7.95-8.05(1H, m)

実施例58.

(Z)-2,3-ジヒドロ-3-イソブチリデン-2-(2-ピペリジノエチル)-1H-イソインドール-1-オン (化合物58)

## 73

(Z) - 2 - (3-クロロプロピル) - 2, 3-ジヒドロ-3-イソブチリデン-1H-イソインドール-1-オンおよびヘキサメチレンイミンの代わりに

(Z) - 2 - (2-クロロエチル) - 2, 3-ジヒドロ-3-イソブチリデン-1H-イソインドール-1-オンおよびピペリジンを用いる以外は実施例2の方法に準じて、化合物58のリン酸塩を得た。

融点: 168~169°C (イソプロパノール)

元素分析;  $C_{18}H_{26}N_2O \cdot H_3PO_4$  として

計算値(%): C 57.57 H 7.37 N 7.07

実測値(%): C 57.48 H 7.40 N 6.88

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ): 3700-3200, 2930, 2630, 2540, 1700, 1660, 1470, 1300

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.17(6H, d,  $J=6.5Hz$ ), 1.35-1.55(6H, m), 2.55-2.75(6H, m), 3.0-3.2(1H, m), 4.06(2H, t,  $J=7Hz$ ), 5.67(1H, d,  $J=10.5Hz$ ), 7.5-7.75(3H, m), 7.85-7.95(1H, m)

## 実施例59.

(Z) - 2, 3-ジヒドロ-3-イソブチリデン-2-〔3-(2-メチルピペリジノ)プロピル〕-1H-イソインドール-1-オン (化合物59)

(Z) - 2 - (3-クロロプロピル) - 2, 3-ジヒドロ-3-イソブチリデン-1H-イソインドール-1-オンおよびヘキサメチレンイミンの代わりに

(Z) - 2, 3-ジヒドロ-2-(3-ヨードプロピル)-3-イソブチリデン-1H-イソインドール-1-オンおよび2-メチルピペリジンを用いる以外は実施例2の方法に準じて、化合物59のリン酸塩を得た。

融点: 98~99°C (イソプロパノール)

元素分析;  $C_{21}H_{30}N_2O \cdot H_3PO_4 \cdot H_2O$  として

計算値(%): C 57.00 H 7.97 N 6.33

実測値(%): C 57.17 H 8.05 N 6.97

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ): 3700-3100, 2920, 1695, 1600, 1480, 1100

## 74

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$   $\delta$  (ppm) ; 1.31(3H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 2.0 – 2.2(2H, m), 3.05–3.35(6H, m), 3.45 – 3.75(4H, m), 4.15 – 4.35(4H, m), 6.22(1H, m), 6.95–7.15(4H, m), 7.65 – 7.85(3H, m), 8.1–8.2(1H, m)

## 実施例60.

(Z) – 2 – { 3 – ( 4 – ベンジルピペラジノ ) プロピル } – 2, 3 – ジヒドロ – 3 – イソブチリデン – 1 H – イソインドール – 1 – オン (化合物60)

(Z) – 2 – ( 3 – クロロプロピル ) – 2, 3 – ジヒドロ – 3 – イソブチリデン – 1 H – イソインドール – 1 – オンおよびヘキサメチレンイミンの代わりに

(Z) – 2, 3 – ジヒドロ – 2 – ( 3 – ヨードプロピル ) – 3 – イソブチリデン – 1 H – イソインドール – 1 – オンおよび 1 – ベンジルピペラジンを用いる以外は実施例 2 の方法に準じて、化合物60の塩酸塩を得た。

融点 : 222 ~ 225 °C (酢酸エチル – エタノール)

元素分析 ;  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3 \cdot \text{O} \cdot 2\text{HCl}$  として

計算値 (%) : C 65.54 H 7.40 N 8.82

実測値 (%) : C 65.47 H 7.47 N 9.08

IR(KBr)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3700 – 3100, 2960, 2800–2200, 1695, 1660, 1455, 1400

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$   $\delta$  (ppm) ; 1.17(6H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 2.0 – 2.2(2H, m), 2.95–3.85(13H, m), 3.95(2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 5.69(1H, d,  $J=11\text{Hz}$ ), 7.4–7.55(4H, m), 7.55 – 7.75(4H, m), 7.85 – 7.95(1H, m)

## 実施例61.

(Z) – 2 – { 3 – { 4 – ( 4 – フルオロフェニル ) ピペラジニル } プロピル } – 2, 3 – ジヒドロ – 3 – イソプロピリデン – 1 H – イソインドール – 1 – オン (化合物61)

(Z) – 2 – ( 3 – クロロプロピル ) – 2, 3 – ジヒドロ – 3 – イソブチリデン – 1 H – イソインドール – 1 – オンおよびヘキサメチレンイミンの代わりに

(Z) – 2, 3 – ジヒドロ – 2 – ( 3 – ヨードプロピル ) – 3 – イソブチリデン – 1 H – イソインドール – 1 – オンおよび 1 – ( 4 – フルオロフェニル ) ピペラジンを用いる以外は実施例 2 の方法に準じて、化合物61のリン酸塩を得た。

75

融点：68～74℃（イソプロパノール）

元素分析； $C_{25}H_{30}FN_3O \cdot 1.5 H_3PO_4 \cdot H_2O$ として

計算値（％）：C 52.45 H 6.43 N 7.34

実測値（％）：C 52.51 H 6.74 N 7.22

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3700 - 3200, 2960, 2440, 1685, 1660, 1510, 1440, 1250

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.17(6H, d,  $J=6.4Hz$ ), 1.75-1.95(2H, m), 2.55 - 2.8(6H, m), 3.0 - 3.2(5H, m), 3.96(2H, t,  $J=7Hz$ ), 5.67(1H, d,  $J=10.8Hz$ ), 6.9-7.1(4H, m), 7.45-7.75(3H, m), 7.85 - 7.95(1H, m)

実施例62.

(Z)-2,3-ジヒドロ-3-イソブチリデン-2-〔3-(3-メチルピペリジノ)プロピル〕-1H-イソインドール-1-オン（化合物62）

(Z)-2-(3-クロロプロピル)-2,3-ジヒドロ-3-イソブチリデン-1H-イソインドール-1-オンおよびヘキサメチレンイミンの代わりに

(Z)-2,3-ジヒドロ-2-(3-ヨードプロピル)-3-イソブチリデン-1H-イソインドール-1-オンおよび3-メチルピペリジンを用いる以外は実施例2の方法に準じて、化合物62のリン酸塩を得た。

元素分析； $C_{21}H_{30}N_2O \cdot H_3PO_4$ として

計算値（％）：C 59.42 H 7.84 N 6.60

実測値（％）：C 59.17 H 8.15 N 6.14

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 0.84(3H, d,  $J=6.4Hz$ ), 1.17(6H, d,  $J=6.6Hz$ ), 1.4 - 2.25(9H, m), 2.59(2H, t,  $J=7Hz$ ), 2.9 - 3.2(3H, m), 3.93(3H, t,  $J=7Hz$ ), 5.67(1H, d,  $J=10.8Hz$ ), 7.45 - 7.75(3H, m), 7.8-7.9(1H, m)

実施例63.

(Z)-2,3-ジヒドロ-3-イソブチリデン-2-〔3-〔4-(4-メトキシフェニル)ピペラジニル〕プロピル〕-1H-イソインドール-1-オン（化合物63）

## 76

(Z)-2-(3-クロロプロピル)-2,3-ジヒドロ-3-イソブチリデン-1H-イソインドール-1-オンおよびヘキサメチレンイミンの代わりに(Z)-2,3-ジヒドロ-2-(3-ヨードプロピル)-3-イソブチリデン-1H-イソインドール-1-オンおよび1-(4-メトキシフェニル)ピペラジンをを用いる以外は実施例2の方法に準じて、化合物63のリン酸塩を得た。

融点: 156~157°C (イソプロパノール-アセトン)

元素分析;  $C_{26}H_{33}N_3O_2 \cdot H_3PO_4$  として

計算値(%): C 60.28 H 6.96 N 8.12

実測値(%): C 59.95 H 7.20 N 7.97

IR(KBr)  $\nu_{max}$  (cm<sup>-1</sup>); 3700-3200, 2955, 2455, 1690, 1660, 1515, 1440

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm); 1.17(6H, d, J=6.4Hz), 1.75-1.9(2H, m), 2.5-2.6(2H, m), 2.6-2.7(4H, m), 2.95-3.05(4H, m), 3.05-3.2(1H, m), 3.68(3H, s), 3.95(2H, t, J=7.5Hz), 5.66(1H, d, J=10.8Hz), 6.75-6.9(4H, m), 7.4-7.75(3H, m), 7.85-7.9(1H, m)

## 実施例64.

(Z)-2,3-ジヒドロ-3-イソブチリデン-2-[3-(4-オキソピペリジノ)プロピル]-1H-イソインドール-1-オン (化合物64)

(Z)-2-(3-クロロプロピル)-2,3-ジヒドロ-3-イソブチリデン-1H-イソインドール-1-オンおよびヘキサメチレンイミンの代わりに(Z)-2,3-ジヒドロ-2-(3-ヨードプロピル)-3-イソブチリデン-1H-イソインドール-1-オンおよび4-ピペリドンを用いる以外は実施例2の方法に準じて、化合物64のリン酸塩を得た。

元素分析;  $C_{20}H_{26}N_2O_2 \cdot H_3PO_4$  として

計算値(%): C 56.60 H 6.89 N 6.60

実測値(%): C 56.59 H 7.08 N 6.88

## 実施例65.

(Z)-2,3-ジヒドロ-3-イソブチリデン-2-[3-[4-(3-メトキシフェニル)ピペラジニル]プロピル]-1H-イソインドール-1-オン (化合物65)

77

(Z)-2-(3-クロロプロピル)-2,3-ジヒドロ-3-イソブチリデン-1H-イソインドール-1-オンおよびヘキサメチレンイミンの代わりに

(Z)-2,3-ジヒドロ-2-(3-ヨードプロピル)-3-イソブチリデン-1H-イソインドール-1-オンおよび1-(3-メトキシフェニル)ピペラジンをを用いる以外は実施例2の方法に準じて、化合物65のリン酸塩を得た。

融点: 86~90°C (イソプロパノール)

元素分析;  $C_{26}H_{33}N_3O_2 \cdot 2H_3PO_4$  として

計算値(%): C 50.73 H 6.39 N 6.83

実測値(%): C 51.07 H 6.94 N 6.06

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ): 3700-3100, 2950, 1695, 1650, 1450

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.17(6H, d,  $J=6.6Hz$ ), 1.75-1.9(2H, m), 2.55-2.75(6H, m), 3.05-3.25(5H, m), 3.71(3H, s), 3.96(2H, t,  $J=7Hz$ ), 5.67(1H, d,  $J=10.8Hz$ ), 6.3-6.55(3H, m), 7.05-7.15(1H, m), 7.45-7.75(3H, m), 7.85-7.9(1H, m)

実施例66.

3-シクロヘキシリデン-2,3-ジヒドロ-2-(3-ピペリジノプロピル)-1H-イソインドール-1-オン (化合物66)

化合物hおよび1-(4-フルオロフェニル)ピペラジンの代わりに3-シクロヘキシリデン-2,3-ジヒドロ-2-(3-ヨードプロピル)-1H-イソインドール-1-オンおよびピペリジンをを用いる以外は実施例3の方法に準じて、化合物66のリン酸塩を得た。

元素分析;  $C_{22}H_{30}N_2O \cdot H_3PO_4 \cdot 0.5H_2O$  として

計算値(%): C 59.31 H 7.69 N 6.29

実測値(%): C 59.21 H 7.83 N 5.76

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ): 3700-3200, 2920, 1695, 1680, 1450, 1380

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.3-1.8(12H, m), 1.8-2.0(2H, m), 2.5-2.75(8H, m), 2.75-2.9(2H, m), 3.92(2H, t,  $J=7Hz$ ), 7.4-7.8(3H, m), 7.95-8.05(1H, m)

## 実施例67.

3-シクロヘキシリデン-2,3-ジヒドロ-2-(3-モルホリノプロピル)-1H-イソインドール-1-オン (化合物67)

化合物kおよび1-(4-フルオロフェニル)ピペラジンの代わりに3-シクロヘキシリデン-2,3-ジヒドロ-2-(3-ヨードプロピル)-1H-イソインドール-1-オンおよびモルホリンを用いる以外は実施例3の方法に準じて、化合物67のリン酸塩を得た。

融点: 190~192°C (イソプロパノール-アセトン)

元素分析;  $C_{21}H_{28}N_2O_2 \cdot 2H_3PO_4$  として

計算値(%): C 47.02 H 6.39 N 5.22

実測値(%): C 47.12 H 6.35 N 4.88

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ); 3700-3100, 2920, 1700, 1685, 1475, 1455

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm); 1.6-1.95(8H, m), 2.45-2.75(8H, m), 2.75-2.9(2H, m), 3.5-3.7(4H, m), 3.94(2H, t,  $J=7Hz$ ), 7.4-7.8(3H, m), 7.95-8.05(1H, m)

## 実施例68.

3-シクロヘキシリデン-2,3-ジヒドロ-2-[3-(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジノ)プロピル]-1H-イソインドール-1-オン (化合物68)

化合物kおよび1-(4-フルオロフェニル)ピペラジンの代わりに3-シクロヘキシリデン-2,3-ジヒドロ-2-(3-ヨードプロピル)-1H-イソインドール-1-オンおよび4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジンを用いる以外は実施例3の方法に準じて、化合物68の塩酸塩を得た。

融点: 207~210°C (イソプロパノール)

元素分析;  $C_{28}H_{34}N_2O_3 \cdot HCl$  として

計算値(%): C 72.01 H 7.55 N 6.00

実測値(%): C 71.90 H 7.87 N 5.71

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ); 3600-3100, 1695, 1675

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm) ; 1.6–1.9(8H, m), 2.05–2.3(2H, m), 2.35–2.55(2H, m), 2.55–2.75(2H, m), 2.8–2.95(2H, m), 3.1–3.5(6H, m), 3.95(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.2–7.8(8H, m), 7.95–8.05(1H, m)

#### 実施例69.

3-シクロヘキシリデン-2,3-ジヒドロ-2-{3-[4-(4-メトキシフェニル)ピペラジニル]プロピル}-1H-イソインドール-1-オン  
(化合物69)

化合物kおよび1-(4-フルオロフェニル)ピペラジンの代わりに3-シクロヘキシリデン-2,3-ジヒドロ-2-(3-ヨードプロピル)-1H-イソインドール-1-オンおよび1-(4-メトキシフェニル)ピペラジンを用いる以外は実施例3の方法に準じて、化合物69の塩酸塩を得た。

融点: 223~226°C (メタノール-ジイソプロピルエーテル)

元素分析;  $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$ として

計算値(%): C 64.86 H 7.19 N 8.10

実測値(%): C 64.84 H 7.25 N 8.02

IR(KBr)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3700–3100, 2940, 2300, 1700, 1510, 1260

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm) ; 1.6–1.85(6H, m), 2.1–2.25(2H, m), 2.6–2.7(2H, m), 2.85–2.95(2H, m), 3.1–3.3(6H, m), 3.5–3.7(4H, m), 3.70(3H, s), 3.97(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 6.8–7.05(4H, m), 7.45–7.8(3H, m), 8.0–8.05(1H, m)

#### 実施例70.

3-シクロヘキシリデン-2,3-ジヒドロ-2-{3-[4-(3-メトキシフェニル)ピペラジニル]プロピル}-1H-イソインドール-1-オン  
(化合物70)

化合物kおよび1-(4-フルオロフェニル)ピペラジンの代わりに3-シクロヘキシリデン-2,3-ジヒドロ-2-(3-ヨードプロピル)-1H-イソインドール-1-オンおよび1-(3-メトキシフェニル)ピペラジンを用いる以外は実施例3の方法に準じて、化合物70の塩酸塩を得た。

80

融点: 151~153°C (イソプロパノール)

元素分析;  $C_{28}H_{35}N_3 O_2 \cdot 2HCl$  として

計算値(%): C 64.80 H 7.19 N 8.10

実測値(%): C 64.51 H 7.45 N 7.70

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ); 3700-3100, 2925, 2300, 1700, 1635, 1510, 1480

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm); 1.6-1.85(6H, m), 2.1-2.25(2H, m), 2.6-2.75(2H, m), 2.85-2.92(2H, m), 3.1-3.3(6H, m), 3.5-3.7(4H, m), 3.70(3H, s), 3.97(2H, t,  $J=7Hz$ ), 6.8-7.05(4H, m), 7.45-7.8(3H, m), 8.0-8.05(1H, m)

実施例71.

(E)-2-(2-ジエチルアミノエチル)-2,3-ジヒドロ-3-オキソ-1H-イソインドール-1-イリデン酢酸エチル (化合物71)

1-(2-メトキシフェニル)ピペラジンの代わりにジエチルアミンを用いる以外は実施例4の方法に準じて、化合物71のリン酸塩を得た。

融点: 150~152°C (エタノール-イソプロパノール)

元素分析;  $C_{18}H_{24}N_2 O_3 \cdot H_3PO_4 \cdot 0.4H_2O$  として

計算値(%): C 51.28 H 6.64 N 6.64

実測値(%): C 51.34 H 6.52 N 6.79

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ); 3700-3200, 2980, 2600, 1710, 1630, 1415, 1330, 1185, 1055

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm); 0.98(6H, t,  $J=7Hz$ ), 1.27(3H, t,  $J=7Hz$ ), 2.6-2.9(6H, m), 3.95(2H, t,  $J=7Hz$ ), 4.25(2H, q,  $J=7Hz$ ), 5.97(1H, s), 7.65-7.9(3H, m), 8.9-9.0(1H, m)

実施例72.

(E)-2-(3-ジエチルアミノプロピル)-2,3-ジヒドロ-3-オキソ-1H-イソインドール-1-イリデン酢酸エチル (化合物72)

化合物aおよび1-(2-メトキシフェニル)ピペラジンの代わりに参考例3で得られる化合物cおよびジエチルアミンを用いる以外は実施例4の方法に準じて、化合物72のリン酸塩を得た。

81

融点：118～119℃（エタノール）

元素分析； $C_{18}H_{26}N_2O_3 \cdot H_3PO_4 \cdot 0.4H_2O$ として

計算値（％）：C 53.27 H 6.82 N 6.54

実測値（％）：C 52.88 H 6.88 N 6.38

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3700 - 3200, 2920, 2600, 1705, 1625, 1475, 1330

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.05(6H, t,  $J=7Hz$ ), 1.29(3H, t,  $J=7Hz$ ), 1.7 - 1.85(2H, m), 2.6 - 2.85(6H, m), 3.84(2H, t,  $J=7Hz$ ), 4.24(2H, t,  $J=7Hz$ ), 6.00(1H, m), 7.65 - 7.9(3H, m), 8.9 - 9.0(1H, m)

実施例73.

(E) - 2, 3 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 - (2 - ピロリジニルエチル) - 1 H - イソインドール - 1 - イリデン酢酸エチル (化合物73)

1 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジンの代わりにピロリジンを用いる以外は実施例4の方法に準じて、化合物73のリン酸塩を得た。

融点：186～188℃（エタノール）

元素分析； $C_{18}H_{22}N_2O_3 \cdot H_3PO_4$ として

計算値（％）：C 52.43 H 6.11 N 6.79

実測値（％）：C 52.24 H 6.13 N 6.75

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3600 - 3200, 2930, 2650, 1720, 1625, 1420, 1340

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.30(3H, t,  $J=7Hz$ ), 1.65 - 1.85(4H, m), 2.7 - 2.95(6H, m), 4.01(2H, t,  $J=6.5Hz$ ), 4.25(2H, d,  $J=7Hz$ ), 5.96(1H, m), 7.65 - 7.9(3H, m), 8.9 - 9.0(1H, m)

実施例74.

(E) - 2, 3 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 - (3 - ピロリジニルプロピル) - 1 H - イソインドール - 1 - イリデン酢酸エチル (化合物74)

化合物aおよび1 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジンの代わりに参考例3で得られる化合物cおよびピロリジンを用いる以外は実施例4の方法に準じて、化合物74のリン酸塩を得た。

82

融点：142～143.5℃（エタノール）

元素分析； $C_{19}H_{24}N_2O_3 \cdot H_3PO_4 \cdot C_2H_6O \cdot H_2O$ として

計算値（％）：C 51.42 H 7.19 N 5.71

実測値（％）：C 51.68 H 7.01 N 5.58

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3600 - 3210, 2940, 2570, 1705, 1625, 1330, 1155, 1070

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.30(3H, t,  $J=7Hz$ ), 1.7 - 1.95(6H, m), 2.7 - 2.9(6H, m), 3.85(2H, t,  $J=6.6Hz$ ), 4.24(2H, q,  $J=7Hz$ ), 6.04(1H, s), 7.65 - 7.85(3H, m), 8.9 - 9.0(1H, m)

実施例75.

(E) -2,3-ジヒドロ-3-オキソ-2-(3-ピペリジノプロピル)-1H-イソインドール-1-イリデン酢酸エチル（化合物75）

化合物aおよび1-(2-メトキシフェニル)ピペラジンの代わりに参考例3で得られる化合物cおよびピペリジンを用いる以外は実施例4の方法に準じて、化合物75の塩酸塩を得た。

融点：190～191℃（イソプロパノール）

元素分析； $C_{20}H_{27}N_2O \cdot HCl$ として

計算値（％）：C 63.40 H 7.18 N 7.39

実測値（％）：C 63.54 H 7.37 N 7.46

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3600 - 3200, 2930, 1725, 1625, 1330

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.36(3H, t,  $J=7Hz$ ), 2.0 - 2.4(2H, m), 3.0 - 3.8(10H, m), 3.33(3H, s), 3.94(2H, t), 4.0 - 4.4(2H, m), 5.95(1H, s), 6.7 - 7.2(4H, m), 7.5 - 7.9(3H, m), 8.85 - 9.1(1H, m)

実施例76.

(E) -2,3-ジヒドロ-2-(2-モルホリノエチル)-3-オキソ-1H-イソインドール-1-イリデン酢酸エチル（化合物76）

## 83

1-(2-メトキシフェニル)ピペラジンの代わりにモルホリンを用いる以外は実施例4の方法に準じて、化合物76の塩酸塩を得た。

融点：203～205℃(エタノール)

元素分析； $C_{18}H_{22}N_2O_4 \cdot HCl \cdot 4H_2O$ として

計算値(%)：C 57.80 H 6.41 N 7.49

実測値(%)：C 57.67 H 6.47 N 7.57

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ )；3700, 3200, 2960, 2440, 1715, 1630, 1420, 1335, 1170

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)；1.31(3H, t,  $J=7Hz$ ), 3.05-3.5(4H, m), 3.5-3.65(2H, m), 3.65-3.85(2H, m), 3.9-4.05(2H, m), 4.15-4.35(4H, m), 6.11(1H, s), 7.65-7.9(3H, m), 8.85-9.00(1H, m)

実施例77.

(E)-2,3-ジヒドロ-2-(3-モルホリノプロピル)-3-オキソ-1H-イソインドール-1-イリデン酢酸エチル(化合物77)

化合物aおよび1-(2-メトキシフェニル)ピペラジンの代わりに参考例3で得られる化合物cおよびモルホリンを用いる以外は実施例4の方法に準じて、化合物77の塩酸塩を得た。

融点：213～216℃(エタノール)

元素分析； $C_{18}H_{24}N_2O_4 \cdot HCl \cdot 5H_2O$ として

計算値(%)：C 58.53 H 6.72 N 7.19

実測値(%)：C 58.60 H 7.06 N 7.09

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ )；3700-3100, 1710, 1625, 1420, 1335, 1170, 1120

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)；1.30(3H, t,  $J=7Hz$ ), 1.95-2.15(2H, m), 2.9-3.2(2H, m), 3.2-3.6(6H, m), 3.7-4.0(4H, m), 4.25(2H, d,  $J=7Hz$ ), 6.00(1H, s), 7.65-7.9(3H, m), 8.9-9.0(1H, m)

## 実施例78.

(E) - 2 - (2 - ホモピペリジニルエチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 1 H - イソインドール - 1 - イリデン酢酸エチル (化合物78)

1 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジンの代わりにホモピペリジンを用いる以外は実施例4の方法に準じて、化合物78のリン酸塩を得た。

融点: 139 ~ 141 °C (イソプロパノール)

元素分析;  $C_{20}H_{26}N_2O_3 \cdot H_3PO_4 \cdot 0.4H_2O$  として

計算値 (%): C 53.66 H 6.71 N 6.26

実測値 (%): C 53.79 H 7.04 N 5.71

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ); 3700 - 3100, 2935, 1730, 1710, 1630, 1480, 1420, 1320, 1150

## 実施例79.

(E) - 2 - (3 - ホモピペリジニルプロピル) - 2, 3 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 1 H - イソインドール - 1 - イリデン酢酸エチル (化合物79)

化合物aおよび1 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジンの代わりに参考例3で得られる化合物cおよびホモピペリジンを用いる以外は実施例4の方法に準じて、化合物79のリン酸塩を得た。

融点: 100 ~ 103 °C (イソプロパノール)

元素分析;  $C_{21}H_{28}N_2O_3 \cdot H_3PO_4 \cdot C_3H_8O \cdot 0.3H_2O$  として

計算値 (%): C 55.44 H 7.68 N 5.39

実測値 (%): C 55.48 H 7.78 N 5.42

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ); 3700 - 3100, 2935, 2800 - 2200, 1705, 1625, 1335, 1180, 1155, 1065

## 実施例80.

(E) - 2 - [ 2 - ( 4 - ベンジルピペラジニル ) エチル ] - 2, 3 - ジヒドロ  
- 3 - オキソ - 1 H - イソインドール - 1 - イリデン酢酸エチル ( 化合物80 )

1 - ( 2 - メトキシフェニル ) ピペラジンの代わりに 1 - ベンジルピペラジン  
を用いる以外は実施例 4 の方法に準じて、化合物80のリン酸塩を得た。

融点 : 192.5 ~ 194.5 °C ( エタノール )

元素分析 ;  $C_{25}H_{29}N_3O_3 \cdot H_3PO_4$  として

計算値 (%) : C 58.02 H 6.23 N 8.12

実測値 (%) : C 58.08 H 6.36 N 7.85

IR(KBr)  $\nu_{max}$  (  $cm^{-1}$  ) ; 3700 - 3300, 2960, 1700, 1630, 1460, 1345, 1175  
, 1045, 965

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.30(3H, t,  $J=7Hz$ ), 2.3 - 2.7(10H, m), 3.5  
4(2H, s), 3.92(2H, t,  $J=6.4Hz$ ), 4.24(2H, q,  $J=7Hz$ ), 5.97(1H, s), 7.2  
- 7.4(5H, s), 7.65 - 7.85(3H, m), 8.9 - 9.0(1H, m)

## 実施例81.

(E) - 2 - [ 3 - ( 4 - ベンジルピペラジニル ) プロピル ] - 2, 3 - ジヒドロ  
- 3 - オキソ - 1 H - イソインドール - 1 - イリデン酢酸エチル ( 化合物81 )

化合物 a および 1 - ( 2 - メトキシフェニル ) ピペラジンの代わりに参考例 3  
で得られる化合物 c および 1 - ベンジルピペラジンを用いる以外は実施例 4 の方  
法に準じて、化合物81のリン酸塩を得た。

融点 : 191.5 ~ 192.5 °C ( エタノール )

元素分析 ;  $C_{26}H_{31}N_3O_3 \cdot 2H_3PO_4$  として

計算値 (%) : C 49.61 H 5.92 N 6.67

実測値 (%) : C 49.65 H 5.92 N 6.26

IR(KBr)  $\nu_{max}$  (  $cm^{-1}$  ) ; 3700 - 3200, 2970, 1720, 1630, 1450, 1330, 1160  
, 1090, 955

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta(\text{ppm})$  ; 1.29(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.7 – 1.9(2H, m), 2.42 – 2.75(10H, m), 3.57(2H, s), 3.83(2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.23(2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 6.01(1H, s), 7.25 – 7.4(5H, m), 7.65 – 7.85(3H, m), 8.9 – 9.0(1H, m)

#### 実施例82.

(E) – 2,3 – ジヒドロ – 2 – {3 – [4 – (2 – メトキシフェニル) ピペラジニル] プロピル} – 3 – オキソ – 1H – イソインドール – 1 – イリデン酢酸エチル (化合物82)

化合物aの代わりに参考例3で得られる化合物cを用いる以外は実施例4の方法に準じて、化合物82のリン酸塩を得た。

融点 : 205 ~ 207°C (エタノール)

元素分析 ;  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4$  として

計算値 (%) : C 57.03 H 6.26 N 7.67

実測値 (%) : C 56.92 H 6.30 N 7.60

IR(KBr)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3700 – 3200, 2940, 1710, 1630, 1500, 1325, 1245, 1150

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta(\text{ppm})$  ; 1.28(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.7 – 1.9(2H, m), 2.5 – 2.75(6H, m), 2.8 – 3.05(4H, m), 3.76(3H, s), 3.87(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.23(2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 6.05(1H, s), 6.8 – 7.0(4H, m), 7.65 – 7.9(3H, m), 8.9 – 9.0(1H, m)

#### 実施例83.

(E) – 2,3 – ジヒドロ – 2 – {4 – [4 – (2 – メトキシフェニル) ピペラジニル] ブチル} – 3 – オキソ – 1H – イソインドール – 1 – イリデン酢酸エチル (化合物83)

N, N – ジメチルアミノプロピルアミンの代わりに4 – [4 – (2 – メトキシフェニル) ピペラジニル] ブチルアミンを用いる以外は実施例5と同様の方法に準じて、化合物83の塩酸塩を得た。

融点 : 126 ~ 127°C (エタノール)

87

元素分析;  $C_{27}H_{33}N_3O_4 \cdot 2HCl$  として

計算値(%) : C 60.45 H 6.58 N 7.83

実測値(%) : C 60.06 H 6.56 N 7.87

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3700-3100, 2970, 2400, 1715, 1630, 1445, 1325, 1165

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.31(3H, t,  $J=7Hz$ ), 1.5-1.9(4H, m), 3.0-3.25(6H, m), 3.35-3.6(4H, m), 3.79(3H, s), 3.85(2H, t,  $J=7Hz$ ), 4.26(2H, q,  $J=7Hz$ ), 5.96(1H, s), 6.85-7.1(4H, m), 7.65-7.95(3H, m), 8.9-9.0(1H, m)

実施例84.

(E)-2-{2-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジニル]エチル}-2,3-ジヒドロ-3-オキソ-1H-イソインドール-1-イリデン酢酸エチル (化合物84)

1-(2-メトキシフェニル)ピペラジンの代わりに1-(4-フルオロフェニル)ピペラジンを用いる以外は実施例4の方法に準じて、化合物84のリン酸塩を得た。

融点: 224.5 ~ 226.0 °C (エタノール)

元素分析;  $C_{24}H_{26}FN_3O_3 \cdot H_3PO_4$  として

計算値(%) : C 55.28 H 5.61 N 8.06

実測値(%) : C 55.16 H 5.56 N 7.81

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3700-3300, 3200-2700, 2360, 1710, 1695, 1630, 1515, 1330, 1170

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.28(3H, t,  $J=7Hz$ ), 2.55-2.8(6H, m), 2.9-3.15(4H, m), 3.99(2H, t,  $J=6.2Hz$ ), 4.21(2H, q,  $J=7Hz$ ), 6.02(1H, s), 6.85-7.1(4H, m), 7.65-7.9(3H, m), 8.9-9.0(1H, m)

## 実施例85.

(E) - 2 - { 3 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピペラジニル ] プロピル - 2, 3 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 1 H - イソインドール - 1 - イリデン酢酸エチル (化合物85)

化合物 a および 1 - ( 2 - メトキシフェニル ) ピペラジンの代わりに参考例 3 で得られる化合物 c および 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピペラジンを用いる以外は実施例 4 の方法に準じて、化合物 85 のリン酸塩を得た。

融点 : 135 ~ 137 °C (エタノール)

元素分析 ;  $C_{25}H_{28}FN_3O_3 \cdot H_3PO_4$  として

計算値 (%) : C 54.96 H 5.94 N 7.69

実測値 (%) : C 54.88 H 5.77 N 7.46

IR(KBr)  $\nu_{max}$  (cm<sup>-1</sup>) ; 3700 - 3200, 2950, 1705, 1630, 1510, 1330, 1210, 1170

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) ; 1.27(3H, t, J=7Hz), 1.7 - 1.9(2H, m), 2.45 - 2.55(2H, m), 2.55 - 2.7(4H, m), 3.6 - 3.15(4H, m), 3.86(2H, t, J=6.5 Hz), 4.23(2H, q, J=7Hz), 6.05(1H, s), 6.85 - 7.1(4H, m), 7.65 - 7.85(3H, m), 8.9 - 9.0(1H, m)

## 実施例86.

(E) - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピペラジニル ] ブチル } - 2, 3 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 1 H - イソインドール - 1 - イリデン酢酸エチル (化合物86)

N, N - ジメチルアミノプロピルアミンの代わりに 4 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピペラジニル ] ブチルアミンを用いる以外は実施例 5 と同様の方法に準じて、化合物 86 の塩酸塩を得た。

融点 : 138 ~ 140 °C (エタノール - エーテル)

元素分析 ;  $C_{26}H_{30}FN_3O_3 \cdot 2HCl$  として

計算値 (%) : C 59.54 H 6.15 N 8.01

実測値 (%) : C 59.90 H 6.28 N 8.18

IR(KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3700 - 3200, 2930, 1705, 1620, 1510, 1330, 1160

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.30(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.55-1.7(2H, m), 1.7-1.9(2H, m), 3.0-3.25(6H, m), 3.45-3.6(2H, m), 3.6-3.8(2H, m), 3.85(2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.25(2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.96(1H, s), 6.95-7.2(4H, m), 7.65-7.95(3H, m), 8.9-9.0(1H, m)

#### 実施例87.

(E) - 2 - [ 2 - ( 4 - シンナモイルピペラジニル ) エチル ] - 2, 3 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 1 H - イソインドール - 1 - イリデン酢酸エチル  
(化合物87)

1 - ( 2 - メトキシフェニル ) ピペラジンの代わりに、1 - シンナモイルピペラジンをを用いる以外は実施例4の方法に準じて、化合物87の塩酸塩を得た。

融点 : 201 ~ 203°C (エタノール-イソプロパノール)

元素分析 ;  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$  として

計算値 (%) : C 65.38 H 6.01 N 8.47

実測値 (%) : C 65.05 H 5.82 N 8.57

IR(KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3700 - 3200, 1715, 1650, 1620, 1440, 1330

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.31(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.0-3.85(10H, m), 4.2-4.4(4H, m), 6.10(1H, s), 7.25-7.6(5H, m), 7.7-7.9(5H, m), 8.9-9.0(1H, m)

#### 実施例88.

(E) - 2 - [ 2 - ( 4 - ベンゾイルピペラジニル ) エチル ] - 2, 3 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 1 H - イソインドール - 1 - イリデン酢酸エチル (化合物88)

1 - ( 2 - メトキシフェニル ) ピペラジンの代わりに1 - ベンゾイルピペラジンをを用いる以外は実施例4の方法に準じて、化合物88の塩酸塩を得た。

融点 : 226 ~ 229°C (エタノール)

元素分析 ;  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$  として

計算値 (%) : C 63.89 H 6.01 N 8.94

実測値 (%) : C 63.77 H 5.87 N 8.97

IR(KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3600 - 3100, 1715, 1635, 1420, 1335

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.31(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.1 - 3.9(10H, m), 4.2 - 4.4(4H, m), 6.10(1H, s), 7.4 - 7.55(5H, m), 7.65 - 7.9(3H, m), 8.9 - 9.0(1H, m)

#### 実施例89.

(E) - 2 - [ 2 - ( 4 - シンナミルピペラジニル ) エチル ] - 2, 3 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 1 H - イソインドール - 1 - イリデン酢酸エチル ( 化合物89 )

1 - ( 2 - メトキシフェニル ) ピペラジンの代わりに 1 - シンナミルピペラジンを用いる以外は実施例 4 の方法に準じて、化合物89の塩酸塩を得た。

融点 : 221 ~ 224 °C ( エタノール )

元素分析 ;  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_3 \text{O}_3 \cdot 2\text{HCl}$  として

計算値 (%) : C 63.15 H 6.63 N 7.89

実測値 (%) : C 62.84 H 6.53 N 8.05

IR(KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3700 - 3100, 2985, 2410, 1705, 1630, 1420, 1325

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.31(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.2 - 4.1(12H, m), 4.15 - 4.35(4H, m), 6.07(1H, s), 6.35 - 6.5(1H, m), 6.90(1H, d,  $J=16\text{Hz}$ ), 7.3 - 7.6(5H, m), 7.65 - 7.9(3H, m), 8.9 - 9.0(1H, m)

#### 実施例90.

(E) - 2, 3 - ジヒドロ - 2 - [ 3 - ( 2 - メチルピペリジノ ) プロピル ] - 3 - オキソ - 1 H - イソインドール - 1 - イリデン酢酸エチル ( 化合物90 )

化合物 a および 1 - ( 2 - メトキシフェニル ) ピペラジンの代わりに参考例 3 で得られる化合物 c および 2 - メチルピペリジンを用いる以外は実施例 4 の方法に準じて、化合物90のリン酸塩を得た。

融点 : 123 ~ 127 °C ( イソプロパノール )

元素分析 ;  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2 \text{O}_3 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  として

計算値 (%) : C 49.60 H 7.33 N 5.51

実測値 (%) : C 49.49 H 7.31 N 5.15

IR(KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3700 - 3100, 2940, 1710, 1630, 1330, 1165

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.15(3H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 1.30(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.4 - 1.8(6H, m), 1.8 - 1.95(2H, m), 2.55 - 3.15(5H, m), 3.85(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.25(2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 6.02(1H, s), 7.65 - 7.9(3H, m), 8.9 - 9.0(1H, m)

#### 実施例91.

(E) -2, 3-ジヒドロ-2-(3-イミダゾリルプロピル)-1H-イソインドール-1-イリデン酢酸エチル (化合物91)

化合物aおよび1-(2-メトキシフェニル)ピペラジンの代わりに参考例3で得られる化合物cおよびイミダゾールを用いる以外は実施例4の方法に準じて、化合物91のリン酸塩を得た。

融点 : 166.5 ~ 167.5 °C (エタノール-イソプロパノール)

元素分析 ;  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4$  として

計算値 (%) : C 51.07 H 5.24 N 9.93

実測値 (%) : C 51.02 H 5.39 N 9.37

IR(KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3700 - 3300, 2820, 1700, 1630, 1320, 1190, 1130

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.30(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.95-2.1(2H, m), 3.80(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.07(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.24(2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.91(1H, s), 7.00(1H, brs), 7.31(1H, brs), 7.65-7.9(4H, m), 8.9 - 9.0(1H, m)

#### 実施例92.

(E) -2, 3-ジヒドロ-3-オキソ-2-(3-ピリジルメチル)-1H-イソインドール-1-イリデン酢酸エチル (化合物92)

N, N-ジメチルアミノプロピルアミンの代わりに3-アミノメチルピリジンを用いる以外は実施例5と同様の方法に準じて、化合物92の塩酸塩を得た。

融点 : 203 ~ 207 °C (エタノール-水)

元素分析 ;  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$  として

計算値 (%) : C 62.70 H 4.97 N 8.12

実測値 (%) : C 62.74 H 4.48 N 7.88

IR(KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3600 - 3200, 2400, 1715, 1630, 1300

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm) ; 1.25(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.20(2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.29(2H, s), 5.94(1H, s), 7.7–8.0(4H, m), 8.25–8.35(1H, m), 8.85–9.0(3H, m)

#### 実施例93.

(E)–2,3–ジヒドロ–2–{2–[4–(3–メトキシフェニル)ピペラジニル]エチル}–3–オキソ–1H–イソインドール–1–イリデン酢酸エチル (化合物93)

1–(2–メトキシフェニル)ピペラジンの代わりに1–(3–メトキシフェニル)ピペラジンを用いる以外は実施例4の方法に準じて、化合物93の塩酸塩を得た。

融点: 200–202°C (エタノール)

元素分析;  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 1.5\text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値(%): C 58.05 H 6.53 N 8.12

実測値(%): C 58.31 H 6.77 N 8.10

IR(KBr)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3700–3200, 2960, 2520, 2420, 1730, 1710, 1630, 1340, 1285, 1175

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm) ; 1.32(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.0–3.6(6H, m), 3.6–3.9(2H, m), 3.74(3H, s), 3.9–4.1(2H, m), 4.31(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 6.11(1H, s), 6.3–6.6(3H, m), 7.0–7.25(1H, m), 7.65–7.9(3H, m), 8.8–9.0(1H, m)

#### 実施例94.

(E)–2,3–ジヒドロ–2–{3–[4–(3–メトキシフェニル)ピペラジニル]プロピル}–3–オキソ–1H–イソインドール–1–イリデン酢酸エチル (化合物94)

化合物aおよび1–(2–メトキシフェニル)ピペラジンの代わりに参考例3で得られる化合物cおよび1–(3–メトキシフェニル)ピペラジンを用いる以外は実施例4の方法に準じて、化合物94のリン酸塩を得た。

融点: 181.5–182.5°C (エタノール–水)

元素分析 ;  $C_{26}H_{31}N_3O_4 \cdot H_3PO_4$  として

計算値 (%) : C 56.65 H 6.79 N 7.08

実測値 (%) : C 56.58 H 6.79 N 7.13

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3700 - 3200, 2940, 1715, 1635, 1495, 1460, 1330, 1150

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.28(3H, t,  $J=7Hz$ ), 1.7 - 1.9(2H, m), 2.4 - 2.55(2H, m), 2.5 - 2.65(4H, m), 3.05 - 3.2(4H, m), 3.71(3H, s), 3.86 (2H, t,  $J=6.6Hz$ ), 4.23(2H, q,  $J=6Hz$ ), 6.05(1H, s), 6.3 - 6.55(3H, m), 7.10(1H, t,  $J=8Hz$ ), 7.65 - 7.85(3H, m), 8.9 - 9.0(1H, m)

実施例95.

(E) - 2, 3 - ジヒドロ - 2 - { 3 - [ 4 - ( 4 - メトキシフェニル ) ピペラジニル ] プロピル } - 3 - オキソ - 1 H - イソインドール - 1 - イリデン酢酸エチル (化合物95)

化合物 a および 1 - ( 2 - メトキシフェニル ) ピペラジンの代わりに参考例 3 で得られる化合物 c および 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) ピペラジンを用いる以外は実施例 4 の方法に準じて、化合物95のリン酸塩を得た。

融点 : 181 ~ 182°C (エタノール)

元素分析 ;  $C_{26}H_{31}N_3O_4$  として

計算値 (%) : C 57.03 H 6.26 N 7.67

実測値 (%) : C 56.98 H 6.48 N 7.20

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3700 - 3200, 2950, 1715, 1630, 1515, 1330, 1250, 1150

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.27(3H, t,  $J=7Hz$ ), 1.7 - 1.9(2H, m), 2.45 - 2.55(2H, m), 2.55 - 2.7(4H, m), 2.9 - 3.1(4H, m), 3.68(3H, s), 3.86 (2H, t,  $J=6.6Hz$ ), 4.23(2H, q,  $J=7Hz$ ), 6.04(1H, s), 6.75 - 6.9(4H, m), 7.65 - 7.85(3H, m), 8.9 - 9.0(1H, m)

## 実施例96.

(E) - 2 - { 2 - [ 4 - ( 2 - エトキシフェニル ) ピペラジニル ] エチル }  
- 2, 3 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 1 H - イソインドール - 1 - イリデン酢酸エチル  
(化合物96)

1 - ( 2 - メトキシフェニル ) ピペラジンの代わりに 1 - ( 2 - エトキシフェニル ) ピペラジンを用いる以外は実施例 4 の方法に準じて、化合物96のメタンスルホン酸塩を得た。

元素分析 ;  $C_{26}H_{31}N_3 O_4 \cdot 2 CH_3 SO_3 H \cdot C_2 H_5 O \cdot 0.6 H_2 O$  として

計算値 (%) : C 51.58 H 6.67 N 6.01

実測値 (%) : C 51.49 H 6.73 N 6.04

IR(KBr)  $\nu_{max}$  (cm<sup>-1</sup>) ; 3700 - 3200, 2980, 1715, 1635, 1330, 1200, 1160

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) ; 1.32(3H, t, J=7Hz), 1.37(3H, t, J=7Hz),  
2.38(6H, s), 2.85 - 3.0(2H, m), 3.2 - 3.4(2H, m), 3.4 - 3.7(2H, m), 3.7  
- 3.9(2H, m), 4.05(2H, q, J=7Hz), 4.1 - 4.3(2H, m), 4.28(2H, q, J =  
7Hz), 6.09(1H, s), 6.85 - 7.05(4H, m), 7.7 - 7.9(3H, m), 8.9 - 9.0(1H, m)

## 実施例97.

(E) - 2 - { 3 - [ 4 - ( 2 - エトキシフェニル ) ピペラジニル ] プロピル }  
- 2, 3 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 1 H - イソインドール - 1 - イリデン酢酸エチル  
(化合物97)

化合物 a および 1 - ( 2 - メトキシフェニル ) ピペラジンの代わりに参考例 3  
で得られる化合物 c および 1 - ( 2 - エトキシフェニル ) ピペラジンを用いる以  
外は実施例 4 の方法に準じて、化合物97のリン酸塩を得た。

融点 : 172 ~ 173 °C (エタノール)

元素分析 ;  $C_{27}H_{33}N_3 O_4 \cdot H_3 PO_4$  として

計算値 (%) : C 57.75 H 6.46 N 7.48

実測値 (%) : C 57.42 H 6.63 N 7.05

IR(KBr)  $\nu_{max}$  (cm<sup>-1</sup>) ; 3500 - 3200, 2975, 1715, 1630, 1500, 1450, 1330  
, 1245, 1150

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.28(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.32(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.7 - 1.9(2H, m), 2.1 - 2.7(6H, m), 2.85-3.1(4H, m), 3.86(2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.99(2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.23(2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 6.04(1H, s), 6.75 - 6.95(4H, m), 7.65 - 7.85(3H, m), 8.9-9.0(1H, m)

#### 実施例98.

(E) - 2, 3 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 - { 3 - [ 4 - (ピリミジン - 2 - イル) ピペラジニル ] プロピル } - 1 H - イソインドール - 1 - イリデン酢酸エチル (化合物98)

化合物 a および 1 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジンの代わりに参考例 3 で得られる化合物 c および 1 - (ピリミジン - 2 - イル) ピペラジンを用いる以外は実施例 4 の方法に準じて、化合物98のリン酸塩を得た。

融点 : 208 ~ 210 °C (エタノール)

元素分析 ;  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4$  として

計算値 (%) : C 53.18 H 5.82 N 13.48

実測値 (%) : C 53.28 H 5.92 N 13.10

IR(KBr)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3600 - 3300, 2940, 1710, 1630, 1585, 1450, 1150, 1075

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.29(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.7 - 1.9(2H, m), 2.4 - 2.6(6H, m), 3.6 - 3.8(4H, m), 3.87(2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 4.24(2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 6.07(1H, s), 6.62(1H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 7.65-7.9(3H, m), 8.35(2H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 8.9 - 9.0(1H, m)

#### 実施例99.

(E) - 2 - { 3 - (4 - ベンズヒドリルピペラジニル) プロピル - 2, 3 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 1 H - イソインドール - 1 - イリデン酢酸エチル (化合物99)

化合物 a および 1 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジンの代わりに参考例 3 で得られる化合物 c および 1 - ベンズヒドリルピペラジンを用いる以外は実施例 4 の方法に準じて、化合物99の塩酸塩を得た。

融点：177～180℃（エタノール）

元素分析； $C_{32}H_{35}N_3O_3 \cdot 2HCl \cdot C_2H_6O$ として

計算値（％）：C 64.96 H 6.89 N 6.68

実測値（％）：C 65.00 H 6.88 N 6.86

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3700-3100, 2970, 2800-2000, 1715, 1635, 1455, 1325, 1155

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.29(3H, t,  $J=7Hz$ ), 1.9-2.1(2H, m), 3.1-3.4(4H, m), 3.45-3.7(3H, m), 3.87(2H, t,  $J=6.6Hz$ ), 3.95-4.2(4H, m), 4.24(2H, q,  $J=7Hz$ ), 6.02(1H, s), 7.25-7.5(6H, m), 7.6-7.9(7H, m), 8.9-9.0(1H, m)

実施例100.

(E)-2-(3-ベンゾイミダゾリルプロピル)-2,3-ジヒドロ-3-オキソ-1H-イソインドール-1-イリデン酢酸エチル（化合物100）

化合物aおよび1-(2-メトキシフェニル)ピペラジンの代わりに参考例3で得られる化合物cおよびベンゾイミダゾールを用いる以外は実施例4の方法に準じて、化合物100のリン酸塩を得た。

融点：178～180℃（エタノール-イソプロパノール）

元素分析； $C_{22}H_{21}N_3O_3 \cdot 2H_3PO_4$ として

計算値（％）：C 46.24 H 4.76 N 7.35

実測値（％）：C 46.36 H 4.47 N 7.25

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3600-2500, 1705, 1690, 1635, 1425, 1330, 1160, 980

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.29(3H, t,  $J=7Hz$ ), 2.05-2.2(2H, m), 3.85(2H, t,  $J=7Hz$ ), 4.23(2H, q,  $J=7Hz$ ), 4.36(2H, t,  $J=7Hz$ ), 5.91(1H, s), 7.2-7.35(2H, m), 7.6-7.85(5H, m), 8.33(1H, s), 8.9-9.0(1H, m)

## 実施例101.

(E) -2,3-ジヒドロ-2- {3- [4- (3,4,5-トリメトキシベンゾイル) ピペラジニル] プロピル} -3-オキソ-1H-イソインドール-1-イリデン酢酸エチル (化合物101)

化合物aおよび1-(2-メトキシフェニル) ピペラジンの代わりに参考例3で得られる化合物cおよび1-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル) ピペラジンを用いる以外は実施例4の方法に準じて、化合物101のリン酸塩を得た。

融点: 214~216°C (エタノール-イソプロパノール)

元素分析;  $C_{29}H_{35}N_3O_7 \cdot H_3PO_4 \cdot C_8H_8O$  として

計算値(%): C 55.25 H 6.66 N 6.04

実測値(%): C 55.22 H 6.61 N 6.04

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ): 3700-3200, 2960, 1705, 1630, 1415, 1330, 1240, 1130

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.28(3H, t,  $J=7Hz$ ), 1.7-1.85(2H, m), 2.35-2.5(6H, m), 3.3-3.7(4H, m), 3.69(3H, s), 3.79(6H, s), 3.85(2H, t,  $J=7Hz$ ), 4.23(2H, q,  $J=7Hz$ ), 6.04(1H, s), 6.65(2H, s), 7.65-7.85(3H, m), 8.9-9.0(1H, m)

## 実施例102.

(E) -2,3-ジヒドロ-3-オキソ-2- {3- (3-ピリジル) プロピル} -1H-イソインドール-1-イリデン酢酸エチル (化合物102)

N,N-ジメチルアミノプロピルアミンの代わりに、3-アミノプロピルピリジンを用いる以外は実施例5と同様の方法に準じて、化合物102のリン酸塩を得た。

融点: 175~177°C (イソプロパノール)

元素分析;  $C_{20}H_{20}N_3O_3 \cdot 2H_3PO_4$  として

計算値(%): C 45.12 H 4.92 N 5.26

実測値(%): C 45.30 H 4.65 N 5.13

IR(KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3600 – 2500, 1715, 1685, 1635, 1330, 1190, 970  
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.30(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.8 – 2.0(2H, m), 2.68  
 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.83(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.24(2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.89(1H,  
 s), 7.25 – 7.35(1H, m), 7.6 – 7.9(4H, m), 8.3 – 8.6(2H, m), 8.9 – 9.0(1H  
 , m)

#### 実施例103.

(E) – 2, 3 – ジヒドロ – 3 – オキソ – 2 – { 2 – ( 4 – フェニルピペラジニ  
 ル) エチル } – 1 H – イソインドール – 1 – イリデン酢酸エチル (化合物103)

化合物 a および 1 – ( 2 – メトキシフェニル ) ピペラジンの代わりに参考例 3  
 で得られる化合物 c および 1 – フェニルピペラジンを用いる以外は実施例 4 の方  
 法に準じて、化合物103 のリン酸塩を得た。

融点 : 197 ~ 199°C (エタノール)

元素分析 ;  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 2\text{H}_3\text{PO}_4$  として

計算値 (%) : C 47.91 H 5.19 N 6.98

実測値 (%) : C 47.57 H 5.30 N 6.87

IR(KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3700 – 3100, 2970, 1715, 1630, 1410, 1295, 1205

#### 実施例104.

(E) – 2 – { 2 – { 4 – ( 4 – フルオロベンゾイル ) ピペリジノ } エチル }  
 – 2, 3 – ジヒドロ – 3 – オキソ – 1 H – イソインドール – 1 – イリデン酢酸エチ  
 ル (化合物104)

1 – ( 2 – メトキシフェニル ) ピペラジンの代わりに 4 – ( 4 – フルオロベン  
 ゾイル ) ピペリジンを用いる以外は実施例 4 の方法に準じて、化合物 104 のリ  
 ン酸塩を得た。

融点 ; 117 ~ 118°C (エタノール)

元素分析 ;  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$  として

計算値 (%) : C 54.26 H 5.78 N 4.87

実測値 (%) : C 54.43 H 5.67 N 4.58

IR(KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3700–3200, 2950, 1715, 1675, 1630, 1600, 1415, 1330, 1160

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.30(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.5–1.85(4H, m), 2.25–2.45(2H, m), 2.6–2.75(2H, m), 3.05–3.15(2H, m), 3.35–3.5(1H, m), 3.97(2H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 4.25(2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 6.00(1H, s), 7.34(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.65–7.85(3H, m), 8.0–8.1(2H, m), 8.9–9.0(1H, m)

実施例105.

(E)–2–{[1–{2–(4–フルオロフェノキシメチル)–2–ヒドロキシエチル] ピペリジン–4–イル} メチル} –2,3–ジヒドロ–3–オキソ–1H–イソインドール–1–イリデン酢酸エチル (化合物105)

N, N–ジメチルアミノプロピルアミンの代わりに {1–{2–(4–フルオロフェノキシメチル)–2–ヒドロキシエチル] ピペリジン–4–イル} メチルアミンを用いる以外は実施例5と同様の方法に準じて、化合物105の塩酸塩を得た。

融点 ; 169–170°C (イソプロパノール)

元素分析 ;  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{FN}_2\text{O}_5 \cdot \text{HCl}$  として

計算値 (%) : C 62.48 H 6.21 N 5.40

実測値 (%) : C 62.22 H 6.12 N 5.40

IR(KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3700–3150, 2930, 2800–2400, 1715, 1630, 1505, 1330, 1205, 1155

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.31(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.5–2.1(5H, m), 2.85–3.05(2H, m), 3.1–3.4(2H, m), 3.5–3.6(2H, m), 3.75(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.85–3.95(2H, m), 4.26(2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.99(1H, s), 6.9–7.05(2H, m), 7.05–7.2(2H, m), 7.65–7.85(3H, m), 8.9–9.0(1H, m)

実施例106.

(E)–2–{ (1–ベンジルピペリジン–4–イル) メチル } –2,3–ジヒドロ–3–オキソ–1H–イソインドール–1–イリデン酢酸エチル (化合物106)

1 0 0

N, N-ジメチルアミノプロピルアミンの代わりに(1-ベンジルピペリジン-4-イル)メチルアミンを用いる以外は実施例5と同様の方法に準じて、化合物106のメタンスルホン酸塩を得た。

融点; 136~138°C (エタノール-エーテル)

元素分析;  $C_{25}H_{28}N_2 \cdot O_3 \cdot CH_3SO_3H$ として

計算値(%): C 62.38 H 6.44 N 5.60

実測値(%): C 62.11 H 6.61 N 5.50

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ); 3700-3200, 3000, 2800-2400, 1715, 1630, 1460, 1415, 1335, 1320, 1155

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm); 1.4-1.6(2H, m), 1.75-2.1(3H, m), 2.34(3H, s), 2.8-3.0(2H, m), 3.2-3.5(4H, m), 3.74(2H, d,  $J=7.3Hz$ ), 4.2-4.35(2H, m), 5.97(1H, s), 7.45-7.55(5H, m), 7.65-7.9(3H, m), 8.9-9.0(1H, m)

実施例107.

(E)-2,3-ジヒドロ-2-{[1-{3-(N, N-ジイソアミルアミノ)プロピル}ピペリジン-4-イル]メチル}-3-オキソ-1H-イソインドール-1-イリデン酢酸エチル(化合物107)

N, N-ジメチルアミノプロピルアミンの代わりに{1-[3-(N, N-ジイソアミルアミノ)プロピル]ピペリジン-4-イル}メチルアミンを用いる以外は実施例5と同様の方法に準じて、化合物107のリン酸塩を得た。

融点; 226~229°C (イソプロパノール)

元素分析;  $C_{31}H_{49}N_3 \cdot O_3 \cdot 2H_3PO_4 \cdot 2H_2O$ として

計算値(%): C 50.06 H 8.00 N 5.65

実測値(%): C 49.81 H 7.81 N 5.89

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ); 3700-3150, 2950, 1715, 1630, 1475, 1320, 1170, 1080

1 0 1

## 実施例108.

(E) -2, 3-ジヒドロ-2- { [1- {3- (N, N-ジイソブチルアミノ) プロピル] ピペリジン-4-イル} メチル} -3-オキソ-1H-イソインドール-1-イリデン酢酸エチル (化合物108)

N, N-ジメチルアミノプロピルアミンの代わりに {1- {3- (N, N-ジイソブチルアミノ) プロピル] ピペリジン-4-イル} メチルアミンを用いる以外は実施例5と同様の方法に準じて、化合物108のリン酸塩を得た。

融点; 208~210°C (イソプロパノール)

元素分析;  $C_{29}H_{45}N_3 O_3 \cdot 2H_3PO_4 \cdot 2H_2O$  として

計算値(%): C 49.92 H 7.66 N 6.02

実測値(%): C 49.86 H 7.34 N 6.34

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ); 3700-3150, 2950, 1725, 1710, 1625, 1470, 1330, 1150, 1080

## 実施例109.

(E) -2, 3-ジヒドロ-2- {3- (N, N-ジイソアミルアミノ) プロピル} -3-オキソ-1H-イソインドール-1-イリデン酢酸エチル (化合物109)

化合物aおよび1-(2-メトキシフェニル) ピペラジンの代わりに参考例3で得られる化合物cおよびジイソアミルアミンを用いる以外は実施例4の方法に準じて、化合物109のリン酸塩を得た。

融点; 103~104°C (イソプロパノール-エーテル)

元素分析;  $C_{25}H_{38}N_2 O_3 \cdot H_3PO_4 \cdot 0.5H_2O$  として

計算値(%): C 55.57 H 8.12 N 5.37

実測値(%): C 57.77 H 7.86 N 5.64

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ); 3700-3200, 2960, 1710, 1630, 1475, 1335, 1170, 1060

## 実施例110.

(E) - 2 - { 2 - { 4 - (4,4'-ジフルオロベンズヒドリル) ピペラジニル } エチル } - 2,3-ジヒドロ-3-オキソ-1H-イソインドール-1-イリデン酢酸エチル (化合物110).

1 - (2-メトキシフェニル) ピペラジンの代わりに1 - (4,4'-ジフルオロベンズヒドリル) ピペラジンを用いる以外は実施例4の方法に準じて、化合物110のメタンスルホン酸塩を得た。

融点; 130~135°C (エタノール)

元素分析;  $C_{31}H_{31}F_2N_3O_3 \cdot 2CH_3SO_3H \cdot 1.5H_2O$  として

計算値(%): C 52.79 H 5.64 N 5.60

実測値(%): C 52.79 H 5.85 N 5.67

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ); 3700-3200, 2980, 1710, 1635, 1515, 1330, 1200, 1160

## 実施例111.

(E) - 2 - { 3 - { 4 - (4,4'-ジフルオロベンズヒドリル) ピペラジニル } プロピル } - 2,3-ジヒドロ-3-オキソ-1H-イソインドール-1-イリデン酢酸エチル (化合物111)

化合物aおよび1 - (2-メトキシフェニル) ピペラジンの代わりに参考例3で得られる化合物cおよび1 - (4,4'-ジフルオロベンズヒドリル) ピペラジンを用いる以外は実施例4の方法に準じて、化合物111のメタンスルホン酸塩を得た。

融点; 117~120°C (エタノール-エーテル)

元素分析;  $C_{32}H_{33}F_2N_3O_3 \cdot 2CH_3SO_3H \cdot 2H_2O$  として

計算値(%): C 52.77 H 5.86 N 5.43

実測値(%): C 52.48 H 5.55 N 5.35

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ); 3700-3100, 3000, 2800-2300, 1715, 1630, 1515, 1325, 1195

1 0 3

## 実施例112.

(E) - 2 - (2-シクロヘキシルアミノエチル) - 2, 3-ジヒドロ- 3-オキソ- 1H-イソインドール- 1-イリデン酢酸エチル (化合物 1 1 2)

1 - (2-メトキシフェニル) ピペラジンの代わりにシクロヘキシルアミンを用いる以外は実施例 4 の方法に準じて、化合物 1 1 2 のメタンスルホン酸塩を得た。

融点 ; 1 7 3 ~ 1 7 4 °C (エタノール-エーテル)

元素分析 ;  $C_{20}H_{26}N_2 O_3 \cdot CH_3 SO_3 H$  として

計算値 (%) : C 57.52 H 6.90 N 6.39

実測値 (%) : C 57.30 H 7.19 N 7.54

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3700-3100, 3000, 2800-2300, 1715, 1630, 1515, 1325, 1195

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.1 - 1.4(9H, m), 1.55 - 1.85(3H, m), 1.9 - 2.1(2H, m), 2.33(3H, s), 3.0-3.3(3H, m), 4.10(2H, t,  $J=6.5Hz$ ), 4.26(2H, q,  $J=7Hz$ ), 6.01(1H, s), 7.7 - 7.9(3H, m), 8.9-9.0(1H, m)

## 実施例113.

(E) - 2, 3-ジヒドロ- 2 - { 2 - [ 4 - { 2-ヒドロキシ- 2 - (3, 4-ジメトキシフェニル) エチル } ピペラジニル ] エチル } - 3-オキソ- 1H-イソインドール- 1-イリデン酢酸エチル (化合物 1 1 3)

1 - (2-メトキシフェニル) ピペラジンの代わりに 1 - [ 2-ヒドロキシ- 2 - (3, 4-ジメトキシフェニル) エチル ] ピペラジンを用いる以外は実施例 4 の方法に準じて、化合物 1 1 3 の塩酸塩を得た。

融点 ; 1 9 0 ~ 1 9 3 °C (イソプロパノール-メタノール)

元素分析 ;  $C_{28}H_{35}N_3 O_6 \cdot 2HCl \cdot H_2 O$  として

計算値 (%) : C 56.00 H 6.55 N 7.00

実測値 (%) : C 56.05 H 6.30 N 7.12

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3700-3100, 2950, 2800-2300, 1710, 1630, 1515, 1450, 1330, 1260, 1165

1 0 4

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$   $\delta$  (ppm) ; 1.31(3H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 3.2 - 4.0(12H, m), 3.75(3H, s), 3.78(3H, s), 4.15-4.35(4H, m), 5.1 - 5.2(1H, m), 6.07(1H, s), 6.95(2H, s), 7.05(1H, s), 7.65-7.9(3H, m), 8.9-9.0(1H, m)

実施例114.

(E) - 2 - { 2 - { 4 - ( 4 - フルオロベンジル ) ピペラジニル } エチル } - 2, 3 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 1 H - イソインドール - 1 - イリデン酢酸エチル (化合物 1 1 4)

化合物 a および 1 - ( 2 - メトキシフェニル ) ピペラジンの代わりに参考例 3 で得られる化合物 c および 1 - ( 4 - フルオロベンジル ) ピペラジンを用いる以外は実施例 4 の方法に準じて、化合物 1 1 4 の塩酸塩を得た。

融点 ; 2 2 8 ~ 2 3 0 °C (イソプロパノール)

元素分析 ;  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$  として

計算値 (%) : C 56.82 H 6.10 N 7.95

実測値 (%) : C 56.58 H 5.91 N 7.81

IR(KBr)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3700-3100, 1705, 1625, 1515, 1330, 1200

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$   $\delta$  (ppm) ; 1.30(3H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 3.0 - 4.0(12H, m), 4.1 - 4.4(4H, m), 6.04(1H, s), 7.2-7.35(2H, m), 7.6 - 7.9(5H, m), 8.9-9.0(1H, m)

実施例115.

(E) - 2 - { 2 - ( 4 - エトキシカルボニルピペリジノ ) エチル } - 2, 3 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 1 H - イソインドール - 1 - イリデン酢酸エチル (化合物 1 1 5)

1 - ( 2 - メトキシフェニル ) ピペラジンの代わりに 4 - エトキシカルボニルピペリジンを用いる以外は実施例 4 の方法に準じて、化合物 1 1 5 のリン酸塩を得た。

融点 ; 1 3 3 ~ 1 3 4 °C (イソプロパノール-エーテル)

元素分析 ;  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4$  として

計算値 (%) : C 53.01 H 6.27 N 5.62

実測値 (%) : C 52.86 H 6.16 N 5.83

105

IR(KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3700-3100, 2990, 1720, 1705, 1630, 1340, 1260

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.17(3H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 1.30(3H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 1.5

-2.1(5H, m), 2.1-3.1(6H, m), 3.8-4.4(6H, m), 5.98(1H, s), 7.6-7.9(3H, m),  
8.8-9.0(1H, m)

#### 実施例116.

(E) - 2 - { 3 - ( 4 - エトキシカルボニルピペリジノ ) プロピル } - 2, 3 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 1 H - イソインドール - 1 - イリデン酢酸エチル

(化合物 116)

化合物 a および 1 - ( 2 - メトキシフェニル ) ピペラジンの代わりに参考例 3 で得られる化合物 c および 4 - エトキシカルボニルピペリジンを用いる以外は実施例 4 の方法に準じて、化合物 116 のリン酸塩を得た。

融点 ; 182 ~ 184 °C (イソプロパノール)

元素分析 ;  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4$  として

計算値 (%) : C 53.90 H 6.49 N 5.47

実測値 (%) : C 53.82 H 6.63 N 5.35

IR(KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3700-3100, 2970, 1715, 1635, 1470, 1330, 1280, 1170, 1050

#### 実施例117.

(E) - 2, 3 - ジヒドロ - 2 - { 3 - ( 4 - メチルピペラジニル ) プロピル } - 3 - オキソ - 1 H - イソインドール - 1 - イリデン酢酸エチル

(化合物 117)

化合物 a および 1 - ( 2 - メトキシフェニル ) ピペラジンの代わりに参考例 3 で得られる化合物 c および 1 - メチルピペラジンを用いる以外は実施例 4 の方法に準じて、化合物 117 の塩酸塩を得た。

融点 ; 235 ~ 237 °C (イソプロパノール)

元素分析 ;  $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl}$  として

計算値 (%) : C 55.82 H 6.72 N 9.76

実測値 (%) : C 55.52 H 6.88 N 9.56

106

IR(KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3700–3100, 2970, 2950, 2380, 1730, 1710, 1615, 1470, 1420, 1330, 1150

#### 実施例118.

(E) – 2 – { 2 – [ 4 – { 2 – ( 4 – フルオロフェノキシメチル ) – 2 – ヒドロキシエチル } ピペラジニル ] エチル } – 2, 3 – ジヒドロ – 3 – オキソ – 1 H – イソインドール – 1 – イリデン酢酸エチル ( 化合物 118 )

1 – ( 2 – メトキシフェニル ) ピペラジンの代わりに 1 – [ 2 – ( 4 – フルオロフェノキシメチル ) – 2 – ヒドロキシエチル ] ピペラジンを用いる以外は実施例 4 の方法に準じて、化合物 118 のメタンスルホン酸塩を得た。

融点 ; 107 ~ 108 °C ( エタノール – エーテル )

元素分析 ;  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{FN}_3\text{O} \cdot 2\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  として

計算値 (%) : C 49.28 H 6.27 N 5.95

実測値 (%) : C 49.27 H 6.08 N 5.83

IR(KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3700–3100, 3000, 1725, 1710, 1695, 1630, 1510, 1330, 1200

#### 実施例119.

(E) – 2, 3 – ジヒドロ – 2 – { 2 – [ 4 – ( 3, 4 – ジメトキシベンゾイルメチル ) ピペラジニル ] エチル } – 3 – オキソ – 1 H – イソインドール – 1 – イリデン酢酸エチル ( 化合物 119 )

1 – ( 2 – メトキシフェニル ) ピペラジンの代わりに 1 – ( 3, 4 – ジメトキシベンゾイルメチル ) ピペラジンを用いる以外は実施例 4 の方法に準じて、化合物 119 のメタンスルホン酸塩を得た。

融点 ; 134 ~ 135 °C ( エタノール – エーテル )

元素分析 ;  $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_6 \cdot 2\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H} \cdot \text{H}_2\text{O}$  として

計算値 (%) : C 48.97 H 6.16 N 5.71

実測値 (%) : C 48.74 H 6.24 N 5.59

IR(KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3700–3100, 3000, 1710, 1630, 1520, 1420, 1335, 1275, 1195

1 0 7

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm) ; 1.32(3H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 2.37(6H, s), 3.25–3.70 (10H, m), 3.85(3H, s), 3.89(3H, s), 4.15–4.25(2H, m), 4.27(2H, q,  $J = 7\text{Hz}$ ), 4.95(2H, s), 6.06(1H, s), 7.16(1H, d,  $J = 8.6\text{Hz}$ ), 7.48(1H, s), 7.6–7.9(4H, m), 8.9–9.0(1H, m)

実施例120.

(E)–2,3–ジヒドロ–3–オキソ–2–{2–[4–(2,6–ジピロリジニルピリミジン–4–イル)ピペラジニル]エチル}–1H–イソインドール–1–イリデン酢酸エチル(化合物120)

1–(2–メトキシフェニル)ピペラジンの代わりに1–(2,6–ジピロリジニルピリミジン–4–イル)ピペラジンを用いる以外は実施例4の方法に準じて、化合物120のメタンスルホン酸塩を得た。

融点 ; 213~215°C (エタノール–エーテル)

元素分析 ;  $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_7\text{O}_3 \cdot 2\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値(%) : C 51.46 H 6.48 N 13.13

実測値(%) : C 51.32 H 6.69 N 12.92

IR(KBr)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3700–3100, 2975, 1720, 1620, 1565, 1450, 1410, 1325, 1195

実施例121.

(E)–2–(2–ジエチルアミノエチル)–2,3–ジヒドロ–3–オキソ–1H–イソインドール–1–イリデン酢酸メチル(化合物121)

化合物aおよび1–(2–メトキシフェニル)ピペラジンの代わりに参考例2で得られる化合物bおよびジエチルアミンを用いる以外は実施例4の方法に準じて、化合物121の塩酸塩を得た。

融点 ; 209~210°C (エタノール–イソプロパノール)

元素分析 ;  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$ として

計算値(%) : C 60.26 H 6.84 N 8.27

実測値(%) : C 60.38 H 7.01 N 8.07

IR(KBr)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3700–3200, 2620, 2450, 1730, 1620, 1460, 1330

1 0 8

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta(\text{ppm})$  ; 1.25(6H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 3.0 - 3.4(6H, m), 3.79(3H, s), 4.25(2H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 6.15(1H, s), 7.6 - 7.9(3H, m), 8.8 - 9.0(1H, m)

実施例122.

(E) -2, 3-ジヒドロ-3-オキソ-2-(2-フェニルスルホニルアミノエチル)-1H-イソインドール-1-イリデン酢酸メチル (化合物 1 2 2)

化合物 a および 1-(2-メトキシフェニル) ピペラジンの代わりに参考例 2 で得られる化合物 b およびベンゼンスルホニルアミドを用いる以外は実施例 4 の方法に準じて、化合物 1 2 2 を得た。

融点 ; 176 ~ 179°C (酢酸エチル)

元素分析 ;  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2 \text{ O}_5 \text{ S}$  として

計算値 (%) : C 59.06 H 4.70 N 7.25

実測値 (%) : C 59.34 H 4.66 N 6.99

IR(KBr)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3220, 1710, 1630, 1445, 1335, 1165

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta(\text{ppm})$  ; 3.15-3.45(2H, m), 3.83(3H, s), 3.90(2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 5.15-5.45(1H, m), 5.74(1H, s), 7.1 - 7.4(3H, m), 7.4-7.85(5H, m), 8.8 - 9.0(1H, m)

実施例123.

(E) -2, 3-ジヒドロ-2-{2-[4-(2-メトキシフェニル) ピペラジニル] エチル}-3-オキソ-1H-イソインドール-1-イリデン酢酸メチル (化合物 1 2 3)

化合物 a の代わりに参考例 2 で得られる化合物 b を用いる以外は実施例 4 の方法に準じて、化合物 1 2 3 のメタンスルホン酸を得た。

融点 ; 145 ~ 148°C (エタノール)

元素分析 ;  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3 \text{ O}_4 \cdot 2\text{CH}_3 \text{ SO}_3 \text{ H}$  として

計算値 (%) : C 50.89 H 5.75 N 6.85

実測値 (%) : C 50.95 H 5.85 N 6.71

IR(KBr)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3700-3200, 3020, 1720, 1635, 1510, 1325, 1220,

1035

1 0 9

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 2.39(6H, s), 2.8 – 3.0(2H, m), 3.2–3.4(2H, m), 3.4 – 3.65(4H, m), 3.75–3.9(2H, m), 3.81(3H, s), 4.2–4.3(2H, m), 6.11(1H, s), 6.85 – 7.10(4H, m), 7.7 – 7.9(3H, m), 8.8–9.0(1H, m)

実施例124.

(E) – 2, 3 – ジヒドロ – 2 – { 3 – [ 4 – ( 2 – メトキシフェニル ) ピペラジニル ] プロピル } – 3 – オキソ – 1 H – イソインドール – 1 – イリデン酢酸メチル (化合物 1 2 4)

化合物 a の代わりに参考例 3 で得られる化合物 c を用いる以外は実施例 4 の方法に準じて、化合物 1 2 4 のリン酸塩を得た。

融点 ; 2 2 8 ~ 2 3 0 °C (エタノール)

元素分析 ;  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3 \text{O}_4 \text{H}_3 \text{PO}_4$  として

計算値 (%) : C 56.28 H 6.05 N 7.88

実測値 (%) : C 56.19 H 5.89 N 7.85

IR(KBr)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3700–3200, 1715, 1625, 1500, 1330, 1240

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.75–1.9(2H, m), 2.45 – 2.7(6H, m), 2.85 – 3.0(4H, m), 3.76(3H, s), 3.77(3H, s), 3.86(2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 6.05(1H, s), 6.75 – 7.0(4H, m), 7.65 – 7.85(3H, m), 8.9 – 9.0(1H, m)

実施例125.

(E) – 2 – { 3 – [ 4 – ( 4 – フルオロフェニル ) ピペラジニル ] プロピル } – 2, 3 – ジヒドロ – 3 – オキソ – 1 H – イソインドール – 1 – イリデン酢酸メチル (化合物 1 2 5)

化合物 a および 1 – ( 2 – メトキシフェニル ) ピペラジンの代わりに 1 – ( 4 – フルオロフェニル ) ピペラジンを用いる以外は実施例 4 の方法に準じて、化合物 1 2 5 のリン酸塩を得た。

融点 ; 1 2 7 ~ 1 2 8 °C (エタノール)

元素分析 ;  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_3 \text{O}_3 \cdot \text{H}_3 \text{PO}_4 \cdot \text{C}_2 \text{H}_6 \text{O}$  として

計算値 (%) : C 55.02 H 6.22 N 7.40

実測値 (%) : C 54.85 H 6.21 N 7.41

1 1 0

IR(KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3700-3200, 2950, 1710, 1625, 1510, 1335, 1155

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.7 -1.9(2H, m), 2.4-2.55(2H, m), 2.5 - 2.65(4H, m), 2.95-3.1(4H, m), 3.76(3H, s), 3.86(2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 6.05(1H, s), 6.85-7.1(4H, s), 7.65 -7.85(3H, s), 8.9 -9.0(1H, s)

実施例126.

(E) -2,3-ジヒドロ-2- {2- [4- (2-メトキシフェニル) ピペラジニル] エチル} -3-オキソ-1H-イソインドール-1-イリデン酢酸プロピル (化合物126)

ベンジルブロマイドの代わりに1-ブロモプロパンを用いる以外は実施例12と同様の方法により、化合物126のメタンスルホン酸塩を得た。

元素分析 ;  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 2\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ として

計算値 (%) : C 52.40 H 6.13 N 6.55

実測値 (%) : C 52.43 H 6.72 N 6.47

IR(KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3700-3100, 2970, 2800-2000, 1720, 1630, 1330, 1235, 1200, 1145

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 0.98(3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.6 -1.8(2H, m), 2.38(6H, s), 2.85-3.0(2H, m), 3.25 -3.45(2H, m), 3.45-3.65(2H, m), 3.75-3.9(2H, m), 3.80(3H, s), 4.19(2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 4.26(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 6.10(1H, s), 6.85-7.1(4H, m), 7.7-7.9(3H, s), 8.9-9.0(1H, m)

実施例127.

(E) -2,3-ジヒドロ-2- {2- [4- (2-メトキシフェニル) ピペラジニル] エチル} -3-オキソ-1H-イソインドール-1-イリデン酢酸ブチル (化合物127)

ベンジルブロマイドの代わりに1-ブロモブタンを用いる以外は実施例12と同様の方法により、化合物127のメタンスルホン酸塩を得た。

融点 ; 152~155°C (イソプロパノール-エーテル)

元素分析 ;  $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 2\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%) : C 53.36 H 6.21 N 6.02

実測値 (%) : C 53.20 H 6.55 N 6.31

1 1 1

IR(KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3700–3100, 2960, 2800–2000, 1720, 1630, 1495, 1470, 1420, 1340, 1240

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 0.94(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.35–1.5(2H, m), 1.6–1.75(2H, m), 2.38(6H, s), 2.8–3.0(2H, m), 3.25–3.45(2H, m), 3.45–3.65(6H, m), 3.75–3.9(2H, m), 3.81(3H, s), 4.2–4.35(4H, m), 6.09(1H, s), 6.85–7.1(4H, m), 7.7–7.9(3H, m), 8.9–9.0(1H, m)

#### 実施例128.

(E)–2,3–ジヒドロ–2–{2–[4–(2–メトキシフェニル)ピペラジニル]エチル}–3–オキソ–1H–イソインドール–1–イリデン酢酸イソプロピル (化合物128)

ベンジルブロマイドの代わりに2–ブロモプロパンを用いる以外は実施例12と同様の方法により、化合物128のメタンスルホン酸塩を得た。

融点 ; 153–154°C (エタノール–エーテル)

元素分析 ;  $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 2\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$  として

計算値 (%) : C 52.01 H 6.11 N 6.07

実測値 (%) : C 52.11 H 6.01 N 6.35

IR(KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3700–3200, 3000, 2800–2000, 1720, 1630, 1495, 1470, 1415, 1320

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.33(6H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 2.39(6H, s), 2.85–3.0(2H, m), 3.25–3.4(2H, m), 3.4–3.6(4H, m), 3.75–3.9(2H, m), 3.81(3H, s), 4.25(2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 5.05–5.2(1H, m), 6.05(1H, s), 6.85–7.1(4H, m), 7.7–7.9(3H, m), 8.9–9.0(1H, m)

#### 実施例129.

(E)–2,3–ジヒドロ–3–(3,4–ジメトキシフェニルオキシカルボニルメチリデン)–2–{2–[4–(2–メトキシフェニル)ピペラジニル]エチル}–1H–イソインドール–1–オン (化合物129)

化合物nおよびN,N'–ジメチルアミノエタノールの代わり実施例10で得られる化合物10および3,4–ジメトキシフェノールを用いる以外は実施例11と同様の方法により、化合物129のメタンスルホン酸塩を得た。

1 1 2

融点 ; 98 ~ 102 °C (エタノール-エーテル)

元素分析 ;  $C_{31}H_{32}N_3O_6 \cdot 2CH_3SO_3H \cdot 1.5H_2O$  として

計算値 (%) : C 51.96 H 5.81 N 5.51

実測値 (%) : C 51.77 H 5.50 N 5.60

IR(KBr)  $\nu_{max}$  (cm<sup>-1</sup>) ; 3700-3150, 3000, 1720, 1630, 1510, 1455, 1420, 1330, 1260, 1145

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) ; 2.32(6H, s), 2.85-3.0(2H, m), 3.3-3.7(8H, m), 3.78(3H, s), 3.79(3H, s), 3.81(3H, s), 4.32(2H, t), 6.34(1H, s), 6.7-7.1(7H, m), 7.7-7.95(3H, m), 8.9-9.0(1H, m)

実施例130.

(E)-2,3-ジヒドロ-2-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル]エチル}-3-(2-ジメチルアミノエトキシカルボニルメチリデン)-1H-イソインドール-1-オン (化合物130)

化合物nの代わり実施例10で得られる化合物10を用いる以外は実施例11と同様の方法に準じて、化合物130の塩酸塩を得た。

融点 ; 173 ~ 175 °C (イソプロパノール)

元素分析 ;  $C_{27}H_{34}N_4O_4 \cdot 3HCl \cdot 2H_2O$  として

計算値 (%) : C 51.97 H 6.62 N 8.98

実測値 (%) : C 52.02 H 6.20 N 8.75

IR(KBr)  $\nu_{max}$  (cm<sup>-1</sup>) ; 3700-3100, 2975, 2800-2200, 1715, 1705, 1625, 1470, 1170

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) ; 2.82(3H, s), 2.84(3H, s), 2.95-3.1(2H, m), 3.25-3.9(10H, m), 3.80(3H, m), 4.30(2H, t, J=6.5Hz), 4.5-4.6(2H, m), 6.36(1H, s), 6.85-7.1(4H, m), 7.7-7.9(3H, m), 8.95-9.0(1H, m)

## 1 1 3

## 実施例131.

(E) -2, 3-ジヒドロ-3-オキソ-2-〔3-(3-ピリジル)プロピル〕-1H-イソインドール-1-イリデン酢酸(化合物131)

(E) -2, 3-ジヒドロ-2-〔2-〔4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル〕エチル〕-3-オキソ-1H-イソインドール-1-イリデン酢酸メチルの代わりに実施例102で得られる化合物102を用いる以外は実施例10と同様の方法により、化合物131の塩酸塩を得た。

融点; 198~199°C (イソプロパノール)

元素分析;  $C_{18}H_{16}N_2O_3 \cdot HCl$  として

計算値(%): C 62.70 H 4.97 N 8.12

実測値(%): C 62.42 H 4.89 N 7.80

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ); 3700-2300, 1715, 1700, 1620, 1545, 1460, 1425, 1185

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm); 1.9-2.1(2H, m), 2.88(2H, t,  $J=7.5Hz$ ), 3.85(2H, t,  $J=7Hz$ ), 5.99(1H, s), 7.6-7.85(3H, m), 7.9-8.0(1H, m), 8.49(1H, d,  $J=8.3Hz$ ), 8.73(1H, d,  $J=5Hz$ ), 8.85(1H, d,  $J=1.5Hz$ ), 8.9-9.0(1H, m)

## 実施例132.

(E) -2-(2-ジエチルアミノエチル)-2, 3-ジヒドロ-3-オキソ-1H-イソインドール-1-イリデン酢酸(化合物132)

(E) -2, 3-ジヒドロ-2-〔2-〔4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル〕エチル〕-3-オキソ-1H-イソインドール-1-イリデン酢酸メチルの代わりに実施例121で得られる化合物121を用いる以外は実施例10と同様の方法により、化合物132を得た。

融点; 164~166°C (アセトン)

元素分析;  $C_{18}H_{26}N_2O_3$  として

計算値(%): C 66.65 H 6.99 N 9.72

実測値(%): C 66.61 H 7.10 N 9.65

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ); 3600-3200, 2980, 1705, 1635, 1600, 1420, 1335

## 実施例133.

(E) -2,3-ジヒドロ-2-(3-イミダゾリルプロピル)-3-オキソ-1H-イソインドール-1-イリデン酢酸 (化合物133)

(E) -2,3-ジヒドロ-2-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル]エチル}-3-オキソ-1H-イソインドール-1-イリデン酢酸メチルの代わりに実施例91で得られる化合物91を用いる以外は実施例10と同様の方法により、化合物133を得た。

融点; 214~216°C (メタノール-アセトン)

元素分析; C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> として

計算値(%): C 64.64 H 5.09 N 14.13

実測値(%): C 64.44 H 4.99 N 14.08

IR(KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>); 3600-3200, 2930, 1715, 1635, 1320, 1200, 1130, 1090

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm); 1.9-2.1(2H, m), 3.77(2H, t, J=7Hz), 4.05(2H, t, J=7Hz), 5.87(1H, s), 6.92(1H, brs), 7.25(1H, brs), 7.6-7.85(4H, m), 8.9-9.0(1H, m)

## 実施例134.

(E) -2-{3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジニル]プロピル}-2,3-ジヒドロ-3-オキソ-1H-イソインドール-1-イリデン酢酸 (化合物134)

(E) -2-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル]エチル}-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イリデン酢酸メチルの代わりに実施例125で得られる化合物125を用いる以外は実施例10と同様の方法により、化合物134を得た。

IR(KBr)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>); 3700-3200, 1715, 1630, 1510, 1420, 1360, 1220, 1120

115

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm) ; 1.6 – 2.0(2H, m), 2.2 – 2.7(6H, m), 2.8 – 3.2(4H, m), 3.6 – 4.0(2H, m), 5.97(1H, s), 6.7 – 7.1(4H, m), 7.45 – 7.9(3H, m), 8.8 – 9.1(1H, m)

#### 実施例135.

(Z) – 2 – (2 – ジエチルアミノエチル) – 2, 3 – ジヒドロ – 3 – オキソ – 1 H – イソインドール – 1 – イリデン酢酸メチル (化合物 135)

参考例3で得られる化合物cおよびピペリジンの代わりに(Z) – 2, 3 – ジヒドロ – 2 – (2 – ヨードエチル) – 3 – オキソ – 1 H – イソインドール – 1 – イリデン酢酸メチルおよびジエチルアミンを用いる以外は実施例6の方法に準じて、化合物135の塩酸塩を得た。

融点 ; 201 ~ 202°C (エタノール – イソプロパノール)

元素分析 ;  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 (%) : C 57.80 H 7.01 N 7.93

実測値 (%) : C 57.95 H 6.82 N 7.81

IR(KBr)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3600 – 3200, 2950, 2660, 1730, 1705, 1637; 1450, 1210

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm) ; 1.55(6H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.2 – 3.35(4H, m), 3.4 – 3.55(2H, m), 3.82(3H, s), 4.65 – 4.75(2H, m), 5.94(1H, s), 7.55 – 7.75(3H, m), 7.8 – 7.9(1H, m)

#### 実施例136.

(Z) – 2, 3 – ジヒドロ – 2 – (3 – モルホリノプロピル) – 3 – オキソ – 1 H – イソインドール – 1 – イリデン酢酸エチル (化合物 136)

(Z) – 2, 3 – ジヒドロ – 2 – (3 – ヨードプロピル) – 3 – オキソ – 1 H – イソインドール – 1 – イリデン酢酸メチルおよびピペリジンの代わりに(Z) – 2, 3 – ジヒドロ – 2 – (3 – ヨードプロピル) – 3 – オキソ – 1 H – イソインドール – 1 – イリデン酢酸エチルおよびモルホリンを用いる以外は実施例6の方法に準じて、化合物136の塩酸塩を得た。

116

融点；170～171℃（イソプロパノール）

元素分析； $C_{19}H_{25}ClN_2O_4 \cdot HCl$ として

計算値（％）： C 59.92 H 6.62 N 7.36

実測値（％）： C 59.86 H 6.79 N 7.38

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3600–3200, 2910, 2460, 1725, 1705, 1630, 1445

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.35(3H, t,  $J=7Hz$ ), 2.1–2.5(2H, m), 2.7–3.5(6H, m), 3.8–4.4(8H, m), 5.95(1H, m), 7.4–7.9(4H, m)

実施例137.

(Z)–2,3–ジヒドロ–2–{3–[4–(2–メトキシフェニル)ピペラジニル]プロピル}–3–オキソ–1H–イソインドール–1–イリデン酢酸エチル（化合物137）

(Z)–2,3–ジヒドロ–2–(3–ヨードプロピル)–3–オキソ–1H–イソインドール–1–イリデン酢酸メチルおよびピペリジンの代わりに(Z)–2,3–ジヒドロ–2–(3–ヨードプロピル)–3–オキソ–1H–イソインドール–1–イリデン酢酸エチルおよび1–(2–メトキシフェニル)ピペラジンをを用いる以外は実施例6の方法に準じて、化合物137の塩酸塩を得た。

融点；182～192℃（エタノール–イソプロパノール）

元素分析； $C_{26}H_{31}N_3O_4 \cdot 2HCl$ として

計算値（％）： C 59.77 H 6.37 N 8.04

実測値（％）： C 59.46 H 6.80 N 7.79

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3700–3200, 2955, 2500, 2390, 1730, 1710, 1615, 1450

実施例138.

(Z)–2–{3–[4–(4–フルオロフェニル)ピペラジニル]プロピル}–2,3–ジヒドロ–3–オキソ–1H–イソインドール–1–イリデン酢酸エチル（化合物138）

117

(Z) - 2 - (3-ヨードプロピル) - 3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イリデン酢酸メチルおよびピペリジンの代わりに (Z) - 2 - (3-ヨードプロピル) - 3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-イリデン酢酸エチルおよび1-(4-フルオロフェニル)ピペラジンを用いる以外は実施例6の方法に準じて、化合物138の塩酸塩を得た。

融点; 201~204°C (エタノール-イソプロパノール)

元素分析;  $C_{25}H_{28}FN_3O_3 \cdot 2HCl$  として

計算値(%): C 58.83 H 5.92 N 8.23

実測値(%): C 58.71 H 6.25 N 8.18

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ); 3600-3200, 2600, 1725, 1635, 1510, 1445, 1160

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm); 1.31(3H, t,  $J=6.3Hz$ ), 2.0-2.2(2H, m), 3.05-3.35(6H, m), 3.45-3.75(4H, m), 4.15-4.35(4H, m), 6.22(1H, s), 6.95-7.15(4H, m), 7.65-7.85(3H, m), 8.1-8.2(1H, m)

実施例139.

(E) - 3-シアノメチリデン-2-(3-ジエチルアミノプロピル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン (化合物139)

化合物aおよび1-(2-メトキシフェニル)ピペラジンの代わりに参考例5で得られる化合物eおよびジエチルアミンを用いる以外は実施例4の方法に準じて、化合物139のリン酸塩を得た。

融点; 206.5~207.5°C (イソプロパノール-メタノール)

元素分析;  $C_{27}H_{21}N_3O \cdot H_3PO_4 \cdot 0.3H_2O$  として

計算値(%): C 52.79 H 6.41 N 10.86

実測値(%): C 52.73 H 6.50 N 10.54

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ); 3700-3200, 2940, 2650, 2210, 1730, 1635, 1410

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm); 1.05(6H, t,  $J=7Hz$ ), 1.75-1.9(2H, m), 2.6-2.85(6H, m), 3.80(2H, t,  $J=7Hz$ ), 5.95(1H, s), 7.7-7.9(3H, s), 8.3-8.4(1H, m)

## 実施例140.

(E) - 3 - シアノメチリデン - 2, 3 - ジヒドロ - 2 - { 3 - ( 2 - メチルピペリジノ) プロピル } - 1 H - イソインドール - 1 - オン (化合物 140)

化合物 a および 1 - ( 2 - メトキシフェニル) ピペラジンの代わりに参考例 5 で得られる化合物 e および 2 - メチルピペリジンを用いる以外は実施例 4 の方法に準じて、化合物 140 のリン酸塩を得た。

融点 ; 241.5 ~ 244 °C ( イソプロパノール - エタノール )

元素分析 ;  $C_{19}H_{23}N_3 \cdot O \cdot H_3PO_4$  として

計算値 (%) : C 56.01 H 6.43 N 10.31

実測値 (%) : C 55.87 H 6.55 N 9.92

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3700 - 3200, 2940, 1720, 1635, 1410, 1245, 1135, 1090, 945

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.08(3H, d,  $J=6.4$ Hz), 1.2 - 1.4(2H, m), 1.4 - 1.7(4H, m), 1.7 - 1.9(2H, m), 2.35 - 2.8(3H, m), 2.8 - 3.0(2H, m), 3.7 - 3.9(2H, m), 5.97(1H, s), 7.7 - 7.95(3H, m), 8.3 - 8.4(1H, m)

## 実施例141.

(E) - 3 - シアノメチリデン - 2, 3 - ジヒドロ - 2 - { 3 - [ 4 - ( 2 - メトキシフェニル) ピペラジニル] プロピル } - 1 H - イソインドール - 1 - オン (化合物 141)

化合物 a および 1 - ( 2 - メトキシフェニル) ピペラジンの代わりに参考例 5 で得られる化合物 e および 1 - ( 2 - メトキシフェニル) ピペラジンを用いる以外は実施例 4 の方法に準じて、化合物 141 のリン酸塩を得た。

融点 ; 284 °C ( エタノール )

元素分析 ;  $C_{24}H_{26}N_4 \cdot O_2 \cdot H_3PO_4$  として

計算値 (%) : C 57.60 H 5.84 N 11.19

実測値 (%) : C 57.46 H 5.79 N 10.89

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3700 - 3200, 3000, 2210, 1720, 1625, 1500, 1410, 1240, 1005

1 1 9

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm) ; 2.0 - 2.15(2H, m), 2.9 - 3.3(6H, m), 3.4 - 3.6(4H, m), 3.78(3H, s), 3.87(2H, t,  $J = 6.5\text{Hz}$ ), 6.00(1H, s), 6.85 - 7.1(4H, m), 7.7 - 7.95(3H, m), 8.3 - 8.4(1H, m)

## 実施例142.

(E) - 3 - シアノメチリデン - 2 - { 3 - [ 4 - ( 2 - エトキシフェニル ) ピペラジニル ] プロピル } - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - オン (化合物 1 4 2)

化合物 a および 1 - ( 2 - メトキシフェニル ) ピペラジンの代わりに参考例 5 で得られる化合物 e および 1 - ( 2 - エトキシフェニル ) ピペラジンを用いる以外は実施例 4 の方法に準じて、化合物 1 4 2 の塩酸塩を得た。

融点 ; 2 3 3 ~ 2 3 6 °C (エタノール)

元素分析 ;  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$  として

計算値 (%) : C 61.35 H 6.18 N 11.45

実測値 (%) : C 61.54 H 6.21 N 11.78

IR(KBr)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3700 - 3200, 2970, 2210, 1725, 1630, 1410, 1280

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm) ; 1.35(3H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 2.0 - 2.2(2H, m), 3.0 - 3.3(6H, m), 3.35 - 3.6(4H, m), 3.88(2H, t,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 4.03(2H, q,  $J = 7\text{Hz}$ ), 6.04(1H, s), 6.8 - 7.05(4H, m), 7.7 - 7.95(3H, m), 8.3 - 8.4(1H, m)

## 実施例143.

(E) - 2, 3 - ジヒドロ - 2 - ( 3 - ピロリジニルプロピル ) - 3 - シアノメチリデン - 1 H - イソインドール - 1 - オン (化合物 1 4 3)

化合物 a および 1 - ( 2 - メトキシフェニル ) ピペラジンの代わりに参考例 5 で得られる化合物 e およびピロリジンを用いる以外は実施例 4 の方法に準じて、化合物 1 4 3 のリン酸塩を得た。

融点 ; 1 8 4 ~ 1 8 7 °C (エタノール - イソプロパノール)

元素分析 ;  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{H}_3\text{PO}_4$  として

計算値 (%) : C 53.82 H 5.85 N 11.08

実測値 (%) : C 53.74 H 5.64 N 10.93

1 2 0

IR(KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3700–3200, 2800–2300, 2210, 1720, 1635, 1415, 1310, 1095

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.65–2.0(6H, m), 2.7–2.95(6H, m), 3.82(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.96(1H, s), 7.7–7.9(3H, m), 8.3–8.4(1H, m)

実施例144.

(E) – 3 – シアノメチリデン – 2 – { 3 – { 4 – ( 4 – フルオロフェニル) ピペラジニル } プロピル } – 2, 3 – ジヒドロ – 1 H – イソインドール – 1 – オン  
(化合物 1 4 4)

化合物 a および 1 – ( 2 – メトキシフェニル ) ピペラジンの代わりに参考例 5 で得られる化合物 e および 1 – ( 4 – フルオロフェニル ) ピペラジンを用いる以外は実施例 4 の方法に準じて、化合物 1 4 4 の塩酸塩を得た。

融点 ; 1 9 8 ~ 2 0 0 °C (エタノール)

元素分析 ;  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$  として

計算値 (%) : C 58.26 H 5.57 N 11.82

実測値 (%) : C 58.32 H 5.42 N 11.77

IR(KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3700–3200, 2980, 2215, 1725, 1630, 1510, 1410

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 2.0–2.2(2H, m), 3.0–3.3(6H, m), 3.45–3.6(2H, m), 3.6–3.8(2H, m), 3.87(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 6.06(1H, s), 6.95–7.2(4H, m), 7.7–8.0(3H, m), 8.3–8.4(1H, m)

実施例145.

(E) – 3 – シアノメチリデン – 2, 3 – ジヒドロ – 2 – { 2 – { 4 – ( 2 – メトキシフェニル ) ピペラジニル } エチル } – 1 H – イソインドール – 1 – オン  
(化合物 1 4 5)

化合物 a の代わりに参考例 4 で得られる化合物 d を用いる以外は実施例 4 の方法に準じて、化合物 1 4 5 のメタンスルホン酸塩を得た。

融点 ; 1 0 6 ~ 1 0 8 °C (エタノール–エーテル)

元素分析 ;  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 2\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H} \cdot \text{C}_2\text{H}_6\text{O} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として

1 2 1

計算値(%) : C 51.01 H 6.18 N 8.81

実測値(%) : C 51.20 H 6.18 N 8.86

IR(KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3700-3100, 3010, 2800-2110, 2220, 1725, 1635, 1500, 1410, 1195, 1060 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 2.39(6H, s), 2.85-3.0(2H, m), 3.25-3.45(2H, m), 3.45-3.65(2H, m), 3.7-3.9(2H, m), 3.80(3H, s), 4.21(2H, t,  $J = 6.5\text{Hz}$ ), 6.00(1H, s), 6.85-7.1(4H, m), 7.75-8.0(3H, m), 8.35-8.45(1H, m)

実施例146.

(E)-2-(2-ジエチルアミノエチル)-2,3-ジヒドロ-3-(2-メチルピペリジノカルボニルメチリデン)-1H-イソインドール-1-オン

(化合物146)

化合物10およびジエチルアミンを用いる代わりに実施例132で得られる化合物132および2-メチルピペリジンを用いる以外は実施例13の方法に準じて、化合物146の塩酸塩を得た。

融点 ; 197~199°C (イソプロパノール)

元素分析 ;  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ として

計算値(%) : C 65.09 H 7.95 N 10.35

実測値(%) : C 64.91 H 7.88 N 10.26

IR(KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3100-2850, 2650, 1720, 1650, 1620, 1460, 1400

実施例147.

(E)-2,3-ジヒドロ-3-[4-(3,4,5-トリメトキシベンジル)ピペラジニルカルボニルメチリデン]-2-{3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル]プロピル}-1H-イソインドール-1-オン

(化合物147)

化合物10およびジエチルアミンを用いる代わりに(E)-2,3-ジヒドロ-2-{3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル]プロピル}-3-オキソ-1H-イソインドール-1-イリデン酢酸および1-(3,4,5-トリメトキシベンジル)ピペラジンをを用いる以外は実施例13の方法に準じて、化合物

147のリン酸塩を得た。

1 2 2

融点；137～138℃（イソプロパノール）

元素分析； $C_{38}H_{47}N_5O_6 \cdot 2H_3PO_4 \cdot 2.5H_2O$ として

計算値（％）： C 50.11 H 6.42 N 7.69

実測値（％）： C 50.18 H 6.50 N 7.46

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3700-3100, 2950, 1705, 1645, 1505, 1465, 1245, 1120

実施例148.

(E) - 3 - ジエチルアミノカルボニルメチリデン - 2 - { 3 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェニル) ピペラジニル] プロピル} - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - オン (化合物 1 4 8)

化合物 1 0 を用いる代わりに実施例 1 3 4 で得られる化合物 1 3 4 を用いる以外は実施例 1 3 の方法に準じて、化合物 1 4 8 のリン酸塩を得た。

融点；182～184℃（イソプロパノール-メタノール）

元素分析； $C_{27}H_{33}FN_4O_2 \cdot H_3PO_4 \cdot 2H_2O$ として

計算値（％）： C 54.17 H 6.74 N 9.36

実測値（％）： C 54.05 H 6.48 N 9.13

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3700-3100, 1715, 1660, 1620, 1500, 1325, 1245

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.07(3H, t,  $J=7Hz$ ), 1.17(3H, t,  $J=7Hz$ ), 1.85-1.9(2H, m), 2.5-2.75(6H, m), 3.0-3.15(4H, m), 3.35-3.55(4H, m), 3.85(2H, t,  $J=7Hz$ ), 6.32(1H, s), 6.85-7.1(4H, m), 7.55-7.8(3H, m), 7.95-8.05(1H, m)

実施例149.

(E) - 2, 3 - ジヒドロ - 3 - [ 4 - ( 2 - メトキシフェニル) ピペラジニルカルボニルメチリデン] - 2 - { 2 - [ 4 - ( 2 - メトキシフェニル) ピペラジニル] エチル} - 1 H - イソインドール - 1 - オン (化合物 1 4 9)

ジエチルアミンを用いる代わりに 1 - ( 2 - メトキシフェニル) ピペラジンを  
用いる以外は実施例 1 3 の方法に準じて、化合物 1 4 9 の塩酸塩を得た。

1 2 3

融点；152～154℃（エタノール-エーテル）

元素分析； $C_{34}H_{37}N_5O_4 \cdot 3HCl \cdot 1.5H_2O$ として

計算値（％）： C 56.87 H 6.32 N 9.75

実測値（％）： C 56.86 H 6.48 N 9.74

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3700-3100, 2950, 2800-2000, 1710, 1645, 1615, 1500, 1445, 1405, 1265

実施例150.

(E)-3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジニルカルボニルメチリデン]-2,3-ジヒドロ-2-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル]エチル}-1H-イソインドール-1-オン（化合物150）

ジエチルアミンを用いる代わりに1-(4-フルオロフェニル)ピペラジンを  
用いる以外は実施例13の方法に準じて、化合物150の塩酸塩を得た。

融点；161～163℃（エタノール-エーテル）

元素分析； $C_{33}H_{36}FN_5O_3 \cdot 3HCl \cdot 3.5H_2O$ として

計算値（％）： C 53.41 H 6.25 N 9.44

実測値（％）： C 53.23 H 6.11 N 9.42

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3700-3100, 2950, 2800-2000, 1710, 1645, 1615, 1510, 1450, 1400, 1335

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 3.0-3.15(2H, m), 3.15-3.6(10H, m), 3.7-4.0(6H, m), 3.80(3H, s), 4.34(2H, t,  $J=6.5Hz$ ), 6.68(1H, s), 6.85-7.1(4H, m), 7.1-7.3(4H, m), 7.6-7.8(2H, m), 7.8-7.85(1H, m), 8.1-8.15(1H, m)

実施例151.

(E)-5,6-ジクロロ-2-(2-ジエチルアミノエチル)-2,3-ジヒドロ-3-オキソ-1H-イソインドール-1-イリデン酢酸エチル

（化合物151）

化合物aおよび1-(2-メトキシフェニル)ピペラジンの代わりに(E)-2-(2-ブロモエチル)-5,6-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-3-オキソ-1H-イソインドール-1-イリデン酢酸エチルおよびジエチルアミンを用いる  
以外は実施例4の方法に準じて、化合物151のリン酸塩を得た。

1 2 4

融点 ; 143 ~ 145 °C (エタノール)

元素分析 ;  $C_{18}H_{22}Cl_2N_2O_3 \cdot H_3PO_4$  として

計算値 (%) : C 44.73 H 5.21 N 5.80

実測値 (%) : C 44.69 H 5.05 N 5.38

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3700-3200, 2980, 2600, 1725, 1635, 1395, 1325, 1180

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 0.96(6H, t,  $J=7Hz$ ), 1.30(3H, t,  $J=7Hz$ ), 2.65-2.85(6H, m), 3.94(2H, t), 4.26(2H, q,  $J=7Hz$ ), 6.06(1H, s), 8.08(1H, s), 9.19(1H, s)

#### 実施例152.

(E)-5,6-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-2-{3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル]プロピル}-3-オキソ-1H-イソインドール-1-イリデン酢酸エチル (化合物152)

化合物aの代わりに参考例8で得られる化合物hを用いる以外は実施例4の方法に準じて、化合物152のリン酸塩を得た。

融点 ; 199 ~ 201 °C (エタノール)

元素分析 ;  $C_{26}H_{29}Cl_2N_3O_4 \cdot H_3PO_4$  として

計算値 (%) : C 50.66 H 5.23 N 6.82

実測値 (%) : C 50.48 H 5.14 N 6.40

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3700-3200, 2940, 1735, 1705, 1630, 1500, 1455, 1405, 1325, 1155

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.28(3H, t,  $J=7Hz$ ), 1.75-1.95(2H, m), 2.5-2.8(6H, m), 2.8-3.05(4H, m), 3.76(3H, s), 3.88(2H, t,  $J=6.6Hz$ ), 4.25(2H, q,  $J=7Hz$ ), 6.14(1H, s), 6.8-7.05(4H, m), 8.09(1H, s), 9.23(1H, s)

## 1 2 5

## 実施例153.

(E) -5, 6 -ジクロロ-2, 3 -ジヒドロ-3 -オキソ-2 - (3 -ピロリジニルプロピル) -1 H -イソインドール-1 -イリデン酢酸エチル

(化合物 1 5 3)

化合物 a および 1 - (2 -メトキシフェニル) ピペラジンの代わりに参考例 8 で得られる化合物 h およびピロリジンを用いる以外は実施例 4 の方法に準じて、化合物 1 5 3 の塩酸塩を得た。

融点 ; 2 1 1 ~ 2 1 3 °C (エタノール)

元素分析 ;  $C_{19}H_{22}Cl_2N_2O_3 \cdot HCl \cdot 0.8 C_2H_6O$  として

計算値 (%) : C 52.58 H 5.95 N 5.95

実測値 (%) : C 52.50 H 5.86 N 5.89

IR(KBr)  $\nu_{max}$  (cm<sup>-1</sup>) ; 3700-3200, 2950, 1725, 1625, 1405, 1320, 1190, 1145

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) ; 1.31(3H, t, J=7Hz), 1.75-2.1(6H, m), 2.8-3.05(2H, m), 3.05-3.25(2H, m), 3.3-3.5(2H, m), 3.88(2H, t, J=6.6Hz), 4.27(2H, q, J=7Hz), 6.11(1H, s), 8.07(1H, s), 9.20(1H, s)

## 実施例154.

(E) -5, 6 -ジクロロ-2, 3 -ジヒドロ-2 - [3 - (2 -メチルピペリジノ) プロピル] -3 -オキソ-1 H -イソインドール-1 -イリデン酢酸エチル  
(化合物 1 5 4)

化合物 a および 1 - (2 -メトキシフェニル) ピペラジンの代わりに参考例 8 で得られる化合物 h および 2 -メチルピペリジンを用いる以外は実施例 4 の方法に準じて、化合物 1 5 4 の塩酸塩を得た。

融点 ; 2 1 3 ~ 2 1 4 °C (エタノール-エーテル)

元素分析 ;  $C_{21}H_{26}Cl_2N_2O_3 \cdot HCl$  として

計算値 (%) : C 54.62 H 5.89 N 6.07

実測値 (%) : C 54.65 H 5.81 N 5.94

1 2 6

IR(KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3700–3200, 2940, 1730, 1710, 1630, 1410, 1395, 1320, 1190, 1145

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.25–1.4(6H, m), 1.4–2.1(8H, m), 2.75 – 2.95(1H, m), 2.95–3.45(4H, m), 3.8 – 4.0(2H, m), 4.27(2H, q,  $J = 7\text{Hz}$ ), 6.12 (1H, s), 8.08(1H, s), 9.20(1H, s)

#### 実施例155.

(E) –5, 6–ジクロロ–2, 3–ジヒドロ–2– {3– {4– (4–フルオロフェニル) ピペラジニル} プロピル} –2, 3–ジヒドロ–3–オキソ–1 H–イソインドール–1–イリデン酢酸エチル (化合物 1 5 5)

化合物 a および 1 – (2–メトキシフェニル) ピペラジンの代わりに参考例 8 で得られる化合物 h および 1 – (4–フルオロフェニル) ピペラジンを用いる以外は実施例 4 の方法に準じて、化合物 1 5 5 の塩酸塩を得た。

融点 ; 2 3 5 ~ 2 3 8 °C (エタノール)

元素分析 ;  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl}$  として

計算値 (%) : C 51.83 H 4.87 N 7.25

実測値 (%) : C 51.89 H 4.60 N 7.04

IR(KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3700–3200, 2980, 1725, 1705, 1630, 1510, 1180

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.32(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.0 – 2.2(2H, m), 3.0–3.25(6H, m), 3.45–3.6(2H, m), 3.6–3.8(2H, m), 4.27(2H, q,  $J = 7\text{Hz}$ ), 6.11 (1H, s), 6.95–7.2(4H, m), 8.09(1H, s), 9.21(1H, s)

#### 実施例156.

(E) –5, 6–ジクロロ–2– (3–ジエチルアミノプロピル) –2, 3–ジヒドロ–3–オキソ–1 H–イソインドール–1–イリデン酢酸エチル (化合物 1 5 6)

化合物 a および 1 – (2–メトキシフェニル) ピペラジンの代わりに参考例 8 で得られる化合物 h およびジエチルアミンを用いる以外は実施例 4 の方法に準じて、化合物 1 5 6 の塩酸塩を得た。

1 2 7

融点 ; 204 ~ 206 °C (エタノール-エーテル)

元素分析 ; C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · HCl として

計算値 (%) : C 52.37 H 5.78 N 6.43

実測値 (%) : C 51.97 H 5.67 N 6.25

IR(KBr) ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>) ; 3700-3200, 2980, 1730, 1710, 1635, 1395, 1175

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) ; 1.19(6H, t, J=7Hz), 1.31(3H, t, J=7Hz),  
1.85-2.05(2H, m), 2.9-3.2(6H, m), 3.89(2H, t, J=6.8Hz), 4.27(2H, q, J=7Hz), 6.14(1H, s), 8.08(1H, s), 9.20(1H, s)

実施例157.

(E)-5,6-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-3-オキソ-2-{3-[4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジニル]プロピル}-1H-イソインドール-1-イリデン酢酸エチル (化合物157)

化合物aおよび1-(2-メトキシフェニル)ピペラジンの代わりに参考例8で得られる化合物hおよび1-(ピリミジン-2-イル)ピペラジンを用いる以外は実施例4の方法に準じて、化合物157の塩酸塩を得た。

融点 ; 127 ~ 129 °C (エタノール)

元素分析 ; C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> · HCl として

計算値 (%) : C 50.70 H 5.18 N 12.85

実測値 (%) : C 50.61 H 4.86 N 12.48

IR(KBr) ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>) ; 3700-3100, 2950, 1715, 1630, 1440, 1195

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) ; 1.31(3H, t, J=7Hz), 2.0-2.2(2H, m), 2.9-3.25(4H, m), 3.3-3.6(4H, m), 3.90(2H, t, J=6.6Hz), 4.27(2H, q, J=7Hz), 4.6-4.75(2H, m), 6.11(1H, s), 6.75(1H, t, J=4.8Hz), 8.09(1H, s), 8.43(2H, d, J=4.8Hz), 9.21(1H, s)

実施例158.

(E)-5,6-ジクロロ-2-{3-[4-(2-エトキシフェニル)ピペラジニル]プロピル}-2,3-ジヒドロ-3-オキソ-1H-イソインドール-1-イリデン酢酸エチル (化合物158)

1 2 8

化合物aおよび1-(2-メトキシフェニル)ピペラジンの代わりに参考例8で得られる化合物hおよび1-(2-エトキシフェニル)ピペラジンをを用いる以外は実施例4の方法に準じて、化合物158の塩酸塩を得た。

融点; 117~120°C (エタノール)

元素分析;  $C_{27}H_{31}Cl_2N_3O_4 \cdot 2HCl$  として

計算値(%): C 53.57 H 5.49 N 6.94

実測値(%): C 53.29 H 5.39 N 6.54

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ); 3700-3200, 2980, 1715, 1630, 1445, 1410, 1165, 1135

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm); 1.32(3H, t,  $J=7Hz$ ), 1.35(3H, t,  $J=7Hz$ ), 2.0-2.2(2H, m), 3.0-3.3(6H, m), 3.4-3.6(4H, m), 3.91(2H, t,  $J=6.6Hz$ ), 4.02(2H, q,  $J=7Hz$ ), 4.28(2H, q,  $J=7Hz$ ), 6.11(1H, s), 6.8-7.05(4H, m), 8.08(1H, s), 9.21(1H, s)

実施例159.

(E)-2,3-ジヒドロ-5,6-ジメトキシ-2-{3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル]プロピル}-3-オキソ-1H-イソインドール-1-イリデン酢酸エチル(化合物159)

化合物aの代わりに参考例7で得られる化合物gを用いる以外は実施例4の方法に準じて、化合物159のリン酸塩を得た。

融点; 202~204°C (エタノール)

元素分析;  $C_{28}H_{35}N_3O_6 \cdot H_3PO_4$  として

計算値(%): C 55.35 H 6.30 N 6.92

実測値(%): C 55.31 H 6.70 N 6.58

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ); 3700-3100, 2920, 2360, 1700, 1620, 1500, 1455, 1290, 1150, 1080

1 2 9

## 実施例160.

(E) - 2 - { 3 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピペラジニル ] プロピル } - 2, 3 - ジヒドロ - 5, 6 - ジメトキシ - 3 - オキソ - 1 H - イソインドール - 1 - イリデン酢酸エチル ( 化合物 1 6 0 )

化合物 a および 1 - ( 2 - メトキシフェニル ) ピペラジンの代わりに参考例 7 で得られる化合物 g および 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピペラジンを用いる以外は実施例 4 の方法に準じて、化合物 1 6 0 の塩酸塩を得た。

融点 ; 2 1 2 ~ 2 1 4 °C ( エタノール )

元素分析 ;  $C_{27}H_{32}FN_3O_5 \cdot 2HCl$  として

計算値 (%) : C 56.84 H 6.01 N 7.37

実測値 (%) : C 57.02 H 5.89 N 7.15

IR(KBr)  $\nu_{max}$  (  $cm^{-1}$  ) ; 3700-3100, 2990, 2310, 1710, 1625, 1495, 1290, 1160

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.30(3H, t,  $J=7Hz$ ), 2.0 - 2.2(2H, m), 3.0 - 3.3(6H, m), 3.45 - 3.6(2H, m), 3.6 - 3.8(2H, m), 3.85(2H, t,  $J=6.6Hz$ ), 3.88 (3H, s), 3.91(3H, s), 4.25(2H, q,  $J=7Hz$ ), 5.90(1H, s), 6.95 - 7.2(4H, m), 7.32(1H, s), 8.70(1H, s)

## 実施例161.

(E) - 2 - ( 3 - ジエチルアミノプロピル ) - 2, 3 - ジヒドロ - 5, 6 - ジメトキシ - 3 - オキソ - 1 H - イソインドール - 1 - イリデン酢酸エチル ( 化合物 1 6 1 )

化合物 a および 1 - ( 2 - メトキシフェニル ) ピペラジンの代わりに参考例 7 で得られる化合物 g およびジエチルアミンを用いる以外は実施例 4 の方法に準じて、化合物 1 6 1 の塩酸塩を得た。

融点 ; 2 0 9 ~ 2 1 1 °C ( エタノール )

元素分析 ;  $C_{21}H_{30}N_2O_5 \cdot HCl$  として

計算値 (%) : C 59.08 H 7.32 N 6.56

実測値 (%) : C 58.88 H 7.49 N 6.29

1 3 0

IR(KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3700, 3200, 2970, 2415, 1715, 1620, 1500, 1415, 1305, 1150

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.19(6H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.30(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.85-2.05(2H, m), 2.95-3.2(2H, m), 3.84(2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.88(3H, s), 3.91(3H, s), 4.25(2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.92(1H, s), 7.31(1H, s), 8.69(1H, s)

#### 実施例162.

(E)-2,3-ジヒドロ-5,6-ジメトキシ-3-オキソ-2-(3-ピロリジニルプロピル)-1H-イソインドール-1-イリデン酢酸エチル

(化合物162)

化合物aおよび1-(2-メトキシフェニル)ピペラジンの代わりに参考例7で得られる化合物gおよびピロリジンを用いる以外は実施例4の方法に準じて、化合物162の塩酸塩を得た。

融点 ; 219~220°C (エタノール-エーテル)

元素分析 ;  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として

計算値(%) : C 59.94 H 7.05 N 6.32

実測値(%) : C 56.99 H 6.66 N 6.23

IR(KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3700-3200, 2950, 1705, 1620, 1495, 1290, 1185, 1140, 1060

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.30(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.75-2.1(6H, m), 2.8-3.05(2H, m), 3.05-3.4(2H, m), 3.4-3.6(2H, m), 3.83(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.88(3H, s), 3.90(3H, s), 5.89(1H, s), 7.30(1H, s), 8.68(1H, s)

#### 実施例163.

(E)-2,3-ジヒドロ-3-イソブチリデン-5,6-ジメトキシ-2-[3-(2-メチルピペリジノ)プロピル]-1H-イソインドール-1-オン

(化合物163)

## 1 3 1

2 - {2 - [4 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジニル] エチル} フタルイミドの代わりに5, 6 - ジメトキシ - 2 - [3 - (2 - メチルピペリジノ) プロピル] フタルイミドを用いる以外は実施例1の方法に準じて、化合物163のリン酸塩を得た。

融点; 104 ~ 106 °C (イソプロパノール)

元素分析;  $C_{23}H_{34}N_2O_3 \cdot H_3PO_4 \cdot H_2O$  として

計算値 (%): C 54.97 H 7.82 N 5.57

実測値 (%): C 55.28 H 7.81 N 5.21

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ); 3700-3200, 2950, 1680, 1645, 1495, 1415, 1285, 1215

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm); 1.08(3H, d,  $J=6.2$ Hz), 1.19(6H, d,  $J=6.6$ Hz), 1.2-1.75(6H, m), 1.75-1.9(2H, m), 2.45-3.1(5H, m), 3.2-3.4(1H, m), 3.72(2H, t,  $J=7$ Hz), 3.86(3H, s), 3.90(3H, s), 5.45(1H, d,  $J=9.3$ Hz), 7.24(1H, s), 7.33(1H, s)

## 実施例164.

(E) -2, 3 - ジヒドロ - 3 - イソブチリデン - 5, 6 - ジメトキシ - 2 - {3 - [4 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジニル] プロピル} - 1H - イソインドール - 1 - オン (化合物164)

2 - {2 - [4 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジニル] エチル} フタルイミドの代わりに5, 6 - ジメトキシ - 2 - {3 - [4 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジニル] プロピル} フタルイミドを用いる以外は実施例1の方法に準じて、化合物164の塩酸塩を得た。

融点; 128 ~ 130 °C (エタノール-イソプロパノール)

元素分析;  $C_{28}H_{37}N_3O_4 \cdot 2HCl \cdot C_8H_8O$  として

計算値 (%): C 60.78 H 7.73 N 6.86

実測値 (%): C 60.20 H 7.75 N 6.91

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ); 3700-3100, 2960, 2800-2000, 1685, 1645, 1613, 1495

1 3 2

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.22(6H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 2.0 - 2.2(2H, m), 3.0 - 3.25(6H, m), 3.25-3.4(1H, m), 3.4-3.6(4H, m), 3.79(3H, m), 3.75 - 3.9(2H, m), 3.87(3H, s), 3.91(3H, s), 5.49(1H, d,  $J=9.3\text{Hz}$ ), 6.85-7.1(4H, m), 7.25(1H, s), 7.34(1H, s)

実施例165.

(E) - 2 - { 3 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピペラジニル ] プロピル } - 2, 3 - ジヒドロ - 3 - イソブチリデン - 5, 6 - ジメトキシ - 1 H - イソインドール - 1 - オン ( 化合物 1 6 5 )

2 - { 2 - [ 4 - ( 2 - メトキシフェニル ) ピペラジニル ] エチル } フタルイミドの代わりに 2 - { 3 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピペラジニル ] プロピル } - 5, 6 - ジメトキシフタルイミドを用いる以外は実施例 1 の方法に準じて、化合物 1 6 5 の塩酸塩を得た。

融点 ; 1 8 3 ~ 1 8 4  $^{\circ}\text{C}$  ( エタノール )

元素分析 ;  $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{FN}_3\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$  として

計算値 (%) : C 58.06 H 6.86 N 7.52

実測値 (%) : C 58.46 H 6.94 N 7.46

IR(KBr)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3700-3200, 2960, 1695, 1650, 1495, 1415, 1285, 1215

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.21(6H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 2.0 - 2.2(2H, m), 3.0 - 3.25(6H, m), 3.25-3.4(1H, m), 3.4-3.6(2H, m), 3.65 - 3.7(2H, m), 3.78(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.87(3H, s), 3.91(3H, s), 5.49(1H, d,  $J=9.5\text{Hz}$ ), 6.95-7.15(4H, m), 7.25(1H, s), 7.34(1H, s)

実施例166.

(E) - 2, 3 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 5, 6 - ジメトキシ - 2 - { 2 - [ 4 - ( 2 - メトキシフェニル ) ピペラジニル ] エチル } - 1 H - イソインドール - 1 - イリデン酢酸エチル ( 化合物 1 6 6 )

化合物 a および 1 - ( 2 - メトキシフェニル ) ピペラジンの代わりに参考例 6 で得られる化合物 f および 1 - ( 2 - メトキシフェニル ) ピペラジンを用いる以外は実施例 4 の方法に準じて、化合物 1 6 6 の塩酸塩を得た。

1 3 3

融点 ; 220 ~ 224 °C (エタノール)

元素分析 ;  $C_{27}H_{33}N_3O_6 \cdot 2HCl$  として

計算値 (%) : C 57.04 H 6.21 N 7.39

実測値 (%) : C 57.02 H 6.51 N 7.29

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3700-3100, 2980, 2800-2000, 1715, 1630, 1500, 1415, 1300, 1170, 1035

実施例167.

(E)-2,3-ジヒドロ-2-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル]エチル}-3-オキソ-1H-ベンズ[f]イソインドール-1-イリデン酢酸エチル (化合物167)

化合物aの代わりに参考例9で得られる化合物iを用いる以外は実施例4の方法に準じて、化合物167の塩を得た。

融点 ; 168 ~ 171 °C (エタノール)

元素分析 ;  $C_{29}H_{31}N_3O_4 \cdot 2CH_3SO_3H$  として

計算値 (%) : C 54.93 H 5.80 N 6.20

実測値 (%) : C 54.65 H 6.03 N 6.42

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3700-3100, 3000, 2800-2000, 1730, 1710, 1620, 1505, 1445, 1320, 1230

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.35(3H, t,  $J=7Hz$ ), 2.39(6H, s), 2.85-3.05(2H, m), 3.25-3.65(6H, m), 3.7-3.9(2H, m), 3.81(3H, s), 4.25-4.4(4H, m), 6.07(1H, s), 6.85-7.1(4H, m), 7.7-7.8(2H, m), 8.1-8.3(2H, m), 8.53(1H, s), 9.63(1H, s)

実施例168.

6-{3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジニル]プロピル}-6,7-ジヒドロ-7-メチリデン-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン (化合物168)

化合物zおよびイソプロピルアルデヒドの代わりに参考例20で得られる化合物tとパラホルムアルデヒドを用いる以外は実施例7の方法に準じて、化合物168の塩酸塩を得た。

1 3 4

融点 ; 1 8 3 ~ 1 8 4 °C (エタノール-塩化メチレン)

元素分析 ;  $C_{21}H_{23}FN_4O \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$  として

計算値 (%) : C 56.25 H 5.85 N 12.50

実測値 (%) : C 55.95 H 6.06 N 12.00

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3700-3100, 1980, 1800-2000, 1705, 1645, 1505, 1395, 1235

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 2.1 - 2.3(2H, m), 3.05 - 3.3(6H, m), 3.45 - 3.6(2H, m), 3.65 - 3.8(2H, m), 3.91(2H, t,  $J=7Hz$ ), 5.33(1H, d,  $J=2Hz$ ), 5.65 (1H, d,  $J=2Hz$ ), 6.95-7.15(4H, m), 7.61(1H, dd,  $J=5$  および 7.7Hz), 8.19(1H, dd,  $J=1.7$  および 7.7Hz), 8.85(1H, dd,  $J=1.7$  および 5Hz)

実施例169.

(E) - 6 - { 3 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピペラジニル ] プロピル } - 6, 7 - ジヒドロ - 7 - イソブチリデン - 5 H - ピロロ [ 3, 4 - b ] ピリジン - 5 - オン (化合物 1 6 9)

化合物 z の代わりに参考例 2 0 で得られる化合物 t を用いる以外は実施例 7 の方法に準じて、化合物 1 6 9 のリン酸塩を得た。

融点 ; 1 3 0 ~ 1 3 2 °C (エタノール-イソプロパノール)

元素分析 ;  $C_{24}H_{29}FN_4O \cdot 2H_3PO_4 \cdot 1.5C_2H_6O$  として

計算値 (%) : C 48.14 H 6.58 N 8.32

実測値 (%) : C 48.15 H 6.55 N 8.43

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3700-3200, 2950, 2440, 1695, 1655, 1510, 1400, 1250, 980

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.14(6H, d,  $J=6.6Hz$ ), 1.75-1.95(2H, m), 2.5 - 2.75(6H, m), 3.0 - 3.2(4H, m), 3.84(2H, t,  $J=6.6Hz$ ), 4.25-4.45(1H, m), 5.70(1H, d,  $J=9.9Hz$ ), 6.9 - 7.1(4H, m), 7.52(1H, dd,  $J=5$  および 7.7Hz), 8.15(1H, dd,  $J=1.5$  および 7.7Hz), 8.84(1H, dd,  $J=1.5$  および 5Hz)

1 3 5

## 実施例170.

(Z) - 7 - ベンジリデン - 6 - { 3 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピペラジニル ] プロピル } - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3, 4 - b ] ピリジン - 5 - オン ( 化合物 1 7 0 )

化合物 z およびイソプロピルアルデヒドの代わりに参考例 2 0 で得られる化合物 t およびベンズアルデヒドを用いる以外は実施例 7 の方法に準じて、化合物 1 7 0 のリン酸塩を得た。

融点 ; 1 3 5 ~ 1 3 6 °C ( エタノール - メタノール )

元素分析 ;  $C_{27}H_{27}FN_4O \cdot 2H_3PO_4$  として

計算値 (%) : C 50.79 H 5.21 N 8.77

実測値 (%) : C 50.39 H 5.54 N 8.37

IR(KBr)  $\nu_{max}$  (  $cm^{-1}$  ) ; 3600 - 3200, 3200 - 2400, 1670, 1650, 1510, 1235

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.3 - 1.45(2H, m), 2.33(2H, t, J = 7Hz), 2.3 - 2.4(4H, m), 2.75 - 2.95(4H, m), 3.76(2H, t, J = 7Hz), 6.85 - 7.1(4H, m), 7.3 - 7.6(6H, m), 8.15 - 8.25(1H, m), 8.8 - 8.9(1H, m)

## 実施例171.

(E) - 6, 7 - ジヒドロ - 7 - イソブチリデン - 6 - { 3 - [ 4 - ( 2 - メトキシフェニル ) ピペラジニル ] プロピル } - 5 H - ピロロ [ 3, 4 - b ] ピリジン - 5 - オン ( 化合物 1 7 1 )

化合物 z の代わりに参考例 2 2 で得られる化合物 v を用いる以外は実施例 7 の方法に準じて、化合物 1 7 1 のリン酸塩を得た。

融点 ; 1 7 4 ~ 1 7 6 °C ( エタノール - イソプロパノール )

元素分析 ;  $C_{25}H_{32}N_4O_2 \cdot 2H_3PO_4 \cdot 2H_2O$  として

計算値 (%) : C 46.01 H 6.49 N 8.59

実測値 (%) : C 45.95 H 6.34 N 8.42

IR(KBr)  $\nu_{max}$  (  $cm^{-1}$  ) ; 3700 - 3000, 2955, 1685, 1510, 1460, 1305

1 3 6

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm) ; 1.14(6H, d,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 1.8 - 2.0(2H, m), 2.70(2H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 2.7 - 2.9(4H, m), 2.9 - 3.1(4H, m), 3.77(3H, s), 3.84(2H, t,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 4.25 - 4.45(1H, m), 5.72(1H, d,  $J = 9.9\text{Hz}$ ), 6.8 - 7.0(4H, m), 7.53(1H, dd,  $J = 5$  および  $7.7\text{Hz}$ ), 8.15(1H, dd,  $J = 1.6$  および  $7.7\text{Hz}$ ), 8.85(1H, dd,  $J = 1.6$  および  $5\text{Hz}$ )

実施例172.

(E) - 7 - ベンジリデン - 6, 7 - ジヒドロ - 6 - { 3 - [ 4 - ( 2 - メトキシフェニル ) ピペラジニル ] プロピル } - 5 H - ピロロ [ 3, 4 - b ] ピリジン - 5 - オン ( 化合物 1 7 2 )

化合物 Z および イソプロピルアルデヒドの代わりに参考例 2 2 で得られる化合物 V とベンズアルデヒドを用いる以外は実施例 7 の方法に準じて、化合物 1 7 2 のリン酸塩を得た。

融点 ; 1 7 4 ~ 1 7 5  $^{\circ}\text{C}$  ( エタノール )

元素分析 ;  $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 1.8\text{H}_2\text{O}$  として

計算値 (%) : C 57.49 H 6.31 N 9.58

実測値 (%) : C 57.53 H 6.10 N 9.27

IR(KBr)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3700 - 3100, 1695, 1550, 1460, 1400, 1245

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm) ; 1.9 - 2.05(2H, m), 2.6 - 2.85(6H, m), 2.85 - 3.05(4H, m), 3.75(3H, m), 4.03(2H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 6.75 - 7.0(4H, m), 7.3 - 7.6(4H, m), 8.0 - 8.15(1H, m), 8.75 - 8.85(1H, m)

実施例173.

(E) - 6, 7 - ジヒドロ - 7 - イソブチリデン - 6 - { 2 - [ 4 - ( 2 - メトキシフェニル ) ピペラジニル ] エチル } - 5 H - ピロロ [ 3, 4 - b ] ピリジン - 5 - オン ( 化合物 1 7 3 )

化合物 Z の代わりに参考例 2 1 で得られる化合物 u を用いる以外は実施例 7 の方法に準じて、化合物 1 7 3 の塩酸塩を得た。

融点 ; 1 8 9 ~ 1 9 0  $^{\circ}\text{C}$  ( イソプロパノール )

1 3 7

元素分析 ;  $C_{24}H_{30}N_4 O_2 \cdot 2HCl$  として

計算値 (%) : C 60.12 H 6.73 N 11.69

実測値 (%) : C 60.10 H 7.04 N 11.44

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3700-3100, 2960, 2800-2000, 1715, 1660, 1610, 1460, 1400, 1270

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.16(6H, d,  $J = 6.6$ Hz), 3.0 - 3.2(2H, m), 3.2 - 3.45(4H, m), 3.45-3.60(2H, m), 3.65-3.8(2H, m), 3.80(3H, s), 4.2-4.4(3H, m), 6.03(1H, d,  $J = 9.8$ Hz), 6.85-7.1(4H, m), 7.56(1H, dd,  $J = 4.9$  および 7.7Hz), 8.19(1H, dd,  $J = 1.5$  および 7.7Hz), 8.89(1H, dd,  $J = 1.5$  および 4.9Hz)

実施例174.

(E) - 6 - [ 3 - ( 4 - ベンジルピペラジニル ) プロピル ] - 6, 7 - ジヒドロ - 7 - イソブチリデン - 5 H - ピロロ [ 3, 4 - b ] ピリジン - 5 - オン

(化合物 174)

化合物 z の代わりに参考例 19 で得られる化合物 s を用いる以外は実施例 7 の方法に準じて、化合物 174 のリン酸塩を得た。

融点 ; 120 ~ 122°C (イソプロパノール-メタノール)

元素分析 ;  $C_{25}H_{32}N_4 O \cdot 2H_3PO_4 \cdot H_2O$  として

計算値 (%) : C 48.54 H 6.52 N 9.06

実測値 (%) : C 48.34 H 6.92 N 8.92

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3700-3100, 1690, 1455, 1395

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.12(6H, d,  $J = 6.8$ Hz), 1.75-1.9(2H, m), 2.4 - 2.7(10H, m), 3.54(2H, s), 3.80(2H, t,  $J = 6.7$ Hz), 4.25-4.45(1H, m), 5.68 (1H, d,  $J = 10$ Hz), 7.25 - 7.4(5H), 7.53(1H, dd,  $J = 5$  および 7.7Hz), 8.14(1H, dd,  $J = 1.6$  および 7.7Hz), 8.85(1H, dd,  $J = 1.6$  および 5Hz)

実施例175.

(E) - 6, 7 - ジヒドロ - 7 - イソブチリデン - 6 - ( 3 - ピペリジノプロピル ) - 5 H - ピロロ [ 3, 4 - b ] ピリジン - 5 - オン (化合物 175)

化合物 z の代わりに参考例 18 で得られる化合物 r を用いる以外は実施例 7 の方法に準じて、化合物 175 のリン酸塩を得た。

1 3 8

融点 ; 1 5 3 ~ 1 5 4 °C (イソプロパノール-メタノール)

元素分析 ;  $C_{19}H_{27}N_3 O \cdot 2 H_3 P O_4 \cdot C_3 H_8 O$  として

計算値 (%) : C 46.40 H 7.26 N 7.38

実測値 (%) : C 46.13 H 7.58 N 7.62

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3700-3100, 2900, 1690, 1645, 1385

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.14(6H, d,  $J = 6.6$ Hz), 1.4 - 1.55(2H, m),  
 1.55 - 1.75(4H, m), 1.85 - 2.0(2H, m), 2.75 - 2.95(6H, m), 3.82(2H, t,  $J = 7$ Hz),  
 , 4.25 - 4.45(1H, m), 5.73(1H, d,  $J = 10$ Hz), 7.54(1H, dd,  $J = 5$  および 7.7Hz),  
 8.15(1H, dd,  $J = 1.6$  および 7.7Hz), 8.86(1H, dd,  $J = 1.6$  および 5Hz)

実施例176.

(E) -6, 7-ジヒドロ-7-イソブチリデン-2-フェニル-6-(2-ピ  
 ペリジノエチル)ピロロ[3, 4-d]ピリミジン-5-オン (化合物 1 7 6)

化合物 Z の代わりに参考例 2 5 で得られる化合物 Y を用いる以外は実施例 7 の  
 方法に準じて、化合物 1 7 6 のメタンスルホン酸塩を得た。

融点 ; 2 5 1 ~ 2 5 2 °C (エタノール-イソプロパノール)

元素分析 ;  $C_{23}H_{28}N_4 O \cdot C H_3 S O_3 H$  として

計算値 (%) : C 60.99 H 6.83 N 11.86

実測値 (%) : C 61.19 H 7.16 N 11.69

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3700-3100, 2950, 1710, 1595, 1395, 1220, 1200,  
 1135

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.26(6H, d,  $J = 6.5$ Hz), 1.3 - 2.0(6H, m),  
 2.33(3H, s), 2.9 - 3.1(2H, m), 3.6 - 3.75(2H, m), 4.20(2H, t,  $J = 6.4$ Hz), 4.3  
 - 4.45(1H, m), 6.07(1H, d,  $J = 9.9$ Hz), 7.55 - 7.7(3H, m), 8.45 - 8.55(2H, m),  
 9.33(1H, s)

## 実施例177.

(E) - 7 - ベンジリデン - 6, 7 - ジヒドロ - 2 - フェニル - 6 - (2 - ピペリジノエチル) ピロロ [3, 4 - b] ピリミジン - 5 - オン (化合物 1 7 7)

化合物 z およびイソプロピルアルデヒドの代わりに参考例 2 5 で得られる化合物 y およびベンズアルデヒドを用いる以外は実施例 7 の方法に準じて、化合物 1 7 7 のメタンスルホン酸を得た。

融点 ; 2 1 8 ~ 2 2 0 °C (エタノール)

元素分析 ;  $C_{26}H_{26}N_4 O \cdot CH_3 SO_3 H$  として

計算値 (%) : C 64.01 H 5.97 N 11.06

実測値 (%) : C 64.34 H 6.07 N 11.00

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3700-3200, 3315-2960, 1720, 1600, 1570, 1400, 1225, 1165, 1040

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.35-2.0(6H, m), 2.33(3H, s), 2.95 - 3.15 (2H, m), 3.4 - 3.55(2H, m), 3.65-3.8(2H, m), 4.38(2H, t,  $J=6.4Hz$ ), 7.16(1H, s), 7.45-7.65(6H, m), 8.05-8.15(2H, m), 8.3 - 8.4(2H, m), 9.39(1H, s)

## 実施例178.

(E) - 6, 7 - ジヒドロ - 7 - イソブチリデン - 6 - (2 - ピペリジノエチル) ピロロ [3, 4 - d] ピリミジン - 5 - オン (化合物 1 7 8)

化合物 z の代わりに参考例 2 3 で得られる化合物 w を用いる以外は実施例 7 の方法に準じて、化合物 1 7 8 の塩酸塩を得た。

元素分析 ;  $C_{17}H_{24}N_4 O_2 \cdot HCl \cdot 2 H_2 O$  として

計算値 (%) : C 54.76 H 7.84 N 15.02

実測値 (%) : C 54.82 H 7.93 N 14.85

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3700-3100, 2960, 1720, 1630, 1605, 1460, 1405, 1335, 1170

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.17(6H, d,  $J=6.6Hz$ ), 1.3 - 2.0(6H, m), 2.85 - 3.1(2H, m), 3.15 - 3.25(2H, m), 3.45-3.65(2H, m), 4.15-4.35(3H, m), 6.29(1H, d,  $J=10.3Hz$ ), 9.24(1H, s), 9.47(1H, s)

1 4 0

## 実施例179.

(E) -6, 7-ジヒドロ-7-イソブチリデン-2-メチル-6-(2-ピペリジノエチル) ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-5-オン (化合物 1 7 9)

化合物 z の代わりに参考例 2 4 で得られる化合物 x を用いる以外は実施例 7 の方法に準じて、化合物 1 7 9 の塩酸塩を得た。

融点 ; 1 5 3 ~ 1 5 5 °C (イソプロパノール)

元素分析 ;  $C_{18}H_{26}N_4 O \cdot HCl$  として

計算値 (%) : C 61.61 H 7.76 N 15.97

実測値 (%) : C 61.40 H 8.10 N 16.23

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3700-3200, 2945, 2460, 1700, 1600, 1570, 1400, 1290, 1180

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.16(6H, d,  $J = 6.8Hz$ ), 1.3 - 1.9(6H, m), 2.79(3H, s), 2.9 - 3.1(2H, m), 3.15 - 3.3(2H, m), 3.5-3.65(2H, m), 4.15-4.35(3H, m), 6.19(1H, d,  $J = 10Hz$ ), 9.11(1H, s)

## 実施例180.

(E) -6, 7-ジヒドロ-7-イソブチリデン-2-メチル-6-{2-[4-(2-メトキシフェニル) ピペラジニル] エチル} ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-5-オン (化合物 1 8 0)

化合物 z の代わりに参考例 2 7 で得られる化合物 a a を用いる以外は実施例 7 の方法に準じて、化合物 1 8 0 の塩酸塩を得た。

融点 ; 1 4 7 ~ 1 5 0 °C (イソプロパノール)

元素分析 ;  $C_{24}H_{31}N_5 O_2 \cdot 2HCl \cdot 2.5H_2O$  として

計算値 (%) : C 53.43 H 7.10 N 12.98

実測値 (%) : C 53.68 H 7.18 N 12.91

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3700-3100, 2960, 1725, 1635, 1605, 1445, 1340

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.17(6H, d,  $J = 6.6Hz$ ), 2.80(3H, s), 3.05-3.25(2H, m), 3.25-3.45(4H, m), 3.45-3.65(2H, m), 3.65-3.8(2H, m), 3.80(3H, m), 4.2-4.4(3H, m), 6.25(1H, d,  $J = 10Hz$ ), 6.85 - 7.1(4H, m), 9.12(1H, s)

1 4 1

## 実施例181.

(E)-6,7-ジヒドロ-7-イソブチリデン-6-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル]エチル}-2-フェニルピロロ[3,4-d]ピリミジン-5-オン(化合物181)

化合物zの代わりに参考例28で得られる化合物abを用いる以外は実施例7の方法に準じて、化合物181の塩酸塩を得た。

融点; 222~224°C (メタノール-イソプロパノール)

元素分析;  $C_{29}H_{33}N_5O_2 \cdot 2HCl$ として

計算値(%): C 62.59 H 6.34 N 12.58

実測値(%): C 62.53 H 6.70 N 12.77

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ); 3700-3100, 2960, 2750-2000, 1695, 1660, 1500, 1390, 1245

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm); 1.27(6H, d,  $J=6.6$ Hz), 3.05-3.2(2H, m), 3.2-3.5(4H, m), 3.5-3.6(2H, m), 3.7-3.9(4H, m), 3.81(1H, s), 4.29(2H, t,  $J=6.5$ Hz), 4.3-4.5(1H, m), 6.29(1H, d,  $J=9.7$ Hz), 6.85-7.1(4H, m), 7.55-7.7(3H, m), 8.45-8.55(2H, m), 9.31(1H, s)

## 実施例182.

(E)-6,7-ジヒドロ-7-イソブチリデン-6-{3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル]プロピル}-2-メチルピロロ[3,4-d]ピリミジン-5-オン(化合物182)

化合物zの代わりに参考例29で得られる化合物acを用いる以外は実施例7の方法に準じて、化合物182の塩酸塩を得た。

元素分析;  $C_{25}H_{33}N_5O_2 \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$ として

計算値(%): C 55.14 H 7.22 N 12.86

実測値(%): C 55.10 H 7.25 N 12.84

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm); 1.17(6H, d,  $J=6.6$ Hz), 1.9-2.3(2H, m), 2.80(3H, s), 3.0-3.6(6H, m), 3.7-4.0(2H, m), 3.80(3H, s), 4.5-4.8(2H, m), 5.94(1H, d,  $J=10$ Hz), 6.8-7.0(4H, m), 9.09(1H, s)

## 実施例183.

(E) - 7 - ベンジリデン - 6, 7 - ジヒドロ - 6 - { 2 - { 4 - ( 2 - メトキシフェニル ) ピペラジニル } エチル } ピロロ [ 3, 4 - d ] ピリミジン - 5 - オン  
(化合物 1 8 3)

化合物 z およびイソプロピルアルデヒドの代わりに参考例 2 7 で得られる化合物 a a およびベンズアルデヒドを用いる以外は実施例 7 の方法に準じて、化合物 1 8 3 のメタンスルホン酸塩を得た。

元素分析 ;  $C_{26}H_{27}N_5O_2 \cdot 2CH_3SO_3H$  として

計算値 (%) : C 53.07 H 5.57 N 11.05

実測値 (%) : C 53.01 H 5.77 N 10.72

## 実施例184.

(E) - 7 - ベンジリデン - 6, 7 - ジヒドロ - 6 - { 3 - { 4 - ( 2 - メトキシフェニル ) ピペラジニル } プロピル } - 2 - メチルピロロ [ 3, 4 - d ] ピリミジン - 5 - オン (化合物 1 8 4)

化合物 z およびイソプロピルアルデヒドの代わりに参考例 2 9 で得られる化合物 a c およびベンズアルデヒドを用いる以外は実施例 7 の方法に準じて、化合物 1 8 4 のメタンスルホン酸塩を得た。

元素分析 ;  $C_{28}H_{31}N_5O_2 \cdot 2CH_3SO_3H \cdot 3.5H_2O$  として

計算値 (%) : C 49.71 H 6.40 N 9.66

実測値 (%) : C 49.68 H 6.03 N 9.20

## 実施例185.

(E) - 7 - ( 3, 5 - ジーtert-ブチル - 4 - ヒドロキシベンジリデン ) - 6, 7 - ジヒドロ - 6 - { 2 - { 4 - ( 2 - メトキシフェニル ) ピペラジニル } エチル } ピロロ [ 3, 4 - d ] ピリミジン - 5 - オン (化合物 1 8 5)

イソプロピルアルデヒドの代わりに 3, 5 - ジーtert-ブチル - 4 - ヒドロキシベンズアルデヒドを用いる以外は実施例 7 の方法に準じて、化合物 1 8 5 のリン酸塩を得た。

1 4 3

元素分析 ;  $C_{34}H_{43}N_5 O_3 \cdot 2 H_3 P O_4 \cdot 2 H_2 O$  として

計算値 (%) : C 50.93 H 6.66 N 8.74

実測値 (%) : C 50.51 H 6.93 N 8.47

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.45(18H, s), 2.05 - 2.15(2H, m), 2.75 - 2.95 (6H, m), 2.95 - 3.1(4H, m), 3.77(3H, s), 4.17(2H, t), 6.8 - 7.0(4H, m), 7.12(1H, s), 8.07(2H, s), 9.25(1H, s), 9.37(1H, s)

実施例186.

(E) - 6 - { 3 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピペラジニル ] プロピル } - 6, 7 - ジヒドロ - 7 - イソブチリデンピロロ [ 3, 4 - d ] ピリミジン - 5 - オン ( 化合物 1 8 6 )

化合物 z の代わりに参考例 3 0 で得られる化合物 a d を用いる以外は実施例 7 の方法に準じて、化合物 1 8 6 のメタンスルホン酸塩を得た。

元素分析 ;  $C_{23}H_{28}FN_5 O \cdot 2 C H_3 S O_3 H \cdot 1.6 H_2 O \cdot 0.6 C_3 H_8 O$  として

計算値 (%) : C 48.29 H 6.65 N 10.51

実測値 (%) : C 48.25 H 6.96 N 10.53

実施例187.

(E) - 6 - { 3 - [ 4 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピペラジニル ] プロピル } - 6, 7 - ジヒドロ - 7 - イソブチリデン - 2 - メチルピロロ [ 3, 4 - d ] ピリミジン - 5 - オン ( 化合物 1 8 7 )

化合物 z の代わりに参考例 3 1 で得られる化合物 a e を用いる以外は実施例 7 の方法に準じて、化合物 1 8 7 の塩酸塩を得た。

融点 ; 2 3 0 ~ 2 4 0 °C ( イソプロパノール )

元素分析 ;  $C_{24}H_{30}FN_5 O \cdot 2 H C l$  として

計算値 (%) : C 58.06 H 6.50 N 14.11

実測値 (%) : C 57.98 H 6.75 N 13.95

IR(KBr)  $\nu_{max}$  (  $cm^{-1}$  ) ; 3700 - 3100, 2950, 1700, 1600, 1510, 1400

1 4 4

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm) ; 1.17(6H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 2.0 - 2.2(2H, m), 2.79(3H, s), 3.0 - 3.3(6H, m), 3.45 - 3.6(2H, m), 3.65 - 3.8(2H, m), 3.8 - 4.0(2H, m), 4.2 - 4.4(1H, m), 5.97(1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 6.95 - 7.15(4H, m), 9.09 (1H, s)

実施例188.

(E) - 2-ベンジル-2,3-ジヒドロ-3-{2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル]エチリデン}-1H-イソインドール-1-オン

(化合物188)

ピペリジンの代わりに1-(2-メトキシフェニル)ピペラジンを用いる以外は実施例8の方法に準じて、化合物188の塩酸塩を得た。

融点 ; 160 ~ 164°C (イソプロパノール)

元素分析 ;  $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_3 \cdot \text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$ として

計算値(%) : C 65.62 H 6.10 N 8.20

実測値(%) : C 65.78 H 6.53 N 7.84

IR(KBr)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3700-3200, 3100-2800, 2100, 1715, 1670, 1610, 1460, 1345, 1270

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ (ppm) ; 3.0 - 3.35(4H, m), 3.35 - 3.55(4H, m), 3.78 (3H, s), 4.42(2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 5.01(2H, s), 5.86(1H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 6.8 - 7.1 (4H, m), 7.15 - 7.4(5H, m), 7.6 - 7.95(3H, m), 8.2 - 8.3(1H, m)

実施例189.

(E) - 2-ベンジル-3-{2-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジニル]エチリデン}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン

(化合物189)

ピペリジンの代わりに1-(4-フルオロフェニル)ピペラジンを用いる以外は実施例8の方法に準じて、化合物189の塩酸塩を得た。

融点 ; 141 ~ 145°C (エタノール-イソプロパノール)

元素分析 ;  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{FN}_3 \cdot \text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 1.7\text{H}_2\text{O}$ として

計算値(%) : C 65.57 H 6.19 N 8.50

実測値(%) : C 65.54 H 6.24 N 8.19

## 1 4 5

IR(KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3700-3100, 1710, 1660, 1510, 1445, 1390

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 2.7 - 3.0(2H, m), 3.0-3.85(6H, m), 4.42(2H, d,  $J = 7\text{Hz}$ ), 5.02(2H, s), 5.83(1H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 6.9 - 7.2(4H, m), 7.2-7.45 (5H, m), 7.5 - 7.95(3H, m), 8.15-8.25(1H, m)

## 実施例190.

(E) - 2-ベンジル-3-(2-ジエチルアミノエチリデン)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン (化合物190)

ピペリジンの代わりにジエチルアミンを用いる以外は実施例8の方法に準じて、化合物190のリン酸塩を得た。

融点 ; 160 ~ 161°C (エタノール-イソプロパノール)

元素分析 ;  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{H}_3\text{PO}_4$  として

計算値 (%) : C 60.28 H 6.50 N 6.69

実測値 (%) : C 60.09 H 6.52 N 6.51

IR(KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3700-3200, 1710, 1665

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 0.98(6H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 2.61(4H, q,  $J = 7\text{Hz}$ ), 3.84(2H, d,  $J = 7\text{Hz}$ ), 5.02(2H, s), 5.56(1H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 7.2 - 7.4(5H, m), 7.55-7.9(3H, m), 7.95 - 8.05(1H, m)

## 実施例191.

(E) - 2-ベンジル-2,3-ジヒドロ-3-{3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル]プロピリデン}-1H-イソインドール-1-オン (化合物191)

1-(4-フルオロフェニル)ピペラジンの代わりに1-(2-メトキシフェニル)ピペラジンを用いる以外は実施例9の方法に準じて、化合物191のリン酸塩を得た。

融点 ; 90 ~ 92°C (イソプロパノール)

元素分析 ;  $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  として

計算値 (%) : C 61.15 H 6.37 N 7.38

実測値 (%) : C 61.43 H 6.54 N 7.11

1 4 6

IR(KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3700–3000, 1700, 1655, 1505, 1415, 1235

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 2.5–2.8(6H, m), 2.8–3.1(6H, m), 3.77  
(3H, s), 4.98(2H, s), 5.62(1H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 6.8–7.1(4H, m), 7.2–7.4(5H, m),  
7.55–7.9(3H, m), 7.95–8.05(1H, m)

実施例192.

(E)–2–ベンジル–2, 3–ジヒドロ–3–〔3–(3–ピリジル) プロピ  
ルアミノカルボニルメチリデン〕–1 H–イソインドール–1–オン

(化合物 1 9 2)

化合物 1 0 およびジエチルアミンを用いる代わりに参考例 1 4 で得られる化合  
物 n および 3–(3–ピリジル) プロピルアミンを用いる以外は実施例 1 3 の方  
法に準じて、化合物 1 9 2 のリン酸塩を得た。

融点 ; 76.5°C (エタノール–イソプロパノール)

元素分析 ;  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_3 \cdot \text{O}_2 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  として

計算値 (%) : C 54.64 H 5.87 N 7.65

実測値 (%) : C 54.86 H 5.93 N 7.55

IR(KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3700–3200, 3100–2400, 1715, 1645, 1615, 1535,  
1420, 1325

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.75–1.9(2H, m), 2.68(2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.15  
–3.3(2H, m), 4.97(2H, s), 6.01(1H, s), 7.25–7.4(5H, m), 7.4–7.5(1H, m),  
7.6–7.8(2H, m), 7.8–7.9(2H, m), 8.3–8.4(1H, m), 8.45–8.6(2H, m), 9.0–  
9.1(1H, m)

実施例193.

(E)–2–ベンジル–2, 3–ジヒドロ–3–(2–モルホリノエチルアミノ  
カルボニルメチリデン)–1 H–イソインドール–1–オン (化合物 1 9 3)

化合物 1 0 およびジメチルアミンを用いる代わりに参考例 1 4 で得られる化合  
物 n および 2–モルホリノエチルアミンを用いる以外は実施例 1 3 の方法に準じ  
て、化合物 1 9 3 のリン酸塩を得た。

1 4 7

融点；134～136℃（エタノール-メタノール）

元素分析； $C_{23}H_{25}N_3O_3 \cdot H_3PO_4$  として

計算値（％）： C 55.42 H 5.86 N 8.43

実測値（％）： C 55.56 H 6.16 N 8.25

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3700-3100, 1700, 1660, 1630, 1550, 1435, 1345, 1235, 1105

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 2.45-2.55(6H, m), 3.3-3.4(2H, m), 3.55-3.65(4H, m), 4.98(2H, s), 6.01(1H, s), 7.2-7.4(5H, m), 7.6-7.9(3H, m), 8.25(1H, t), 9.0-9.1(1H, m)

実施例194.

(E)-2-ベンジル-2,3-ジヒドロ-3-[(チアゾール-2-イル)アミノカルボニルメチリデン]-1H-イソインドール-1-オン  
(化合物194)

化合物10およびジエチルアミンを用いる代わりに参考例14で得られる化合物nおよび2-アミノチアゾールを用いる以外は実施例13の方法に準じて、化合物194の塩酸塩を得た。

融点；270～272℃（エタノール）

元素分析； $C_{20}H_{15}N_3O_2S \cdot HCl$  として

計算値（％）： C 60.37 H 4.05 N 10.56

実測値（％）： C 60.25 H 3.98 N 10.46

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3700-3200, 3110, 1720, 1620, 1570, 1515, 1325, 1155

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 5.01(2H, s), 6.32(1H, s), 7.25-7.4(6H, m), 7.52(1H, d,  $J = 3.7Hz$ ), 7.7-7.95(3H, m), 9.15-9.25(1H, m)

## 実施例195.

(E) - 2 - ベンジル - 2, 3 - ジヒドロ - 3 - ( 2 - ジメチルアミノエチルアミノカルボニルメチリデン ) - 1 H - イソインドール - 1 - オン

(化合物 1 9 5)

化合物 1 0 およびジエチルアミンを用いる代わりに参考例 1 4 で得られる化合物 n および N, N - ジメチルエチレンジアミンを用いる以外は実施例 1 3 の方法に準じて、化合物 1 9 5 のリン酸塩を得た。

元素分析 ;  $C_{21}H_{23}N_3 \cdot O_2 \cdot H_3PO_4 \cdot 0.5H_2O$  として

計算値 (%) : C 55.26 H 5.96 N 9.21

実測値 (%) : C 55.48 H 5.61 N 9.42

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3700-3300, 3230, 2930, 1725, 1630, 1430, 1320, 1240, 1115

## 実施例196.

(E) - 2 - ベンジル - 3 - ( 2 - ジエチルアミノエチルアミノカルボニルメチリデン ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - オン

(化合物 1 9 6)

化合物 1 0 およびジエチルアミンを用いる代わりに参考例 1 4 で得られる化合物 n および N, N - ジエチルエチレンジアミンを用いる以外は実施例 1 3 の方法に準じて、化合物 1 9 6 のリン酸塩を得た。

融点 ; 1 8 8 ~ 1 9 1 °C (イソプロパノール)

元素分析 ;  $C_{23}H_{27}N_3 \cdot O_2 \cdot H_3PO_4 \cdot 0.5H_2O$  として

計算値 (%) : C 57.02 H 6.45 N 8.67

実測値 (%) : C 57.06 H 6.27 N 8.71

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3700-3300, 3225, 3000, 2650, 1710, 1630, 1540, 1420, 1325, 1240, 1080

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.06(6H, t, J = 7Hz), 2.78(4H, q, J = 7Hz), 2.7 - 2.9(2H, m), 3.3-3.45(2H, m), 4.98(2H, s), 6.05(1H, s), 7.2 - 7.4(5H, m), 7.6 - 7.8(2H, m), 7.8-7.9(1H, m), 8.55 - 8.7(1H, m), 9.05 - 9.15(1H, m)

## 実施例197.

(E) - 2 - ベンジル - 2, 3 - ジヒドロ - 3 - [ 4 - ( 3, 4, 5 - トリメトキシベンジル ) ピペラジニルカルボニルメチリデン ] - 1 H - イソインドール - 1 - オン ( 化合物 1 9 7 )

化合物 1 0 およびジエチルアミンを用いる代わりに参考例 1 4 で得られる化合物 n および 1 - ( 3, 4, 5 - トリメトキシベンジル ) ピペラジンをを用いる以外は実施例 1 3 の方法に準じて、化合物 1 9 7 のリン酸塩を得た。

融点 ; 1 1 5 ~ 1 1 6 °C ( イソプロパノール )

元素分析 ;  $C_{31}H_{33}N_3 O_5 \cdot H_3 P O_4 \cdot 3 H_2 O$  として

計算値 (%) : C 54.78 H 6.23 N 6.18

実測値 (%) : C 54.83 H 6.07 N 6.41

IR(KBr)  $\nu_{max}$  (  $cm^{-1}$  ) ; 3700-3200, 2940, 1705, 1650, 1465, 1405, 1330, 1120

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 2.2 - 2.3(2H, m), 2.35 - 2.45(2H, m), 3.2 - 3.3(2H, m), 3.41(2H, s), 3.55 - 3.65(2H, m), 3.64(3H, s), 3.75(6H, s), 5.04 (2H, s), 6.09(1H, s), 6.58(2H, s), 7.2 - 7.4(5H, m), 7.6-7.75(2H, m), 7.8 - 7.9(1H, m), 8.0-8.1(1H, m)

## 実施例198.

(E) - 2, 3 - ジヒドロ - 2 - ( 3 - メトキシベンジル ) - 3 - [ 4 - ( 3, 4, 5 - トリメトキシベンジル ) ピペラジニルカルボニルメチリデン ] - 1 H - イソインドール - 1 - オン ( 化合物 1 9 8 )

化合物 1 0 およびジエチルアミンを用いる代わりに参考例 1 5 で得られる化合物 o および 1 - ( 3, 4, 5 - トリメトキシベンジル ) ピペラジンをを用いる以外は実施例 1 3 の方法に準じて、化合物 1 9 8 のリン酸塩を得た。

融点 ; 1 1 6 ~ 1 1 8 °C ( イソプロパノール )

元素分析 ;  $C_{32}H_{35}N_3 O_6 \cdot H_3 P O_4 \cdot 1.5 H_2 O$  として

計算値 (%) : C 56.30 H 6.05 N 6.16

実測値 (%) : C 56.21 H 6.26 N 5.83

1 5 0

IR(KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3700–3100, 2950, 1710, 1650, 1605, 1470, 1335, 1250, 1120

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 2.2 – 2.3(2H, m), 2.4–2.5(2H, m), 3.2–3.3(2H, m), 3.44(2H, s), 3.55–3.7(2H, m), 3.68(3H, s), 3.69(3H, s), 3.75(6H, s), 5.01(2H, s), 6.10(1H, s), 6.60(2H, s), 6.75–6.9(3H, m), 7.23(1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.6 – 7.75(2H, m), 7.8 – 7.9(1H, m), 8.0–8.1(1H, m)

実施例199.

(E) – 2, 3 – ジヒドロ – 2 – (3, 4 – ジメトキシベンジル) – 3 – [4 – (3, 4, 5 – トリメトキシベンジル) ピペラジニルカルボニルメチリデン] – 1 H – イソインドール – 1 – オン (化合物 1 9 9)

化合物 1 0 およびジエチルアミンを用いる代わりに参考例 1 6 で得られる化合物 p および 1 – (3, 4, 5 – トリメトキシベンジル) ピペラジンをを用いる以外は実施例 1 3 の方法に準じて、化合物 1 9 9 のリン酸塩を得た。

融点 ; 1 0 8 ~ 1 1 0 °C (イソプロパノール)

元素分析 ;  $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_3 \text{O}_7 \cdot \text{H}_3 \text{PO}_4 \cdot 1.5 \text{H}_2 \text{O}$  として

計算値 (%) : C 55.61 H 6.08 N 5.90

実測値 (%) : C 55.40 H 6.24 N 6.07

IR(KBr)  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) ; 3700–3200, 2940, 1710, 1630, 1515, 1460, 1400, 1330, 1260, 1125

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 2.2 – 2.3(2H, m), 2.4–2.5(2H, m), 3.2–3.3(2H, m), 3.42(2H, s), 3.55–3.65(2H, m), 3.63(3H, s), 3.65(3H, s), 3.69(3H, s), 3.75(6H, s), 4.96(2H, s), 6.12(1H, s), 6.60(2H, s), 6.7 – 7.0(3H, m), 7.6 – 7.75(2H, m), 7.8 – 7.9(1H, m), 7.95 – 8.05(1H, m)

## 実施例200.

(E) - 2 - ベンジル - 2, 3 - ジヒドロ - 3 - { 3 - [ 4 - ( 2 - メトキシフェニル ) ピペラジニル ] プロピル } アミノカルボニルメチリデン - 1 H - イソインドール - 1 - オン ( 化合物 200 )

化合物 10 およびジエチルアミンを用いる代わりに参考例 14 で得られる化合物 n および 3 - [ 4 - ( 2 - メトキシフェニル ) ピペラジニル ] プロピルアミンを用いる以外は実施例 13 の方法に準じて、化合物 200 のリン酸塩を得た。

融点 ; 140 ~ 142 °C ( イソプロパノール - エタノール - メタノール )

元素分析 ;  $C_{31}H_{34}N_4O_3 \cdot H_3PO_4$  として

計算値 (%) : C 61.18 H 6.13 N 9.21

実測値 (%) : C 60.78 H 6.40 N 9.04

IR(KBr)  $\nu_{max}$  (  $cm^{-1}$  ) ; 3700 - 3100, 1715, 1660, 1625, 1505, 1330, 1245

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.65 - 1.8(2H, m), 2.5 - 2.6(2H, m), 2.6 - 2.8(4H, m), 2.95 - 3.1(4H, m), 3.2 - 3.3(2H, m), 3.77(3H, s), 4.97(2H, s), 5.99(1H, s), 6.85 - 7.0(4H, m), 7.2 - 7.4(5H, m), 7.6 - 7.9(3H, m), 8.3 - 8.4(1H, m), 9.05 - 9.15(1H, m)

## 実施例201.

(E) - 2 - ベンジル - 2, 3 - ジヒドロ - 3 - ( 4 - ピロリジニルカルボニルメチルピペラジニルカルボニルメチリデン ) - 1 H - イソインドール - 1 - オン ( 化合物 201 )

化合物 10 およびジエチルアミンを用いる代わりに参考例 14 で得られる化合物 n およびピロリジニルカルボニルメチルピペラジンをを用いる以外は実施例 13 の方法に準じて、化合物 201 のリン酸塩を得た。

融点 ; 102 ~ 104 °C ( エタノール - イソプロパノール )

元素分析 ;  $C_{27}H_{30}N_4O_3 \cdot H_3PO_4 \cdot 0.5 C_3H_3O \cdot 3H_2O$  として

計算値 (%) : C 53.43 H 6.77 N 8.75

実測値 (%) : C 53.26 H 6.44 N 8.53

IR(KBr)  $\nu_{max}$  (  $cm^{-1}$  ) ; 3700 - 3200, 2970, 1915, 1625, 1400, 1120

1 5 2

## 実施例202.

(E) -2, 3-ジヒドロ-2-(3, 4-ジメトキシベンジル)-3-(4-ピロリジニルカルボニルメチルピペラジニルカルボニルメチリデン)-1H-イソインドール-1-オン (化合物202)

化合物10およびジエチルアミンを用いる代わりに参考例16で得られる化合物pおよび1-(ピロリジニルカルボニルメチル)ピペラジンをを用いる以外は実施例13の方法に準じて、化合物202のリン酸塩を得た。

融点; 108~111°C (イソプロパノール)

元素分析;  $C_{29}H_{34}N_4O_5 \cdot 1.5H_3PO_4 \cdot H_2O$ として

計算値(%): C 50.95 H 5.97 N 8.20

実測値(%): C 50.81 H 5.82 N 8.11

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ); 3700-3100, 2960, 1710, 1640, 1515, 1465, 1400, 1260

## 実施例203.

(E) -2, 3-ジヒドロ-2-(3, 4-ジメトキシベンジル)-3-(2-ジメチルアミノエトキシカルボニルメチリデン)-1H-イソインドール-1-オン (化合物203)

化合物nの代わりに参考例16で得られる化合物pを用いる以外は実施例11の方法に従って、化合物203の塩酸塩を得た。

融点; 187~189°C (イソプロパノール)

元素分析;  $C_{23}H_{26}N_2O_5 \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$ として

計算値(%): C 60.59 H 6.19 N 6.14

実測値(%): C 60.82 H 5.93 N 6.29

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ); 3700-3100, 2965, 1715, 1635, 1515, 1445, 1325, 1260, 1240, 1165, 1120

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm); 2.79(6H, s), 3.42(2H, t,  $J=5.2Hz$ ), 3.72(3H, s), 3.74(3H, s), 4.49(2H, t,  $J=5.2Hz$ ), 4.97(2H, s), 6.03(1H, s), 6.76(1H, d,  $J=8Hz$ ), 6.88(1H, d,  $J=8Hz$ ), 7.3(1H, s), 7.9-7.75(3H, m), 8.9-9.0(1H, m)

## 1 5 3

## 実施例204.

4, 5-ジヒドロ-4-ピペリジノメチル〔1, 4〕オキサゼピノ〔5, 4a〕イソインドール-2, 7-ジオン (化合物204)

モルホリンの代わりにピペリジンを用いる以外は実施例14の方法に準じて、化合物204の塩酸塩を得た。

融点; 191°C (酢酸エチル-エタノール)

元素分析;  $C_{18}H_{20}N_2O_3 \cdot HCl \cdot 2H_2O$  として

計算値(%): C 56.18 H 6.55 N 7.28

実測値(%): C 56.44 H 6.27 N 7.33

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ); 3600-3100, 1720, 1680, 1630, 1455, 1430

## 実施例205.

4, 5-ジヒドロ-4-〔4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニルメチル〕〔1, 4〕オキサゼピノ〔5, 4a〕イソインドール-2, 7-ジオン (化合物205)

モルホリンの代わりに1-(2-メトキシフェニル)ピペラジンを用いる以外は実施例14の方法に準じて、化合物205のリン酸塩を得た。

融点; 226~228°C (メタノール)

元素分析;  $C_{24}H_{25}N_3O_4 \cdot H_3PO_4$  として

計算値(%): C 55.71 H 5.45 N 8.12

実測値(%): C 55.59 H 5.46 N 7.72

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ); 3700-3200, 1695, 1635, 1505, 1460, 1260, 1245

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm); 2.6-2.85(6H, m), 2.9-3.1(4H, m), 3.65-3.8(1H, m), 3.77(3H, s), 4.60(1H, d,  $J=14.7$ Hz), 4.9-5.5(1H, m), 6.23(1H, s), 6.8-7.0(4H, m), 7.65-7.9(3H, m), 8.15-8.25(1H, m)

1 5 4

## 実施例206

(E) - 2 - (2 - ジメチルアミノエチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 1 H - イソインドール - 1 - イリデン酢酸エチル (化合物 2 0 6)

N, N - ジメチルアミノプロピルアミンの代わりにN, N - ジメチルエチレンジアミンを用いる以外は、実施例5の方法に準じて、化合物206のメタンスルホン酸塩を得た。

融点 ; 1 8 7 ~ 1 8 9 °C (エタノール)

元素分析 ;  $C_{16}H_{20}N_2O_3 \cdot CH_3SO_3H$  として

計算値 (%) : C 53.11 H 6.29 N 7.29

実測値 (%) : C 52.85 H 6.17 N 7.35

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3400, 2900, 2550, 1750, 1650, 1500, 1440, 1355, 1220

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.31(3H, t, J=7Hz), 2.32(3H, s), 2.91(6H, s), 3.33-3.50(2H, m), 4.16-4.40(4H, m), 6.04(1H, s), 7.60-7.95(3H, m), 8.90-9.0 (1H, m), 9.35(1H, s)

## 実施例207

(E) - 2 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 2, 3 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 1 H - イソインドール - 1 - イリデン酢酸メチル (化合物 2 0 7)

3 - エトキシカルボニルメチリデンフタライドの代わりに3 - メトキシカルボニルメチリデンフタライドを用いる以外は、実施例5の方法に準じて化合物207のメタンスルホン酸塩を得た。

融点 ; 1 7 7 ~ 1 7 9 °C (トルエン-イソプロパノール)

元素分析 ;  $C_{16}H_{20}N_2O_3 \cdot CH_3SO_3H$  として

計算値 (%) : C 53.11 H 6.29 N 7.29

実測値 (%) : C 52.92 H 6.20 N 7.34

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3400, 2900, 2650, 1740, 1650, 1500, 1450, 1360, 1220

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.66-2.45(4H, m), 2.24(6H, s), 3.77-3.92(5H, m), 5.85(1H, s), 7.33-7.85(3H, m), 9.01(1H, dd, J=3&7Hz)

## 実施例208

(E) - 2 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 2, 3 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 1 H - イソインドール - 1 - イリデン酢酸プロピル (化合物 208)

化合物 10 の代わりに実施例 10 の方法に準じて調製した (E) - 2 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 2, 3 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 1 H - イソインドール - 1 - イリデン酢酸を用い、ベンジルブロマイドの代わりに 1 - ヨードプロパンを用いる以外は、実施例 12 の方法に準じて化合物 208 のメタンスルホン酸塩を得た。

融点 ; 127 ~ 129 °C (イソプロピルエーテル - イソプロパノール)

元素分析 ;  $C_{18}H_{25}N_2O_3 \cdot CH_3SO_3H$  として

計算値 (%) : C 55.19 H 7.07 N 6.77

実測値 (%) : C 54.97 H 6.86 N 6.71

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3400, 2925, 2650, 1740, 1660, 1500, 1442, 1355, 1220

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.02(3H, t,  $J=7.4Hz$ ), 1.6-1.92(2H, m), 2.83-3.04(2H, m), 3.25(6H, s), 3.38-3.73(2H, m), 3.91-4.27(4H, m), 5.92(1H, s), 7.53-7.84(3H, m), 8.90-9.03(1H, m)

## 実施例209

(E) - 2 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 2, 3 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 1 H - イソインドール - 1 - イリデン酢酸イソプロピル (化合物 209)

化合物 10 の代わりに、実施例 10 の方法に準じて調製した (E) - 2 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 2, 3 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 1 H - イソインドール - 1 - イリデン酢酸を用い、ベンジルブロマイドの代わりに 2 - ブロモプロパンを用いる以外は、実施例 12 の方法に準じて化合物 209 のメタンスルホン酸塩を得た。

1 5 6

融点 ; 1 5 9 ~ 1 6 1 °C (イソプロピルエーテル)

元素分析 ;  $C_{18}H_{24}N_2 O_3 \cdot CH_3 SO_3 H$  として

計算値 (%) : C 55.32 H 6.84 N 6.79

実測値 (%) : C 55.13 H 6.78 N 6.84

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3400, 2970, 1730, 1708, 1630, 1475, 1330, 1190

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.34(6H, d,  $J=6.2$ Hz), 1.68-2.0(2H, m), 2.25-2.50(2H, m), 2.23(6H, s), 3.85(2H, t,  $J=6.9$ Hz), 5.02-5.30(1H, m), 5.84(1H, s), 7.42-7.85(3H, m), 9.04(1H, dd,  $J=3\&7$ Hz)

#### 実施例210

(E) - 3 - シアノメチリデン - 2 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - オン (化合物 2 1 0)

3 - エトキシカルボニルメチリデンフタライドの代わりに 3 - シアノメチリデンフタライドを用いる以外は、実施例 5 の方法に準じて化合物 2 1 0 のメタンスルホン酸塩を得た。

融点 ; 1 6 5 ~ 1 6 6 °C (トルエン - イソプロピルエーテル)

元素分析 ;  $C_{15}H_{17}N_3 O \cdot CH_3 SO_3 H \cdot 0.5 H_2 O$  として

計算値 (%) : C 53.32 H 6.15 N 11.66

実測値 (%) : C 53.43 H 5.99 N 11.75

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3450, 2900, 2670, 2130, 1740, 1655, 1500, 1440  
1365, 1210

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.83(2H, t,  $J=6$ Hz), 2.06-2.40(2H, m), 2.24(6H, s), 3.82(2H, t,  $J=6$ Hz), 5.45(1H, s), 7.5-8.47(4H, m)

#### 実施例211

(E) - 2, 3 - ジヒドロ - 3 - オキソ - 2 - (2 - ピペリジノエチル) - 1 H - イソインドール - 1 - イリデン酢酸エチル (化合物 2 1 1)

1 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジンの代わりにピペリジンを用いる以外は、実施例 4 の方法に準じて化合物 2 1 1 のメタンスルホン酸塩を得た。

1 5 7

融点 ; 68 ~ 71 °C (イソプロピルエーテル-イソプロパノール)

元素分析 ;  $C_{19}H_{24}N_2O_3 \cdot CH_3SO_3H \cdot 1.5 H_2O$  として

計算値 (%) : C 53.32 H 6.71 N 6.22

実測値 (%) : C 53.43 H 6.72 N 6.22

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3400, 2950, 2640, 1730, 1710, 1630, 1620, 1420  
1230

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.32(3H, t,  $J=7.1$ Hz), 1.40-1.90(6H, m), 2.37  
(3H, s), 2.7-3.75(6H, m), 3.94-4.40(4H, m), 6.05(1H, s), 7.6-7.9(3H, m),  
8.72-9.2(2H, m)

#### 実施例212

(Z) - 2, 3-ジヒドロ-3-イソブチリデン-2-(3-ピペリジノプロ  
ピル)-1H-イソインドール-1-オン (化合物 212)

ヘキサメチレンイミンの代わりに、ピペリジンを用いる以外は実施例2の方法  
に準じて、化合物 212 のメタンスルホン酸塩を得た。

融点 ; 171 ~ 174 °C (トルエン)

元素分析 ;  $C_{20}H_{28}N_2O \cdot CH_3SO_3H \cdot 1.5 H_2O$  として

計算値 (%) : C 57.91 H 8.10 N 6.43

実測値 (%) : C 57.71 H 7.83 N 6.22

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3400, 2875, 2600, 1801, 1760, 1720, 1685, 1500  
1440, 1240

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) ; 1.21(6H, d,  $J=6.6$ Hz), 1.40-2.20(8H, m), 2.38  
(3H, s), 2.60-2.90(9H, m), 5.59(1H, d,  $J=9.2$ Hz), 7.40-8.02(4H, m), 9.08(1H, s)

#### 実施例213

(E) - 2-(3-アミノプロピル)-2, 3-ジヒドロ-3-オキソ-1H-  
イソインドール-1-イリデン酢酸エチル (化合物 213)

参考例1で得られる化合物aおよび1-(2-メトキシフェニル)ピペラジン  
およびトルエンの代わりに参考例3で得られる化合物cおよびナトリウムアジド  
およびジメチルホルムアミドを用い、トリエチルアミンを用いない以外は、実施  
例4の方法に準じて (E) - 2-(3-アジドプロピル)-2, 3-ジヒドロ-

1 5 8

3-オキソ-1H-イソインドール-1-イリデン酢酸エチルを得る。これを酢酸エチル中、1.5当量のトリフェニルホスフィンを加え、60°Cで15分間加熱した後、水を加え抽出し、有機層を水洗し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグフィー〔溶出溶媒；酢酸エチル：トリエチルアミン：ヘキサン（10：1：20）〕で精製することにより油状の化合物213を得、これをメタンスルホン酸塩とすることにより結晶化した。

融点；191～193°C（イソプロピルエーテル）

元素分析； $C_{15}H_{18}N_2O_3 \cdot CH_3SO_3H$ として

計算値（%）： C 51.88 H 5.99 N 7.56

実測値（%）： C 51.71 H 6.13 N 7.46

IR(KBr)  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ) ; 3410, 2980, 2730, 1740, 1715, 1618, 1470, 1400

1300, 1210

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) ; 0.98(3H, t,  $J=7.1$ Hz), 3.0-3.45(6H, m),

3.93(2H, q,  $J=7.1$ Hz), 4.32-4.6(2H, m), 5.28(1H, s), 7.48-7.85(4H, m)

## 参考例1

(E)-2-(2-ブロモエチル)-2,3-ジヒドロ-3-オキソ-1H-イソインドール-1-イリデン酢酸エチル (化合物a)

3-エトキシカルボニリデンフタライド50gを含むエタノール溶液(1リットル)に室温で、2-ブロモエチルアミン臭化水素酸塩80gを加え、さらにトリエチルアミン54mlを滴下後、45分間攪拌した。溶媒を減圧留去後、塩化メチレン700mlに溶かし、室温で塩化水素ガスを飽和させたイソプロピルアルコール150mlを加え、1時間攪拌した。水洗し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することによって、2-(2-ブロモエチル)-2,3-ジヒドロ-3-オキソ-1H-イソインドール-1-イリデン酢酸エチル74.2gを得た。この時E体とZ体の比率は約9:1であり、イソプロピルアルコール-ジイソプロピルエーテルから再結晶することにより、純粋なE体である化合物aを44.5g(60%)得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) ; 1.37(3H, t, J=7Hz), 3.51(2H, t, J=7Hz), 4.19(2H, t, J=7Hz), 4.27(2H, q, J=7Hz), 5.75(1H, s), 7.4-7.9(3H, m), 8.9-9.1(1H, m)

参考例2~9は参考例1の方法に準じて行った。

## 参考例2

(E)-2-(2-ブロモエチル)-2,3-ジヒドロ-3-オキソ-1H-イソインドール-1-イリデン酢酸メチル (化合物b)

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) ; 3.51(2H, t, J=7Hz), 3.83(1H, s), 4.18(2H, t, J=7Hz), 5.76(1H, s), 7.45-7.9(3H, m), 8.9-9.1(1H, m)

## 参考例3

(E)-2-(3-ブロモプロピル)-2,3-ジヒドロ-3-オキソ-1H-イソインドール-1-イリデン酢酸エチル (化合物c)

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) ; 1.36(3H, t, J=7Hz), 2.0-2.45(2H, m), 3.44(2H, t, J=6.6Hz), 3.94(2H, t, J=7Hz), 4.29(2H, q, J=7Hz), 5.77(1H, s), 7.45-7.9(3H, m), 8.9-9.1(1H, m)

## 参考例 4

(E) - 2 - (2-ブロモエチル) - 3-シアノメチリデン-2, 3-ジヒドロ  
- 1 H-イソインドール-1-オン (化合物 d)

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) ; 3.54(3H, t, J=7Hz), 4.14(3H, t, J=7Hz), 5.15(1H, s),  
7.55-8.0(3H, m), 8.4-8.55(1H, m)

## 参考例 5

(E) - 2 - (3-ブロモプロピル) - 3-シアノメチリデン-2, 3-ジヒドロ  
- 1 H-イソインドール-1-オン (化合物 e)

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) ; 2.1 - 2.5(2H, m), 3.45(2H, t, J = 6.1Hz), 3.92(2H, t,  
J=7Hz), 5.20(1H, s), 7.45-8.0(3H, m), 8.3-8.6(1H, m)

## 参考例 6

(E) - 2 - (2-ブロモエチル) - 2, 3-ジヒドロ-5, 6-ジメトキシ-3  
-オキソ-1 H-イソインドール-1-イリデン酢酸エチル (化合物 f)

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) ; 1.36(3H, t, J=7Hz), 3.49(2H, t, J=7Hz), 3.98(3H, s),  
4.03(3H, s), 3.9 - 4.4(4H, m), 5.67(1H, s), 7.29(1H, s), 8.80(1H, s)

## 参考例 7

(E) - 2 - (3-ブロモプロピル) - 2, 3-ジヒドロ-5, 6-ジメトキシ-3  
-オキソ-1 H-イソインドール-1-イリデン酢酸エチル (化合物 g)

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) ; 1.35(2H, t, J=7Hz), 2.0 - 2.45(2H, m), 3.44(2H, t, J  
=7Hz), 3.8 - 4.1(2H, m), 3.97(3H, s), 4.02(3H, s), 4.17(2H, q, J = 7Hz),  
5.70(1H, s), 7.27(1H, s), 8.78(1H, s)

## 参考例 8

(E) - 2 - (3-ブロモプロピル) - 5, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-3  
-オキソ-1 H-イソインドール-1-イリデン酢酸エチル (化合物 h)

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) ; 1.37(3H, t, J=7Hz), 2.1 - 2.5(2H, m), 3.44(2H, t, J  
=6.6Hz), 3.94(2H, t, J=7Hz), 4.30(2H, q, J=7Hz), 5.82(1H, s), 7.89(1H, s),  
9.27(1H, s)

## 参考例 9

2-(3-ブロモエチル)-2,3-ジヒドロ-3-オキソ-1H-ベンゾ

[f] イソインドール-1-イリデン酢酸エチル (化合物 i)

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) ; 1.40(3H, t, J=7Hz), 3.56(2H, t, J=7.5Hz), 4.1-4.5(4H, m), 5.73(1H, s), 7.45-7.7(2H, m), 7.8-8.15(2H, m), 8.34(1H, s), 9.68(1H, s)

## 参考例 10

(Z)-2,3-ジヒドロ-2-(3-クロロプロピル)-3-イソブチリデン-1H-イソインドール-1-オン (化合物 j)

(Z)-2-(3-クロロプロピル)-2,3-ジヒドロ-3-イソブチリデン-1H-イソインドール-1-オン 49 g を含むアセトニトリル溶液 (600 ml) に、ヨウ化ナトリウム 83.6 g を加え、1 時間加熱還流した。冷却後結晶を濾去し、濾液を濃縮した。残渣に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗し飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することによって、油状の化合物 j を 63.3 g (96%) 得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) ; 1.20(6H, d, J=7Hz), 2.1-2.4(2H, m), 2.95-3.35(1H, m), 3.24(2H, t, J=7Hz), 4.02(2H, t, J=7Hz), 5.45(1H, d, J=10Hz), 7.25-7.85(4H, m)

## 参考例 11

(E)-2,3-ジヒドロ-2-(3-ヨードプロピル)-3-イソブチリデン-1H-イソインドール-1-オン (化合物 k)

参考例 10 で得られる化合物 j 63.3 g を含むクロロホルム 700 ml 溶液に、塩化水素ガスを飽和させたエタノールを 0.5 ml 加え、室温で 3 時間攪拌した。水洗し飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することによって、油状の化合物 k を 63.0 g (100%) を得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) ; 1.24(6H, d, J=7Hz), 2.05-2.35(2H, m), 3.15-3.55(1H, m), 3.21(2H, t, J=7Hz), 3.85(2H, t, J=7Hz), 5.43(1H, d, J=9.7Hz), 7.3-7.9(4H, m)

## 1 6 2

## 参考例 1 2

2-ベンジル-2,3-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-3-ビニル-1H-イソインドール-1-オン (化合物 1)

2-ベンジルフタルイミド 12.0 g を含む無水テトラヒドロフラン溶液 100 ml に、室温でビニルマグネシウムブロマイドの 1.0 M テトラヒドロフラン溶液 60.7 ml を滴下した。3 時間攪拌した後塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。水洗し飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、イソプロピルエーテルから再結晶することによって、化合物 1 を 8.59 g (64%) 得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) ; 3.82(1H, brs), 4.43(2H, ABq), 5.1 - 5.9(3H, m), 7.0 - 7.9(9H, m)

## 参考例 1 3

2-ベンジル-3-シクロプロピル-2,3-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-1H-イソインドール-1-オン (化合物 m)

ビニルマグネシウムブロマイドの代わりにシクロプロピルマグネシウムブロマイドを用い参考例 1 2 と同様の方法により、2-ベンジルフタルイミド 3.0 g から化合物 m を 3.37 g (69%) 得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) ; 0.1 - 1.1(7H, m), 3.22(1H, brs), 4.55(2H, ABq), 7.0 - 7.9(9H, m)

## 参考例 1 4

(E)-2-ベンジル-2,3-ジヒドロ-3-オキソ-1H-イソインドール-1-イリデン酢酸 (化合物 n)

(E)-2-ベンジル-2,3-ジヒドロ-3-オキソ-1H-イソインドール-1-イリデン酢酸エチル 11.2 g のメタノール 200 ml 懸濁液に 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 100 ml を加え、20 分間加熱還流した。冷後メタノールを減圧留去し 4 N 塩酸で pH を 1.5 にした。析出した結晶を濾取することにより、化合物 n を 8.47 g (83%) 得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) ; 5.04(2H, s), 5.7(1H, s), 7.07 - 7.45(5H, m), 7.5 - 7.95(3H, m), 8.8 - 9.05(1H, m)

## 1 6 3

参考例 1 5 および参考例 1 6 は参考例 1 4 の方法に準じて行った。

## 参考例 1 5

(E) -2, 3-ジヒドロ-2-(3-メトキシベンジル)-3-オキソ-1 H-イソインドール-1-イリデン酢酸 (化合物 o)

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm) ; 3.73(3H, s), 4.96(2H, s), 5.81(1H, s), 6.65-6.95 (3H, m), 7.1-7.35(1H, m), 7.5-7.35(1H, m), 7.5-8.0(3H, m), 8.85-9.05 (1H, m)

## 参考例 1 6

(E) -2, 3-ジヒドロ-2-(3, 4-ジメトキシベンジル)-3-オキソ-1 H-イソインドール-1-イリデン酢酸 (化合物 p)

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) ; 3.73(6H, s), 4.96(2H, s), 5.81(1H, s), 6.6-7.0(3H, m), 7.5-7.95(3H, m), 8.8-9.0(1H, m)

## 参考例 1 7

2, 3-ジヒドロ-2-{2-[4-(2-メトキシフェニル) ピペラジニル] エチル}-6-ニトロ-1 H-イソインドール-1-オン (化合物 q)

2-ブロモメチル-5-ニトロ安息香酸メチル7.5 gを含むエタノール150 ml 溶液に1-(2-アミノエチル)-4-(2-メトキシフェニル) ピペラジン 6.69 gとトリエチルアミン4.0 mlを加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルに溶かし水洗し飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム-メタノール(100:1)〕で精製することにより、化合物 q を7.41 g (68%) 得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) ; 2.6-2.9(6H, m), 2.9-3.25(4H, m), 3.6-3.9(2H, m), 3.85(3H, s), 4.67(2H, s), 6.75-7.0(4H, m), 7.61(1H, d, J=8.5Hz), 8.40(1H, dd, J=2.2 および8.5Hz), 8.67(1H, d, J=2.2Hz)

## 参考例 1 8

6, 7-ジヒドロ-6-(3-ピペリジノプロピル)-5 H-ピロロ [3, 4-b] ピリジン-5-オン (化合物 r)

## 1 6 4

6-(3-クロロプロピル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン 5.0 g を含むアセトニトリル溶液 100 ml にヨウ化ナトリウム 4.3 g とピペリジン 5.2 ml を加え、8 時間加熱還流した。冷後溶媒を留去し、酢酸エチルに溶かし、水洗した後飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム-メタノール(50:1)〕で精製することにより、化合物 r 4.7 g (76%) を得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) ; 1.2-1.75(6H, m), 1.75-2.1(2H, m), 2.2-2.5(6H, m), 3.70(2H, t, J=7Hz), 4.47(2H, s), 7.39(1H, dd, J=5.1 および 7.7Hz), 8.10(1H, dd, J=1.5 および 7.7Hz), 8.71(1H, dd, J=1.5 および 5.1Hz)

参考例 19~22 は参考例 18 の方法に準じて行った。

## 参考例 19

6-[3-(4-ベンジルピペラジニル)プロピル]-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン (化合物 s)

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) ; 1.7-2.1(2H, m), 2.3-2.6(10H, m), 3.47(2H, s), 3.69(2H, t, J=7Hz), 4.45(2H, s), 7.15-7.5(6H, m), 8.08(1H, dd, J=2 および 7.5 Hz), 8.70(1H, dd, J=2 および 5Hz)

## 参考例 20

6-{3-[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジニル]プロピル}-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン (化合物 t)

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) ; 1.7-2.2(2H, m), 2.3-2.75(4H, m), 2.85-3.2(4H, m), 3.73(2H, t, J=7Hz), 4.48(2H, s), 6.7-7.1(4H, m), 7.39(1H, dd, J=5 および 7.7Hz), 8.11(1H, dd, J=1.5 および 7.7Hz), 8.71(1H, dd, J=1.5 および 5Hz)

## 参考例 21

6,7-ジヒドロ-6-[2-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル]エチル]-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン (化合物 u)

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) ; 2.5-2.9(6H, m), 2.85-3.2(4H, m), 3.6-4.0(2H, m), 3.81(3H, s), 4.65(2H, s), 6.7-7.1(4H, m), 7.2-7.5(1H, m), 7.9-8.2(1H, m), 8.55-8.75(1H, m)

## 参考例 2 2

6, 7-ジヒドロ-6-{3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル]プロピル}-5H-ピロロ[3, 4-b]ピリジン-5-オン (化合物v)

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) ; 1.7-2.15(2H, m), 2.3-2.75(6H, m), 2.9-3.2(4H, m), 3.73(2H, t, J=7Hz), 3.84(3H, s), 4.48(2H, s), 6.7-7.05(4H, m), 7.38(1H, dd, J=5 および7.7Hz), 8.10(1H, dd, J=1.3 および7.7Hz), 8.70(1H, dd, J=1.3 および5Hz)

## 参考例 2 3

6, 7-ジヒドロ-6-(2-ピペリジノエチル)ピロロ[3, 4-d]ピリミジン-5-オン (化合物w)

4-クロロメチル-5-ピリミジンカルボン酸メチル10gを含むエタノール溶液150mlに2-ピペリジノエチルアミン10.7mlを加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去後塩化メチレンに溶かし、水洗し飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム-メタノール(50:1)〕で精製することにより、化合物wを2.57g(21%)得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) ; 1.3-1.75(6H, m), 2.3-2.55(4H, m), 2.60(2H, t, J=7Hz), 3.75(2H, t, J=7Hz), 4.66(2H, s), 9.13(1H, s), 9.33(1H, s)

参考例 2 4~3 1は参考例 2 3の方法に準じて行った。

## 参考例 2 4

6, 7-ジヒドロ-2-メチル-6-(2-ピペリジノエチル)ピロロ[3, 4-d]ピリミジン-5-オン (化合物x)

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) ; 1.3-1.7(6H, m), 2.3-2.55(4H, m), 2.58(2H, t, J=7Hz), 2.85(3H, s), 3.73(2H, t, J=7Hz), 4.61(2H, s), 9.03(1H, s)

## 参考例 2 5

6, 7-ジヒドロ-2-フェニル-6-(2-ピペリジノエチル)ピロロ[3, 4-d]ピリミジン-5-オン (化合物y)

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) ; 1.3-1.75(6H, m), 2.25-2.55(4H, m), 2.61(2H, t, J=6.2Hz), 3.76(2H, t, J=6.2Hz), 4.67(2H, s), 7.3-7.6(3H, m), 8.35-8.6(2H

1 6 6

, m), 9.17(1H, s)

## 参考例 2 6

6, 7-ジヒドロ-6- {2- [4- (2-メトキシフェニル) ピペラジニル]  
エチル} ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-5-オン (化合物 z)

NMR(CDCI<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) ; 2.65-2.85(6H, m), 2.9-3.2(4H, m), 3.65-3.9(2H, m),  
3.85(3H, s), 4.67(2H, s), 6.7-7.05(4H, m), 9.14(1H, s), 9.32(1H, s)

## 参考例 2 7

6, 7-ジヒドロ-6- {2- [4- (2-メトキシフェニル) ピペラジニル]  
エチル} -2-メチルピロロ [3, 4-d] ピリミジン-5-オン (化合物 a a)

NMR(CDCI<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) ; 2.55-2.85(6H, m), 2.84(3H, s), 2.9-3.15(4H, m),  
3.65-3.9(2H, m), 3.85(3H, s), 4.61(2H, s), 6.7-7.0(4H, m), 9.03(1H, s)

## 参考例 2 8

6, 7-ジヒドロ-6- {2- [4- (2-メトキシフェニル) ピペラジニル]  
エチル} -2-フェニルピロロ [3, 4-d] ピリミジン-5-オン  
(化合物 a b)

NMR(CDCI<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) ; 2.65-2.9(6H, m), 2.9-3.2(4H, m), 3.65-3.9(2H, m),  
3.85(3H, s), 4.68(2H, s), 6.7-7.0(4H, m), 7.35-7.6(3H, m), 8.3-8.6  
(2H, m), 9.18(1H, s)

## 参考例 2 9

6, 7-ジヒドロ-6- {3- [4- (2-メトキシフェニル) ピペラジニル]  
プロピル} -2-メチルピロロ [3, 4-d] ピリミジン-5-オン  
(化合物 a c)

NMR(CDCI<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) ; 1.7-2.1(2H, m), 2.35-2.7(6H, m), 2.83(3H, s), 2.9-3.1(4H, m),  
3.71(2H, t, J=7Hz), 3.85(3H, s), 4.44(2H, s), 6.7-7.0(4H, m),  
9.02(1H, s)

## 参考例 3 0

6, 7-ジヒドロ-6- {3- [4- (4-フルオロフェニル) ピペラジニル]  
プロピル} ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-5-オン (化合物 a d)

1 6 7

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) ; 1.7 - 2.1(2H, m), 2.3-2.75(6H, m), 2.9 - 3.2(4H, m),  
3.72(2H, t, J=7Hz), 4.50(2H, s), 6.65-7.0(4H, s), 9.13(1H, s), 9.32(1H, s)

## 参考例 3 1

6, 7-ジヒドロ-6- {3- {4- (4-フルオロフェニル) ピペラジニル}  
プロピル} - 2-メチルピロロ [3, 4-d] ピリミジン-5-オン  
(化合物 a e)

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) ; 1.7 - 2.1(2H, m), 2.4-2.7(6H, m), 2.84(3H, s), 2.95  
- 3.2(4H, m), 3.71(2H, t, J=7Hz), 4.44(2H, s), 6.7 - 7.0(4H, m), 9.02(1H, s)

## 製剤例 1 錠 剤

常法により、次の組成からなる錠剤を作成する。

|              |        |
|--------------|--------|
| 化合物 4        | 2 0 mg |
| 乳 糖          | 6 0 mg |
| 馬鈴薯でんぶん      | 3 0 mg |
| ポリビニルアルコール   | 3 mg   |
| ステアリン酸マグネシウム | 1 mg   |

## 製剤例 2 散 剤

常法により、次の組成からなる散剤を作成する。

|       |          |
|-------|----------|
| 化合物 4 | 2 0 mg   |
| 乳 糖   | 3 0 0 mg |

## 製剤例 3 シロップ剤

常法により、次の組成からなるシロップ剤を作成する。

|                 |         |
|-----------------|---------|
| 化合物 4           | 2 0 mg  |
| 精製白糖            | 3 0 mg  |
| p-ヒドロキシ安息香酸エチル  | 4 0 mg  |
| p-ヒドロキシ安息香酸プロピル | 1 0 mg  |
| ストロベリーフレーバー     | 0. 1 cc |

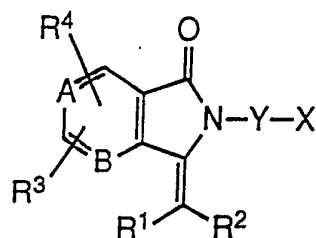
これに水を加えて全量 1 0 0 cc とする。



169

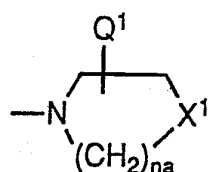
## 請求の範囲

## 1. 式

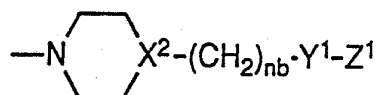


{式中、AおよびBは同一または異なって、 $-\text{CH}=\text{}$ または $-\text{N}=\text{}$ を表わし、  
Yは $-(\text{CH}_2)_n-$  (式中、nは1~4の整数を表わす) または  
 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Z})-\text{CH}_2-$  (式中、Zはヒドロキシを表わすか、あるいは $\text{R}^2$ と  
一緒になって $-\text{Z}-\text{R}^2-$ が $-\text{O}-\text{CO}-$ を表わす) を表わし、Xは置換もしくは  
非置換のアリール、置換もしくは非置換のピリジル、イミダゾリル、チアゾリル  
、ベンゾイミダゾリル、テトラヒドロイソキノリル、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$

{式中、 $\text{R}^5$  および $\text{R}^6$  は同一または異なって、水素、低級アルキル、  
シクロアルキル、アリールスルホニルまたはNをはさんで $\text{R}^5$  および $\text{R}^6$  が一緒  
になって

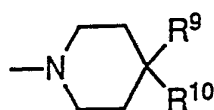


(式中、naは1~3の整数を表わし、 $\text{X}^1$  は $-\text{CH}_2-$ または $-\text{O}-$ を表わし、  
 $\text{Q}^1$  は水素、低級アルキル、フェニルまたは低級アルコキシカルボニルを表わす  
)、

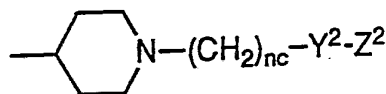


170

〔式中、 $X^2$  は $-N<$ または $-CH<$ を表わし、nbは0～3の整数を表わし、 $Y^1$  は単結合、 $-CO-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH=CH-$ または $-COCH=CH-$ を表わし、 $Z^1$  は低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のピリジル、置換もしくは非置換のピリミジル、モルホリノ、ピロリジニルまたは $-NR^7 R^8$  (式中、 $R^7$  および $R^8$  は同一または異なって水素または低級アルキルを表わす) を表わす) または



(式中、 $R^9$  がヒドロキシを表わし、 $R^{10}$ が置換もしくは非置換のアリールを表わすか、または $R^9$  と $R^{10}$ が一緒になって $=O$ を表わす) を表わす) または



(式中、ncは1～3の整数を表わし、 $Y^2$  は単結合または $-CH(OH)CH_2O-$ を表わし、 $Z^2$  は前記の $Z^1$  と同義である) を表わし、 $R^1$  および $R^2$  は同一または異なって、水素、低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、シアノ、 $-CO_2 R^{11}$  (式中、 $R^{11}$ は水素、低級アルキル、アラルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは $-(CH_2)_n NR^{7*} R^{8*}$  (式中、ndは1～3の整数を表わし、 $R^{7*}$ および $R^{8*}$ は前記の $R^7$  および $R^8$  と同義である) を表わす)、 $-W-(CH_2)_n-NR^{5*} R^{6*}$  (式中、Wは単結合、 $-O-$ を表わし、neは1～3の整数を表わし、 $R^{5*}$ および $R^{6*}$ は前記の $R^5$  および $R^6$  と同義である)、 $-CONR^{5b} R^{6b}$  (式中、 $R^{5b}$ および $R^{6b}$ は前記の $R^5$  および $R^6$  と同義である) または $-CONH(CH_2)_n-X^*$  (式中、nfは0～3の整数を表わし、 $X^*$ は前記のXと同義である) を表わすか、または $R^1$  および $R^2$  が一緒になって $-(CH_2)_m-$  (式中mは4または5を表わす) を表わし、 $R^3$  および $R^4$  は同一または異なって、水素、低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、ニトロま

171

たはフェニルを表わすか、または $R^3$  および $R^4$  が隣接して一緒になって  
-CH=CH-CH=CH-を表わす} で表わされる 3-メチレンイソインドリン-1-  
オン誘導体またはその薬理学上許容される塩。

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

|   |                                                                     |   |
|---|---------------------------------------------------------------------|---|
| X | Chemical Abstracts, Vol. 103, No. 3 (1985)<br>Abstract No. 22553e   | 1 |
| X | Chemical Abstracts, Vol. 102, No. 20 (1985)<br>Abstract No. 172649j | 1 |
| X | Chemical Abstracts, Vol. 101, No. 25 (1984)<br>Abstract No. 230294g | 1 |
| X | Chemical Abstracts, Vol. 101, No. 13 (1984)<br>Abstract No. 110482v | 1 |
| X | Chemical Abstracts, Vol. 100, No. 1 (1984)<br>Abstract No. 6255s    | 1 |

V. ☐ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE <sup>1</sup>

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

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

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

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

VI. ☒ OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING <sup>2</sup>

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

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

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

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

4. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

## Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP92/00246

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                  |                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (if several classification symbols apply, indicate all) <sup>6</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                  |                                     |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int. Cl. <sup>5</sup><br>C07D209/46, C07D209/64, C07D401/06, C07D403/06, C07D413/06,<br>C07D417/06, C07D471/04, C07D487/04, C07D498/04                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                  |                                     |
| <b>II. FIELDS SEARCHED</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                  |                                     |
| Minimum Documentation Searched <sup>7</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                  |                                     |
| Classification System                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Classification Symbols                                                                                           |                                     |
| IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | C07D209/46, C07D209/64, C07D401/06,<br>C07D403/06, C07D413/06, C07D417/06,<br>C07D471/04, C07D487/04, C07D498/04 |                                     |
| Documentation Searched other than Minimum Documentation<br>to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>8</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                  |                                     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                  |                                     |
| <b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <sup>9</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                  |                                     |
| Category *                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>   | Relevant to Claim No. <sup>13</sup> |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | JP, A, 59-46268 (Laboratori Baldacci S.p.A.),<br>March 15, 1984 (15. 03. 84),<br>Claim & US, A, 4551453          | 1                                   |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | US, A, 4495193 (Sun H. Kim),<br>January 22, 1985 (22. 01. 85),<br>(Family: none)                                 | 1                                   |
| P                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | JP, A, 3-133955 (Sapporo Breweries Ltd.),<br>June 7, 1991 (07. 06. 91),<br>(Family: none)                        | 1                                   |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Chemical Abstracts, Vol. 113, No. 11 (1990)<br>Abstract No. 97494b                                               | 1                                   |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Chemical Abstracts, Vol. 113, No. 3 (1990)<br>Abstract No. 23900j                                                | 1                                   |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Chemical Abstracts, Vol. 111, No. 15 (1989)<br>Abstract No. 133942r                                              | 1                                   |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Chemical Abstracts, Vol. 107, No. 7 (1987)<br>Abstract No. 58774z                                                | 1                                   |
| <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Special categories of cited documents: <sup>10</sup></p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p> </div> </div> |                                                                                                                  |                                     |
| <b>IV. CERTIFICATION</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                  |                                     |
| Date of the Actual Completion of the International Search                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Date of Mailing of this International Search Report                                                              |                                     |
| May 19, 1992 (19. 05. 92)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | June 9, 1992 (09. 06. 92)                                                                                        |                                     |
| International Searching Authority                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Signature of Authorized Officer                                                                                  |                                     |
| Japanese Patent Office                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                  |                                     |

VI. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING<sup>2</sup>

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

Among the chemical substances represented by the general formula described in claim 1, those substances in which A and B are the same or different from each and each represents -N= do not share the 3-methylene-isoindolin-1-one skeleton which is deemed as an important structural feature common to the chemical substances according to the present invention.

Therefore, claim 1 involves both of the invention pertaining to the abovementioned chemical substances and the invention pertaining to other chemical substances which share the abovementioned structural feature.

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

|   |                                                                    |   |
|---|--------------------------------------------------------------------|---|
| X | Chemical Abstracts, Vol. 97, No. 5 (1982)<br>Abstract No. 39183q   | 1 |
| X | Chemical Abstracts, Vol. 91, No. 3 (1979)<br>Abstract No. 19290v   | 1 |
| X | Chemical Abstracts, Vol. 90, No. 25 (1979)<br>Abstract No. 203650t | 1 |
| X | Chemical Abstracts, Vol. 89, No. 23 (1978)<br>Abstract No. 197244z | 1 |
| X | Chemical Abstracts, Vol. 87, No. 9 (1977)<br>Abstract No. 67943z   | 1 |

V. ☐ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE <sup>1</sup>

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

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

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

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

VI. ☐ OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING <sup>2</sup>

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

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

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

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

4. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

## Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

|   |                                                                   |   |
|---|-------------------------------------------------------------------|---|
| X | Chemical Abstracts, Vol. 87, No. 3 (1977)<br>Abstract No. 22948p  | 1 |
| X | Chemical Abstracts, Vol. 81, No. 5 (1974)<br>Abstract No. 25513e  | 1 |
| X | Chemical Abstracts, Vol. 112, No. 3 (1990)<br>Abstract No. 20869z | 1 |
| X | Chemical Abstracts, Vol. 101, No. 7 (1984)<br>Abstract No. 54922z | 1 |
| Y | Chemical Abstracts, Vol. 96, No. 3 (1982)<br>Abstract No. 19908f  | 1 |

V. ☐ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE <sup>1</sup>

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

1. ☐ Claim numbers , because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claim numbers , because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claim numbers , because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

VI. ☐ OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING <sup>2</sup>

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.
2. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:
3. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:
4. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

## Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

|   |                                                                    |   |
|---|--------------------------------------------------------------------|---|
| X | Chemical Abstracts, Vol. 89, No. 17 (1978)<br>Abstract No. 146571w | 1 |
| X | Chemical Abstracts, Vol. 87, No. 19 (1977)<br>Abstract No. 151912w | 1 |
| X | Chemical Abstracts, Vol. 87, No. 11 (1977)<br>Abstract No. 84759m  | 1 |
| Y | Chemical Abstracts, Vol. 86, No. 26 (1977)<br>Abstract No. 190789k | 1 |
| X | Chemical Abstracts, Vol. 78, No. 15 (1973)<br>Abstract No. 97042m  | 1 |

V. ☐ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE <sup>1</sup>

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

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

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

3. ☐ Claim numbers , because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

VI. ☐ OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING <sup>2</sup>

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

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

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

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

4. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

## Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

|   |                                                                    |   |
|---|--------------------------------------------------------------------|---|
| X | Chemical Abstracts, Vol. 76, No. 11 (1972)<br>Abstract No. 59833w  | 1 |
| X | Chemical Abstracts, Vol. 70, No. 25 (1969)<br>Abstract No. 114933g | 1 |
| X | Chemical Abstracts, Vol. 69, No. 19 (1968)<br>Abstract No. 77096t  | 1 |
| Y | Chemical Abstracts, Vol. 99, No. 25 (1983)<br>Abstract No. 212381u | 1 |

Y ☐ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE 1

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

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

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

3. ☐ Claim numbers ..... , because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

VI. ☐ OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING <sup>2</sup>

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.
2. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:
3. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:
4. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

### Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# 国 際 調 査 報 告

国際出願番号PCT/JP 92/00246

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                  |             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| I. 発明の属する分野の分類                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                  |             |
| 国際特許分類 (IPC) Int. Cl. <sup>5</sup><br>C07D209/46, C07D209/64, C07D401/06,<br>C07D403/06, C07D413/06, C07D417/06,<br>C07D471/04, C07D487/04, C07D498/04                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                  |             |
| II. 国際調査を行った分野                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                  |             |
| 調 査 を 行 っ た 最 小 限 資 料                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                  |             |
| 分 類 体 系                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 分 類 記 号                                                                                                          |             |
| IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | C07D209/46, C07D209/64, C07D401/06,<br>C07D403/06, C07D413/06, C07D417/06,<br>C07D471/04, C07D487/04, C07D498/04 |             |
| 最小限資料以外の資料で調査を行ったもの                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                  |             |
| III. 関連する技術に関する文献                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                  |             |
| 引用文献の<br>カテゴリー※                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示                                                                                | 請求の範囲の番号    |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | JP, A, 59-46268 (ラボラトリ・バルダッチ・ソチエ<br>タ・ベル・アチオニ),<br>15. 3月. 1984 (15. 03. 84),<br>クレーム & US, A, 4551453           | 1           |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | US, A, 4495193 (Sun H. Kim),<br>22. 1月. 1985 (22. 01. 85), (ファミリーなし)                                             | 1           |
| P                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | JP, A, 3-133955 (サッポロビール株式会社),<br>7. 6月. 1991 (07. 06. 91), (ファミリーなし)                                            | 1           |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Chemical Abstracts, 第113巻, 第11号 (1990)<br>要約番号 97494b                                                            | 1           |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Chemical Abstracts, 第113巻, 第3号 (1990)<br>要約番号 23900j                                                             | 1           |
| ※引用文献のカテゴリー<br>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの<br>「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの<br>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日<br>若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献<br>(理由を付す)<br>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献<br>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の<br>日の後に公表された文献<br>「T」 国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出<br>願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解<br>のために引用するもの<br>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新<br>規性又は進歩性がないと考えられるもの<br>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の<br>文献との、当業者にとって自明である組合せによって進<br>歩性がないと考えられるもの<br>「&」 同一パテントファミリーの文献 |                                                                                                                  |             |
| IV. 認 証                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                  |             |
| 国際調査を完了した日                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 国際調査報告の発送日                                                                                                       |             |
| 19. 05. 92                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 09.06.92                                                                                                         |             |
| 国際調査機関                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 権限のある職員                                                                                                          | 4 C 7 2 5 2 |
| 日本国特許庁 (ISA/JP)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 特許庁審査官                                                                                                           | 佐 伯 と も 子 ® |

## 第2ページから続く情報

## (III欄の続き)

- |   |                                                       |   |
|---|-------------------------------------------------------|---|
| X | Chemical Abstracts, 第111巻, 第15号(1989)<br>要約番号 133942r | 1 |
| X | Chemical Abstracts, 第107巻, 第7号(1987)<br>要約番号 58774z   | 1 |
| X | Chemical Abstracts, 第103巻, 第3号(1985)<br>要約番号 22553e   | 1 |
| X | Chemical Abstracts, 第102巻, 第20号(1985)                 | 1 |

V. ☐ 一部の請求の範囲について国際調査を行わないときの意見

次の請求の範囲については特許協力条約に基づく国際出願等に関する法律第8条第3項の規定によりこの国際調査報告を作成しない。その理由は、次のとおりである。

1. ☐ 請求の範囲\_\_\_\_\_は、国際調査をすることを要しない事項を内容とするものである。
2. ☐ 請求の範囲\_\_\_\_\_は、有効な国際調査をすることができる程度にまで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。
3. ☐ 請求の範囲\_\_\_\_\_は、従属請求の範囲でありかつPCT規則6.4(a)第2文の規定に従って起草されていない。

VI. ☒ 発明の単一性の要件を満たしていないときの意見

次に述べるようにこの国際出願には二以上の発明が含まれている。

**請求の範囲1に記載の式で表わされる化学物質の中、AおよびB  
が同一または異なって、-N=を表わす化学物質は、本発明化学物  
質の重要な構造要素といえる3-メチレンイソインドリン-1-オ**

1. ☒ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されたので、この国際調査報告は、国際出願のすべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に一部しか納付されなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付があった発明に係る次の請求の範囲について作成した。  
請求の範囲\_\_\_\_\_
3. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲に最初に記載された発明に係る次の請求の範囲について作成した。  
請求の範囲\_\_\_\_\_
4. ☐ 追加して納付すべき手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加して納付すべき手数料の納付を命じなかった。

追加手数料異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加して納付すべき手数料の納付と同時に、追加手数料異議の申立てがされた。
- ☐ 追加して納付すべき手数料の納付に際し、追加手数料異議の申立てがされなかった。

( VI欄の続き )

ン部分を共有するものではないから、請求の範囲 1 には、これらの化学物質と、上記構造部分を共有するその他の化学物質との二つの発明が含まれている。

| Ⅲ. 関連する技術に関する文献 (第2ページからの続き) |                                                       |          |
|------------------------------|-------------------------------------------------------|----------|
| 引用文献の<br>番号                  | 引用文献名及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示                      | 請求の範囲の番号 |
|                              | 要約番号 172649j                                          |          |
| X                            | Chemical Abstracts, 第101巻, 第25号(1984)<br>要約番号 230294g | 1        |
| X                            | Chemical Abstracts, 第101巻, 第13号(1984)<br>要約番号 110482v | 1        |
| X                            | Chemical Abstracts, 第100巻, 第1号(1984)<br>要約番号 6255s    | 1        |
| X                            | Chemical Abstracts, 第97巻, 第5号(1982)<br>要約番号 39183q    | 1        |
| X                            | Chemical Abstracts, 第91巻, 第3号(1979)<br>要約番号 19290v    | 1        |
| X                            | Chemical Abstracts, 第90巻, 第25号(1979)<br>要約番号 203650t  | 1        |
| X                            | Chemical Abstracts, 第89巻, 第23号(1978)<br>要約番号 197244z  | 1        |
| X                            | Chemical Abstracts, 第87巻, 第9号(1977)<br>要約番号 67943z    | 1        |
| X                            | Chemical Abstracts, 第87巻, 第3号(1977)<br>要約番号 22948p    | 1        |
| X                            | Chemical Abstracts, 第81巻, 第5号(1974)<br>要約番号 25513e    | 1        |
| X                            | Chemical Abstracts, 第112巻, 第3号(1990)<br>要約番号 20869z   | 1        |
| X                            | Chemical Abstracts, 第101巻, 第7号(1984)<br>要約番号 54922z   | 1        |
| Y                            | Chemical Abstracts, 第96巻, 第3号(1982)<br>要約番号 19908f    | 1        |
| X                            | Chemical Abstracts, 第89巻, 第17号(1978)<br>要約番号 146571w  | 1        |
| X                            | Chemical Abstracts, 第87巻, 第19号(1977)<br>要約番号 151912w  | 1        |
| X                            | Chemical Abstracts, 第87巻, 第11号(1977)<br>要約番号 84759m   | 1        |

| Ⅲ. 関連する技術に関する文献 (第2ページからの続き) |                                                      |          |
|------------------------------|------------------------------------------------------|----------|
| 引用文献の<br>ウエブリー*              | 引用文献名及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示                     | 請求の範囲の番号 |
|                              | ( 特別ページの続き )                                         |          |
| Y                            | Chemical Abstracts, 第86巻, 第26号(1977)<br>要約番号 190789k | 1        |
| X                            | Chemical Abstracts, 第78巻, 第15号(1973)<br>要約番号 97042m  | 1        |
| X                            | Chemical Abstracts, 第76巻, 第11号(1972)<br>要約番号 59833w  | 1        |
| X                            | Chemical Abstracts, 第70巻, 第25号(1969)<br>要約番号 114933g | 1        |
| X                            | Chemical Abstracts, 第69巻, 第19号(1968)<br>要約番号 77096t  | 1        |
| Y                            | Chemical Abstracts, 第99巻, 第25号(1983)<br>要約番号 212381u | 1        |