

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-501273

(P2006-501273A)

(43) 公表日 平成18年1月12日(2006.1.12)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 401/06 (2006.01)	C O 7 D 401/06	4 C O 6 3
A 6 1 K 31/404 (2006.01)	A 6 1 K 31/404	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/4178 (2006.01)	A 6 1 K 31/4178	
A 6 1 K 31/4184 (2006.01)	A 6 1 K 31/4184	
A 6 1 K 31/4196 (2006.01)	A 6 1 K 31/4196	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 132 頁) 最終頁に続く		

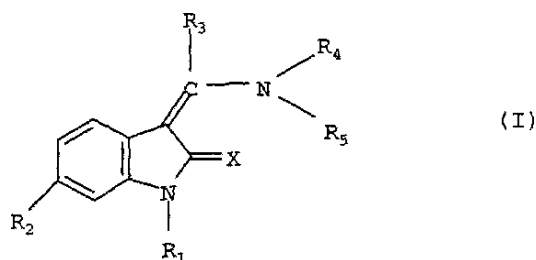
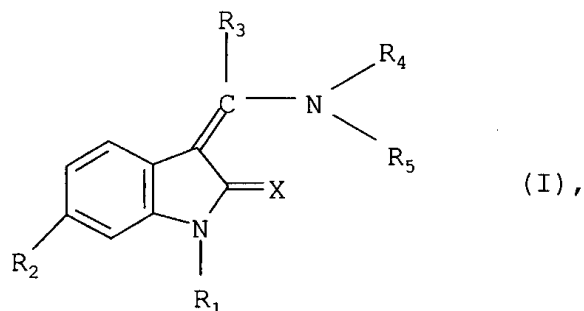
(21) 出願番号	特願2004-537020 (P2004-537020)	(71) 出願人	503137975
(86) (22) 出願日	平成15年9月9日 (2003.9.9)		ペーリンガー インゲルハイム ファルマ
(85) 翻訳文提出日	平成17年3月11日 (2005.3.11)		ゲゼルシャフト ミット ベシュレンク
(86) 国際出願番号	PCT/EP2003/009978		テル ハフツング ウント コンパニー
(87) 国際公開番号	W02004/026829		コマンデイトゲゼルシャフト
(87) 国際公開日	平成16年4月1日 (2004.4.1)		ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
(31) 優先権主張番号	102 42 350.4		ハイム ピンガー シュトラーセ 1 7 3
(32) 優先日	平成14年9月12日 (2002.9.12)	(74) 代理人	100082005
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		弁理士 熊倉 禎男
(31) 優先権主張番号	102 52 969.8	(74) 代理人	100084009
(32) 優先日	平成14年11月14日 (2002.11.14)		弁理士 小川 信夫
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)	(74) 代理人	100084663
			弁理士 稲田 篤
		(74) 代理人	100093300
			弁理士 浅井 賢治
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 ヘテロ環置換インドリノン、その製法及び薬物としてのその使用

(57) 【要約】

本発明は、価値ある医薬品特性、特に種々の受容体チロシンキナーゼやサイクリン/CDK複合体に対し、及び内皮細胞や種々の腫瘍細胞の増殖に対して阻害効果を有する、一般式 (I) (式中、 $R_1 \sim R_5$ 及び X は請求項 1 で定義される) のヘテロ環置換インドリノン、その互変異性体、ジアステレオマー、エナンチオマー、その混合物、そのプロドラッグ及び塩、特に生理学的に許容しうるその塩、これら化合物を含有する医薬組成物、その使用及びその製造方法に関する。

【化 1】

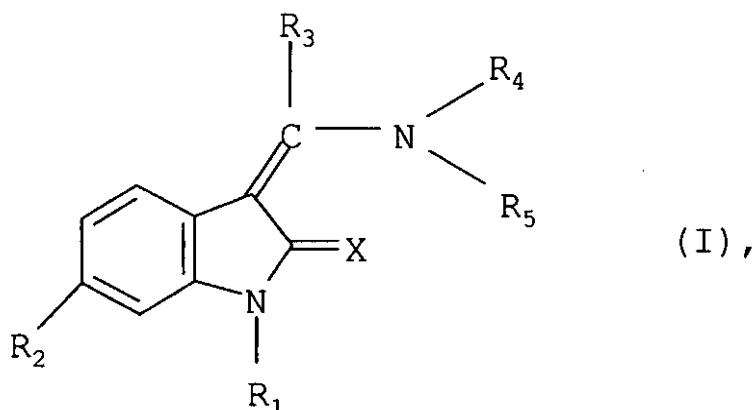


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記一般式の化合物、その互変異性体、ジアステレオマー、エナンチオマー、その混合物、そのプロドラッグ及び塩。

【化 1】



10

(式中、

Xは酸素又はイオウ原子を表し、

R₁は、水素原子又はC₁₋₄-アルコキシ-カルボニル若しくはC₂₋₄-アルカノイル基のよ
うなプロドラッグ基を表し、

20

R₂は、水素、フッ素、塩素若しくは臭素原子、
シアノ若しくはニトロ基、

カルボキシ基、直鎖若しくは分岐C₁₋₆-アルコキシ-カルボニル基、C₃₋₆-シクロアルコ
キシ-カルボニル若しくはアリールオキシカルボニル基、

アリールオキシ-カルボニル基(任意に1又は2個のメチル基で置換されていてもよい)、
直鎖若しくは分岐C₁₋₄-アルコキシ-カルボニル基(該アルキル部分内で末端がフェニル
、ヘテロアリール、カルボキシ、C₁₋₃-アルコキシ-カルボニル、アミノカルボニル、C₁₋₃
-アルキルアミノ-カルボニル又はジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノカルボニル基によって置
換されている)、

30

直鎖若しくは分岐C₂₋₆-アルコキシ-カルボニル基(該アルキル部分内で末端が塩素原子
又はヒドロキシ、C₁₋₃-アルコキシ、アミノ、C₁₋₃-アルキルアミノ若しくはジ-(C₁₋₃-
アルキル)-アミノ基によって置換されている)、又は

アミノカルボニル、C₁₋₄-アルキル-アミノカルボニル若しくはジ-(C₁₋₄-アルキル)-ア
ミノカルボニル基(該アルキル基が1個より多くの炭素原子を有する場合、該アルキル基
は、末端がヒドロキシ、C₁₋₃-アルコキシ若しくはジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ基で置換
されていてもよい)を表し、

R₃は、5-若しくは6-員ヘテロアリール基(ここで、

該6-員ヘテロアリール基は、1、2又は3個の窒素原子を含み、かつ

該5-員ヘテロアリール基は、任意にC₁₋₃-アルキル、カルボキシ-C₁₋₃-アルキル若しく
はフェニル-C₁₋₃-アルキル基、酸素若しくはイオウ原子で置換されているイミノ基を含
み、或いは

40

任意にC₁₋₃-アルキル、カルボキシ-C₁₋₃-アルキル若しくはフェニル-C₁₋₃-アルキル基
又は酸素若しくはイオウ原子で置換されているイミノ基とさらに窒素原子を含み、或いは
任意にC₁₋₃-アルキル若しくはフェニル-C₁₋₃-アルキル基、酸素原子若しくはイオウ原
子で置換されているイミノ基と2個の窒素原子を含み、

かつさらに2個の隣接炭素原子によって上記単環式ヘテロ環式基にフェニル環が縮合して
いてよく、メチン基の水素原子はC₁₋₃-アルキル、カルボキシ-C₁₋₃-アルキル、アミノ
、C₁₋₃-アルキル-アミノ、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ、フェニル-C₁₋₃-アルキル-ア
ミノ又はジ-(フェニル-C₁₋₃-アルキル)-アミノ基で置換されていてもよく、かつ該結合

50

は該ヘテロ環部分の炭素原子によって生じる)、

5-~6-員環式オキシムエーテル(該窒素原子に隣接している炭素原子によって該メチリデン基に結合している)、

イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル若しくはイミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル基

又は二環式基(以下

該メチリデン基に結合しているフェニル環と、

-O-CH₂-CH₂、-O-CH₂-O、-O-CF₂-O、-O-CH₂-CH₂-O、-O-CH=CH-O、
 O、-S-CH=N、-NH-CH=N、-N=C(C₁₋₃-アルキル)-NH、-N=C(カルボキシ-
 C₁₋₃-アルキル)-NH、-N(C₁₋₃-アルキル)-CH=N、-N(カルボキシ-C₁₋₃-アルキル)-
 CH=N、-N(C₁₋₃-アルキル)-C(C₁₋₃-アルキル)=N、-N=CH-CH=N、-N=CH 10
 -N=CH、-N=CH-N=C(C₁₋₃-アルキル)、-N=CH-N=C(カルボキシ-C₁₋₃-アルキル)、
 -N=CH-CH=CH、-N=CH-CH=C(C₁₋₃-アルキル)、-N=CH-CH=C(カルボキシ-C₁₋₃-アルキル)、
 -N=N-NH、-N=N-N(C₁₋₃-アルキル)、-N=N-N(カルボキシ-C₁₋₃-アルキル)、
 -CH=CH-NH、-CH=CH-N(C₁₋₃-アルキル)、-CH=CH 20
 -N(カルボキシ-C₁₋₃-アルキル)、-N=CH-C(O)-N(C₁₋₃-アルキル)、-O-CH₂-C
 (O)-N(C₁₋₃-アルキル)、-CH=N-N=CH、-O-C(O)-CH₂-N(C₁₋₃-アルキル)、
 -O-CH₂-C(O)-NH、-O-CH₂-CH₂-N(C₁₋₃-アルキル)、-O-C(O)-N(C₁₋₃-
 アルキル)、-O-C(O)-NH、-CO-NH-CO又は-CO-N(C₁₋₃-アルキル)-COブリ
 ッジ(各場合に該フェニル環の2個の隣接炭素原子に結合している)から成る)を表し、
 同時に、R₃に含まれるいずれのカルボキシ基の水素原子もプロドラッグ基で置換されて 20
 いてもよく、

R₄は、C₃₋₇-シクロアルキル基(6-若しくは7-員シクロアルキル基の4位のメチレン基は、アミノ、C₁₋₃-アルキルアミノ若しくはジ(C₁₋₃-アルキル)-アミノ基で置換されていてもよく、又は-NH若しくは-N(C₁₋₃-アルキル)基で置換されていてもよい)、
 又は3-若しくは4-位で基R₆によって置換されているフェニル基(さらにフッ素、塩素、
 臭素若しくはヨウ素原子、又はC₁₋₅-アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、C₁₋₃-
 アルコキシ、カルボキシ、C₁₋₃アルコキシカルボニル、アミノ、アセチルアミノ、C₁₋₃-
 アルキル-スルホニルアミノ、アミノカルボニル、C₁₋₃-アルキル-アミノカルボニル
 、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノカルボニル、アミノスルホニル、C₁₋₃-アルキル-アミノ
 スルホニル、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノスルホニル、ニトロ若しくはシアノ基で一若し 30
 くは二置換されていてもよく、該置換基は同一又は異なってよい)を表し、かつ

R₆は、水素、フッ素、塩素、臭素若しくはヨウ素原子、

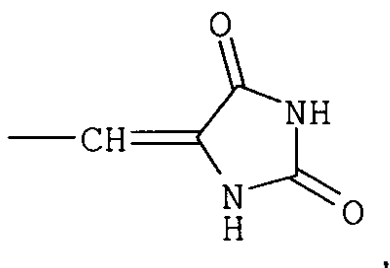
シアノ、ニトロ、アミノ、C₁₋₅-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル、トリフルオロメチル、
 フェニル若しくはヘテロアリール基、

任意にC₁₋₃-アルキル基で置換されているテトラゾリル基、

2-ピロリドン-1-イル基(該カルボニル基に隣接しているメチレン基は、酸素原子又は-NH若しくは-N(C₁₋₃-アルキル)基で置換されていてもよい)、

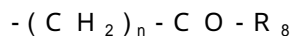
下記式の基

【化2】



(式中、窒素原子に結合している水素原子はそれぞれ相互独立的にC₁₋₃-アルキル基で置換されていてもよい)、

下記式の基



(式中

R_8 は、ヒドロキシ若しくは C_{1-4} -アルコキシ基、

5-~7-員シクロアルキレンイミノ基

(5-、6-若しくは7-員シクロアルキレンイミノ基の3若しくは4位の該メチレン基は、アミノ、 C_{1-3} -アルキルアミノ若しくはジ- $(\text{C}_{1-3}$ -アルキル)-アミノ基で置換されていてもよく、又は

6-若しくは7-員シクロアルキレンイミノ基の4位の該メチレン基は、酸素原子、イオウ原子、スルフィニル若しくはスルホニル基、 $-\text{NH}$ 、 $-\text{N}$ (アリル)若しくは $-\text{N}(\text{C}_{1-3}$ -アルキル)基で置換されていてもよく、

かつ上記環式基内で1又は2個の水素原子が C_{1-3} -アルキル基で置換されていてもよい)

2,5-ジヒドロピロール-1-イル基又は

C_{3-7} -シクロアルキル基(該5-、6-若しくは7-員シクロアルキル部分の3若しくは4位の該メチレン基は、アミノ、 C_{1-3} -アルキルアミノ若しくはジ- $(\text{C}_{1-3}$ -アルキル)-アミノ基で置換されていてもよく、又は

該6-若しくは7-員シクロアルキル部分の4位の該メチレン基は $-\text{NH}$ 、 $-\text{N}$ (アリル)若しくは $-\text{N}(\text{C}_{1-3}$ -アルキル)基で置換されていてもよい)を表し、

かつ n は数0、1又は2の1つを表す)、

下記式の基



(式中、

R_9 は、水素原子、

アリル基、

任意にシアノ、カルボキシ、フェニル若しくはピリジル基で置換されている C_{1-4} -アルキル基、又は

末端がヒドロキシ若しくは C_{1-3} -アルコキシ基で置換されている C_{2-4} -アルキル基を表し、

R_{10} は、水素原子、

C_{1-3} -アルキル基、

末端がヒドロキシ、 C_{1-3} -アルコキシ、 C_{1-3} -アルキルアミノ若しくはジ- $(\text{C}_{1-3}$ -アルキル)-アミノ基で置換されている C_{2-3} -アルキル基、又は

3-~7-員シクロアルキル基

(ここで、メチレン基が酸素原子又は $-\text{NH}$ 若しくは $-\text{N}(\text{C}_{1-3}$ -アルキル)基で置換されていてもよく、かつそれぞれ独立的にメチレン基がカルボニル基で置換されていてもよい)を表し、

かつ o は数0、1又は2の1つを表す)、

基 R_7 で置換されている C_{1-3} -アルキル基を表し、ここで、

R_7 は、 C_{3-7} -シクロアルキル基(該メチレン基の1つがアミノ、 C_{1-3} -アルキルアミノ若しくはジ- $(\text{C}_{1-3}$ -アルキル)-アミノ基で置換されていてもよく、或いは

5-、6-若しくは7-員シクロアルキル基の3若しくは4位の該メチレン基が $-\text{NH}$ 、 $-\text{N}$ (アリル)若しくは $-\text{N}(\text{C}_{1-3}$ -アルキル)基で置換されていてもよく、或いは

5-~7-員シクロアルキル基内で、 $-(\text{CH}_2)_2$ 基が $-\text{CO}-\text{NH}$ 基で置換され、 $-(\text{CH}_2)_3$ 基が $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}$ 若しくは $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CO}$ 基で置換され、又は $-(\text{CH}_2)_4$ 基が $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CO}$ 基で置換されていてもよく、各場合に窒素原子に結合している水素原子が C_{1-3} -アルキル基で置換されていてもよい)、

アリール若しくはヘテロアリール基、

トリアゾリル基、

ヒドロキシ若しくは C_{1-3} -アルコキシ基、

アミノ、 C_{1-7} -アルキルアミノ、ジ- $(\text{C}_{1-7}$ -アルキル)-アミノ、 $\text{N}-(\text{C}_{1-7}$ -アルキル)-アリ

10

20

30

40

50

ルアミノ、フェニルアミノ、N-フェニル- C_{1-3} -アルキルアミノ、フェニル- C_{1-3} -アルキルアミノ、N-(C_{1-3} -アルキル)-フェニル- C_{1-3} -アルキルアミノ若しくはジ-(フェニル- C_{1-3} -アルキル)-アミノ基、
 アリルアミノ基（ここで、1又は2個のビニル性水素原子がそれぞれメチル基で置換されている）、

-ヒドロキシ- C_{2-3} -アルキル-アミノ、N-(C_{1-3} -アルキル)- C_{2-3} -アルキル-アミノ、ジ-(C_{1-3} -アルコキシ)- C_{2-3} -アルキル-アミノ-N-(C_{1-3} -アルキル)-[C_{1-3} -アルコキシ]- C_{2-3} -アルキル]-アミノ、ジ-[C_{1-3} -アルコキシ]- C_{2-3} -アルキル]-アミノ若しくはN-(ジオキソラン-2-イル)- C_{1-3} -アルキル-アミノ基、

C_{1-3} -アルキルカルボニルアミノ- C_{2-3} -アルキル-アミノ若しくは C_{1-3} -アルキルカルボニルアミノ- C_{2-3} -アルキル-N-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ基、
 ピリジルアミノ基、

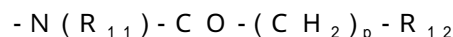
C_{1-3} -アルキルスルホニルアミノ、N-(C_{1-3} -アルキル)- C_{1-3} -アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-3} -アルキルスルホニルアミノ- C_{2-3} -アルキル-アミノ若しくは C_{1-3} -アルキルスルホニルアミノ- C_{2-3} -アルキル-N-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ基、

ヒドロシカルボニル- C_{1-3} -アルキルアミノ若しくはN-(C_{1-3} -アルキル)-ヒドロシカルボニル- C_{1-3} -アルキル-アミノ基、

グアニジノ基（1又は2個の水素原子がそれぞれ C_{1-3} -アルキル基で置換されている）、

2-ピロリドン-1-イル基（該カルボニル基に隣接している該メチレン基が酸素原子又は-NH若しくは-N(C_{1-3} -アルキル)基で置換されている）、

下記式の基



（式中、

R_{11} は、水素原子又はアリル、 C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルキル-アミノ- C_{2-3} -アルキル若しくはジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ- C_{2-3} -アルキル基を表し、

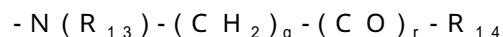
pは、数0、1、2又は3の1つを表し、かつ

R_{12} は、アミノ、 C_{1-4} -アルキルアミノ、アリルアミノ、ジ-アリル-アミノ、ジ-(C_{1-4} -アルキル)-アミノ、フェニルアミノ、N-(C_{1-4} -アルキル)-フェニルアミノ、ベンジルアミノ、N-(C_{1-4} -アルキル)-ベンジルアミノ、 C_{1-4} -アルコキシ若しくは2,5-ジヒドロピロール-1-イル基又は

4-~7-員シクロアルキレンイミノ基

（各場合に6-若しくは7-員シクロアルキレンイミノ基の4位の該メチレン基が酸素若しくはイオウ原子、又はスルフィニル、スルホニル、NH、-N(C_{1-3} -アルキル)、-N(アリル)、-N(フェニル)、-N(C_{1-3} -アルキル-カルボニル)若しくは-N(ベンゾイル)基で置換されている）を表し、

或いはnが数1、2又は3の1つを表す場合、 R_{12} が水素原子を意味することもある）、
 下記式の基



（式中、

R_{13} は、水素原子又は C_{1-3} -アルキル、アリル、 C_{1-3} -アルキル-カルボニル、アリアルカルボニル、ピリジルカルボニル、フェニル- C_{1-3} -アルキル-カルボニル、 C_{1-3} -アルキルスルホニル、アリアルスルホニル若しくはフェニル- C_{1-3} -アルキルスルホニル基を表し、

qは数1、2、3又は4の1つを表し、

rは数1を表し、或いはqが数2、3又は4の1つを表す場合、rが数0を意味することもあり、かつ

R_{14} は、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-4} -アルキルアミノ、ジ-(C_{1-4} -アルキル)-アミノ、フェニルアミノ、N-(C_{1-4} -アルキル)-フェニルアミノ、ベンジルアミノ、N-(C_{1-4} -アルキ

10

20

30

40

50

ル)-ベンジルアミノ、 C_{1-4} -アルコキシ若しくは C_{1-3} -アルコキシ- C_{1-3} -アルコキシ基、
ジ-(C_{1-4} -アルキル)-アミノ- C_{1-3} -アルキルアミノ基(任意に該1位で C_{1-3} -アルキル基によって置換されていてもよい)又は

4-~7-員シクロアルキレンイミノ基

(該シクロアルキレン部分がフェニル環に縮合していてもよく、又は

各場合に、6-若しくは7-員シクロアルキレンイミノ基の4位の該メチレン基が酸素若しくはイオウ原子、又はスルフィニル、スルホニル、-NH、-N(C_{1-3} -アルキル)、-N(フェニル)、-N(C_{1-3} -アルキル-カルボニル)若しくは-N(ベンゾイル)基で置換されていてもよい)を表す)、

C_{4-7} -シクロアルキルアミノ、 C_{4-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキルアミノ若しくは C_{4-7} -シクロアルケニルアミノ基(ここで、該環の位置1は二重結合に関与せず、かつ上記基はそれぞれさらに該アミノ窒素原子のところで C_{5-7} -シクロアルキル、 C_{2-4} -アルケニル若しくは C_{1-4} -アルキル基で置換されていてもよい)、

2,5-ジヒドロ-ピロール-1-イル基又は

4-~7-員シクロアルキレンイミノ基(ここで、

該シクロアルキレン部分が、フェニル基と、或いは任意にフッ素、塩素、臭素若しくはヨウ素原子、ニトロ、 C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルコキシ若しくはアミノ基で置換されていてもよいオキサゾロ、イミダゾロ、チアゾロ、ピリジノ、ピラジノ若しくはピリミジノ基と縮合していてもよく、及び/又は

1又は2個の水素原子がそれぞれ C_{1-3} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル、ヒドロキシ、 C_{1-3} -アルコキシ、ヒドロキシ- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルコキシ- C_{1-3} -アルキル若しくはフェニル基で置換されていてもよく、及び/又は

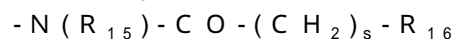
5-員シクロアルキレンイミノ基の3位の該メチレン基がヒドロキシ、ヒドロキシ- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルコキシ若しくは C_{1-3} -アルコキシ- C_{1-3} -アルキル基で置換されていてもよく、

各場合に、6-若しくは7-員シクロアルキレンイミノ基の3若しくは4位の該メチレン基がヒドロキシ、ヒドロキシ- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルコキシ、 C_{1-3} -アルコキシ- C_{1-3} -アルキル、カルボキシ、 C_{1-4} -アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、 C_{1-3} -アルキルアミノカルボニル、ジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノカルボニル、ジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ、フェニル- C_{1-3} -アルキルアミノ若しくはN-(C_{1-3} -アルキル)-フェニル- C_{1-3} -アルキルアミノ基で置換されていてもよく、又は

6-若しくは7-員シクロアルキレンイミノ基の4位の該メチレン基が酸素若しくはイオウ原子、スルフィニル、スルホニル、-NH、-N(C_{1-3} -アルキル)、-N(アリル)、-N(フェニル)、-N(フェニル- C_{1-3} -アルキル)、-N(C_{1-3} -アルキル-カルボニル)、-N(C_{1-4} -ヒドロキシ-カルボニル)、-N(C_{1-4} -アルコキシ-カルボニル)、-N(ベンゾイル)若しくは-N(フェニル- C_{1-3} -アルキル-カルボニル)基で置換されていてもよく、

同時に、該シクロアルキレンイミノ基のイミノ-窒素原子に結合しているメチレン基がカルボニル若しくはスルホニル基で置換されていてもよく、又は5-~7-員単環式シクロアルキレンイミノ基若しくはフェニル基に縮合しているシクロアルキレンイミノ基内で、該イミノ-窒素原子に結合している2個のメチレン基が、それぞれカルボニル基で置換されていてもよい)を表し、

或いは R_6 は、下記式の基



(式中、

R_{15} は水素原子、アリル、 C_{1-6} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル若しくはピリジニル基

C_{1-3} -アルキル基(末端がフェニル、ヘテロアリール、トリフルオロメチル、アミノカルボニル、 C_{1-4} -アルキルアミノ-カルボニル、ジ-(C_{1-4} -アルキル)-アミノ-カルボニル、 C_{1-3} -アルキル-カルボニル、 C_{1-3} -アルキル-アミノスルホニル若しくはジ-(C_{1-3} -アル

10

20

30

40

50

キル)-アミノスルホニル基で置換されている)又は

C₂₋₃-アルキル基(末端がヒドロキシ、C₁₋₃-アルコキシ、アミノ、C₁₋₃-アルキルアミノ、アリルアミノ、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ、C₁₋₃-アルキル-スルホニルアミノ若しくはN-(C₁₋₃-アルキル)-C₁₋₃-アルキル-スルホニルアミノ基で置換されている)を表し、かつ

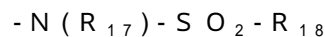
sは、数0、1、2又は3の1つを表し、かつ

R₁₆は、上記基R₇の意味を持ち、又は

カルボキシ基を表し、又は

sが数1、2又は3の1つを表す場合、R₁₆は水素原子をも表す)、

下記式の基



(式中、

R₁₇は、水素原子、

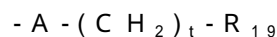
アリル、C₁₋₄-アルキル若しくはシアノメチル基又は

C₂₋₄-アルキル基(末端がシアノ、アミノ、C₁₋₃-アルキルアミノ、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ、トリフルオロメチル-カルボニル-アミノ若しくはN-(C₁₋₃-アルキル)-トリフルオロメチル-カルボニル-アミノ基で置換されている)を表し、かつ

R₁₈は、C₁₋₄-アルキル、フェニル若しくはピリジル基を表す)、

ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ-C₁₋₃-アルキル-カルボニル若しくはジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ-C₁₋₃-アルキル-スルホニル基及びジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノカルボニル-C₁₋₃-アルキル基で置換されているアミノ基、

又は下記式の基



(式中、

Aは、酸素若しくはイオウ原子又はスルフィニル若しくはスルホニル基を表し、

R₁₉は、水素原子、ヒドロキシ、C₁₋₃-アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、アミノ、C₁₋₄-アルキルアミノ若しくはジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ基、

又は4-~7-員シクロアルキレンイミノ基

(5-員シクロアルキレンイミノ基の3位の該メチレン基がヒドロキシ、ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ-C₁₋₃-アルキル基で置換されていてもよく、

各場合に、6-若しくは7-員シクロアルキレンイミノ基の3若しくは4位の該メチレン基が、ヒドロキシ、ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ、C₁₋₃-アルコキシ-C₁₋₃-アルキル、カルボキシ、C₁₋₄-アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C₁₋₃-アルキルアミノカルボニル若しくはジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノカルボニル基で置換されていてもよく、又は

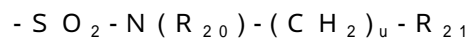
酸素若しくはイオウ原子、スルフィニル、スルホニル、-NH若しくは-N(C₁₋₃-アルキル-)基で置換されていてもよい)を表し、かつ

tは、数2若しくは3の1つを表し、又は

R₁₉が水素原子、アリール若しくはヘテロアリール基を表す場合、tは数1をも表し、又は

Aがスルホニル基を表す場合、tは数0をも表す)、

又は下記式の基



(式中、

R₂₀は、水素原子、アリル若しくはC₁₋₃-アルキル基を表し、

R₂₁は、水素原子、ヒドロキシ、C₁₋₃-アルコキシ、アミノ、C₁₋₃-アルキルアミノ若しくはジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ基を表し、かつ

uは、数2、3若しくは4の1つを表し、又は

R₂₁が水素原子を表す場合、uは数1を表すこともある)を表し、

同時に、R₆の下に言及した基に含まれるすべての単結合若しくは縮合しているフェニ

10

20

30

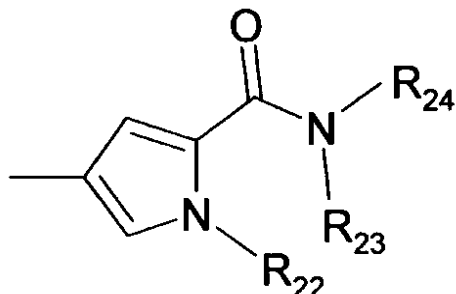
40

50

ル基は、フッ素、塩素、臭素若しくはヨウ素原子、又は C_{1-5} -アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、 C_{1-3} -アルコキシ、カルボキシ、 C_{1-3} -アルコキシ-カルボニル、アミノカルボニル、 C_{1-4} -アルキルアミノ-カルボニル、ジ- $(C_{1-4}$ -アルキル)-アミノ-カルボニル、アミノスルホニル、 C_{1-3} -アルキル-アミノスルホニル、ジ- $(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノスルホニル、 C_{1-3} -アルキルスルホニルアミノ、ニトロ若しくはシアノ基で一又は二置換されていてもよく、該置換基は同一又は異なってよく、或いは該フェニル基の2個の隣接水素原子がメチレンジオキシ基で置換されていてもよく、

或いは R_4 は、下記式の基

【化3】



10

(式中、

R_{22} は C_{1-3} -アルキル基を表し、

R_{23} は、水素原子、

アリル基、

任意にシアノ、カルボキシ、フェニル若しくはピリジル基で置換されていてもよい C_{1-4} -アルキル基、又は

末端がヒドロキシ若しくは C_{1-3} -アルコキシ基で置換されている C_{2-4} -アルキル基を表し、かつ

R_{24} は、水素原子、

C_{1-3} -アルキル基、

末端がヒドロキシ、 C_{1-3} -アルコキシ、 C_{1-3} -アルキルアミノ若しくはジ- $(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ基で置換されている C_{2-3} -アルキル基、

又は3-~7-員シクロアルキル基

(メチレン基が酸素原子又は-NH若しくは-N(C_{1-3} -アルキル)基で置換されていてもよく、かつそれぞれ独立的にメチレン基がカルボニル基で置換されていてもよい)を表し、

或いは R_{23} と R_{24} が、それらが結合している窒素原子と一緒に

2,5-ジヒドロ-ピロール-1-イル基又は

5-~7-員シクロアルキレンイミノ基

(6-若しくは7-員シクロアルキレンイミノ基の4位の該メチレン基がアミノ、 C_{1-3} -アルキルアミノ若しくはジ- $(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ基で置換されていてもよく、或いは酸素原子、イオウ原子、スルフィニル若しくはスルホニル基又は-NH若しくは-N(C_{1-3} -アルキル)基で置換されていてもよく、

かつ該5-~7-員シクロアルキレンイミノ基の1又は2個の水素原子が C_{1-3} -アルキル基で置換されていてもよい)を形成している)を表し、

かつ

R_5 は、水素原子又は C_{1-3} -アルキル基を表し、

同時に、用語アリール基によって、任意にフッ素、塩素、臭素若しくはヨウ素原子、又はシアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、カルボキシ、アミノカルボニル、 C_{1-3} -アルキル若しくは C_{1-3} -アルコキシ基で一若しくは二置換されているフェニル又はナフチル基を意味し、かつ

用語ヘテロアリール基によって、別に明言しない限り、任意に該炭素骨格内で1又は2個の C_{1-3} -アルキル基で置換されている単環式の5-若しくは6-員ヘテロアリール基を意味し、ここで、

50

該6-員ヘテロアリール基は1、2又は3個の窒素原子を含み、かつ

該5-員ヘテロアリール基は、任意にC₁₋₃-アルキル若しくはフェニル-C₁₋₃-アルキル基、又は酸素若しくはイオウ原子で置換されているイミノ基を含み、或いは

任意にC₁₋₃-アルキル若しくはフェニル-C₁₋₃-アルキル基又は酸素若しくはイオウ原子で置換されているイミノ基と、さらに窒素原子を含み、或いは

任意にC₁₋₃-アルキル若しくはフェニル-C₁₋₃-アルキル基で置換されているイミノ基と2個の窒素原子を含み、

かつさらに上記単環式ヘテロ環式基に2個の隣接炭素原子によってフェニル環が縮合していてもよく、1又は2個のメチン基の水素原子がC₁₋₃-アルキル、アミノ、C₁₋₃-アルキル-アミノ若しくはジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ基で置換されていてもよく、かつ該結合は、該ヘテロ環部分又は縮合しているフェニル環の窒素原子又は炭素原子を介しており、

上記アルキル及びアルコキシ基内又は式Iの上記定義した基に含まれるアルキル部分内の水素原子は、全体的若しくは部分的にフッ素原子で置換されていてもよく、

上記定義した基中に存在する2個より多くの炭素原子を含有する飽和アルキル及びアルコキシ部分は、別に明言しない限り、例えばイソプロピル、tert.ブチル、イソブチル基のようなその分岐した異性体をも包含し、かつ

さらに、存在するいずれのカルボキシ基の水素原子又は窒素原子に結合している水素原子、例えばアミノ、アルキルアミノ若しくはイミノ基又はピペリジニル基のような飽和N-ヘテロ環は、それぞれインビボ切断しうる基で置換されていてもよい。)

10

20

【請求項2】

式中、

Xが酸素原子を表し、

R₁が水素原子又はC₁₋₄-アルコキシ-カルボニル若しくはC₂₋₄-アルカノイル基のようなプロドラッグ基を表し、

R₂が水素、フッ素、塩素若しくは臭素原子、シアノ若しくはニトロ基、

カルボキシ基、直鎖若しくは分岐C₁₋₄-アルコキシ-カルボニル基若しくはC₃₋₄-シクロアルコキシ-カルボニル基、

任意に1又は2個のメチル基で置換されているアリルオキシカルボニル基、

直鎖若しくは分岐C₂₋₃-アルコキシ-カルボニル基(該アルキル部分内で末端がヒドロキシ若しくはC₁₋₃-アルコキシ基で置換されている)、又は

アミノカルボニル、C₁₋₄-アルキル-アミノカルボニル若しくはジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノカルボニル基(該アルキル基が1個より多くの炭素原子を有する場合、該アルキル基は末端がC₁₋₃-アルコキシ基で置換されていてもよい)を表し、

R₃が、2-ピロリル、3-ピロリル、1-(C₁₋₃-アルキル)-3-ピロリル、1-(カルボキシ-C₁₋₃-アルキル)-3-ピロリル、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、2-(カルボキシ-C₁₋₃-アルキル)-チエン-5-イル、2-(カルボキシ-C₁₋₃-アルキル)-チエン-4-イル、3-(カルボキシ-C₁₋₃-アルキル)-チエン-5-イル、4-イミダゾリル、1-(C₁₋₃-アルキル)-5-イミダゾリル、1-(C₁₋₃-アルキル)-4-イミダゾリル、1-ベンジル-5-イミダゾリル、5-(C₁₋₃-アルキル)-イソキサゾール3-イル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-(カルボキシ-C₁₋₃-アルキル)-ピリジン-5-イル、3-(カルボキシ-C₁₋₃-アルキル)-ピリジン-5-イル、2-(カルボキシ-C₁₋₃-アルキル)-ピリジン-4-イル、2-ピラジニル、4-ピリダジニル基又は

ピラゾール-3-イル基(相互独立的に該1-及び/又は5-位が各場合C₁₋₃-アルキル若しくはカルボキシ-C₁₋₃-アルキル基で置換されていてもよい)、

5-~6-員環式オキシムエーテル(該窒素原子に隣接する炭素原子によって該メチリデン基に結合している)、

イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル若しくはイミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル基、

又は二環式基

(該メチリデン基に結合しているフェニル環と、

30

40

50

-O-CH₂-CH₂、-O-CH₂-O、-O-CF₂-O、-O-CH₂-CH₂-O、-O-CH=CH-O、
 -S-CH=N、-NH-CH=N、-N=C(C₁₋₃-アルキル)-NH、-N=C(カルボキシ-C₁₋₃-アルキル)-NH、
 -N(C₁₋₃-アルキル)-CH=N、-N(カルボキシ-C₁₋₃-アルキル)-CH=N、
 -N(C₁₋₃-アルキル)-C(C₁₋₃-アルキル)=N、-N=CH-CH=N、-N=CH-N=CH、
 -N=CH-N=C(C₁₋₃-アルキル)、-N=CH-CH=CH、-N=CH-CH=C(C₁₋₃-アルキル)、
 -CH=N-N=CH、-CH=CH-NH、-CH=CH-N(C₁₋₃-アルキル)、
 -N=N-NH、-N=N-N(C₁₋₃-アルキル)、-O-CH₂-C(O)-N(C₁₋₃-アルキル)、
 -O-C(O)-CH₂-N(C₁₋₃-アルキル)、-O-C(O)-N(C₁₋₃-アルキル)、-O-C(O)-NH、
 -O-CH₂-CH₂-N(C₁₋₃-アルキル)、若しくは-CO-N(C₁₋₃-アルキル)-CO
 ブリッジ(各場合、該フェニル環の2個の隣接炭素原子に結合している)とから成る)を表し、

同時に、R₃に任意に含まれるカルボキシ基の水素原子は、プロドラッグ基で置換されていてもよく、

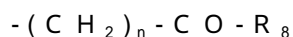
R₄が、3-若しくは4-位で基R₆によって置換されているフェニル基(さらに残りの3、4若しくは5位でフッ素、塩素、臭素若しくはヨウ素原子又はC₁₋₃-アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、C₁₋₃-アルコキシ、アミノ、ニトロ若しくはシアノ基によって置換されていてもよい)を表し、同時に、

R₆が、水素、フッ素、塩素、臭素若しくはヨウ素原子、
 任意にC₁₋₃-アルキル基で置換されているテトラゾリル基、
 イミダゾリル基(該イミノ-窒素及び/又は炭素原子のところでC₁₋₃-アルキル基によっ

て置換されている)、
 ピラゾリル基(該イミノ-窒素及び/又は1又は2個の炭素原子のところで各場合相互独

立的にC₁₋₃-アルキル基によって置換されている)、
 2-ピロリドン-1-イル基(該カルボニル基に隣接している該メチレン基は酸素原子又は-NH若しくは-N(C₁₋₃-アルキル)基で置換されていてもよい)、

下記式の基



(式中、

R₈はヒドロキシ基、

2,5-ジヒドロピロール-1-イル基又は

5-~7-員シクロアルキレンイミノ基を表し、

同時に、5-、6-若しくは7-員シクロアルキレンイミノ基の3若しくは4位の該メチレン基はアミノ、C₁₋₃-アルキルアミノ若しくはジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ基で置換されていてもよく、

又は6-若しくは7-員シクロアルキレンイミノ基の4位の該メチレン基は酸素原子、イオウ原子、スルフィニル若しくはスルホニル基、-NH若しくは-N(C₁₋₃-アルキル)基で置換されていてもよく、

かつ上記環式基中、1又は2個の水素原子はC₁₋₃-アルキル基で置換されていてもよく、
 かつnは数0又は1の1つを表す)、

下記式の基



(式中、

R₉は水素原子、

アリル基、

任意にシアノ若しくはカルボキシ基で置換されているC₁₋₄-アルキル基、又は

末端がヒドロキシ若しくはC₁₋₃-アルコキシ基で置換されているC₂₋₄-アルキル基を表し、

R₁₀は水素原子、

C₁₋₃-アルキル基、

末端がヒドロキシ、C₁₋₃-アルコキシ、C₁₋₃-アルキルアミノ若しくはジ-(C₁₋₃-アルキ

ル)-アミノ基で置換されている C_{2-3} -アルキル基、又は
 $3 \sim 7$ -員シクロアルキル基(メチレン基が酸素原子又は-NH若しくは-N(C_{1-3} -アルキル)基で置換されていてもよい)を表し、
 かつ α は数0又は1の1つを表す)、

基 R_7 で置換されている C_{1-2} -アルキル基を表し、ここで、

R_7 は、 C_{3-7} -シクロアルキル基(6-若しくは7-員シクロアルキル基の4位の該メチレン基が-NH若しくは-N(C_{1-3} -アルキル)基で置換されていてもよい)又は任意に C_{1-3} -アルキル基で置換されているピリジル若しくはイミダゾリル基、
 トリアゾリル基、

ヒドロキシ若しくは C_{1-3} -アルコキシ基、

アミノ、 C_{1-4} -アルキルアミノ、ジ-(C_{1-3} -アルキル-アミノ、N-(C_{1-3} -アルキル)-アリルアミノ、フェニル- C_{1-2} -アルキルアミノ若しくはN-(C_{1-3} -アルキル)-フェニル- C_{1-2} -アルキルアミノ基、

アリルアミノ基(1又は2個のビニル性水素原子がそれぞれメチル基で置換されていてもよい)、

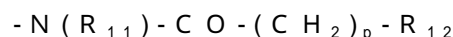
-ヒドロキシ- C_{2-3} -アルキル-アミノ、N-(C_{1-3} -アルキル)-
 キル-アミノ、ジ-(
 -ヒドロキシ- C_{2-3} -アルキル)-アミノ、
 -(C_{1-3} -アルコキシ)- C_{2-3} -アルキル-アミノ-N-(C_{1-3} -アルキル)-[
 -(C_{1-3} -アルコキシ)- C_{2-3} -アルキル]-ア
 ミノ若しくはジ-[
 -(C_{1-3} -アルコキシ)- C_{2-3} -アルキル]-アミノ基、
 ピリジルアミノ基、

N-(C_{1-3} -アルキル)- C_{1-3} -アルキルスルホニルアミノ基、

ヒドロキシカルボニル- C_{1-3} -アルキルアミノ若しくはN-(C_{1-3} -アルキル)-ヒドロキシカルボニル- C_{1-3} -アルキル-アミノ基、

2-ピロリドン-1-イル基(該カルボニル基に隣接している該メチレン基が酸素原子又は-NH若しくは-N(C_{1-3} -アルキル)基で置換されていてもよい)、

下記式の基



(式中、

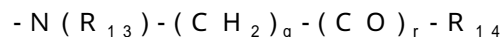
R_{11} は水素原子又はアリル、 C_{1-3} -アルキル基、 C_{1-3} -アルキル-アミノ- C_{2-3} -アルキル若しくはジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ- C_{2-3} -アルキル基を表し、

p は数0、1又は2の1つを表し、かつ

R_{12} は、アミノ、 C_{1-3} -アルキルアミノ、アリルアミノ、ジ-(C_{1-2} -アルキル)-アミノ、 C_{1-3} -アルコキシ若しくは2,5-ジヒドロ-ピロール-1-イル基又は
 $4 \sim 7$ -員シクロアルキレンイミノ基(各場合に6-若しくは7-員シクロアルキレンイミノ基の4位の該メチレン基が酸素若しくはイオウ原子又は-NH、-N(アリル)若しくは-N(C_{1-3} -アルキル)基で置換されていてもよい)を表し、

或いは n が数1又は2の1つを表す場合、 R_{12} が水素原子を意味することもある)、

下記式の基



(式中、

R_{13} は水素原子又は C_{1-3} -アルキル若しくはピリジルカルボニル基を表し、

q は数1又は2の1つを表し、

r は数1を表し、又は q が数2の場合、 r が数0を表すこともあり、かつ

R_{14} はヒドロキシ、アミノ、 C_{1-3} -アルキルアミノ、ジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ、 C_{1-3} -アルコキシ基又は

$4 \sim 7$ -員シクロアルキレンイミノ基(各場合に6-若しくは7-員シクロアルキレンイミノ基の4位の該メチレン基が酸素若しくはイオウ原子、又は-NH若しくは-N(C_{1-3} -アルキル)基で置換されていてもよい)を表す)、

C_{4-7} -シクロアルキルアミノ、 C_{3-5} -シクロアルキル- C_{1-2} -アルキルアミノ若しくは C_{4-7} -シクロアルケニルアミノ基(該環の位置1は二重結合に関与せず、かつ上記基はそれ

10

20

30

40

50

ぞれさらに該アミノ-窒素原子のところで C_{2-4} -アルケニル若しくは C_{1-3} -アルキル基によって置換されていてもよい)、

2,5-ジヒドロ-ピロール-1-イル基又は

4-~7-員シクロアルキレンイミノ基(ここで、

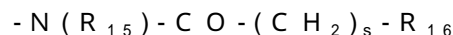
1又は2個の水素原子がそれぞれ C_{1-3} -アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-3} -アルコキシ、ヒドロキシ- C_{1-3} -アルキル若しくは C_{1-3} -アルコキシ- C_{1-3} -アルキル基で置換されていてもよく、及び/又は

各場合に6-若しくは7-員シクロアルキレンイミノ基の3若しくは4位の該メチレン基がカルボキシ、アミノカルボニル、 C_{1-3} -アルキルアミノカルボニル若しくはジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノカルボニル基で置換されていてもよく、又は

6-若しくは7-員シクロアルキレンイミノ基の4位の該メチレン基が酸素若しくはイオウ原子、スルフィニル、スルホニル、-NH、-N(C_{1-3} -アルキル-)、-N(アリル)若しくは-N(C_{1-3} -アルキル-カルボニル)基で置換されていてもよく、

同時に、該シクロアルキレンイミノ基のイミノ-窒素原子に結合しているメチレン基がカルボニル若しくはスルホニル基で置換されていてもよい)を表し、

或いは R_6 が、下記式の基



(式中、

R_{15} は水素原子、アリル、 C_{1-4} -アルキル、 C_{3-5} -シクロアルキル若しくはピリジニル基

、末端がピリジル、トリフルオロメチル若しくはジ-(C_{1-2} -アルキル)-アミノ-カルボニル基で置換されている C_{1-3} -アルキル基又は

末端がヒドロキシ、 C_{1-3} -アルコキシ、アミノ、 C_{1-3} -アルキルアミノ若しくはジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ基で置換されている C_{2-3} -アルキル基を表し、かつ

sは数0、1、2又は3の1つを表し、かつ

R_{16} はヒドロキシ、 C_{1-3} -アルコキシ、カルボキシ、アミノ、 C_{1-3} -アルキルアミノ、ジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ、2,5-ジヒドロピロール-1-イル若しくはピリジニル基又は5-~7-員シクロアルキレンイミノ基を表し、

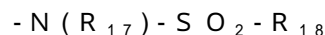
同時に、5-員シクロアルキレンイミノ基の3位の該メチレン基がヒドロキシ、ヒドロキシ- C_{1-3} -アルキル若しくは C_{1-3} -アルコキシ- C_{1-3} -アルキル基で置換されていてもよく、

各場合に6-若しくは7-員シクロアルキレンイミノ基の3若しくは4位の該メチレン基がジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ、ヒドロキシ、ヒドロキシ- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルコキシ若しくは C_{1-3} -アルコキシ- C_{1-3} -アルキル基で置換されていてもよく、或いは

6-若しくは7-員シクロアルキレンイミノ基の4位の該メチレン基が酸素若しくはイオウ原子又は-NH若しくは-N(C_{1-3} -アルキル-)基で置換されていてもよく、

或いはsが数1、2又は3の1つを表す場合、 R_{16} が水素原子を表すこともある)、

下記式の基



(式中、

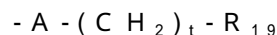
R_{17} は水素原子、

C_{1-3} -アルキル若しくはシアノメチル基又は

末端がシアノ、アミノ、 C_{1-3} -アルキルアミノ若しくはジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ基で置換されている C_{2-3} -アルキル基を表し、かつ

R_{18} は C_{1-4} -アルキル若しくはピリジル基を表す)、

又は下記式の基



(式中、

Aは酸素若しくはイオウ原子又はスルフィニル若しくはスルホニル基を表し、

R_{19} は水素原子又はヒドロキシ、 C_{1-3} -アルコキシ、アミノ、 C_{1-4} -アルキルアミノ若しくはジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ基

10

20

30

40

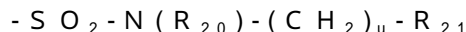
50

又は4-~7-員シクロアルキレンイミノ基（各場合に、6-若しくは7-員の3若しくは4位の該メチレン基が酸素若しくはイオウ原子、-NH若しくは-N(C₁₋₃-アルキル-)基で置換されていてもよい）を表し、

かつtが数2又は3の1つを表し、

或いはR₁₉が水素原子の場合、tが数1を表すこともある）、

又は下記式の基



（式中、

R₂₀は水素原子又はアリル若しくはC₁₋₃-アルキル基を表し、

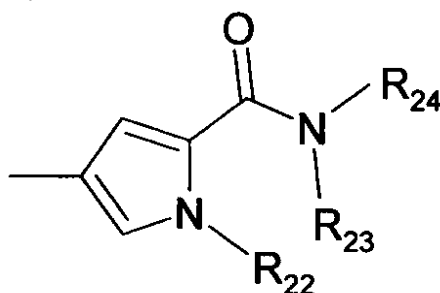
R₂₁は水素原子、ヒドロキシ、C₁₋₃-アルコキシ、アミノ、C₁₋₃-アルキルアミノ若しくはジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ基を表し、かつ

uは数2、3又は4の1つを表し、

或いはR₂₁が水素原子の場合、uが数1を表すこともある）を表し、

或いはR₄が、下記式の基

【化4】



20

（式中、

R₂₂はメチル基を表し、

R₂₃は水素原子又はアリル若しくはC₁₋₃-アルキル基を表し、かつ

R₂₄は水素原子、C₁₋₃-アルキル基又は

末端がヒドロキシ、C₁₋₃-アルコキシ、C₁₋₃-アルキルアミノ基若しくはジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ基で置換されているC₂₋₃-アルキル基を表し、

或いはR₂₃とR₂₄が、それらが結合している窒素原子と一緒に

2,5-ジヒドロ-ピロール-1-イル基又は

5-~7-員シクロアルキレンイミノ基（6-若しくは7-員シクロアルキレンイミノ基の4位の該メチレン基がアミノ、C₁₋₃-アルキルアミノ若しくはジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ基で置換されていてもよく、又は酸素原子、-NH若しくは-N(C₁₋₃-アルキル)基によって置換されていてもよい）を形成している）を表し、

かつ

R₅が水素原子を表し、

同時に、上記アルキル及びアルコキシ基内又は式Iの上記定義した基に含まれるアルキル部分内の水素原子は、全体的若しくは部分的にフッ素原子で置換されていてもよく、

上記定義した基中に存在する2個より多くの炭素原子を含有する飽和アルキル及びアルコキシ部分は、別に明言しない限り、例えばイソプロピル、tert.ブチル、イソブチル基のようなその分岐した異性体をも包含する、請求項1に記載の一般式Iの化合物、その互変異性体、ジアステレオマー、エナンチオマー、その混合物、そのプロドラッグ及び塩。

40

【請求項3】

式中、

Xが酸素原子を表し、

R₁及びR₅が、各場合に水素原子を表し、

R₂が、水素、フッ素、塩素若しくは臭素原子、

シアノ基又は

50

カルボキシ- C_{1-2} -アルコキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、 C_{1-3} -アルキルアミノカルボニル若しくはジ-(C_{1-2} -アルキル)-アミノカルボニル基を表し、

R_3 が、2-ピロリル、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、2-(カルボキシ- C_{1-3} -アルキル)-チエン-5-イル、2-(カルボキシ- C_{1-3} -アルキル)-チエン-4-イル、3-(カルボキシ- C_{1-3} -アルキル)-チエン-5-イル、4-イミダゾリル、5-(C_{1-3} -アルキル)-ピラゾール-3-イル、5-(C_{1-3} -アルキル)-イソキサゾール-3-イル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピラジニル、4-ピリダジニル、ベンズイミダゾール-5-イル、1-(C_{1-3} -アルキル)-ベンズイミダゾール-5-イル、2-(C_{1-3} -アルキル)-ベンズイミダゾール-5-イル、2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-5-イル、2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-6-イル、3,4-メチレンジオキシ-1-フェニル、3,4-エチレンジオキシ-1-フェニル、3,4-(ジフルオロメチレンジオキシ)-1-フェニル、2-(C_{1-3} -アルキル)-イソインドール-1、3-ジオン-5-イル、キノキサリン-6-イル若しくは1-(C_{1-3} -アルキル)-ベンゾトリアゾール-5-イル基を表し、

R_4 が、3若しくは4位で基 R_6 によって置換されているフェニル基(さらに残りの3若しくは4位でフッ素若しくは塩素原子又は(C_{1-3})-アルコキシ若しくはシアノ基によって置換されていてもよい)を表し、同時に、

R_6 が、1-(C_{1-3} -アルキル)-イミダゾール-2-イル基、5-(C_{1-3} -アルキル)-ピラゾール-1-イル基(さらに3位で C_{1-3} -アルキル基によって置換されていてもよい)、ピロリド-2-オン-1-イル基、

末端が基 R_7 で置換されている C_{1-2} -アルキル基を表し、ここで、

R_7 は、アミノ、アリルアミノ、 C_{1-4} -アルキルアミノ若しくはジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ基、

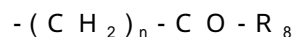
-ヒドロキシ- C_{2-3} -アルキルアミノ、N-(C_{1-3} -アルキル)-ヒドロキシ- C_{2-3} -アルキルアミノ、-(C_{1-3} -アルコキシ)- C_{2-3} -アルキル-アミノ若しくはN-(C_{1-3} -アルキル)-[-(C_{1-3} -アルコキシ)- C_{2-3} -アルキル]-アミノ基、ピリジルアミノ基、

5-~7-員シクロアルキレンイミノ基(該窒素原子に隣接する炭素原子のところでヒドロキシル基による置換を除き、炭素原子がヒドロキシ若しくはヒドロキシメチル基で置換されていてもよい)、

6-~7-員シクロアルキレンイミノ基(4位の該メチレン基が酸素原子又は-NH、-N-(アリル)若しくは-N(C_{1-3} -アルキル)基で置換されていてもよい)、又は

1若しくは2位で窒素原子によって結合しているトリアゾリル基を表し、

或いは R_6 が、下記式の基



(式中、

R_8 はピロリジノ、2,5-ジヒドロ-ピロール-1-イル、ピペリジノ、モルフォリノ、チオモルフォリノ若しくはピペラジノ若しくはベルヒドロ-1,4-ジアゼピノ基(任意に4位で C_{1-3} -アルキル基によって置換されている)を表し、

n は数0又は1の1つを表す)、

下記式の基



(式中、

R_9 は水素原子、アリル基又は任意に末端がシアノ基で置換されている C_{1-3} -アルキル基を表し、かつ

R_{10} は水素原子、

C_{1-3} -アルキル基、

末端が C_{1-3} -アルキルアミノ若しくはジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ基で置換されている C_{2-3} -アルキル基又は

3-~7-員シクロアルキル基(メチレン基が-NH若しくは-N(C_{1-3} -アルキル)基で置換されていてもよい)を表す)、

10

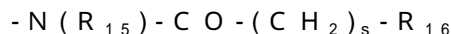
20

30

40

50

下記式の基



(式中、

R_{15} は水素原子、アリル、 C_{1-3} -アルキル、ピリジニル、 $-(C_{1-3}\text{-アルキル})\text{-アミノ}$ 、 $-C_{2-3}\text{-アルキル}$ 若しくは $-[ジ-(C_{1-3}\text{-アルキル})\text{-アミノ}]\text{-}C_{2-3}\text{-アルキル}$ 基を表し、 s は数 0、1 又は 2 の 1 つを表し、かつ

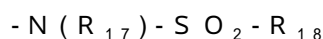
R_{16} は C_{1-3} -アルコキシ、アミノ、 C_{1-3} -アルキルアミノ、ジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ若しくはピリジニル基、

ピロリジノ、2,5-ジヒドロピロール-1-イル、ピペリジノ、モルフォリノ若しくはチオモルフォリノ基又は

ピペラジノ若しくはペルヒドロ-1,4-ジアゼピノ基(任意に 4 位で C_{1-3} -アルキル基によって置換されている)を表し、

或いは、 s が数 1 又は 2 を表す場合、 R_{16} が水素原子を意味することもある)、

下記式の基



(式中、

R_{17} は水素原子、

C_{1-3} -アルキル基又は

末端がアミノ、 C_{1-3} -アルキル-アミノ若しくはジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ基で置換されている C_{2-3} -アルキル基を表し、かつ

R_{18} は C_{1-3} -アルキル基を表す)、

下記式の基

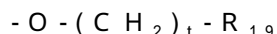


(式中、

t は数 1、2 又は 3 の 1 つを表し、かつ

R_{19} は水素原子を表し、或いは n が数 2 又は 3 を表す場合、 R_{19} がジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ基を意味することもある)、

又は下記式の基

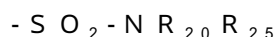


(式中、

t は数 1、2 又は 3 の 1 つを表し、かつ

R_{19} は水素原子を表し、或いは n が数 2 又は 3 を表す場合、 R_{19} がジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ基を意味することもある)、

又は下記式の基



(式中、

R_{20} は水素原子又はアリル若しくは C_{1-3} -アルキル基を表し、かつ

R_{25} は C_{1-3} -アルキル基又は

アミノ、 C_{1-3} -アルキルアミノ若しくはジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ基で置換されている C_{2-3} -アルキル基を表す)を表し、

同時に、上記基に含まれるジアルキルアミノ基は 2 個の同一又は異なるアルキル基を含んでいてもよく、かつ

上記基中に存在する 2 個より多くの炭素原子を含有する飽和アルキル及びアルコキシ部分は、別に明言しない限り直鎖若しくは分岐でよい、請求項 2 に記載の一般式 I の化合物、その互変異性体、ジアステレオマー、エナンチオマー、その混合物及び塩。

【請求項 4】

式中、

X が酸素原子を表し、

R_1 及び R_5 が、各場合に水素原子を表し、

R_2 が、水素、フッ素若しくは塩素原子又はメトキシカルボニル、エトキシカルボニル

10

20

30

40

50

、ジメチルアミノカルボニル、N-エチル-N-メチル-アミノカルボニル若しくはジエチルアミノカルボニル基を表し、

R_3 が、3,4-メチレンジオキシ-1-フェニル、3,4-エチレンジオキシ-1-フェニル、キノキサリン-6-イル、ベンズイミダゾール-5-イル、2-メチルベンズイミダゾール-5-イル若しくは1-メチル-ベンズイミダゾール-5-イル基を表し、かつ

R_4 が、4位で基 R_6 によって置換されているフェニル基（さらに3位でフッ素若しくは塩素原子又はメトキシ基によって置換されていてもよい）を表し、同時に、

R_6 が、1-(C_{1-2} -アルキル)-イミダゾール-2-イル基、

3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル基、

ピロリド-2-オン-1-イル基、

基 R_7 で置換されているメチル基を表し、ここで、

R_7 は、メチルアミノ、エチルアミノ、イソブチルアミノ、ジ-(C_{1-2} -アルキル)-アミノ、N-(2-ヒドロキシエチル)-メチルアミノ若しくはN-(2-メトキシエチル)-メチルアミノ基、

ピロリジノ、3-ヒドロキシピロリジノ、2-ヒドロキシメチル-ピロリジノ、4-ヒドロキシピペリジノ、モルフォリノ、ピペラジン-1-イル若しくは1-メチル-ピペラジン-4-イル基又は

1,2,4-トリアゾール-1-イル、1,2,3-トリアゾール-1-イル若しくは1,2,3-トリアゾール-2-イル基を表し、

或いは R_6 が、N-アセチル-メチルアミノ若しくはN-メトキシアセチル-メチルアミノ基

下記式の基



(式中、

R_8 はピペラジノ若しくはペルヒドロ-1,4-ジアゼピノ基（任意に4位でメチル基によって置換されている）、

4-メチル-ピペラジン-1-イル-カルボニル-メチル基を表す)、

下記式の基

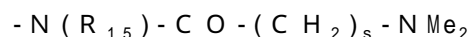


(式中、

R_9 はメチル、シアノメチル若しくはエチル基を表し、かつ

R_{10} はメチル、1-メチルピペリジン-4-イル、2-メチルアミノ-エチル、2-ジメチルアミノ-エチル若しくは3-ジメチルアミノ-プロピル基を表す)、

下記式の基



(式中、

s は数1又は2の1つを表し、かつ

R_{15} はメチル若しくはエチル基を表し、或いは n が数2を表す場合、 R_{15} が3-ピリジル基を意味することもある)、

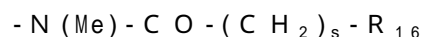
下記式の基



(式中、

s は数1又は2の1つを表し、かつ

R_{15} は2-(ジメチルアミノ)-エチル若しくは3-(ジメチルアミノ)-プロピル基を表す)、又は下記式の基



(式中、

s は数1又は2の1つを表し、かつ

R_{16} はジメチルアミノ基を表し、或いは s が数1の場合、 R_{16} が4-(C_{1-2} -アルキル)-ピペラジン-1-イル基を意味することもある)、

10

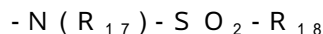
20

30

40

50

下記式の基

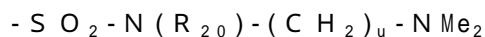


(式中、

a) R_{17} がジメチルアミノエチル基を表し、かつ R_{18} がメチル、エチル若しくはプロピル基を表し、或いは

b) R_{17} 及び R_{18} が、各場合にメチル基を意味する)、

下記式の基

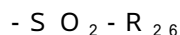


(式中、

R_{20} は水素原子又はメチル基を表し、かつ

u は数 2 又は 3 の 1 つを表す)、

下記式の基



(式中、

R_{26} はメチル基若しくは 2-ジ-(C_{1-2} -アルキル)-アミノ-エチル基、

又は 2-ジ-(C_{1-2} -アルキル)-アミノ-エトキシ基を表す)を表し、

同時に、上記基に含まれるジアルキルアミノ基は、2 個の同一又は異なるアルキル基を含む、請求項 3 に記載の一般式 I の化合物、

その互変異性体、ジアステレオマー、エナンチオマー、その混合物及び塩。

【請求項 5】

請求項 1 に記載の一般式 I の以下の化合物：

(a) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン

(b) 3-(Z)-{1-(4-[N-メチル-N-(4-メチルピペラジン-1-イル-メチルカルボニル)-アミノ]-フェニルアミノ)-1-(キノキサリン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン

(c) 3-(Z)-{1-[4-(N-エチル-N-メチル-アミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン

(d) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-(ジメチルアミノ)-エチル-カルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン

(e) 3-(Z)-{1-[4-(1,2,4-トリアゾール-1-イル-メチル)-フェニルアミノ]-1-(1-メチル-ベンズイミダゾール-5-イル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン

(f) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(1-メチル-ベンズイミダゾール-5-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン

(g) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン

(h) 3-(Z)-{1-(4-[N-メタンスルホニル-N-(2-ジメチルアミノエチル)-アミノ]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン

(i) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン

(j) 3-(Z)-{1-(4-[N-メチル-N-(4-メチルピペラジン-1-イル-メチルカルボニル)-アミノ]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン

(k) 3-(Z)-{1-(4-[N-アセチル-N-(2-ジメチルアミノエチル)-アミノ]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン

(l) 3-(Z)-{1-[4-(エチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン

(m) 3-(Z)-{1-(4-[N-アセチル-N-(3-ジメチルアミノプロピル)-アミノ]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン

(n) 3-(Z)-{1-(4-[N-プロピオニル-N-(3-ジメチルアミノプロピル)-アミノ]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン

- (o) 3-(Z)-{1-(4-[N-プロピオニル-N-(2-ジメチルアミノエチル)-アミノ]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (p) 3-(Z)-{1-(4-[N-アセチル-N-(2-ジメチルアミノエチル)-アミノ]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (q) 3-(Z)-{1-(4-[4-メチルピペラジン-1-イル-メチル]-フェニルアミノ)-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (r) 3-(Z)-{1-(4-[N-メタンスルホニル-N-(2-ジメチルアミノエチル)-アミノ]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (s) 3-(Z)-{1-(4-[ピロリジン-1-イル-メチル]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン 10
- (t) 3-(Z)-{1-(4-[N-メチル-N-(ジメチルアミノメチルカルボニル)-アミノ]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (u) 3-(Z)-{1-(4-[エチルアミノ-メチル]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (v) 3-(Z)-{1-(4-[4-メチルピペラジン-1-イル-メチル]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (w) 3-(Z)-{1-(4-[ジメチルアミノ-メチル]-フェニルアミノ)-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン 20
- (x) 3-(Z)-{1-(4-[ジエチルアミノ-メチル]-フェニルアミノ)-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (y) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノカルボニル)-フェニルアミノ]-1-(1-メチル-ベンズイミダゾール-5-イル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン
- (z) 3-(Z)-{1-(4-[N-プロピオニル-N-(3-ジメチルアミノプロピル)-アミノ]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン
- (aa) 3-(Z)-{1-(4-[N-プロピオニル-N-(2-ジメチルアミノエチル)-アミノ]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン
- (ab) 3-(Z)-{1-(4-[N-メタンスルホニル-N-(2-ジメチルアミノエチル)-アミノ]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン 30
- (ac) 3-(Z)-{1-(4-[N-アセチル-N-(2-ジメチルアミノエチル)-アミノ]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (ad) 3-(Z)-{1-(4-[N-メチル-N-(2-ジメチルアミノエチル)アミノカルボニル]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (ae) 3-(Z)-{1-(4-[N-メチル-N-(3-ジメチルアミノプロピル)アミノカルボニル]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (af) 3-(Z)-{1-(4-[N-メチル-N-(2-ジメチルアミノエチル)アミノカルボニル]-フェニルアミノ)-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン 40
- (az) 3-(Z)-{1-(4-[N-メチル-N-(4-メチルピペラジン-1-イル-メチルカルボニル)-アミノ]-フェニルアミノ)-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (be) 3-(Z)-{1-(4-[N-メチル-N-(4-メチルピペラジン-1-イル-メチルカルボニル)-アミノ]-フェニルアミノ)-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン及び
- (bf) 3-(Z)-{1-(4-[N-メチル-N-(4-メチルピペラジン-1-イル-メチルカルボニル)-アミノ]-フェニルアミノ)-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-ブromo-2-インドリノン、

その互変異性体及び塩。

【請求項 6】

請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物の生理学的に許容しうる塩。

【請求項 7】

請求項 1 ～ 5 の少なくとも 1 項に記載の化合物又は請求項 6 に記載の塩と、任意の 1 種以上の不活性担体及び / 又は希釈剤とを含有する医薬組成物。

【請求項 8】

請求項 1 ～ 5 の少なくとも 1 項に記載の化合物又は請求項 6 に記載の塩の、過剰又は異常な細胞増殖の治療に好適な医薬組成物を製造するための使用。

【請求項 9】

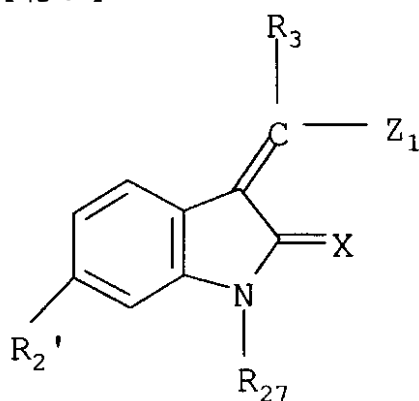
請求項 1 ～ 5 の少なくとも 1 項に記載の化合物又は請求項 6 に記載の塩を、1 種以上の不活性担体及び / 又は希釈剤中に非化学的方法で組み入れることを特徴とする請求項 7 に記載の医薬組成物の製造方法。

【請求項 10】

請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物の製造方法であって、

a . 下記一般式

【化 5】



(II),

(式中、

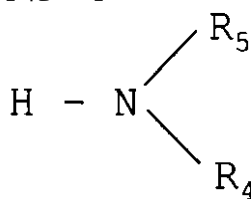
X 及び R₃ は、請求項 1 ～ 5 の定義どおりであり、

R₂' は、請求項 1 ～ 5 で R₂ に与えた意味を有し、

R₂₇ は、水素原子又は該ラクタム基の窒素原子の保護基を表し、同時に、基 R₂' 及び R₂₇ の一方は、任意にスペーサーを介して形成される固相への結合を表すこともあり、かつ基 R₂' 及び R₂₇ の他方は前記定義どおりであり、かつ Z₁ はハロゲン原子、ヒドロキシ、アルコキシ若しくはアリール-アルコキシ基を表す) の化合物を、

下記一般式

【化 6】



(III),

(式中、

R₄ 及び R₅ は、請求項 1 ～ 5 の定義どおりである) のアミンと反応させ、

かつ必要な場合、引き続き該ラクタム基の窒素原子のために用いたいかなる保護基も切断し、又は得られた化合物を固相から切断し、或いは

b . 一般式 I 中、

R_2 が、直鎖若しくは分岐 C_{1-6} -アルコキシ-カルボニル基、 C_{3-6} -シクロアルコキシ-カルボニル若しくはアリールオキシカルボニル基、

任意に1又は2個のメチル基で置換されているアリールオキシ-カルボニル基、

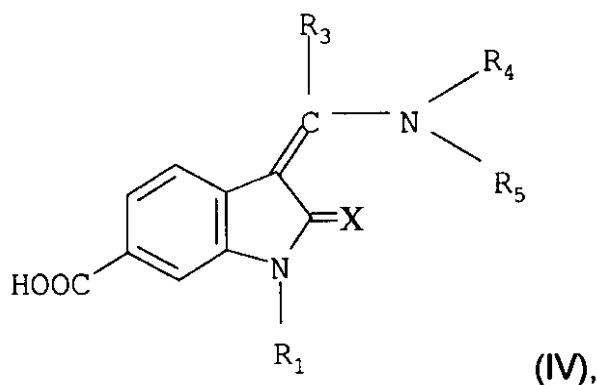
直鎖若しくは分岐 C_{1-4} -アルコキシ-カルボニル基（該アルキル部分内で末端がフェニル、ヘテロアリール、カルボキシ、 C_{1-3} -アルコキシ-カルボニル、アミノカルボニル、 C_{1-3} -アルキルアミノ-カルボニル若しくはジ- $(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノカルボニル基で置換されている）、

直鎖若しくは分岐 C_{2-6} -アルコキシ-カルボニル基（該アルキル部分内で末端が塩素原子又はヒドロキシ、 C_{1-3} -アルコキシ、アミノ、 C_{1-3} -アルキルアミノ若しくはジ- $(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ基で置換されている）、又は

アミノカルボニル、 C_{1-4} -アルキル-アミノカルボニル若しくはジ- $(C_{1-4}$ -アルキル)-アミノカルボニル基（該アルキル基が1個より多くの炭素原子を有する場合、その末端がヒドロキシ、 C_{1-3} -アルコキシ若しくはジ- $(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ基で置換されていてもよい）を表す、一般式 I の化合物を調製するため、

下記一般式

【化7】



（式中、

X 、 R_1 及び $R_3 \sim R_5$ は請求項1～5の定義どおりである）

の化合物、又はその反応性誘導体を、

下記一般式(V)

$H-R_{28}$

（式中、

R_{28} は、直鎖若しくは分岐 C_{1-6} -アルカノール、 C_{3-6} -シクロアルカノール若しくは芳香族アルコール、

任意に1又は2個のメチル基で置換されているアリール-アルコール、

直鎖若しくは分岐 C_{1-4} -アルカノール（該アルキル部分内で末端がフェニル、ヘテロアリール、カルボキシ、 C_{1-3} -アルコキシ-カルボニル、アミノカルボニル、 C_{1-3} -アルキルアミノ-カルボニル若しくはジ- $(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノカルボニル基によって置換されている）、

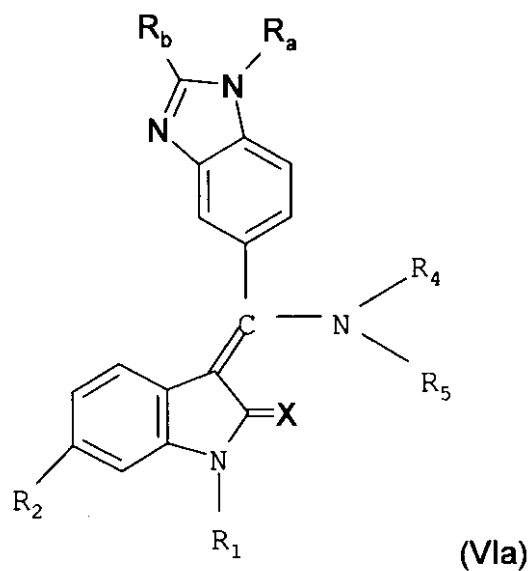
直鎖若しくは分岐 C_{2-6} -アルカノール（該アルキル部分内で末端が塩素原子又はヒドロキシ、 C_{1-3} -アルコキシ、アミノ、 C_{1-3} -アルキルアミノ若しくはジ- $(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ基によって置換されている）、又は

アミノ、 C_{1-4} -アルキル-アミノ若しくはジ- $(C_{1-4}$ -アルキル)-アミノ基（該アルキル基が1個より多くの炭素原子を有する場合、その末端がヒドロキシ、 C_{1-3} -アルコキシ若しくはジ- $(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ基で置換されていてもよい）を表す）

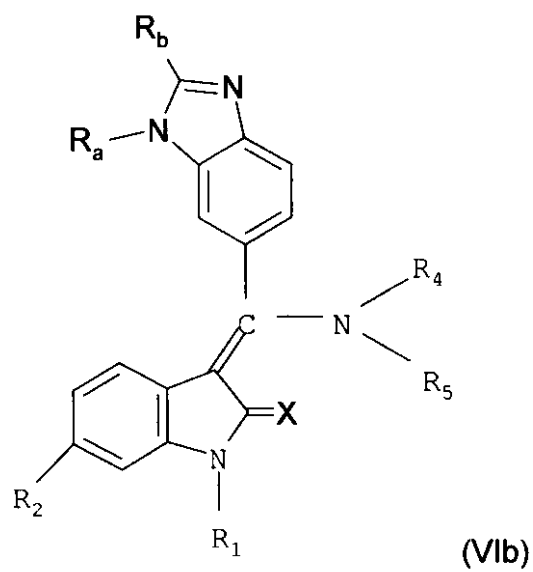
の化合物と反応させ、或いは

c. 下記一般式(VIa)又は(VIb)

【化 8】



又は

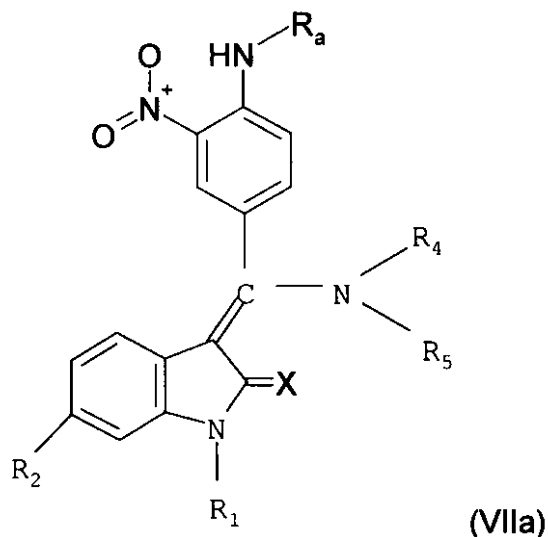


(式中、

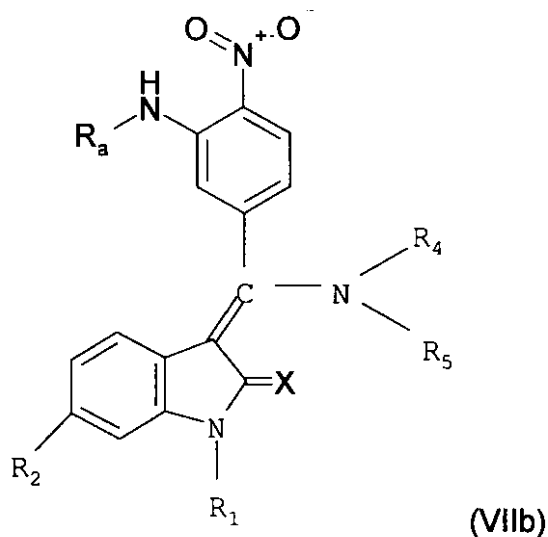
X、 R_1 、 R_2 、 R_4 及び R_5 は、請求項 1～5 の定義どおりであり、かつ R_a 及び R_b は、各場合相互独立的に水素原子、 C_{1-3} -アルキル基又はカルボキシ- C_{1-3} -アルキル基である) の化合物を調製するため、

下記一般式 (VIIa) 又は (VIIb)

【化 9】



又は



(式中、

X、 R_1 、 R_2 、 R_4 及び R_5 は、請求項1～5の定義どおりであり、かつ R_a は、水素原子、 C_{1-3} -アルキル基又は任意に保護されたカルボキシ- C_{1-3} -アルキル基である)の化合物を還元し、或いは

d. 一般式 I

(式中、 R_4 が、3-若しくは4-位で基 R_6 によって置換されているフェニル基(さらに請求項1で述べたように置換されていてもよい)を表し、かつ R_6 が R_7 で置換されている C_{1-3} -アルキル基を表し、ここで、

40

 R_7 は、イミノ-窒素によって結合しているヘテロアリール基、ヒドロキシ若しくは C_{1-3} -アルコキシ基、

アミノ、 C_{1-7} -アルキルアミノ、ジ-(C_{1-7} -アルキル)-アミノ、N-(C_{1-7} -アルキル)-アリルアミノ、フェニルアミノ、N-フェニル- C_{1-3} -アルキル-アミノ、フェニル- C_{1-3} -アルキルアミノ、N-(C_{1-3} -アルキル)-フェニル- C_{1-3} -アルキルアミノ若しくはジ-(フェニル- C_{1-3} -アルキル)-アミノ基、

アリルアミノ基(1又は2個のビニル性水素原子がそれぞれメチル基で置換されていてもよい)、

50

-ヒドロキシ- C_{2-3} -アルキル-アミノ、 $N-(C_{1-3}$ -アルキル)- -ヒドロキシ- C_{2-3} -アルキル-アミノ、ジ-(-ヒドロキシ- C_{2-3} -アルキル)-アミノ、 $N-(C_{1-3}$ -アルキル)-[-(C_{1-3} -アルコキシ)- C_{2-3} -アルキル]-アミノ、ジ-(-(C_{1-3} -アルコキシ)- C_{2-3} -アルキル)-アミノ若しくは $N-(ジオキソラン-2-イル)-C_{1-3}$ -アルキル-アミノ基、 C_{1-3} -アルキル-カルボニルアミノ- C_{2-3} -アルキル-アミノ若しくは C_{1-3} -アルキル-カルボニルアミノ- C_{2-3} -アルキル- $N-(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ基、

10

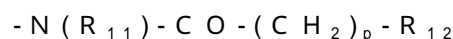
ピリジルアミノ基、 C_{1-3} -アルキルスルホニルアミノ、 $N-(C_{1-3}$ -アルキル)- C_{1-3} -アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-3} -アルキルスルホニルアミノ- C_{2-3} -アルキル-アミノ若しくは C_{1-3} -アルキルスルホニルアミノ- C_{2-3} -アルキル- $N-(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ基、

ヒドロキシカルボニル- C_{1-3} -アルキルアミノ若しくは $N-(C_{1-3}$ -アルキル)-ヒドロキシカルボニル- C_{1-3} -アルキル-アミノ基、

グアニジノ基 (1 又は 2 個の水素原子が各場合に C_{1-3} -アルキル基で置換されていてもよい) 、

2-ピロリドン-1-イル基 (該カルボニル基に隣接する該メチレン基が酸素原子又は -NH 若しくは $N-(C_{1-3}$ -アルキル) 基で置換されていてもよい) 、

下記式の基



(式中、

R_{11} は水素原子又はアリル、 C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルキル-アミノ- C_{2-3} -アルキル若しくはジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ- C_{2-3} -アルキル基を表し、

20

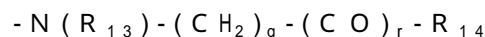
p は数 0、1、2 又は 3 の 1 つを表す、かつ

R_{12} は、アミノ、 C_{1-4} -アルキルアミノ、アリルアミノ、ジ-アリル-アミノ、ジ-(C_{1-4} -アルキル)-アミノ、フェニルアミノ、 $N-(C_{1-4}$ -アルキル)-フェニルアミノ、ベンジルアミノ、 $N-(C_{1-4}$ -アルキル)-ベンジルアミノ、 C_{1-4} -アルコキシ若しくは 2,5-ジヒドロピロール-1-イル基又は

4-~7-員シクロアルキレンイミノ基 (各場合に 6-若しくは 7-員シクロアルキレンイミノ基の 4 位で該メチレン基が酸素若しくはイオウ原子、又はスルフィニル、スルホニル、-NH、- $N-(C_{1-3}$ -アルキル)、-N(アリル)、-N(フェニル)、- $N-(C_{1-3}$ -アルキル-カルボニル)若しくは- $N-(ベンゾイル)$ 基で置換されていてもよい)を表し、

30

或いは n が数 1、2 又は 3 の 1 つを表す場合、 R_{12} が水素原子を意味することもある)、下記式の基



(式中、

R_{13} は水素原子又は C_{1-3} -アルキル、アリル、 C_{1-3} -アルキル-カルボニル、アリールカルボニル、ピリジルカルボニル、フェニル- C_{1-3} -アルキル-カルボニル、 C_{1-3} -アルキルスルホニル、アリールスルホニル若しくはフェニル- C_{1-3} -アルキルスルホニル基を表し、

q は数 1、2、3 又は 4 の 1 つを表し、

r は数 1 を表し、或いは q が数 2、3 又は 4 の 1 つである場合、 r が数 0 を意味することもあり、かつ

40

R_{14} はヒドロキシ、アミノ、 C_{1-4} -アルキルアミノ、ジ-(C_{1-4} -アルキル)-アミノ、フェニルアミノ、 $N-(C_{1-4}$ -アルキル)-フェニルアミノ、ベンジルアミノ、 $N-(C_{1-4}$ -アルキル)-ベンジルアミノ、 C_{1-4} -アルコキシ若しくは C_{1-3} -アルコキシ- C_{1-3} -アルコキシ基、ジ-(C_{1-4} -アルキル)-アミノ- C_{1-3} -アルキルアミノ基 (任意に 1 位で C_{1-3} -アルキル基によって置換されている) 又は

4-~7-員シクロアルキレンイミノ基 (該シクロアルキレン部分がフェニル環に縮合していてもよく、或いは

各場合に 6-若しくは 7-員シクロアルキレンイミノ基の 4 位の該メチレン基が酸素若しくはイオウ原子又はスルフィニル、スルホニル、-NH、- $N-(C_{1-3}$ -アルキル)、-N(フェニル

50

)、-N(C₁₋₃-アルキル-カルボニル)若しくは-N(ベンゾイル)基で置換されていてもよい)を表す)、

C₄₋₇-シクロアルキルアミノ、C₄₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキルアミノ若しくはC₄₋₇-シクロアルケニルアミノ基(該環の位置1は二重結合に関与せず、かつ上記基は各場合にさらに該アミノ-窒素原子のところでC₅₋₇-シクロアルキル、C₂₋₄-アルケニル若しくはC₁₋₄-アルキル基によって置換されていてもよい)、

2,5-ジヒドロ-ピロール-1-イル基又は

4-~7-員シクロアルキレンイミノ基(該シクロアルキレン部分がフェニル基と、或いは任意にフッ素、塩素、臭素若しくはヨウ素原子又はニトロ、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ若しくはアミノ基で置換されているオキサゾロ、イミダゾロ、チアゾロ、ピリジノ、ピラジノ若しくはピリミジノ基と縮合していてもよく、及び/又は

1又は2個の水素原子がそれぞれC₁₋₃-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル、ヒドロキシ、C₁₋₃-アルコキシ、ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル若しくはC₁₋₃-アルコキシ-C₁₋₃-アルキル若しくはフェニル基で置換されていてもよく、及び/又は

5-員シクロアルキレンイミノ基の位置3の該メチレン基がヒドロキシ、ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ若しくはC₁₋₃-アルコキシ-C₁₋₃-アルキル基で置換されていてもよく、

各場合に6-若しくは7-員シクロアルキレンイミノ基の3若しくは4位の該メチレン基がヒドロキシ、ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ、C₁₋₃-アルコキシ-C₁₋₃-アルキル、カルボキシ、C₁₋₄-アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C₁₋₃-アルキルアミノカルボニル、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノカルボニル、フェニル-C₁₋₃-アルキルアミノ若しくはN-(C₁₋₃-アルキル)-フェニル-C₁₋₃-アルキルアミノ基で置換されていてもよく、

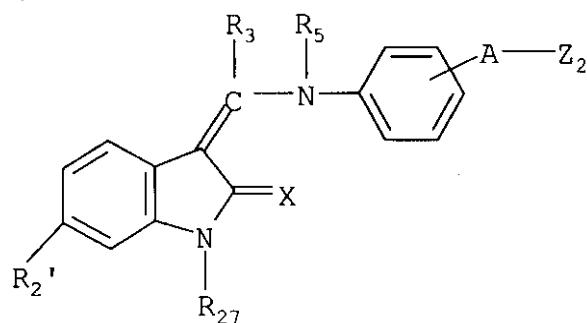
又は

6-若しくは7-員シクロアルキレンイミノ基の4位の該メチレン基が酸素若しくはイオウ原子、スルフィニル、スルホニル、-NH、-N(C₁₋₃-アルキル)、-N(アリル)、-N(フェニル)、-N(フェニル-C₁₋₃-アルキル)、-N(C₁₋₃-アルキル-カルボニル)、-N(C₁₋₄-ヒドロキシ-カルボニル)、-N(C₁₋₄-アルコキシ-カルボニル)、-N(ベンゾイル)若しくは-N(フェニル-C₁₋₃-アルキル-カルボニル)基で置換されていてもよく、

同時に、該シクロアルキレンイミノ基のイミノ-窒素原子に結合しているメチレン基がカルボニル若しくはスルホニル基で置換されていてもよく、又は5-~7-員単環式シクロアルキレンイミノ基若しくはフェニル基に縮合しているシクロアルキレンイミノ基中、該イミノ-窒素原子に結合している2個のメチレン基がそれぞれカルボニル基で置換されていてもよい)を表す)を表す)の化合物を調製するため、

下記一般式

【化10】



(VIII)

(式中、R₃、R₅及びXは請求項1~5の定義どおりであり、

R₂'は、請求項1~5でR₂に与えた意味を有し、

R₂₇は、水素原子又は該ラクタム基の窒素原子の保護基を表し、同時に基R₂'及びR₂₇の一方は任意にスペーサーを介して形成される固相への結合を表すこともあり、かつ基R₂'及びR₂₇の他方は前記定義どおりであり、

10

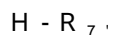
20

30

40

50

A は C_{1-3} -アルキル基を表し、かつ
 Z_2 は脱離基を表す) の化合物を、
 下記一般式 (IX)



(式中、

R_7 は、前記 R_7 に与えた意味を有する) の化合物と反応させ、かつ必要な場合、引き続き該ラクタム基の窒素原子のために用いたいかなる保護基も切断し、又はこのようにして得られた化合物を固相から切断し、及び/又は

引き続き、所望により、このようにして得られたアルコキシカルボニル基を含む一般式 I の化合物は、加水分解によって対応するカルボキシ化合物に変換し、又は

10

このようにして得られたアミノ若しくはアルキルアミノ基を含む一般式 I の化合物は、還元的アルキル化によって対応するアルキルアミノ若しくはジアルキルアミノ化合物に変換し、又は

このようにして得られたアミノ若しくはアルキルアミノ基を含む一般式 I の化合物は、アシル化若しくはスルホニル化によって対応するアシル若しくはスルホニル化合物に変換し、又は

このようにして得られたカルボキシ基を含む一般式 I の化合物は、エステル化若しくはアミド化によって対応するエステル若しくはアミノカルボニル化合物に変換し、又は

このようにして得られたメチレン基がイオウ原子で置換されているシクロアルキレンイミノ基を含む一般式 I の化合物は、酸化によって対応するスルフィニル若しくはスルホニル化合物に変換し、又は

20

このようにして得られたニトロ基を含む一般式 I の化合物は、還元によって対応するアミノ化合物に変換し、又は

このようにして得られた R_4 がアミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル若しくは N-アルキル-アミノ基で置換されているフェニル基を表す一般式 I の化合物は、対応するシアネート、イソシアネート若しくはカルバモイルハライドと反応させて、対応する一般式 I の尿素化合物に変換し、又は

このようにして得られた R_4 がアミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル若しくは N-アルキル-アミノ基で置換されているフェニル基を表す一般式 I の化合物は、アミジノ基を転移させる対応化合物と反応させ、若しくは対応するニトリルと反応させて、対応する一般式 I のグアニジノ化合物に変換し、又は

30

必要な場合、反応の間に反応基を保護するために用いたいずれの保護基も切断し、又は引き続き、所望により、このようにして得られた一般式 I の化合物をその立体異性体に分割し、又は

このようにして得られた一般式 I の化合物をその塩、さらに詳しくは、医薬品用に、無機若しくは有機酸若しくは塩基とのその生理学的に許容しうる塩に変換することを特徴とする方法。

【発明の詳細な説明】

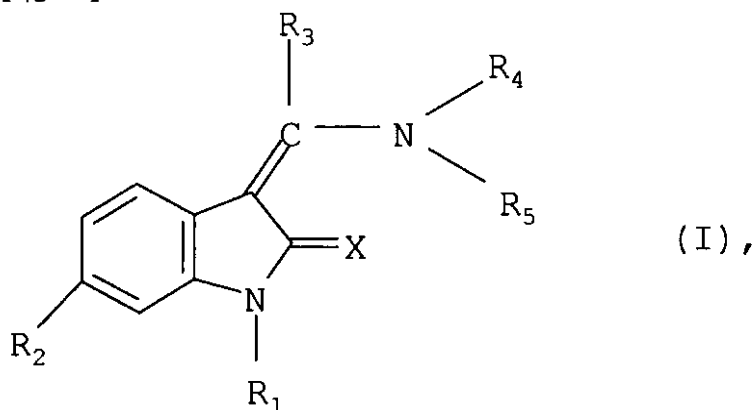
【発明の詳細な説明】

40

【0001】

本発明は、下記一般式

【化 1】



10

のヘテロ環置換されている新規なインドリノン、その互変異性体、ジアステレオマー、エナンチオマー及びその混合物、そのプロドラッグ及び塩、特に価値ある特性を有するその生理学的に許容しうる塩に関する。

【0002】

一般式 I の上記化合物は、価値ある薬理学的特性、特に種々のキナーゼ、特に VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、PDGFR、PDGFR、FGFR1、FGFR3、EGFR、HER2、c-Kit、IGF1R 及び HGFR、Flt-3 のような受容体チロシンキナーゼ、並びに CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK8 及び CDK9 のような CDKs とその特異的なサイクリン (A、B1、B2、C、D1、D2、D3、E、F、G1、G2、H、I 及び K) との複合体やウイルスサイクリン (L. Mengtao in J. Vir

20

ology 71(3), 1984-1991 (1997) 参照)、及び培養ヒト細胞、特に例えば血管形成における内皮細胞の増殖、他の細胞、特に腫瘍細胞の増殖にも及ぼす阻害効果を有する。

従って、本発明は、価値ある薬理学的特性を有する一般式 I の上記化合物、これら薬理学的に有効な化合物を含有する医薬組成物、その使用及びその製造方法に関する。

【0003】

上記一般式 I において、

X は酸素又はイオウ原子を表し、

R₁ は、水素原子又は C₁₋₄-アルコキシ-カルボニル若しくは C₂₋₄-アルカノイル基のようなプロドラッグ基を表し、

30

R₂ は、水素、フッ素、塩素若しくは臭素原子、

シアノ若しくはニトロ基、

カルボキシ基、直鎖若しくは分岐 C₁₋₆-アルコキシ-カルボニル基、C₃₋₆-シクロアルコキシ-カルボニル若しくはアリールオキシカルボニル基、

アリールオキシ-カルボニル基 (任意に 1 又は 2 個のメチル基で置換されていてもよい)、

直鎖若しくは分岐 C₁₋₄-アルコキシ-カルボニル基 (該アルキル部分内で末端がフェニル、ヘテロアリール、カルボキシ、C₁₋₃-アルコキシ-カルボニル、アミノカルボニル、C₁₋₃-アルキルアミノ-カルボニル又はジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノカルボニル基によって置換されている)、

直鎖若しくは分岐 C₂₋₆-アルコキシ-カルボニル基 (該アルキル部分内で末端が塩素原子又はヒドロキシ、C₁₋₃-アルコキシ、アミノ、C₁₋₃-アルキルアミノ若しくはジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ基によって置換されている)、又は

40

アミノカルボニル、C₁₋₄-アルキル-アミノカルボニル若しくはジ-(C₁₋₄-アルキル)-アミノカルボニル基 (該アルキル基が 1 個より多くの炭素原子を有する場合、該アルキル基は、末端がヒドロキシ、C₁₋₃-アルコキシ若しくはジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ基で置換されていてもよい) を表し、

R₃ は、5-若しくは 6-員ヘテロアリール基 (ここで、

該 6-員ヘテロアリール基は、1、2 又は 3 個の窒素原子を含み、かつ

該 5-員ヘテロアリール基は、任意に C₁₋₃-アルキル、カルボキシ-C₁₋₃-アルキル若しくはフェニル-C₁₋₃-アルキル基、酸素若しくはイオウ原子で置換されていてもよいイミノ

50

基を含み、或いは

任意に C_{1-3} -アルキル、カルボキシ- C_{1-3} -アルキル若しくはフェニル- C_{1-3} -アルキル基又は酸素若しくはイオウ原子で置換されていてもよいイミノ基とさらに窒素原子を含み、或いは

任意に C_{1-3} -アルキル若しくはフェニル- C_{1-3} -アルキル基、酸素原子若しくはイオウ原子で置換されていてもよいイミノ基と2個の窒素原子を含み、

かつさらに2個の隣接炭素原子によって上記単環式ヘテロ環式基にフェニル環が縮合していてもよく、メチン基の水素原子は C_{1-3} -アルキル、カルボキシ- C_{1-3} -アルキル、アミノ、 C_{1-3} -アルキル-アミノ、ジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ、フェニル- C_{1-3} -アルキル-アミノ又はジ-(フェニル- C_{1-3} -アルキル)-アミノ基で置換されていてもよく、かつ該結合は該ヘテロ環部分の炭素原子によって生じる)、

5-~6-員環式オキシムエーテル(該窒素原子に隣接している炭素原子によって該メチリデン基に結合している)、

イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル若しくはイミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル基

又は二環式基(以下

該メチリデン基に結合しているフェニル環と、

-O-CH₂-CH₂、-O-CH₂-O、-O-CF₂-O、-O-CH₂-CH₂-O、-O-CH=CH-O、-S-CH=N、-NH-CH=N、-N=C(C_{1-3} -アルキル)-NH、-N=C(カルボキシ- C_{1-3} -アルキル)-NH、-N(C_{1-3} -アルキル)-CH=N、-N(カルボキシ- C_{1-3} -アルキル)-CH=N、-N(C_{1-3} -アルキル)-C(C_{1-3} -アルキル)=N、-N=CH-CH=N、-N=CH-N=CH、-N=CH-N=C(C_{1-3} -アルキル)、-N=CH-N=C(カルボキシ- C_{1-3} -アルキル)、-N=CH-CH=CH、-N=CH-CH=C(C_{1-3} -アルキル)、-N=CH-CH=C(カルボキシ- C_{1-3} -アルキル)、-N=N-NH、-N=N-N(C_{1-3} -アルキル)、-N=N-N(カルボキシ- C_{1-3} -アルキル)、-CH=CH-NH、-CH=CH-N(C_{1-3} -アルキル)、-CH=CH-N(カルボキシ- C_{1-3} -アルキル)、-N=CH-C(O)-N(C_{1-3} -アルキル)、-O-CH₂-C(O)-N(C_{1-3} -アルキル)、-CH=N-N=CH、-O-C(O)-CH₂-N(C_{1-3} -アルキル)、-O-CH₂-C(O)-NH、-O-CH₂-CH₂-N(C_{1-3} -アルキル)、-O-C(O)-N(C_{1-3} -アルキル)、-O-C(O)-NH、-CO-NH-CO又は-CO-N(C_{1-3} -アルキル)-COブリッジ(各場合に該フェニル環の2個の隣接炭素原子に結合している)から成る)を表し、同時に、R₃に含まれるいずれのカルボキシ基の水素原子もプロドラッグ基で置換されていてもよく、

R₄は、 C_{3-7} -シクロアルキル基(6-若しくは7-員シクロアルキル基の4位のメチレン基は、アミノ、 C_{1-3} -アルキルアミノ若しくはジ(C_{1-3} -アルキル)-アミノ基で置換されていてもよく、又は-NH若しくは-N(C_{1-3} -アルキル)基で置換されていてもよい)、又は3-若しくは4-位で基R₆によって置換されているフェニル基(さらにフッ素、塩素、臭素若しくはヨウ素原子、又は C_{1-5} -アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、 C_{1-3} -アルコキシ、カルボキシ、 C_{1-3} -アルコキシカルボニル、アミノ、アセチルアミノ、 C_{1-3} -アルキル-スルホニルアミノ、アミノカルボニル、 C_{1-3} -アルキルアミノカルボニル、ジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノカルボニル、アミノスルホニル、 C_{1-3} -アルキル-アミノスルホニル、ジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノスルホニル、ニトロ若しくはシアノ基で一若しくは二置換されていてもよく、該置換基は同一又は異なってよい)を表し、かつ

R₆は、水素、フッ素、塩素、臭素若しくはヨウ素原子、

シアノ、ニトロ、アミノ、 C_{1-5} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル、トリフルオロメチル、フェニル若しくはヘテロアリール基、

任意に C_{1-3} -アルキル基で置換されていてもよいテトラゾリル基、

2-ピロリドン-1-イル基(該カルボニル基に隣接しているメチレン基は、酸素原子又は-NH若しくは-N(C_{1-3} -アルキル)基で置換されていてもよい)、

下記式の基

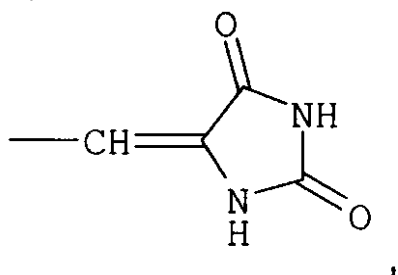
10

20

30

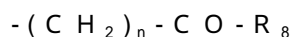
40

【化 2】



(式中、窒素原子に結合している水素原子はそれぞれ相互独立的に C_{1-3} -アルキル基で置換されていてもよい)、

下記式の基



(式中

R_8 は、ヒドロキシ若しくは C_{1-4} -アルコキシ基、

5-~7-員シクロアルキレンイミノ基

(5-、6-若しくは7-員シクロアルキレンイミノ基の3若しくは4位内の該メチレン基は、アミノ、 C_{1-3} -アルキルアミノ若しくはジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ基で置換されていてもよく、又は

6-若しくは7-員シクロアルキレンイミノ基の4位の該メチレン基は、酸素原子、イオウ原子、スルフィニル若しくはスルホニル基、-NH、-N(アリル)若しくは-N(C_{1-3} -アルキル)基で置換されていてもよく、

かつ上記環式基内で1又は2個の水素原子が C_{1-3} -アルキル基で置換されていてもよい)

、
2,5-ジヒドロピロール-1-イル基又は

C_{3-7} -シクロアルキル基(該5-、6-若しくは7-員シクロアルキル部分の3若しくは4位の該メチレン基は、アミノ、 C_{1-3} -アルキルアミノ若しくはジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ基で置換されていてもよく、又は

該6-若しくは7-員シクロアルキル部分の4位の該メチレン基は-NH、-N(アリル)若しくは-N(C_{1-3} -アルキル)基で置換されていてもよい)を表し、

かつnは数0、1又は2の1つを表す)、

下記式の基



(式中、

R_9 は、水素原子、

アリル基、

任意にシアノ、カルボキシ、フェニル若しくはピリジル基で置換されていてもよい C_{1-4} -アルキル基、又は

末端がヒドロキシ若しくは C_{1-3} -アルコキシ基で置換されている C_{2-4} -アルキル基を表し

、
 R_{10} は、水素原子、

C_{1-3} -アルキル基、

末端がヒドロキシ、 C_{1-3} -アルコキシ、 C_{1-3} -アルキルアミノ若しくはジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ基で置換されている C_{2-3} -アルキル基、又は

3-~7-員シクロアルキル基

(ここで、メチレン基が酸素原子又は-NH若しくは-N(C_{1-3} -アルキル)基で置換されていてもよく、かつそれぞれ独立的にメチレン基がカルボニル基で置換されていてもよい)を表し、

かつoは数0、1又は2の1つを表す)、

基 R_7 で置換されている C_{1-3} -アルキル基を表し、ここで、

10

20

30

40

50

R₇は、C₃₋₇-シクロアルキル基（該メチレン基の1つがアミノ、C₁₋₃-アルキルアミノ若しくはジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ基で置換されていてもよく、或いは5-、6-若しくは7-員シクロアルキル基の3若しくは4位の該メチレン基が-NH、-N(アリル)若しくは-N(C₁₋₃-アルキル)基で置換されていてもよく、或いは5-~7-員シクロアルキル基内で、-(CH₂)₂基が-CO-NH基で置換され、-(CH₂)₃基が-NH-CO-NH若しくは-CO-NH-CO基で置換され、又は-(CH₂)₄基が-NH-CO-NH-CO基で置換されていてもよく、各場合に窒素原子に結合している水素原子がC₁₋₃-アルキル基で置換されていてもよい）、

アリール若しくはヘテロアリール基、

トリアゾリル基、

ヒドロキシ若しくはC₁₋₃-アルコキシ基、

アミノ、C₁₋₇-アルキルアミノ、ジ-(C₁₋₇-アルキル)-アミノ、N-(C₁₋₇-アルキル)-アリルアミノ、フェニルアミノ、N-フェニル-C₁₋₃-アルキル-アミノ、フェニル-C₁₋₃-アルキルアミノ、N-(C₁₋₃-アルキル)-フェニル-C₁₋₃-アルキルアミノ若しくはジ-(フェニル-C₁₋₃-アルキル)-アミノ基、

アリルアミノ基（ここで、1又は2個のビニル性水素原子がそれぞれメチル基で置換されていてもよい）、

-ヒドロキシ-C₂₋₃-アルキル-アミノ、N-(C₁₋₃-アルキル)-ヒドロキシ-C₂₋₃-アルキル-アミノ、ジ-(ヒドロキシ-C₂₋₃-アルキル)-アミノ、-(C₁₋₃-アルコキシ)-C₂₋₃-アルキル-アミノ-N-(C₁₋₃-アルキル)-[-(C₁₋₃-アルコキシ)-C₂₋₃-アルキル]-アミノ、ジ-[-(C₁₋₃-アルコキシ)-C₂₋₃-アルキル]-アミノ若しくはN-(ジオキソラン-2-イル)-C₁₋₃-アルキル-アミノ基、

C₁₋₃-アルキルカルボニルアミノ-C₂₋₃-アルキル-アミノ若しくはC₁₋₃-アルキルカルボニルアミノ-C₂₋₃-アルキル-N-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ基、

ピリジルアミノ基、

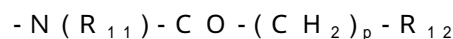
C₁₋₃-アルキルスルホニルアミノ、N-(C₁₋₃-アルキル)-C₁₋₃-アルキルスルホニルアミノ、C₁₋₃-アルキルスルホニルアミノ-C₂₋₃-アルキル-アミノ若しくはC₁₋₃-アルキルスルホニルアミノ-C₂₋₃-アルキル-N-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ基、

ヒドロキシカルボニル-C₁₋₃-アルキルアミノ若しくはN-(C₁₋₃-アルキル)-ヒドロキシカルボニル-C₁₋₃-アルキル-アミノ基、

グアニジノ基（1又は2個の水素原子がそれぞれC₁₋₃-アルキル基で置換されていてもよい）、

2-ピロリドン-1-イル基（該カルボニル基に隣接している該メチレン基が酸素原子又は-NH若しくは-N(C₁₋₃-アルキル)基で置換されていてもよい）、

下記式の基



（式中、

R₁₁は、水素原子又はアリル、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルキル-アミノ-C₂₋₃-アルキル若しくはジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ-C₂₋₃-アルキル基を表し、

pは、数0、1、2又は3の1つを表し、かつ

R₁₂は、アミノ、C₁₋₄-アルキルアミノ、アリルアミノ、ジ-アリル-アミノ、ジ-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ、フェニルアミノ、N-(C₁₋₄-アルキル)-フェニルアミノ、ベンジルアミノ、N-(C₁₋₄-アルキル)-ベンジルアミノ、C₁₋₄-アルコキシ若しくは2,5-ジヒドロピロール-1-イル基又は

4-~7-員シクロアルキレンイミノ基

（各場合に6-若しくは7-員シクロアルキレンイミノ基の4位の該メチレン基が酸素若しくはイオウ原子、又はスルフィニル、スルホニル、-NH、-N(C₁₋₃-アルキル)、-N(アリル)、-N(フェニル)、-N(C₁₋₃-アルキル-カルボニル)若しくは-N(ベンゾイル)基で置換されていてもよい)を表し、

或いはnが数1、2又は3の1つを表す場合、R₁₂が水素原子を意味することもある）、

10

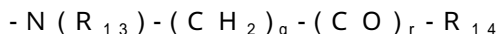
20

30

40

50

下記式の基



(式中、

R_{13} は、水素原子又は C_{1-3} -アルキル、アリル、 C_{1-3} -アルキル-カルボニル、アリールカルボニル、ピリジルカルボニル、フェニル- C_{1-3} -アルキル-カルボニル、 C_{1-3} -アルキルスルホニル、アリールスルホニル若しくはフェニル- C_{1-3} -アルキルスルホニル基を表し、

q は数1、2、3又は4の1つを表し、

r は数1を表し、或いは q が数2、3又は4の1つを表す場合、 r が数0を意味することもあり、かつ

R_{14} は、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-4} -アルキルアミノ、ジ- $(C_{1-4}$ -アルキル)-アミノ、フェニルアミノ、 N -(C_{1-4} -アルキル)-フェニルアミノ、ベンジルアミノ、 N -(C_{1-4} -アルキル)-ベンジルアミノ、 C_{1-4} -アルコキシ若しくは C_{1-3} -アルコキシ- C_{1-3} -アルコキシ基

、ジ- $(C_{1-4}$ -アルキル)-アミノ- C_{1-3} -アルキルアミノ基(任意に該1位で C_{1-3} -アルキル基によって置換されていてもよい)又は

4-~7-員シクロアルキレンイミノ基

(該シクロアルキレン部分がフェニル環に縮合していてもよく、又は

各場合に、6-若しくは7-員シクロアルキレンイミノ基の4位の該メチレン基が酸素若しくはイオウ原子、又はスルフィニル、スルホニル、-NH、-N(C_{1-3} -アルキル)、-N(フェニル)、-N(C_{1-3} -アルキル-カルボニル)若しくは-N(ベンゾイル)基で置換されていてもよい)を表す)、

C_{4-7} -シクロアルキルアミノ、 C_{4-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルキルアミノ若しくは C_{4-7} -シクロアルケニルアミノ基(ここで、該環の位置1は二重結合に関与せず、かつ上記基はそれぞれさらに該アミノ窒素原子のところで C_{5-7} -シクロアルキル、 C_{2-4} -アルケニル若しくは C_{1-4} -アルキル基で置換されていてもよい)、

2,5-ジヒドロ-ピロール-1-イル基又は

4-~7-員シクロアルキレンイミノ基(ここで、

該シクロアルキレン部分が、フェニル基と、或いは任意にフッ素、塩素、臭素若しくはヨウ素原子、ニトロ、 C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルコキシ若しくはアミノ基で置換されていてもよいオキサゾロ、イミダゾロ、チアゾロ、ピリジノ、ピラジノ若しくはピリミジノ基と縮合していてもよく、及び/又は

1又は2個の水素原子がそれぞれ C_{1-3} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル、ヒドロキシ、 C_{1-3} -アルコキシ、ヒドロキシ- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルコキシ- C_{1-3} -アルキル若しくはフェニル基で置換されていてもよく、及び/又は

5-員シクロアルキレンイミノ基の3位の該メチレン基がヒドロキシ、ヒドロキシ- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルコキシ若しくは C_{1-3} -アルコキシ- C_{1-3} -アルキル基で置換されていてもよく、

各場合に、6-若しくは7-員シクロアルキレンイミノ基の3若しくは4位の該メチレン基がヒドロキシ、ヒドロキシ- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルコキシ、 C_{1-3} -アルコキシ- C_{1-3} -アルキル、カルボキシ、 C_{1-4} -アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、 C_{1-3} -アルキルアミノカルボニル、ジ- $(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノカルボニル、ジ- $(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ、フェニル- C_{1-3} -アルキルアミノ若しくは N -(C_{1-3} -アルキル)-フェニル- C_{1-3} -アルキルアミノ基で置換されていてもよく、又は

6-若しくは7-員シクロアルキレンイミノ基の4位の該メチレン基が酸素若しくはイオウ原子、スルフィニル、スルホニル、-NH、-N(C_{1-3} -アルキル)、-N(アリル)、-N(フェニル)、-N(フェニル- C_{1-3} -アルキル)、-N(C_{1-3} -アルキル-カルボニル)、-N(C_{1-4} -ヒドロキシ-カルボニル)、-N(C_{1-4} -アルコキシ-カルボニル)、-N(ベンゾイル)若しくは-N(フェニル- C_{1-3} -アルキル-カルボニル)基で置換されていてもよく、

同時に、該シクロアルキレンイミノ基のイミノ-窒素原子に結合しているメチレン基がカ

10

20

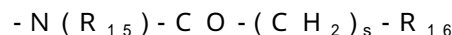
30

40

50

ルボニル若しくはスルホニル基で置換されていてもよく、又は5-~7-員単環式シクロアルキレンイミノ基若しくはフェニル基に縮合しているシクロアルキレンイミノ基内で、該イミノ-窒素原子に結合している2個のメチレン基が、それぞれカルボニル基で置換されていてもよい)を表す)を表し、

或いは R_6 は、下記式の基



(式中、

R_{15} は水素原子、アリル、 C_{1-6} -アルキル、 C_{3-7} -シクロアルキル若しくはピリジニル基、

C_{1-3} -アルキル基(末端がフェニル、ヘテロアリール、トリフルオロメチル、アミノカルボニル、 C_{1-4} -アルキルアミノ-カルボニル、ジ-(C_{1-4} -アルキル)-アミノ-カルボニル、 C_{1-3} -アルキル-カルボニル、 C_{1-3} -アルキル-アミノスルホニル若しくはジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノスルホニル基で置換されている)又は

C_{2-3} -アルキル基(末端がヒドロキシ、 C_{1-3} -アルコキシ、アミノ、 C_{1-3} -アルキルアミノ、アリルアミノ、ジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ、 C_{1-3} -アルキル-スルホニルアミノ若しくはN-(C_{1-3} -アルキル)- C_{1-3} -アルキル-スルホニルアミノ基で置換されている)を表し、かつ

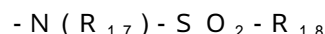
s は、数0、1、2又は3の1つを表し、かつ

R_{16} は、上記基 R_7 の意味を持ち、又は

カルボキシ基を表し、又は

s が数1、2又は3の1つを表す場合、 R_{16} は水素原子をも表す)、

下記式の基



(式中、

R_{17} は、水素原子、

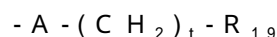
アリル、 C_{1-4} -アルキル若しくはシアノメチル基又は

C_{2-4} -アルキル基(末端がシアノ、アミノ、 C_{1-3} -アルキルアミノ、ジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ、トリフルオロメチル-カルボニル-アミノ若しくはN-(C_{1-3} -アルキル)-トリフルオロメチル-カルボニル-アミノ基で置換されている)を表し、かつ

R_{18} は、 C_{1-4} -アルキル、フェニル若しくはピリジニル基を表す)、

ジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ- C_{1-3} -アルキル-カルボニル若しくはジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ- C_{1-3} -アルキルスルホニル基及びジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノカルボニル- C_{1-3} -アルキル基で置換されているアミノ基、

又は下記式の基



(式中、

A は、酸素若しくはイオウ原子又はスルフィニル若しくはスルホニル基を表し、

R_{19} は、水素原子、ヒドロキシ、 C_{1-3} -アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、アミノ、 C_{1-4} -アルキルアミノ若しくはジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ基、

又は4-~7-員シクロアルキレンイミノ基

(5-員シクロアルキレンイミノ基の3位の該メチレン基がヒドロキシ、ヒドロキシ- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルコキシ- C_{1-3} -アルキル基で置換されていてもよく、

各場合に、6-若しくは7-員シクロアルキレンイミノ基の3若しくは4位の該メチレン基が、ヒドロキシ、ヒドロキシ- C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルコキシ、 C_{1-3} -アルコキシ- C_{1-3} -アルキル、カルボキシ、 C_{1-4} -アルコシカルボニル、アミノカルボニル、 C_{1-3} -アルキルアミノカルボニル若しくはジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノカルボニル基で置換されていてもよく、又は

酸素若しくはイオウ原子、スルフィニル、スルホニル、-NH若しくは-N(C_{1-3} -アルキル-)基で置換されていてもよい)を表し、かつ

t は、数2若しくは3の1つを表し、又は

10

20

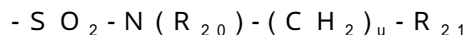
30

40

50

R_{19} が水素原子、アリール若しくはヘテロアリール基を表す場合、 t は数1をも表し、又は

A がスルホニル基を表す場合、 t は数0をも表す)、又は下記式の基



(式中、

R_{20} は、水素原子、アリール若しくは C_{1-3} -アルキル基を表し、

R_{21} は、水素原子、ヒドロキシ、 C_{1-3} -アルコキシ、アミノ、 C_{1-3} -アルキルアミノ若しくはジ- $(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ基を表し、かつ

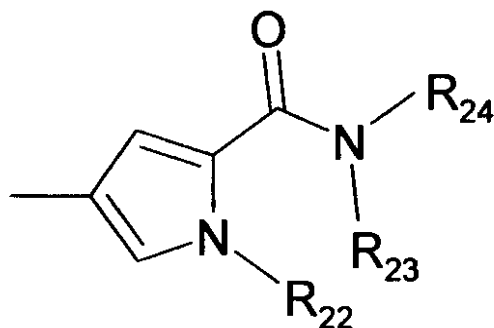
u は、数2、3若しくは4の1つを表し、又は

R_{21} が水素原子を表す場合、 u は数1を表すこともある)を表し、

同時に、 R_6 の下に言及した基に含まれるすべての単結合若しくは縮合ししているフェニル基は、フッ素、塩素、臭素若しくはヨウ素原子、又は C_{1-5} -アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、 C_{1-3} -アルコキシ、カルボキシ、 C_{1-3} -アルコキシ-カルボニル、アミノカルボニル、 C_{1-4} -アルキルアミノ-カルボニル、ジ- $(C_{1-4}$ -アルキル)-アミノ-カルボニル、アミノスルホニル、 C_{1-3} -アルキル-アミノスルホニル、ジ- $(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノスルホニル、 C_{1-3} -アルキル-スルホニルアミノ、ニトロ若しくはシアノ基でー又は二置換されていてもよく、該置換基は同一又は異なってよく、或いは該フェニル基の2個の隣接水素原子がメチレンジオキシ基で置換されていてもよく、

或いは R_4 は、下記式の基

【化3】



(式中、

R_{22} は C_{1-3} -アルキル基を表し、

R_{23} は、水素原子、アリール基、

任意にシアノ、カルボキシ、フェニル若しくはピリジル基で置換されていてもよい C_{1-4} -アルキル基、又は

末端がヒドロキシ若しくは C_{1-3} -アルコキシ基で置換されている C_{2-4} -アルキル基を表し、かつ

R_{24} は、水素原子、

C_{1-3} -アルキル基、

末端がヒドロキシ、 C_{1-3} -アルコキシ、 C_{1-3} -アルキルアミノ若しくはジ- $(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ基で置換されている C_{2-3} -アルキル基、

又は3-~7-員シクロアルキル基

(メチレン基が酸素原子又は-NH若しくは-N(C_{1-3} -アルキル)基で置換されていてもよく、かつそれぞれ独立的にメチレン基がカルボニル基で置換されていてもよい)を表し、或いは R_{23} と R_{24} が、それらが結合している窒素原子と一緒に

2,5-ジヒドロ-ピロール-1-イル基又は

5-~7-員シクロアルキレンイミノ基

(6-若しくは7-員シクロアルキレンイミノ基の4位の該メチレン基がアミノ、 C_{1-3} -アルキルアミノ若しくはジ- $(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ基で置換されていてもよく、或いは酸素

10

20

30

40

50

原子、イオウ原子、スルフィニル若しくはスルホニル基又は-NH若しくは-N(C₁₋₃-アルキル)基で置換されていてもよく、
 かつ該5-~7-員シクロアルキレンイミノ基の1又は2個の水素原子がC₁₋₃-アルキル基で置換されていてもよい)を形成している)を表し、
 かつ

R₅は、水素原子又はC₁₋₃-アルキル基を表し、

同時に、用語アリール基によって、任意にフッ素、塩素、臭素若しくはヨウ素原子、又はシアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、カルボキシ、アミノカルボニル、C₁₋₃-アルキル若しくはC₁₋₃-アルコキシ基で一若しくは二置換されていてもよいフェニル又はナフチル基を意味し、かつ

用語ヘテロアリール基によって、別に明言しない限り、任意に該炭素骨格内で1又は2個のC₁₋₃-アルキル基で置換されていてもよい単環式の5-若しくは6-員ヘテロアリール基を意味し、ここで、

該6-員ヘテロアリール基は1、2又は3個の窒素原子を含み、かつ

該5-員ヘテロアリール基は、任意にC₁₋₃-アルキル若しくはフェニル-C₁₋₃-アルキル基、又は酸素若しくはイオウ原子で置換されていてもよいイミノ基を含み、或いは

任意にC₁₋₃-アルキル若しくはフェニル-C₁₋₃-アルキル基又は酸素若しくはイオウ原子で置換されていてもよいイミノ基と、さらに窒素原子を含み、或いは

任意にC₁₋₃-アルキル若しくはフェニル-C₁₋₃-アルキル基で置換されていてもよいイミノ基と2個の窒素原子を含み、

かつさらに上記単環式ヘテロ環式基に2個の隣接炭素原子によってフェニル環が縮合していてもよく、1又は2個のメチン基の水素原子がC₁₋₃-アルキル、アミノ、C₁₋₃-アルキル-アミノ若しくはジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ基で置換されていてもよく、かつ該結合は、該ヘテロ環部分又は縮合しているフェニル環の窒素原子又は炭素原子を介しており、

上記アルキル及びアルコキシ基内又は式Iの上記定義した基に含まれるアルキル部分内の水素原子は、全体的若しくは部分的にフッ素原子で置換されていてもよく、

上記定義した基中に存在する2個より多くの炭素原子を含有する飽和アルキル及びアルコキシ部分は、別に明言しない限り、例えばイソプロピル、tert.ブチル、イソブチル基のようなその分岐した異性体をも包含し、かつ

さらに、存在するいずれのカルボキシ基の水素原子又は窒素原子に結合している水素原子、例えばアミノ、アルキルアミノ若しくはイミノ基又はピペリジニル基のような飽和N-ヘテロ環は、それぞれインビボ切断(cleave in vivo)しうる基で置換されていてもよい。

【0004】

イミノ又はアミノ基からインビボ切断しうる基によって、例えば、ヒドロキシ基、ベンゾイル若しくはピリジノイル基のようなアシル基、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブタノイル、ペンタノイル若しくはヘキサノイル基のようなC₁₋₁₆-アルカノイル基、アリルオキシカルボニル基、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、tert.ブトキシカルボニル、ペントキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、オクチルオキシカルボニル、ノニルオキシカルボニル、デシルオキシカルボニル、ウンデシルオキシカルボニル、ドデシルオキシカルボニル若しくはヘキサデシルオキシカルボニル基のようなC₁₋₁₆-アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル、フェニルエトキシカルボニル若しくはフェニルプロポキシカルボニル基のようなフェニル-C₁₋₆-アルコキシカルボニル基、C₁₋₃-アルキルスルホニル-C₂₋₄-アルコキシカルボニル、C₁₋₃-アルコキシ-C₂₋₄-アルコキシ-C₂₋₄-アルコキシカルボニル又はR_eCO-O-(R_fCR_g)-O-CO基を意味し、ここで、R_eは、C₁₋₈-アルキル、C₅₋₇-シクロアルキル、フェニル若しくはフェニル-C₁₋₃-アルキル基を表し、

R_fは、水素原子、C₁₋₃-アルキル、C₅₋₇-シクロアルキル若しくはフェニル基を表し、
 かつ

10

20

30

40

50

R_gは、水素原子若しくはC₁₋₃-アルキル基を表し、

さらに、該アミノ基はフタルイミド基でよく、同時に上記エステル基は、カルボキシ基にインビボ変換しうる基としても使用しうる。

カルボキシ基の水素原子を置換しうる好ましいプロドラッグ基としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル若しくはシクロヘキシル基のようなC₁₋₆-アルキル基、又はベンジル基のようなフェニル-C₁₋₃-アルキル基が挙げられる。

【0005】

一般式Iの好ましい化合物は、式中、

Xが酸素原子を表し、

R₁が水素原子又はC₁₋₄-アルコキシ-カルボニル若しくはC₂₋₄-アルカノイル基のようなプロドラッグ基を表し、

R₂が水素、フッ素、塩素若しくは臭素原子、

シアノ若しくはニトロ基、

カルボキシ基、直鎖若しくは分岐C₁₋₄-アルコキシ-カルボニル基若しくはC₃₋₄-シクロアルコキシ-カルボニル基、

任意に1又は2個のメチル基で置換されていてもよいアリルオキシカルボニル基、

直鎖若しくは分岐C₂₋₃-アルコキシ-カルボニル基（該アルキル部分内で末端がヒドロキシ若しくはC₁₋₃-アルコキシ基で置換されている）、又は

アミノカルボニル、C₁₋₄-アルキル-アミノカルボニル若しくはジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノカルボニル基（該アルキル基が1個より多くの炭素原子を有する場合、該アルキル基は末端がC₁₋₃-アルコキシ基で置換されていてもよい）を表し、

R₃が、2-ピロリル、3-ピロリル、1-(C₁₋₃-アルキル)-3-ピロリル、1-(カルボキシ-C₁₋₃-アルキル)-3-ピロリル、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、2-(カルボキシ-C₁₋₃-アルキル)-チエン-5-イル、2-(カルボキシ-C₁₋₃-アルキル)-チエン-4-イル、3-(カルボキシ-C₁₋₃-アルキル)-チエン-5-イル、4-イミダゾリル、1-(C₁₋₃-アルキル)-5-イミダゾリル、1-(C₁₋₃-アルキル)-4-イミダゾリル、1-ベンジル-5-イミダゾリル、5-(C₁₋₃-アルキル)-イソキサゾール3-イル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-(カルボキシ-C₁₋₃-アルキル)-ピリジン-5-イル、3-(カルボキシ-C₁₋₃-アルキル)-ピリジン-5-イル、2-(カルボキシ-C₁₋₃-アルキル)-ピリジン-4-イル、2-ピラジニル、4-ピリダジニル基又は

ピラゾール-3-イル基（相互独立的に該1-及び/又は5-位が各場合C₁₋₃-アルキル若しくはカルボキシ-C₁₋₃-アルキル基で置換されていてもよい）、

5-~6-員環式オキシムエーテル（該窒素原子に隣接する炭素原子によって該メチリデン基に結合している）、

イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル若しくはイミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル基、

又は二環式基

（該メチリデン基に結合しているフェニル環と、

-O-CH₂-CH₂、-O-CH₂-O、-O-CF₂-O、-O-CH₂-CH₂-O、-O-CH=CH-O、
-S-CH=N、-NH-CH=N、-N=C(C₁₋₃-アルキル)-NH、-N=C(カルボキシ-C₁₋₃-アルキル)-NH、
-N(C₁₋₃-アルキル)-CH=N、-N(カルボキシ-C₁₋₃-アルキル)-CH=N、
-N(C₁₋₃-アルキル)-C(C₁₋₃-アルキル)=N、-N=CH-CH=N、-N=CH-N=CH、
-N=CH-N=C(C₁₋₃-アルキル)、-N=CH-CH=CH、-N=CH-CH=C(C₁₋₃-アルキル)、
-CH=N-N=CH、CH=CH-NH、-CH=CH-N(C₁₋₃-アルキル)、
-N=N-NH、-N=N-N(C₁₋₃-アルキル)、-O-CH₂-C(O)-N(C₁₋₃-アルキル)、
-O-C(O)-CH₂-N(C₁₋₃-アルキル)、-O-C(O)-N(C₁₋₃-アルキル)、-O-C(O)-NH、
-O-CH₂-CH₂-N(C₁₋₃-アルキル)、若しくは-CO-N(C₁₋₃-アルキル)-COブリッジ（各場合、該フェニル環の2個の隣接炭素原子に結合している）とから成る）を表し、

同時に、R₃に任意に含まれるカルボキシ基の水素原子は、プロドラッグ基で置換されて

いてもよく、

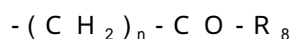
R_4 が、3-若しくは4-位で基 R_6 によって置換されているフェニル基（さらに残りの3、4若しくは5位でフッ素、塩素、臭素若しくはヨウ素原子又は C_{1-3} -アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、 C_{1-3} -アルコキシ、アミノ、ニトロ若しくはシアノ基によって置換されていてもよい）を表し、同時に、

R_6 が、水素、フッ素、塩素、臭素若しくはヨウ素原子、任意に C_{1-3} -アルキル基で置換されていてもよいテトラゾリル基、イミダゾリル基（該イミノ-窒素及び/又は炭素原子のところで C_{1-3} -アルキル基によって置換されている）、

ピラゾリル基（該イミノ-窒素及び/又は1又は2個の炭素原子のところで各場合相互独立的に C_{1-3} -アルキル基によって置換されている）、

2-ピロリドン-1-イル基（該カルボニル基に隣接している該メチレン基は酸素原子又は-NH若しくは-N(C_{1-3} -アルキル)基で置換されていてもよい）、

下記式の基



（式中、

R_8 はヒドロキシ基、

2,5-ジヒドロピロール-1-イル基又は

5-~7-員シクロアルキレンイミノ基を表し、

同時に、5-、6-若しくは7-員シクロアルキレンイミノ基の3若しくは4位の該メチレン基はアミノ、 C_{1-3} -アルキルアミノ若しくはジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ基で置換されていてもよく、

又は6-若しくは7-員シクロアルキレンイミノ基の4位の該メチレン基は酸素原子、イオウ原子、スルフィニル若しくはスルホニル基、-NH若しくは-N(C_{1-3} -アルキル)基で置換されていてもよく、

かつ上記環式基中、1又は2個の水素原子は C_{1-3} -アルキル基で置換されていてもよく、

かつnは数0又は1の1つを表す）、

下記式の基



（式中、

R_9 は水素原子、

アリル基、

任意にシアノ若しくはカルボキシ基で置換されていてもよい C_{1-4} -アルキル基、又は末端がヒドロキシ若しくは C_{1-3} -アルコキシ基で置換されている C_{2-4} -アルキル基を表し、

R_{10} は水素原子、

C_{1-3} -アルキル基、

末端がヒドロキシ、 C_{1-3} -アルコキシ、 C_{1-3} -アルキルアミノ若しくはジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ基で置換されている C_{2-3} -アルキル基、又は

3-~7-員シクロアルキル基（メチレン基が酸素原子又は-NH若しくは-N(C_{1-3} -アルキル)基で置換されていてもよい）を表し、

かつoは数0又は1の1つを表す）、

基 R_7 で置換されている C_{1-2} -アルキル基を表し、ここで、

R_7 は、 C_{3-7} -シクロアルキル基（6-若しくは7-員シクロアルキル基の4位の該メチレン基が-NH若しくは-N(C_{1-3} -アルキル)基で置換されていてもよい）又は

任意に C_{1-3} -アルキル基で置換されていてもよいピリジル若しくはイミダゾリル基、トリアゾリル基、

ヒドロキシ若しくは C_{1-3} -アルコキシ基、

アミノ、 C_{1-4} -アルキルアミノ、ジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ、N-(C_{1-3} -アルキル)-アリルアミノ、フェニル- C_{1-2} -アルキルアミノ若しくはN-(C_{1-3} -アルキル)-フェニル- C_1

10

20

30

40

50

-₂-アルキルアミノ基、

アリルアミノ基（1又は2個のビニル性水素原子がそれぞれメチル基で置換されていてもよい）、

-ヒドロキシ-C₂₋₃-アルキル-アミノ、N-(C₁₋₃-アルキル)-₂-ヒドロキシ-C₂₋₃-アルキル-アミノ、ジ-(₂-ヒドロキシ-C₂₋₃-アルキル)-アミノ、₂-(C₁₋₃-アルコキシ)-C₂₋₃-アルキル-アミノ-N-(C₁₋₃-アルキル)-[₂-(C₁₋₃-アルコキシ)-C₂₋₃-アルキル]-アミノ若しくはジ-[₂-(C₁₋₃-アルコキシ)-C₂₋₃-アルキル]-アミノ基、

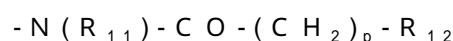
ピリジルアミノ基、

N-(C₁₋₃-アルキル)-C₁₋₃-アルキルスルホニルアミノ基、

ヒドロキシカルボニル-C₁₋₃-アルキルアミノ若しくはN-(C₁₋₃-アルキル)-ヒドロキシカルボニル-C₁₋₃-アルキル-アミノ基、 10

2-ピロリドン-1-イル基（該カルボニル基に隣接している該メチレン基が酸素原子又は-NH若しくは-N(C₁₋₃-アルキル)基で置換されていてもよい）、

下記式の基



（式中、

R₁₁は水素原子又はアリル、C₁₋₃-アルキル基、C₁₋₃-アルキル-アミノ-C₂₋₃-アルキル若しくはジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ-C₂₋₃-アルキル基を表し、

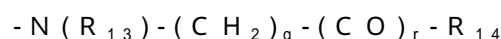
pは数0、1又は2の1つを表し、かつ

R₁₂は、アミノ、C₁₋₃-アルキルアミノ、アリルアミノ、ジ-(C₁₋₂-アルキル)-アミノ、C₁₋₃-アルコキシ若しくは2,5-ジヒドロ-ピロール-1-イル基又は 20

4-~7-員シクロアルキレンイミノ基（各場合に6-若しくは7-員シクロアルキレンイミノ基の4位の該メチレン基が酸素若しくはイオウ原子又は-NH、-N(アリル)若しくは-N(C₁₋₃-アルキル)基で置換されていてもよい）を表し、

或いはnが数1又は2の1つを表す場合、R₁₂が水素原子を意味することもある）、

下記式の基



（式中、

R₁₃は水素原子又はC₁₋₃-アルキル若しくはピリジルカルボニル基を表し、

qは数1又は2の1つを表し、 30

rは数1を表し、又はqが数2の場合、rが数0を表すこともあり、かつ

R₁₄はヒドロキシ、アミノ、C₁₋₃-アルキルアミノ、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ、C₁₋₃-アルコキシ基又は

4-~7-員シクロアルキレンイミノ基（各場合に6-若しくは7-員シクロアルキレンイミノ基の4位の該メチレン基が酸素若しくはイオウ原子、又は-NH若しくは-N(C₁₋₃-アルキル)基で置換されていてもよい）を表す）、

C₄₋₇-シクロアルキルアミノ、C₃₋₅-シクロアルキル-C₁₋₂-アルキルアミノ若しくはC₄₋₇-シクロアルケニルアミノ基（該環の位置1は二重結合に関与せず、かつ上記基はそれ

ぞれさらに該アミノ-窒素原子のところでC₂₋₄-アルケニル若しくはC₁₋₃-アルキル基によって置換されていてもよい）、 40

2,5-ジヒドロ-ピロール-1-イル基又は

4-~7-員シクロアルキレンイミノ基（ここで、

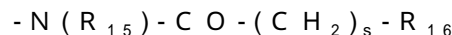
1又は2個の水素原子がそれぞれC₁₋₃-アルキル、ヒドロキシ、C₁₋₃-アルコキシ、ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル若しくはC₁₋₃-アルコキシ-C₁₋₃-アルキル基で置換されていてもよく、及び/又は

各場合に6-若しくは7-員シクロアルキレンイミノ基の3若しくは4位の該メチレン基がカルボキシ、アミノカルボニル、C₁₋₃-アルキルアミノカルボニル若しくはジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノカルボニル基で置換されていてもよく、又は

6-若しくは7-員シクロアルキレンイミノ基の4位の該メチレン基が酸素若しくはイオウ原子、スルフィニル、スルホニル、-NH、-N(C₁₋₃-アルキル-)、-N(アリル)若しくはは - 50

N (C₁₋₃-アルキル-カルボニル)基で置換されていてもよく、
同時に、該シクロアルキレンイミノ基のイミノ-窒素原子に結合しているメチレン基がカルボニル若しくはスルホニル基で置換されていてもよい)を表し、

或いはR₆が、下記式の基



(式中、

R₁₅は水素原子、アリル、C₁₋₄-アルキル、C₃₋₅-シクロアルキル若しくはピリジニル基

、
末端がピリジル、トリフルオロメチル若しくはジ-(C₁₋₂-アルキル)-アミノ-カルボニル
基で置換されているC₁₋₃-アルキル基又は

10

末端がヒドロキシ、C₁₋₃-アルコキシ、アミノ、C₁₋₃-アルキルアミノ若しくはジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ基で置換されているC₂₋₃-アルキル基を表し、かつ

sは数0、1、2又は3の1つを表し、かつ

R₁₆はヒドロキシ、C₁₋₃-アルコキシ、カルボキシ、アミノ、C₁₋₃-アルキルアミノ、ジ
-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ、2,5-ジヒドロピロール-1-イル若しくはピリジニル基又は5-
~7-員シクロアルキレンイミノ基を表し、

同時に、5-員シクロアルキレンイミノ基の3位の該メチレン基がヒドロキシ、ヒドロキシ
-C₁₋₃-アルキル若しくはC₁₋₃-アルコキシ-C₁₋₃-アルキル基で置換されていてもよく、
各場合に6-若しくは7-員シクロアルキレンイミノ基の3若しくは4位の該メチレン基がジ

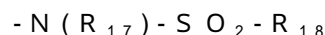
20

-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ、ヒドロキシ、ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキ
シ若しくはC₁₋₃-アルコキシ-C₁₋₃-アルキル基で置換されていてもよく、或いは

6-若しくは7-員シクロアルキレンイミノ基の4位の該メチレン基が酸素若しくはイオウ原
子又は-NH若しくは-N(C₁₋₃-アルキル-)基で置換されていてもよく、

或いはsが数1、2又は3の1つを表す場合、R₁₆が水素原子を表すこともある)、

下記式の基



(式中、

R₁₇は水素原子、

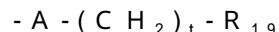
C₁₋₃-アルキル若しくはシアノメチル基又は

末端がシアノ、アミノ、C₁₋₃-アルキルアミノ若しくはジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ基で
置換されているC₂₋₃-アルキル基を表し、かつ

30

R₁₈はC₁₋₄-アルキル若しくはピリジル基を表す)、

又は下記式の基



(式中、

Aは酸素若しくはイオウ原子又はスルフィニル若しくはスルホニル基を表し、

R₁₉は水素原子又はヒドロキシ、C₁₋₃-アルコキシ、アミノ、C₁₋₄-アルキルアミノ若し
くはジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ基

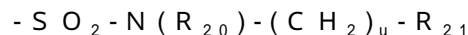
又は4-~7-員シクロアルキレンイミノ基(各場合に、6-若しくは7-員の3若しくは4位の
該メチレン基が酸素若しくはイオウ原子、-NH若しくは-N(C₁₋₃-アルキル-)基で置換
されていてもよい)を表し、

40

かつtが数2又は3の1つを表し、

或いはR₁₉が水素原子の場合、tが数1を表すこともある)、

又は下記式の基



(式中、

R₂₀は水素原子又はアリル若しくはC₁₋₃-アルキル基を表し、

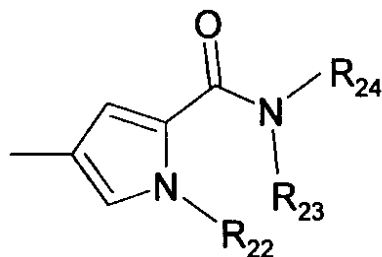
R₂₁は水素原子、ヒドロキシ、C₁₋₃-アルコキシ、アミノ、C₁₋₃-アルキルアミノ若し
くはジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノ基を表し、かつ

uは数2、3又は4の1つを表し、

50

或いは R_{21} が水素原子の場合、 u が数 1 を表すこともある) を表し、
或いは R_4 が、下記式の基

【化 4】



10

(式中、

R_{22} はメチル基を表し、

R_{23} は水素原子又はアリル若しくは C_{1-3} -アルキル基を表し、かつ

R_{24} は水素原子、 C_{1-3} -アルキル基又は

末端がヒドロキシ、 C_{1-3} -アルコキシ、 C_{1-3} -アルキルアミノ基若しくはジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ基で置換されている C_{2-3} -アルキル基を表し、

或いは R_{23} と R_{24} が、それらが結合している窒素原子と一緒に

2,5-ジヒドロ-ピロール-1-イル基又は

5-~7-員シクロアルキレンイミノ基 (6-若しくは7-員シクロアルキレンイミノ基の4位の該メチレン基がアミノ、 C_{1-3} -アルキルアミノ若しくはジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ基で置換されていてもよく、又は酸素原子、-NH若しくは-N(C_{1-3} -アルキル)基によって置換されていてもよい) を形成している) を表し、

20

かつ

R_5 が水素原子を表し、

同時に、上記アルキル及びアルコキシ基内又は式 I の上記定義した基に含まれるアルキル部分内の水素原子は、全体的若しくは部分的にフッ素原子で置換されていてもよく、

上記定義した基中に存在する2個より多くの炭素原子を含有する飽和アルキル及びアルコキシ部分は、別に明言しない限り、例えばイソプロピル、tert.ブチル、イソブチル基のようなその分岐した異性体をも包含する、化合物である。

【0006】

30

一般式 I の特に好ましい化合物は、式中、

X が酸素原子を表し、

R_1 及び R_5 が、各場合に水素原子を表し、

R_2 が、水素、フッ素、塩素若しくは臭素原子、

シアノ基又は

カルボキシ- C_{1-2} -アルコキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、 C_{1-3} -アルキルアミノカルボニル若しくはジ-(C_{1-2} -アルキル)-アミノカルボニル基を表し、

R_3 が、2-ピロリル、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、2-(カルボキシ- C_{1-3} -アルキル)-チエン-5-イル、2-(カルボキシ- C_{1-3} -アルキル)-チエン-4-イル、3-(カルボキシ- C_{1-3} -アルキル)-チエン-5-イル、4-イミダゾリル、5-(C_{1-3} -アルキル)-ピラゾール-3-イル、5-(C_{1-3} -アルキル)-イソキサゾール-3-イル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピラジニル、4-ピリダジニル、ベンズイミダゾール-5-イル、1-(C_{1-3} -アルキル)-ベンズイミダゾール-5-イル、2-(C_{1-3} -アルキル)-ベンズイミダゾール-5-イル、2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-5-イル、2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-6-イル、3,4-メチレンジオキシ-1-フェニル、3,4-エチレンジオキシ-1-フェニル、3,4-(ジフルオロメチレンジオキシ)-1-フェニル、2-(C_{1-3} -アルキル)-イソインドール-1、3-ジオン-5-イル、キノキサリン-6-イル若しくは1-(C_{1-3} -アルキル)-ベンゾトリアゾール-5-イル基を表し、

40

R_4 が、3若しくは4位で基 R_6 によって置換されているフェニル基 (さらに残りの3若しくは4位でフッ素若しくは塩素原子又は(C_{1-3})-アルコキシ若しくはシアノ基によって置換されていてもよい) を表し、同時に、

50

R_6 が、1-(C_{1-3} -アルキル)-イミダゾール-2-イル基、
5-(C_{1-3} -アルキル)-ピラゾール-1-イル基（さらに3位で C_{1-3} -アルキル基によって置換
されていてもよい）、

ピロリド-2-オン-1-イル基、

末端が基 R_7 で置換されている C_{1-2} -アルキル基を表し、ここで、

R_7 は、アミノ、アリルアミノ、 C_{1-4} -アルキルアミノ若しくはジ-(C_{1-3} -アルキル)-
アミノ基、

-ヒドロキシ- C_{2-3} -アルキル-アミノ、N-(C_{1-3} -アルキル)- -ヒドロキシ- C_{2-3} -アル
キルアミノ、 -(C_{1-3} -アルコキシ)- C_{2-3} -アルキル-アミノ若しくはN-(C_{1-3} -アルキル
)-[-(C_{1-3} -アルコキシ)- C_{2-3} -アルキル]-アミノ基、

10

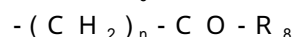
ピリジルアミノ基、

5-~7-員シクロアルキレンイミノ基（該窒素原子に隣接する炭素原子のところでのヒドロ
キシル基による置換を除き、炭素原子がヒドロキシ若しくはヒドロキシメチル基で置換さ
れていてもよい）、

6-~7-員シクロアルキレンイミノ基（4位の該メチレン基が酸素原子又は-NH、-N-(ア
リル)若しくは-N(C_{1-3} -アルキル)基で置換されていてもよい）、又は

1若しくは2位で窒素原子によって結合しているトリアゾリル基を表し、

或いは R_6 が、下記式の基



（式中、

20

R_8 はピロリジノ、2,5-ジヒドロ-ピロール-1-イル、ピペリジノ、モルフォリノ、チオモ
ルフォリノ若しくはピペラジノ若しくはペルヒドロ-1,4-ジアゼピノ基（任意に4位で C_{1-3} -
アルキル基によって置換されていてもよい）を表し、

n は数0又は1の1つを表す）、

下記式の基



（式中、

R_9 は水素原子、アリル基又は任意に末端がシアノ基で置換されていてもよい C_{1-3} -アル
キル基を表し、かつ

30

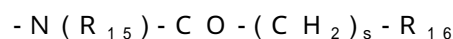
R_{10} は水素原子、

C_{1-3} -アルキル基、

末端が C_{1-3} -アルキルアミノ若しくはジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ基で置換されている C_{2-3} -
アルキル基又は

3-~7-員シクロアルキル基（メチレン基が-NH若しくは-N(C_{1-3} -アルキル)基で置換さ
れていてもよい）を表す）、

下記式の基



（式中、

R_{15} は水素原子、アリル、 C_{1-3} -アルキル、ピリジニル、 -[(C_{1-3} -アルキル)-アミノ]
- C_{2-3} -アルキル若しくは -[ジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ]- C_{2-3} -アルキル基を表し、

40

s は数0、1又は2の1つを表し、かつ

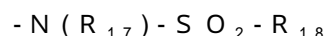
R_{16} は C_{1-3} -アルコキシ、アミノ、 C_{1-3} -アルキルアミノ、ジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ
若しくはピリジニル基、

ピロリジノ、2,5-ジヒドロピロール-1-イル、ピペリジノ、モルフォリノ若しくはチオモ
ルフォリノ基又は

ピペラジノ若しくはペルヒドロ-1,4-ジアゼピノ基（任意に4位で C_{1-3} -アルキル基によ
って置換されていてもよい）を表し、

或いは、 s が数1又は2を表す場合、 R_{16} が水素原子を意味することもある）、

下記式の基



50

(式中、

R_{17} は水素原子、

C_{1-3} -アルキル基又は

末端がアミノ、 C_{1-3} -アルキル-アミノ若しくはジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ基で置換されている C_{2-3} -アルキル基を表し、かつ

R_{18} は C_{1-3} -アルキル基を表す)、

下記式の基

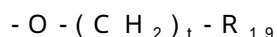


(式中、

t は数 1、2 又は 3 の 1 つを表し、かつ

R_{19} は水素原子を表し、或いは n が数 2 又は 3 を表す場合、 R_{19} がジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ基を意味することもある)、

又は下記式の基

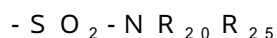


(式中、

t は数 1、2 又は 3 の 1 つを表し、かつ

R_{19} は水素原子を表し、或いは n が数 2 又は 3 を表す場合、 R_{19} がジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ基を意味することもある)、

又は下記式の基



(式中、

R_{20} は水素原子又はアリル若しくは C_{1-3} -アルキル基を表し、かつ

R_{25} は C_{1-3} -アルキル基又は

アミノ、 C_{1-3} -アルキルアミノ若しくはジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ基で置換されている C_{2-3} -アルキル基を表す)を表し、

同時に、上記基に含まれるジアルキルアミノ基は 2 個の同一又は異なるアルキル基を含んでいてもよく、かつ

上記基中に存在する 2 個より多くの炭素原子を含有する飽和アルキル及びアルコキシ部分は、別に明言しない限り、直鎖若しくは分岐でよい、化合物、

その互変異性体、ジアステレオマー、エナンチオマー、その混合物及び塩である。

【0007】

一般式 I の最も特に好ましい化合物は、式中、

X が酸素原子を表し、

R_1 及び R_5 が、各場合に水素原子を表し、

R_2 が、水素、フッ素若しくは塩素原子又はメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、 N -エチル- N -メチル-アミノカルボニル若しくはジエチルアミノカルボニル基を表し、

R_3 が、3,4-メチレンジオキシ-1-フェニル、3,4-エチレンジオキシ-1-フェニル、キノキサリン-6-イル、ベンズイミダゾール-5-イル、2-メチルベンズイミダゾール-5-イル若しくは 1-メチル-ベンズイミダゾール-5-イル基を表し、かつ

R_4 が、4 位で基 R_6 によって置換されているフェニル基(さらに 3 位でフッ素若しくは塩素原子又はメトキシ基によって置換されていてもよい)を表し、同時に、

R_6 が、1-(C_{1-2} -アルキル)-イミダゾール-2-イル基、

3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル基、

ピロリド-2-オン-1-イル基、

基 R_7 で置換されているメチル基を表し、ここで、

R_7 は、メチルアミノ、エチルアミノ、イソブチルアミノ、ジ-(C_{1-2} -アルキル)-アミノ、 N -(2-ヒドロキシエチル)-メチルアミノ若しくは N -(2-メトキシエチル)-メチルアミノ基、

ピロリジノ、3-ヒドロキシピロリジノ、2-ヒドロキシメチル-ピロリジノ、4-ヒドロキシ

10

20

30

40

50

ピペリジノ、モルフォリノ、ピペラジン-1-イル若しくは1-メチル-ピペラジン-4-イル基又は

1,2,4-トリアゾール-1-イル、1,2,3-トリアゾール-1-イル若しくは1,2,3-トリアゾール-2-イル基を表し、

或いは R_6 が、N-アセチル-メチルアミノ若しくはN-メトキシアセチル-メチルアミノ基

、
下記式の基

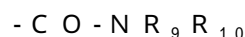


(式中、

R_8 はピペラジノ若しくはペルヒドロ-1,4-ジアゼピノ基(任意に4位でメチル基によって置換されていてもよい)、

4-メチル-ピペラジン-1-イル-カルボニル-メチル基を表す)、

下記式の基

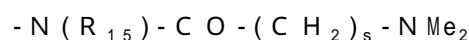


(式中、

R_9 はメチル、シアノメチル若しくはエチル基を表し、かつ

R_{10} はメチル、1-メチルピペリジン-4-イル、2-メチルアミノ-エチル、2-ジメチルアミノ-エチル若しくは3-ジメチルアミノ-プロピル基を表す)、

下記式の基

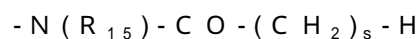


(式中、

s は数1又は2の1つを表し、かつ

R_{15} はメチル若しくはエチル基を表し、或いは n が数2を表す場合、 R_{15} が3-ピリジル基を意味することもある)、

下記式の基

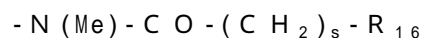


(式中、

s は数1又は2の1つを表し、かつ

R_{15} は2-(ジメチルアミノ)-エチル若しくは3-(ジメチルアミノ)-プロピル基を表す)、

又は下記式の基

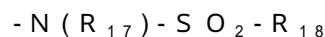


(式中、

s は数1又は2の1つを表し、かつ

R_{16} はジメチルアミノ基を表し、或いは s が数1の場合、 R_{16} が4-(C_{1-2} -アルキル)-ピペラジン-1-イル基を意味することもある)、

下記式の基

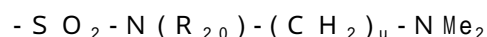


(式中、

a) R_{17} がジメチルアミノエチル基を表し、かつ R_{18} がメチル、エチル若しくはプロピル基を表し、或いは

b) R_{17} 及び R_{18} が、各場合にメチル基を意味する)、

下記式の基

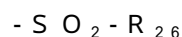


(式中、

R_{20} は水素原子又はメチル基を表し、かつ

u は数2又は3の1つを表す)、

下記式の基



(式中、

R_{26} はメチル基若しくは2-ジ-(C_{1-2} -アルキル)-アミノ-エチル基、

10

20

30

40

50

又は2-ジ-(C₁₋₂-アルキル)-アミノ-エトキシ基を表す)を表し、

同時に、上記基に含まれるジアルキルアミノ基は、2個の同一又は異なるアルキル基を含む、化合物、

その互変異性体、ジアステレオマー、エナンチオマー、その混合物及び塩である。

【0008】

以下、特に好ましい化合物を列挙する。

- (a) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (b) 3-(Z)-{1-(4-[N-メチル-N-(4-メチルピペラジン-1-イル-メチルカルボニル)-アミノ]-フェニルアミノ)-1-(キノキサリン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン 10
- (c) 3-(Z)-{1-[4-(N-エチル-N-メチル-アミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (d) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-(ジメチルアミノ)-エチル-カルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン
- (e) 3-(Z)-{1-[4-(1,2,4-トリアゾール-1-イル-メチル)-フェニルアミノ]-1-(1-メチル-ベンズイミダゾール-5-イル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン
- (f) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(1-メチル-ベンズイミダゾール-5-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (g) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン 20
- (h) 3-(Z)-{1-(4-[N-メタンスルホニル-N-(2-ジメチルアミノエチル)-アミノ]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (i) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (j) 3-(Z)-{1-(4-[N-メチル-N-(4-メチルピペラジン-1-イル-メチルカルボニル)-アミノ]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (k) 3-(Z)-{1-(4-[N-アセチル-N-(2-ジメチルアミノエチル)-アミノ]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン
- (l) 3-(Z)-{1-[4-(エチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン 30
- (m) 3-(Z)-{1-(4-[N-アセチル-N-(3-ジメチルアミノプロピル)-アミノ]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (n) 3-(Z)-{1-(4-[N-プロピオニル-N-(3-ジメチルアミノプロピル)-アミノ]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (o) 3-(Z)-{1-(4-[N-プロピオニル-N-(2-ジメチルアミノエチル)-アミノ]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (p) 3-(Z)-{1-(4-[N-アセチル-N-(2-ジメチルアミノエチル)-アミノ]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (q) 3-(Z)-{1-(4-[4-メチルピペラジン-1-イル-メチル]-フェニルアミノ)-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン 40
- (r) 3-(Z)-{1-(4-[N-メタンスルホニル-N-(2-ジメチルアミノエチル)-アミノ]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (s) 3-(Z)-{1-(4-[ピロリジン-1-イル-メチル]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (t) 3-(Z)-{1-(4-[N-メチル-N-(ジメチルアミノメチルカルボニル)-アミノ]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (u) 3-(Z)-{1-(4-[エチルアミノ-メチル]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフ 50

エニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン

(v) 3-(Z)-{1-(4-[4-メチルピペラジン-1-イル-メチル]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン

(w) 3-(Z)-{1-(4-[ジメチルアミノ-メチル]-フェニルアミノ)-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン

(x) 3-(Z)-{1-(4-[ジエチルアミノ-メチル]-フェニルアミノ)-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン

(y) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノカルボニル)-フェニルアミノ]-1-(1-メチル-ベンズイミダゾール-5-イル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン

(z) 3-(Z)-{1-(4-[N-プロピオニル-N-(3-ジメチルアミノプロピル)-アミノ]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン 10

(aa) 3-(Z)-{1-(4-[N-プロピオニル-N-(2-ジメチルアミノエチル)-アミノ]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン

(ab) 3-(Z)-{1-(4-[N-メタンスルホニル-N-(2-ジメチルアミノエチル)-アミノ]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン

(ac) 3-(Z)-{1-(4-[N-アセチル-N-(2-ジメチルアミノエチル)-アミノ]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン

(ad) 3-(Z)-{1-(4-[N-メチル-N-(2-ジメチルアミノエチル)アミノカルボニル]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン 20

(ae) 3-(Z)-{1-(4-[N-メチル-N-(3-ジメチルアミノプロピル)アミノカルボニル]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン

(af) 3-(Z)-{1-(4-[N-メチル-N-(2-ジメチルアミノエチル)アミノカルボニル]-フェニルアミノ)-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン

(az) 3-(Z)-{1-(4-[N-メチル-N-(4-メチルピペラジン-1-イル-メチルカルボニル)-アミノ]-フェニルアミノ)-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン

(be) 3-(Z)-{1-(4-[N-メチル-N-(4-メチルピペラジン-1-イル-メチルカルボニル)-アミノ]-フェニルアミノ)-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン及び 30

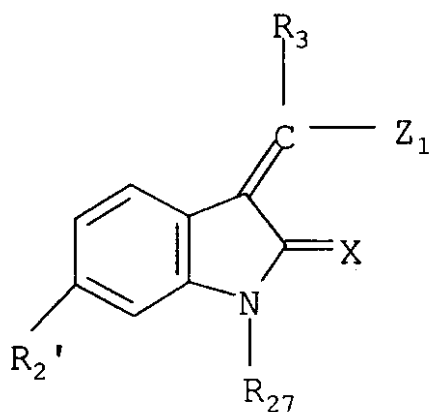
(bf) 3-(Z)-{1-(4-[N-メチル-N-(4-メチルピペラジン-1-イル-メチルカルボニル)-アミノ]-フェニルアミノ)-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-プロモ-2-インドリノン、

その互変異性体及び塩。

【0009】

本発明により、例えば、原則として文献公知の以下の方法によって新規化合物が得られる。

【化5】



(II),

10

(式中、

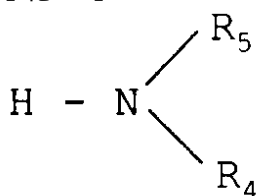
X及びR₃は、前記定義どおりであり、R₂'は、前記R₂に与えた意味を有し、

R₂₇は、水素原子又は該ラクタム基の窒素原子の保護基を表し、同時に、基R₂'及びR₂₇の一方は、任意にスパーサーを介して形成される固相への結合を表すこともあり、かつ基R₂'及びR₂₇の他方は前記定義どおりであり、かつZ₁はハロゲン原子、ヒドロキシ、アルコキシ若しくはアリール-アルコキシ基、例えば塩素若しくは臭素原子、又はメトキシ、エトキシ若しくはベンジルオキシ基を表す)の化合物を、

20

下記一般式

【化6】



(III),

30

(式中、

R₄及びR₅は、前記定義どおりである)のアミンと反応させ、

かつ必要な場合、引き続き該ラクタム基の窒素原子のために用いたいかなる保護基も切断し、或いは固相から切断する。

【0010】

ラクタム基の窒素原子の保護基は、例えばアセチル、ベンゾイル、エトキシカルボニル、tert.ブチルオキシカルボニル若しくはベンジルオキシカルボニル基でよく、かつ

固相は、4-(2',4'-ジメトキシフェニルアミノメチル)-フェノキシ樹脂のような樹脂でよく、この場合結合はアミノ基によって好都合に形成され、或いはp-ベンジルオキシベンジルアルコール樹脂でよく、この場合結合は2,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシ-ベンジル誘導体のような中間メンバーによって好都合に形成されうる。

40

この反応は、簡便に、ジメチルホルムアミド、トルエン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ジメチルスルホキシド、塩化メチレン又はその混合物のような溶媒中、任意にトリエチルアミン、N-エチル-ジイソプロピルアミン又は炭酸水素ナトリウムのような不活性塩基の存在下、20~175の温度で行うことができ、使用するいずれの保護基もアミド基転移によって同時に切断することができる。

【0011】

一般式IIの化合物中のZ₁がハロゲン原子を表す場合、好ましくは不活性塩基の存在下、20~120の温度で反応を行う。

50

一般式IIの化合物中の Z_1 がヒドロキシ、アルコキシ若しくはアリールアルコキシ基を表す場合、好ましくは20~200 の温度で反応を行う。

使用するいずれの保護基も引き続き切断しなければならない場合、これは簡便には、水性又はアルコール性溶媒中、例えばメタノール/水、エタノール/水、イソプロパノール/水、テトラヒドロフラン/水、ジオキサン/水、ジメチルホルムアミド/水、メタノール若しくはエタノール中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム若しくは水酸化カリウムのようなアルカリ金属塩基の存在下、0~100 、好ましくは10~50 の温度で加水分解的に行い、

或いは有利には、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド及びその混合物のような溶媒中、又は使用するアミンの過剰下、0~100 、好ましくは10~50 の温度で、アンモニア、ブチルアミン、ジメチルアミン又はピペリジンのような有機塩基によるアミド基転移によって行う。

使用するいずれの固相も好ましくはトリフルオロ酢酸と水を用いて0~35 、好ましくは周囲温度で切断する。

【0012】

b. 一般式I中、

R_2 が、直鎖若しくは分岐 C_{1-6} -アルコキシ-カルボニル基、 C_{3-6} -シクロアルコキシ-カルボニル若しくはアリールオキシカルボニル基、

任意に1又は2個のメチル基で置換されていてもよいアリールオキシ-カルボニル基、

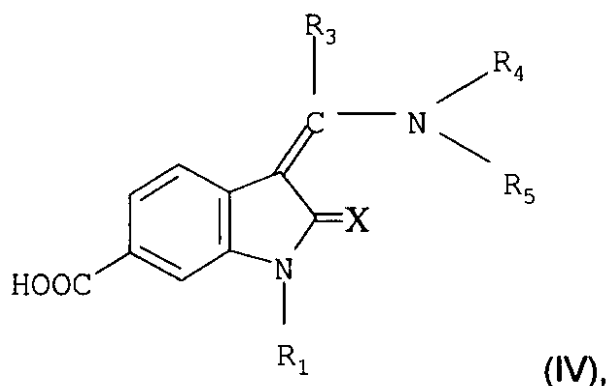
直鎖若しくは分岐 C_{1-4} -アルコキシ-カルボニル基(該アルキル部分内で末端がフェニル、ヘテロアリール、カルボキシ、 C_{1-3} -アルコキシ-カルボニル、アミノカルボニル、 C_{1-3} -アルキルアミノ-カルボニル若しくはジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノカルボニル基で置換されている)、

直鎖若しくは分岐 C_{2-6} -アルコキシ-カルボニル基(該アルキル部分内で末端が塩素原子又はヒドロキシ、 C_{1-3} -アルコキシ、アミノ、 C_{1-3} -アルキルアミノ若しくはジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ基で置換されている)、又は

アミノカルボニル、 C_{1-4} -アルキル-アミノカルボニル若しくはジ-(C_{1-4} -アルキル)-アミノカルボニル基(該アルキル基が1個より多くの炭素原子を有する場合、その末端がヒドロキシ、 C_{1-3} -アルコキシ若しくはジ-(C_{1-3} -アルキル)-アミノ基で置換されていてもよい)を表す、一般式Iの化合物を調製するため、

下記一般式

【化7】



(式中、
X、 R_1 及び $R_3 \sim R_5$ は前記定義とおりである)の化合物、又はその反応性誘導体を、
下記一般式(V)

$H-R_{28}$

(式中、
 R_{28} は、直鎖若しくは分岐 C_{1-6} -アルカノール、 C_{3-6} -シクロアルカノール若しくは芳香族アルコール、

10

20

30

40

50

任意に 1 又は 2 個のメチル基で置換されていてもよいアリル-アルコール、直鎖若しくは分岐 C_{1-4} -アルカノール（該アルキル部分内で末端がフェニル、ヘテロアリール、カルボキシ、 C_{1-3} -アルコキシ-カルボニル、アミノカルボニル、 C_{1-3} -アルキルアミノ-カルボニル若しくはジ- $(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノカルボニル基によって置換されている）、

直鎖若しくは分岐 C_{2-6} -アルカノール（該アルキル部分内で末端が塩素原子又はヒドロキシ、 C_{1-3} -アルコキシ、アミノ、 C_{1-3} -アルキルアミノ若しくはジ- $(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ基によって置換されている）、又は

アミノ、 C_{1-4} -アルキル-アミノ若しくはジ- $(C_{1-4}$ -アルキル)-アミノ基（該アルキル基が 1 個より多くの炭素原子を有する場合、その末端がヒドロキシ、 C_{1-3} -アルコキシ若しくはジ- $(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ基で置換されていてもよい）を表す）

の化合物と反応させる。

【0013】

エステル化又はアミド化は、好ましくは塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド又はジメチルホルムアミドのような溶媒中、任意に無機若しくは三級有機塩基の存在下、好ましくは 20

～使用する溶媒の沸点の温度で行う。反応は、対応する酸と共に、好ましくは脱水剤の存在下、例えば、イソブチルクロロホルメート、テトラエチルオルトカーボネート、トリメチルオルトアセテート、2,2ジメトキシプロパン、テトラメトキシシラン、塩化チオニル、トリメチルクロロシラン、三塩化リン、五酸化リン、 N,N' -ジシクロヘキシルカルボジイミド、 N,N' -ジシクロヘキシルカルボジイミド/ N -ヒドロキシスクシンイミド、 N,N' -ジシクロヘキシルカルボジイミド/1-ヒドロキシ-ベンゾトリアゾール、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム-テトラフルオロボレート、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム-テトラフルオロボレート/1-ヒドロキシ-ベンゾトリアゾール、 N,N' -カルボニルジイミダゾール又はトリフェニルホスフィン/四塩化炭素の存在下、かつ任意にピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、 N -メチル-モルフォリン又はトリエチルアミンのような塩基を添加して、好都合には、0～150

の温度、好ましくは 0～100 の温度で行い、かつアシル化は、無水物、エステル、イミダゾリド又はそのハライドのような対応する反応性化合物と共に、任意にトリエチルアミン、 N -エチル-ジイソプロピルアミン又は N -メチル-モルフォリンのような三級有機塩基の存在下、0～150 の温度、好ましくは 50～100 の温度で行う。

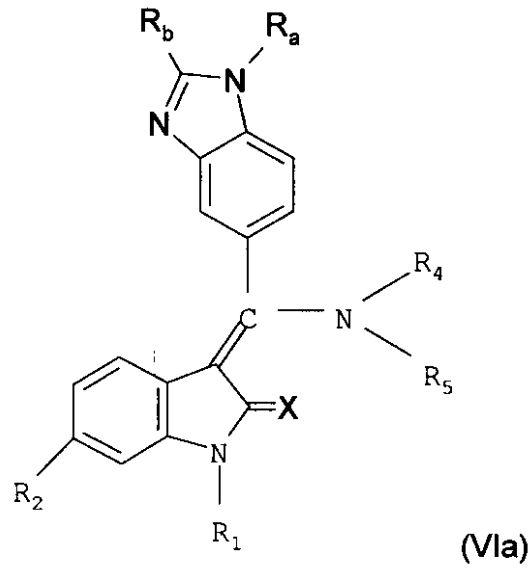
40

【0014】

c. 下記一般式(VIa)又は(VIb)

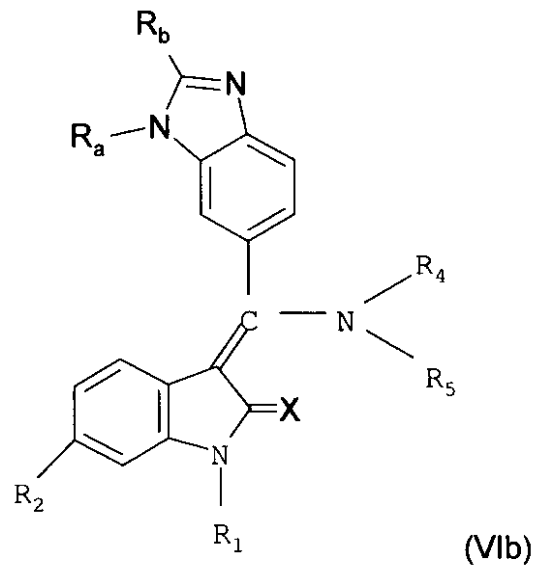
50

【化 8】



10

又は



20

30

(式中、

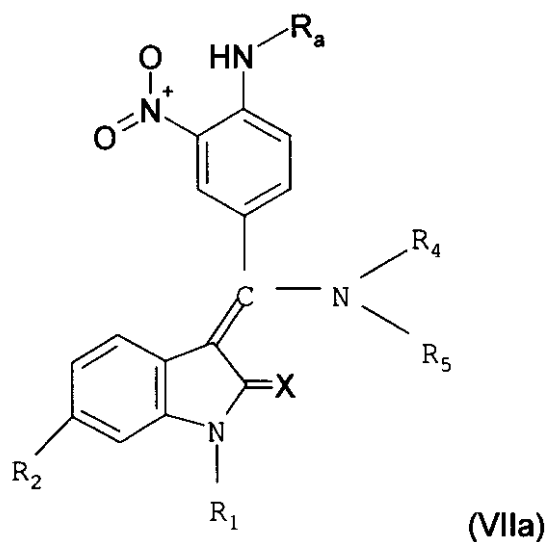
X、 R_1 、 R_2 、 R_4 及び R_5 は、前記定義どおりであり、かつ R_a 及び R_b は、各場合相互独立的に水素原子、 C_{1-3} -アルキル基又はカルボキシ- C_{1-3} -アルキル基である)の化合物を調製するため、

40

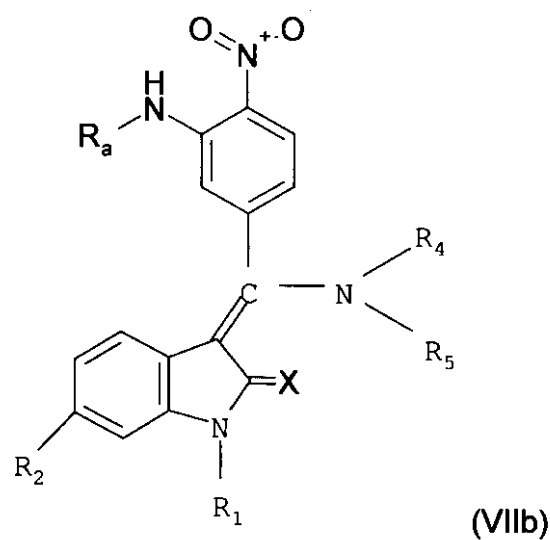
下記一般式(VIIa)又は(VIIb)

50

【化 9】



又は



(式中、

X、R₁、R₂、R₄及びR₅は、前記定義どおりであり、かつR_aは、水素原子、C₁₋₃-アルキル基又は任意に保護されたカルボキシ-C₁₋₃-アルキル基である)の化合物の、

例えばラネーニッケル若しくは活性炭上パラジウムのような水素化触媒の存在下、0 ~ 150 の温度、好ましくは10 ~ 溶媒若しくは溶媒混合物の沸点で、

c 1 . ギ酸中、任意に共溶媒を用いて、

式中、

R_bが水素原子であり、かつR_aが水素原子、C₁₋₃-アルキル基又は任意に保護されたカルボキシ-C₁₋₃-アルキル基である、一般式VIIa又はVIIbの化合物を得るため、

或いは

c 2 . 例えば酢酸、プロピオン酸、メタノール、エタノール又はそれらの混合物のような溶媒中、例えば酢酸エチル、THF又はジオキサンのような他の溶媒と共に、

10

20

30

40

50

式中、 R_3 が3,4-ジアミノフェニル基（該アミノ基の1つで R_a によって置換されている）である、一般式Iの化合物を得るため、

のどちらかで、水素（1～10パーセント）又は例えばシクロヘキセン、1,3-シクロヘキサジエン若しくはギ酸アンモニウムのような転移水素化用試薬による還元、

さらに、

溶媒及び反応物として、 R_b-COOH 中、又は R_b がカルボキシアルキル基の場合、対応するヘミエステルのような保護された誘導体中、又は任意に - 特に R_b-COOH が選択した反応温度で固体の場合 - 例えばエタノール、2-プロパノール、酢酸、プロピオン酸、THF、ジオキサン、ジクロロメタン又は酢酸エチルのような溶媒を添加して、10～150の温度、好ましくは20～溶媒又は溶媒混合物の沸点で反応させて、
一般式VIa又はVIbの化合物（式中、 R_a 及び R_b が相互独立的に水素原子、 C_{1-3} -アルキル基又は任意に保護されたカルボキシ- C_{1-3} -アルキル基である）を得る。

10

【0015】

d. 一般式I

（式中、 R_4 が、3-若しくは4-位で基 R_6 によって置換されているフェニル基（さらに上述したように置換されていてもよい）を表し、かつ R_6 が R_7 で置換されている C_{1-3} -アルキル基を表し、ここで、

R_7 は、イミノ-窒素によって結合しているヘテロアリール基、

ヒドロキシ若しくは C_{1-3} -アルコキシ基、

アミノ、 C_{1-7} -アルキルアミノ、ジ- $(C_{1-7}$ -アルキル)-アミノ、N- $(C_{1-7}$ -アルキル)-アリルアミノ、フェニルアミノ、N-フェニル- C_{1-3} -アルキル-アミノ、フェニル- C_{1-3} -アルキルアミノ、N- $(C_{1-3}$ -アルキル)-フェニル- C_{1-3} -アルキルアミノ若しくはジ- $(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ基、

20

アリルアミノ基（1又は2個のビニル性水素原子がそれぞれメチル基で置換されていてもよい）、

-ヒドロキシ- C_{2-3} -アルキル-アミノ、N- $(C_{1-3}$ -アルキル)- -ヒドロキシ- C_{2-3} -アルキル-アミノ、ジ- $(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ、N- $(C_{1-3}$ -アルキル)-[C_{1-3} -アルコキシ]- C_{2-3} -アルキル]-アミノ、ジ- $(C_{1-3}$ -アルコキシ)- C_{2-3} -アルキル)-アミノ若しくはN-(ジオキソラン-2-イル)- C_{1-3} -アルキル-アミノ基、

C_{1-3} -アルキル-カルボニルアミノ- C_{2-3} -アルキル-アミノ若しくは C_{1-3} -アルキル-カルボニルアミノ- C_{2-3} -アルキル-N- $(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ基、

30

ピリジルアミノ基、

C_{1-3} -アルキルスルホニルアミノ、N- $(C_{1-3}$ -アルキル)- C_{1-3} -アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-3} -アルキルスルホニルアミノ- C_{2-3} -アルキル-アミノ若しくは C_{1-3} -アルキルスルホニルアミノ- C_{2-3} -アルキル-N- $(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ基、

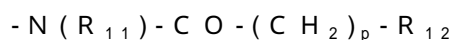
ヒドロキシカルボニル- C_{1-3} -アルキルアミノ若しくはN- $(C_{1-3}$ -アルキル)-ヒドロキシカルボニル- C_{1-3} -アルキルアミノ基、

グアニジノ基（1又は2個の水素原子が各場合に C_{1-3} -アルキル基で置換されていてもよい）、

2-ピロリドン-1-イル基（該カルボニル基に隣接する該メチレン基が酸素原子又は-NH若しくは-N $(C_{1-3}$ -アルキル)基で置換されていてもよい）、

40

下記式の基



（式中、

R_{11} は水素原子又はアリル、 C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルキル-アミノ- C_{2-3} -アルキル若しくはジ- $(C_{1-3}$ -アルキル)-アミノ- C_{2-3} -アルキル基を表し、

pは数0、1、2又は3の1つを表す、かつ

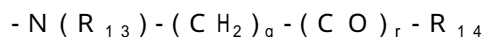
R_{12} は、アミノ、 C_{1-4} -アルキルアミノ、アリルアミノ、ジ-アリル-アミノ、ジ- $(C_{1-4}$ -アルキル)-アミノ、フェニルアミノ、N- $(C_{1-4}$ -アルキル)-フェニルアミノ、ベンジルアミノ、 C_{1-4} -アルキル)-ベンジルアミノ、 C_{1-4} -アルコキシ若しくは2,5-ジヒドロピロ

50

ール-1-イル基又は

4-~7-員シクロアルキレンイミノ基（各場合に6-若しくは7-員シクロアルキレンイミノ基の4位で該メチレン基が酸素若しくはイオウ原子、又はスルフィニル、スルホニル、NH、-N(C₁₋₃-アルキル)、-N(アリル)、-N(フェニル)、-N(C₁₋₃-アルキル-カルボニル)若しくは-N(ベンゾイル)基で置換されていてもよい)を表し、

或いはnが数1、2又は3の1つを表す場合、R₁₂が水素原子を意味することもある)、下記式の基



(式中、

R₁₃は水素原子又はC₁₋₃-アルキル、アリル、C₁₋₃-アルキル-カルボニル、アリールカルボニル、ピリジルカルボニル、フェニル-C₁₋₃-アルキル-カルボニル、C₁₋₃-アルキルスルホニル、アリールスルホニル若しくはフェニル-C₁₋₃-アルキルスルホニル基を表し

10

、qは数1、2、3又は4の1つを表し、

rは数1を表し、或いはqが数2、3又は4の1つである場合、rが数0を意味することもあり、かつ

R₁₄はヒドロキシ、アミノ、C₁₋₄-アルキルアミノ、ジ-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ、フェニルアミノ、N-(C₁₋₄-アルキル)-フェニルアミノ、ベンジルアミノ、N-(C₁₋₄-アルキル)-ベンジルアミノ、C₁₋₄-アルコキシ若しくはC₁₋₃-アルコキシ-C₁₋₃-アルコキシ基、ジ-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ-C₁₋₃-アルキルアミノ基（任意に1位でC₁₋₃-アルキル基によって置換されていてもよい)又は

20

4-~7-員シクロアルキレンイミノ基（該シクロアルキレン部分がフェニル環に縮合していてもよく、或いは

各場合に6-若しくは7-員シクロアルキレンイミノ基の4位の該メチレン基が酸素若しくはイオウ原子又はスルフィニル、スルホニル、-NH、-N(C₁₋₃-アルキル)、-N(フェニル)、-N(C₁₋₃-アルキル-カルボニル)若しくは-N(ベンゾイル)基で置換されていてもよい)を表す)、

C₄₋₇-シクロアルキルアミノ、C₄₋₇-シクロアルキル-C₁₋₃-アルキルアミノ若しくはC₄₋₇-シクロアルケニルアミノ基（該環の位置1は二重結合に関与せず、かつ上記基は各場合にさらに該アミノ-窒素原子のところでC₅₋₇-シクロアルキル、C₂₋₄-アルケニル若しくはC₁₋₄-アルキル基によって置換されていてもよい)、

30

2,5-ジヒドロ-ピロール-1-イル基又は

4-~7-員シクロアルキレンイミノ基（該シクロアルキレン部分がフェニル基と、或いは任意にフッ素、塩素、臭素若しくはヨウ素原子又はニトロ、C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ若しくはアミノ基で置換されていてもよいオキサゾロ、イミダゾロ、チアゾロ、ピリジノ、ピラジノ若しくはピリミジノ基と縮合していてもよく、及び/又は

1又は2個の水素原子がそれぞれC₁₋₃-アルキル、C₃₋₇-シクロアルキル、ヒドロキシ、C₁₋₃-アルコキシ、ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル若しくはC₁₋₃-アルコキシ-C₁₋₃-アルキル若しくはフェニル基で置換されていてもよく、及び/又は

5-員シクロアルキレンイミノ基の位置3の該メチレン基がヒドロキシ、ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ若しくはC₁₋₃-アルコキシ-C₁₋₃-アルキル基で置換されていてもよく、

40

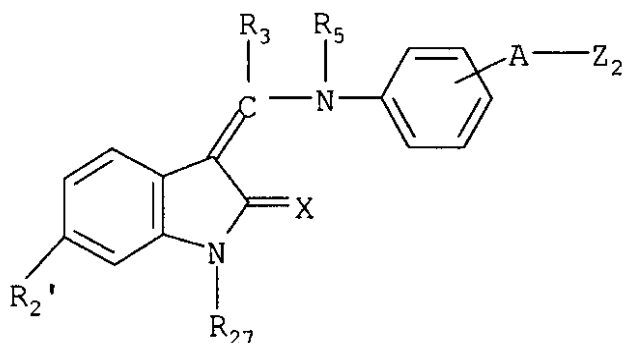
各場合に6-若しくは7-員シクロアルキレンイミノ基の3若しくは4位の該メチレン基がヒドロキシ、ヒドロキシ-C₁₋₃-アルキル、C₁₋₃-アルコキシ、C₁₋₃-アルコキシ-C₁₋₃-アルキル、カルボキシ、C₁₋₄-アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C₁₋₃-アルキルアミノカルボニル、ジ-(C₁₋₃-アルキル)-アミノカルボニル、フェニル-C₁₋₃-アルキルアミノ若しくはN-(C₁₋₃-アルキル)-フェニル-C₁₋₃-アルキルアミノ基で置換されていてもよく、又は

6-若しくは7-員シクロアルキレンイミノ基の4位の該メチレン基が酸素若しくはイオウ原子、スルフィニル、スルホニル、-NH、-N(C₁₋₃-アルキル)、-N(アリル)、-N(フェ

50

ニル)、-N(フェニル-C₁₋₃-アルキル)、-N(C₁₋₃-アルキル-カルボニル)、-N(C₁₋₄-ヒドロキシ-カルボニル)、-N(C₁₋₄-アルコキシ-カルボニル)、-N(ベンゾイル)若しくは-N(フェニル-C₁₋₃-アルキル-カルボニル)基で置換されていてもよく、同時に、該シクロアルキレンイミノ基のイミノ-窒素原子に結合しているメチレン基がカルボニル若しくはスルホニル基で置換されていてもよく、又は5-~7-員単環式シクロアルキレンイミノ基若しくはフェニル基に縮合しているシクロアルキレンイミノ基中、該イミノ-窒素原子に結合している2個のメチレン基がそれぞれカルボニル基で置換されていてもよい)を表す)の化合物を調製するため、
下記一般式

【化10】

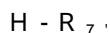


(VIII)

10

20

(式中、R₃、R₅及びXは前記定義どおりであり、
R₂'は、前記R₂に与えた意味を有し、
R₂₇は、水素原子又は該ラクタム基の窒素原子の保護基を表し、同時に基R₂'及びR₂₇の一方は任意にスペーサーを介して形成される固相への結合を表すこともあり、かつ基R₂'及びR₂₇の他方は前記定義どおりであり、
AはC₁₋₃-アルキル基を表し、かつ
Z₂は脱離基、例えばメチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、若しくはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基のようなアルキル若しくはアリールスルホニルオキシ基を表す)の化合物を、
下記一般式(IX)



(式中、
R₇は、前記R₇に与えた意味を有する)の化合物と反応させ、かつ必要な場合、引き続き該ラクタム基の窒素原子のために用いたいかなる保護基も切断、又は固相から切断する。

30

【0016】

この反応は、便宜上、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、トルエン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン又はそれらの混合物のような溶媒中、任意に共溶媒として水を添加し、及び/又は不活性補助塩基、例えば炭酸水素ナトリウム、ピリジン、2,4,6-トリメチルピリジン、キノリン、トリエチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン、N-エチル-ジシクロヘキシルアミン、1,4-ジアザビシクロ[2,2,2]オクタン又は1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エンを添加し、-50 ~ +100、好ましくは-10 ~ +50の温度で行い、用いたいずれの保護基もアミド基転移の結果として同時に切断することができる。

40

ラクタム基の窒素原子のために用いたいずれの保護基も切断し、或いは固相から除去しなければならない場合、これは方法(a)の下に上述したように行う。

【0017】

本発明によって、アルコキシカルボニル基を含む一般式Iの化合物が得られる場合、これは、加水分解によって対応するカルボキシ化合物に変換することができ、又は

アミノ若しくはアルキルアミノ基を含む一般式Iの化合物が得られる場合、これは、還

50

元的アルキル化によって対応するアルキルアミノ若しくはジアルキルアミノ化合物に変換することができ、又は

アミノ若しくはアルキルアミノ基を含む一般式 I の化合物が得られる場合、これは、アシル化若しくはスルホニル化によって対応するアシル若しくはスルホニル化合物に変換することができ、又は

カルボキシ基を含む一般式 I の化合物が得られる場合、これは、エステル化若しくはアミド化によって対応するエステル若しくはアミノカルボニル化合物に変換することができ、又は

メチレン基がイオウ原子で置換されているシクロアルキレンイミノ基を含む一般式 I の化合物が得られる場合、これは、酸化によって対応するスルフィニル若しくはスルホニル化合物に変換することができ、又は

10

ニトロ基を含む一般式 I の化合物が得られる場合、これは、還元によって対応するアミノ化合物に変換することができ、又は

式中、 R_4 が、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル若しくは N-アルキル-アミノ基で置換されているフェニル基を表す一般式 I の化合物が得られる場合、これは、引き続き対応するシアネート、イソシアネート若しくはカルバモイルハライドと反応させて、対応する一般式 I の尿素化合物に変換することができ、又は

式中、 R_4 が、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル若しくは N-アルキル-アミノ基で置換されているフェニル基を表す一般式 I の化合物が得られる場合、これは、引き続き該アミノ基を転移させる対応化合物と反応させ、又は対応するニトリルと反応させて、対応する一般式 I のグアニジノ化合物に変換することができる。

20

【0018】

引き続き加水分解は、好ましくは水性溶媒中、例えば水、メタノール/水、エタノール/水、イソプロパノール/水、テトラヒドロフラン/水又はジオキサン/水中、トリフルオロ酢酸、塩酸又は硫酸のような酸の存在下、或いは水酸化リチウム、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムのようなアルカリ金属塩基の存在下、0 ~ 100 °C、好ましくは 10 ~ 50 °C の温度で行う。

引き続き還元的アルキル化は、好ましくはメタノール、メタノール/水、メタノール/水/アンモニア、エタノール、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン又はジメチルホルムアミドのような適切な溶媒中、任意に塩酸のような酸を添加して、触媒的に活性化した水素、例えばラネーニッケル、白金若しくはパラジウム/木炭存在下の水素の存在下で、或いは水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム若しくは水素化アルミニウムリチウムのような水素化金属の存在下、0 ~ 100 °C の温度、好ましくは 20 ~ 80 °C の温度で行う。

30

【0019】

引き続きアシル化又はスルホニル化は、簡便には、対応する遊離酸又は無水物、エステル、イミダゾリド若しくはそれらのハライドのような対応する反応性化合物と共に、好ましくは塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド若しくはジメチルホルムアミドのような溶媒中、任意に無機若しくは三級有機塩基の存在下、-20 ~ 200 °C の温度、好ましくは 20 ~ 使用する溶媒の沸点で行う。遊離酸との反応は、任意に酸活性化剤又は脱水剤の存在下、例えばイソブチルクロロホルメート、テトラエチルオルトカーボネート、トリメチルオルトアセテート、2,2-ジメトキシプロパン、テトラメトキシシラン、塩化チオニル、トリメチルクロロシラン、三塩化リン、五酸化リン、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N,N'-ジシクロヘキシル-カルボジイミド/N-ヒドロキシスクシンイミド、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド/1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート/1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N,N'-カルボニルジイミダゾール又はトリフェニルホスフィン/四塩化炭素の存在下、かつ任意にピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、N-メチル-モルフォリン又は

40

50

トリエチルアミンのような塩基を添加して、好都合には、0 ~ 150 の温度、好ましくは 0 ~ 100 の温度で行う。対応する反応性化合物との反応は、任意にトリエチルアミン、N-エチル-ジイソプロピルアミン、N-メチル-モルフォリン又はピリジンのような三級有機塩基の存在下、或いは無水物を用いる場合、対応する酸の存在下、0 ~ 150 の温度、好ましくは 50 ~ 100 の温度で行うことができる。

【0020】

引き続きエステル化又はアミド化は、簡便には、対応する反応性カルボン酸誘導体を、上述したような対応するアルコール又はアミンと反応させて行う。

引き続きイオウ原子の酸化は、好ましくは溶媒又は溶媒混合物中、例えば水、水/ピリジン、アセトン、塩化メチレン、酢酸、酢酸/無水酢酸、希硫酸又はトリフルオロ酢酸中、使う酸化剤の温度によって決まる -80 ~ 100 の温度で行う。

10

対応する一般式 I のスルフィニル化合物を調製するため、酸化は、簡便には 1 当量の酸化剤を用いて、例えば氷酢酸、トリフルオロ酢酸若しくはギ酸中 0 ~ 20 の温度又はアセトン中 0 ~ 60 の温度で過酸化水素を用いて、氷酢酸若しくはトリフルオロ酢酸中 0 ~ 50

で過ギ酸のような過酸を用いて、或いは塩化メチレン、クロロホルム若しくはジオキサソール中 -20 ~ 80 で m-クロロ過安息香酸を用いて、水性メタノール若しくはエタノール中 -15 ~ 25 でメタ過ヨウ素酸ナトリウムを用いて、氷酢酸若しくは水性酢酸中、任意に酢酸ナトリウムのような弱塩基の存在下、臭素を用いて、エタノール中 N-プロモスクシンイミドを用いて、メタノール中 -80 ~ -30 で次亜塩素酸 tert.ブチルを用いて、水性ピリジン中 0 ~ 50 でヨードベンゾジクロリドを用いて、氷酢酸中 0 ~ 20 で硝酸を用いて、氷酢酸若しくはアセトン中 0 ~ 20 でクロム酸を用いて、塩化メチレン中 -70 で塩化スルフルを用いて行い、こうして得られたチオエーテル-塩素複合物は、水性エタノールで都合よく加水分解される。

20

【0021】

一般式 I のスルホニル化合物を調製するため、酸化は、対応するスルフィニル化合物から出発して、好都合には 1 当量以上の酸化剤を用いて行い、或いは対応するメルカプト化合物から出発して好都合には 2 当量以上の酸化剤を用いて、例えば氷酢酸/無水酢酸、トリフルオロ酢酸若しくはギ酸中 20 ~ 100 で、又はアセトン中 0 ~ 60 で過酸化水素を用いて、氷酢酸、トリフルオロ酢酸、塩化メチレン若しくはクロロホルム中 0 ~ 60 の温度で過ギ酸若しくは m-クロロ過安息香酸のような過酸を用いて、酢酸、水/硫酸若しくはアセトン中 0 ~ 20 でクロム酸、過ヨウ素酸ナトリウム若しくは過マンガン酸カリウムを用いて行う。

30

引き続きニトロ基の還元は、好ましくは水素化分解によって、例えば水素を用いてパラジウム/木炭若しくはラネーニッケルのような触媒の存在下、メタノール、エタノール、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルホルムアミド/アセトン若しくは氷酢酸のような溶媒中、任意に塩酸若しくは氷酢酸のような酸を添加して、0 ~ 50 の温度、好ましくは周囲温度で、かつ 1 ~ 7 バール、好ましくは 3 ~ 5 バールの水素圧で行う。

【0022】

引き続き対応する一般式 I の尿素化合物の調製は、好都合には、無機シアネート又は対応するイソシアネート若しくはカルバモイルクロライドを用いて、好ましくはジメチルホルムアミドのような溶媒中、かつ任意にトリエチルアミンのような三級有機塩基の存在下、0 ~ 50 の温度、好ましくは周囲温度で行う。

40

引き続き対応する一般式 I のグアニジノ化合物の調製は、好都合には、3,5-ジメチルピラゾール-1-カルボン酸アミジンのようなアミジノ基を転移させる化合物と、好ましくはジメチルホルムアミドのような溶媒中、かつ任意にトリエチルアミンのような三級有機塩基の存在下、0 ~ 50 の温度、好ましくは周囲温度で反応させる。

前述した反応では、反応の間、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ又はイミノ基のような存在するいずれの反応性基も、反応後に再び切断する通常の保護基によって保護することができる。

例えば、カルボキシル基の保護基は、トリメチルシリル、メチル、エチル、tert.ブチ

50

ル、ベンジル又はテトラヒドロピラニル基でよく、かつ

ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ又はイミノ基の保護基は、アセチル、トリフルオロアセチル、ベンゾイル、エトキシカルボニル、*tert.*ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、ベンジル、メトキシベンジル又は2,4-ジメトキシベンジル基でよく、さらにアミノ基ではフタリル基でよい。

用いるいずれの保護基も任意に引き続き、例えば水性溶媒中、例えば水、イソプロパノール/水、テトラヒドロフラン/水若しくはジオキサン/水中、トリフルオロ酢酸、塩酸若しくは硫酸のような酸の存在下、又は水酸化リチウム、水酸化ナトリウム若しくは水酸化カリウムのようなアルカリ金属塩基の存在下、0～100 の温度、好ましくは10～50 の温度での加水分解によって切断することができる。

10

しかし、ベンジル、メトキシベンジル又はベンジルオキシカルボニル基は、例えば水素化分解的に、例えばパラジウム/木炭のような触媒の存在下、メタノール、エタノール、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルホルムアミド/アセトン若しくは氷酢酸のような溶媒中、任意に塩酸若しくは氷酢酸のような酸を添加して、0～50 の温度、好ましくは周囲温度で、かつ1～7バール、好ましくは3～5バールの水素圧で、水素によって切断する。

メトキシベンジル基は、硝酸アンモニウムセリウム(IV)のような酸化剤の存在下、塩化メチレン、アセトニトリル若しくはアセトニトリル/水のような溶媒中、0～50 の温度、好ましくは周囲温度で切断することもできる。

しかし、2,4-ジメトキシベンジル基は、好ましくはトリ-フルオロ酢酸中アニソールの存在下で切断する。

20

*tert.*ブチル若しくは*tert.*ブチルオキシカルボニル基は、好ましくはトリフルオロ酢酸又は塩酸のような酸で、任意に塩化メチレン、ジオキサン、酢酸エチル若しくはエーテルのような溶媒を用いて処理して切断する。

フタリル基は、好ましくはヒドラジン又はメチルアミン、エチルアミン若しくは*n*-ブチルアミンのような一級アミンの存在下、メタノール、エタノール、イソプロパノール、トルエン/水若しくはジオキサンのような溶媒中、20～50 の温度で切断する。

【0023】

さらに、得られた一般式Iのキラル化合物はそのエナンチオマー及び/又はジアステレオマーに分割することができる。

30

従って、例えば、ラセミ化合物として生じる一般式Iの化合物は、それ自体周知の方法(Allinger N. L.及びElieil E. L. "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971)でその光学対掌体に分離することができ、かつ少なくとも2個の不斉炭素原子を有する一般式Iの化合物は、それ自体周知の方法、例えばクロマトグラフィー及び/又は分別結晶化を用いてその物理化学的差異に基づいてそのジアステレオマーに分割することができ、かつこれら化合物がラセミ形態で得られた場合、それらを引き続き上述のようにエナンチオマーに分割することができる。

エナンチオマーは、好ましくはキラル相上のカラム分離又は光学的に活性な溶媒からの再結晶によって、或いは該ラセミ化合物と例えばエステル若しくはアミンのような塩若しくは誘導体を形成する光学的に活性な物質、特に酸及びその活性化誘導体若しくはアルコールと反応させ、こうして得られた塩若しくは誘導体のジアステレオマー混合物を、例えばその溶解性の差異に基づいて分離し、同時に純粋なジアステレオマー塩若しくは誘導体から、適切な薬剤の作用によって遊離対掌体を遊離させうる。常用の光学活性な酸は、例えば、D-及びL-型の酒石酸又はジベンゾイル酒石酸、ジ-*o*-トリル酒石酸、リンゴ酸、マンデル酸、樟脳スルホン酸、グルタミン酸、N-アセチルグルタミン酸、アスパラギン酸、N-アセチルアスパラギン酸又はキナ酸である。光学活性なアルコールは、例えば、(+)-若しくは(-)-メタノールであり、アミド中の光学活性なアシル基は、例えば(+)-若しくは(-)-メチルオキシカルボニル基である。

40

【0024】

さらに、得られた式Iの化合物は、その塩、特に医薬用に、無機若しくは有機酸との生

50

理学的に許容しうる塩に変換することができる。この目的で使用可能な酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸、メタンスルホン酸又はエタンスルホン酸が挙げられる。

さらに、こうして得られた式 I の新規化合物がカルボキシ基を含む場合、所望により、引き続き無機若しくは有機塩基でその塩、特に医薬用途ではその生理学的に許容しうる塩に変換することができる。この目的に好適な塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、シクロヘキシルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン及びトリエタノールアミンが挙げられる。

出発原料として用いる一般式 II ~ IX の化合物は文献公知の場合もあり、或いは文献公知の方法又は上記方法及び実施例の方法で得られる。例えば一般式 VIII の化合物は、 R_4 がヒドロキシ- C_{1-3} -アルキル基で置換されているフェニル基である一般式 I の化合物から、例えばアルキル-若しくはアリールスルホニルクロライドと反応させて得ることができる。

10

【0025】

既述したように、 R_1 が水素原子又はプロドラッグ基を表す一般式 I の新規化合物は、価値ある生理学的特性、特に種々のキナーゼ、特に VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、PDGFR、PDGFR、FGFR1、FGFR3、EGFR、HER2、IGF1R 及び HGFR のような受容体-チロシンキナーゼ、並びに CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK8 及び CDK9 のような CDKs (サイクリン依存性キナーゼ) とその特異的サイクリン (A、B1、B2、C、D1、D2、D3、E、F、G1、G2、H、I 及び K) との複合体及びウイルスサイクリン、培養ヒト細胞、特に例えば血管形成における内皮細胞の増殖、他の細胞、特に腫瘍細胞の増殖に及ぼす阻害効果を有する。

20

【0026】

新規化合物の生物学的特性は、以下に述べるように標準的方法で試験した。

ヒト臍内皮細胞 (HUVEC) を、ゼラチン被覆培養皿 (0.2%ゼラチン, Sigma) 上 10% の胎児ウシ血清 (FBS) (Sigma)、50 μ M の β -メルカプトエタノール (Fluka)、標準的な抗生物質、15 μ g/ml の内皮細胞成長因子 (ECGS, Collaborative Biomedical Products) 及び 100 μ g/ml のヘパリン (Sigma) で補充した IMDM (Gibco BRL) 内、37℃、5%のCO₂下、水-飽和雰囲気中で培養した。

本発明の化合物の該細胞に及ぼす阻害効果を調査するため、16時間、該細胞を“飢え”させ、すなわち成長因子のない培養基内で保持した (ECGS + ヘパリン)。トリプシン/EDTA を用いて細胞を培養皿から離し、血清含有培養液中で 1 回洗浄した。それを 2.5×10^3 個の細胞/ウェルの量で接種した。

30

5ng/ml の VEGF₁₆₅ (血管内皮成長因子; H. Weich, GBF Braunschweig) と 10 μ g/ml のヘパリンで細胞の増殖を刺激した。対照として、各皿中 6 ウェルは刺激しなかった。

本発明の化合物を 100% のジメチルスルホキシドに溶かし、最大ジメチルスルホキシド濃度が 0.3% の三つ組の測定として種々の希釈度の培養に添加した。

細胞を 76 時間 37℃ でインキュベートしてから、さらに 16 時間 ³H-チミジン (0.1 μ Ci/ウェル, Amersham) を加えて DNA 合成を測定した。次いで、放射能標識した細胞をろ過マット上に固定化し、 β -計数管内で取り込まれた放射能を測定した。本発明の化合物の阻害活性を決定するため、因子で刺激した細胞の平均値から非刺激細胞の平均値を引いた (本発明の化合物の存在下又は非存在下)。

40

対照 (HUVEC、インヒビターなし) のパーセンテージとして相対的な細胞増殖を計算し、かつ細胞の増殖を 50% まで阻害する活性物質の濃度 (IC₅₀) を決定した。

【0027】

以下の一般式 I の化合物 (a) ~ (bd) の試験結果を例として提供する。

(a) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン

(b) 3-(Z)-{1-(4-[N-メチル-N-(4-メチルピペラジン-1-イル)-メチルカルボニル]-アミノ]-フェニルアミノ)-1-(キノキサリン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン

(c) 3-(Z)-{1-[4-(N-エチル-N-メチル-アミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレン

50

ジオキシフェニル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン

(d) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-(ジメチルアミノ)-エチル-カルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン

(e) 3-(Z)-{1-[4-(1,2,4-トリアゾール-1-イル-メチル)-フェニルアミノ]-1-(1-メチル-ベンズイミダゾール-5-イル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン

(f) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(1-メチル-ベンズイミダゾール-5-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン

(g) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン

(h) 3-(Z)-{1-(4-[N-メタンスルホニル-N-(2-ジメチルアミノエチル)-アミノ]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン 10

(i) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン

(j) 3-(Z)-{1-(4-[N-メチル-N-(4-メチルピペラジン-1-イル-メチルカルボニル)-アミノ]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン

(k) 3-(Z)-{1-(4-[N-アセチル-N-(2-ジメチルアミノエチル)-アミノ]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン

(l) 3-(Z)-{1-[4-(エチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン 20

(m) 3-(Z)-{1-(4-[N-アセチル-N-(3-ジメチルアミノプロピル)-アミノ]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン

(n) 3-(Z)-{1-(4-[N-プロピオニル-N-(3-ジメチルアミノプロピル)-アミノ]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン

(o) 3-(Z)-{1-(4-[N-プロピオニル-N-(2-ジメチルアミノエチル)-アミノ]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン

(p) 3-(Z)-{1-(4-[N-アセチル-N-(2-ジメチルアミノエチル)-アミノ]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン

(q) 3-(Z)-{1-(4-[4-メチルピペラジン-1-イル-メチル]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン 30

(r) 3-(Z)-{1-(4-[N-メタンスルホニル-N-(2-ジメチルアミノエチル)-アミノ]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン

(s) 3-(Z)-{1-(4-[ピロリジン-1-イル-メチル]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン

(t) 3-(Z)-{1-(4-[N-メチル-N-(ジメチルアミノメチルカルボニル)-アミノ]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン

(u) 3-(Z)-{1-(4-[エチルアミノ-メチル]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン 40

(v) 3-(Z)-{1-(4-[4-メチルピペラジン-1-イル-メチル]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン

(w) 3-(Z)-{1-(4-[ジメチルアミノ-メチル]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン

(x) 3-(Z)-{1-(4-[ジエチルアミノ-メチル]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン

(y) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノカルボニル)-フェニルアミノ]-1-(1-メチル-ベンズイミダゾール-5-イル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン

(z) 3-(Z)-{1-(4-[N-プロピオニル-N-(3-ジメチルアミノプロピル)-アミノ]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン 50

- (aa) 3-(Z)-{1-(4-[N-プロピオニル-N-(2-ジメチルアミノエチル)-アミノ]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン
- (ab) 3-(Z)-{1-(4-[N-メタンスルホニル-N-(2-ジメチルアミノエチル)-アミノ]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン
- (ac) 3-(Z)-{1-(4-[N-アセチル-N-(2-ジメチルアミノエチル)-アミノ]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (ad) 3-(Z)-{1-(4-[N-メチル-N-(2-ジメチルアミノエチル)アミノカルボニル]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (ae) 3-(Z)-{1-(4-[N-メチル-N-(3-ジメチルアミノプロピル)アミノカルボニル]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン 10
- (af) 3-(Z)-{1-(4-[N-メチル-N-(2-ジメチルアミノエチル)アミノカルボニル]-フェニルアミノ)-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (ag) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(ベンズイミダゾール-5-イル)-メチレン}-2-インドリノン
- (ah) 3-(Z)-{1-(4-[1-メチル-ピペラジン-4-イル-メチル]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-ジメチルアミノカルボニル-2-インドリノン
- (ai) 3-(Z)-{1-[4-(ピロリジン-1-イル-メチル)-フェニルアミノ]-1-(ベンズイミダゾール-5-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン 20
- (aj) 3-(Z)-{1-(4-[N-メチル-N-(ジメチルアミノメチルカルボニル)-アミノ]-フェニルアミノ)-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-2-インドリノン
- (ak) 3-(Z)-{1-(4-[N-メチル-N-(ジメチルアミノメチルカルボニル)-アミノ]-フェニルアミノ)-1-(1-メチル-ベンズイミダゾール-5-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (al) 3-(Z)-{1-(4-[N-アセチル-N-(2-ジメチルアミノエチル)-アミノ]-フェニルアミノ)-1-(3,4-(ジフルオロメチレンジオキシ)フェニル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (am) 3-(Z)-{1-(4-[N-メチル-N-(1-メチル-4-ピペリジニル)-アミノカルボニル]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン
- (an) 3-(Z)-{1-(4-[N-メチル-N-(ジメチルアミノメチルカルボニル)-アミノ]-フェニルアミノ)-1-(3-フリル)-メチレン}-2-インドリノン 30
- (ao) 3-(Z)-{1-(4-[N-(3-ピリジルカルボニル)-N-(2-ジメチルアミノエチル)-アミノ]-フェニルアミノ)-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (ap) 3-(Z)-{1-(4-[2-(ジエチルアミノ)エチル-スルホニル]-フェニルアミノ)-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (aq) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(1-メチル-ベンズイミダゾール-5-イル)-メチレン}-2-インドリノン
- (ar) 3-(Z)-{1-(4-[1-メチルイミダゾール-2-イル]-フェニルアミノ)-1-(キノキサリン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (as) 3-(Z)-{1-[4-(ピロリド-2-オン-1-イル)-フェニルアミノ]-1-(1-メチル-ベンズイミダゾール-5-イル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン 40
- (at) 3-(Z)-{1-[4-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-フェニルアミノ]-1-(1-メチル-ベンズイミダゾール-5-イル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン
- (au) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノスルホニル)-フェニルアミノ]-1-(1-メチル-ベンズイミダゾール-5-イル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン
- (av) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(1-メチル-ベンゾトリアゾール-5-イル)-メチレン}-2-インドリノン
- (aw) 3-(Z)-{1-(4-[(1-メチル-ピペラジン-4-イル)-カルボニルメチル]-フェニルアミノ)-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン 50

(ax) 3-(Z)-{1-(4-[N-(プロパンスルホニル)-N-(2-ジメチルアミノエチル)-アミノ]-フェニルアミノ)-1-(4-ピリジル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン

(ay) 3-(Z)-{1-[4-(ピロリジン-1-イル-メチル)-フェニルアミノ]-1-(2-メチル-ベンズイミダゾール-5-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン

(az) 3-(Z)-{1-(4-[N-メチル-N-(4-メチルピペラジン-1-イル-メチルカルボニル)-アミノ]-フェニルアミノ)-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン

(ba) 6-クロロ-3-(Z)-[1-(4-{N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-N-メタンスルホニル-アミノ}-3-クロロ-フェニルアミノ)-1-(1,2-エチレンジオキシフェン-4-イル)-メチレン]-2-インドリノン

10

(bb) 6-クロロ-3-(Z)-{1-[4-(N-ジメチルアミノメチルカルボニル-N-メチル-アミノ)-3-メトキシ-フェニルアミノ]-1-(1,2-エチレンジオキシフェン-4-イル)-メチレン}-2-インドリノン

(bc) 6-フルオロ-3-(Z)-{1-[4-(N-ジメチルアミノメチルカルボニル-N-メチル-アミノ)-3-メトキシ-フェニルアミノ]-1-(1,2-エチレンジオキシフェン-4-イル)-メチレン}-2-インドリノン

(bd) 6-フルオロ-3-(Z)-[1-(4-{N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-N-メタンスルホニル-アミノ}-3-クロロ-フェニルアミノ)-1-(1,2-エチレンジオキシフェン-4-イル)-メチレン]-2-インドリノン

20

【 0 0 2 8 】

以下の表は、得られた結果を示す。

30

40

化合物	IC ₅₀ [nM]
(a)	11
(b)	4
(c)	2
(d)	3
(e)	16
(f)	2
(g)	9
(h)	3
(i)	0.5
(j)	0.2
(k)	0.7
(l)	10
(m)	0.3
(n)	1
(o)	1
(p)	2
(q)	2
(r)	0.2
(s)	0.6
(t)	0.6
(u)	0.8
(v)	1
(w)	0.5
(x)	1
(y)	14
(z)	0.5
(aa)	0.6
(ab)	1
(ac)	0.2
(ad)	0.4
(ae)	0.5
(af)	0.5
(ag)	31
(ah)	100
(ai)	3
(aj)	13
(ak)	30
(al)	83
(am)	5
(an)	58

10

20

30

40

50

(ao)	6
(ap)	120
(aq)	24
(ar)	71
(as)	18
(at)	30
(au)	13
(av)	94
(aw)	4
(ax)	37
(ay)	19
(az)	6
(ba)	30
(bb)	33
(bc)	5
(bd)	5

10

【 0 0 2 9 】

20

細胞、特に内皮細胞及び腫瘍細胞の増殖に対するその阻害効果を考慮すると、一般式 I の化合物は、細胞、特に内皮細胞の増殖で役割を果たす病気の治療に好適である。

従って、例えば、内皮細胞の増殖及び同時に起こる新血管新生が腫瘍進行の重大な段階を構成する (Folkman J.ら, Nature 339, 58-61, (1989); Hanahan D.及びFolkman J., Cell 86, 353-365, (1996))。さらに、内皮細胞の増殖は血管腫、転移、リウマチ性関節炎、乾癬及び眼性新血管新生眼でも重要である (Folkman J., Nature Med. 1, 27-31, (1995))。内皮細胞増殖のインヒビターの治療的有用性は、動物モデルで例えばO'Reillyら及びParangiらによって示された (O'Reilly M.S.ら, Cell 88, 277-285, (1997); Parangi S.ら, Proc Natl Acad Sci USA 93, 2002-2007, (1996))。

【 0 0 3 0 】

30

従って、一般式 I の化合物、その互変異性体、その立体異性体又は生理学的に許容するそれらの塩は、例えば、腫瘍 (例えば薄層上皮癌腫、星細胞腫、カポジ肉腫、グリア芽細胞腫、肺癌、膀胱癌、頭頸部癌、メラノーマ、卵巣癌、前立腺癌、乳癌、小細胞肺癌、神経膠腫、結腸直腸癌、膵臓癌及び胃腸癌並びに多発性骨髄腫のような血液学的癌)、乾癬、関節炎 (例えば、リウマチ性関節炎)、血管腫、血管線維腫、眼病 (例えば糖尿病性網膜症)、血管新生緑内障、腎臓病 (例えば糸球体腎炎)、糖尿病性腎症、悪性腎硬化症、血栓微小血管障害症候群、移植片拒絶反応及び糸球体症、線維性疾患 (例えば肝硬変)、メサングウム細胞増殖性疾患、動脈硬化症、神経組織に対する損傷の治療、及び人工血管内又は血管開口を保持するための機械的デバイス (例えばステント) の取付け後、バルーンカテーテルによる治療後の血管の再開塞、或いは細胞増殖又は血管形成に關与する他の病気の阻害に好適である。

40

【 0 0 3 1 】

その生物学的特性の理由によって、本発明の化合物は、それ単独又は他の薬理学的に活性な化合物と共に、例えば腫瘍治療で、単療法又は他の抗腫瘍治療薬と共に、例えばトポイソメラーゼインヒビター (例えばエトポシド)、有糸分裂インヒビター (例えばビンブラスチン、タキソール)、核酸と相互作用する化合物 (例えばシスプラチン、シクロホスファミド、アドリアマイシン)、ホルモンアンタゴニスト (例えばタモキシフェン)、代謝プロセスのインヒビター (例えば5-FU等)、サイトカイン (例えばインターフェロン)、受容体チロシンキナーゼ及びキナーゼインヒビター、抗体と併用して、或いは放射線療法などと併用することができる。これら組合せは、同時又は経時的に投与することができ

50

る。

【0032】

医薬品用途で、本発明の化合物は、一般に温血脊椎動物、特にヒトでは、0.01～100mg/体重(kg)、好ましくは0.1～20mg/体重(kg)の用量で使用する。投与するため、1種以上の通常の不活性担体及び/又は希釈剤と、例えばコーンスターチ、ラクトース、グルコース、微結晶性セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、クエン酸、酒石酸、水、水/エタノール、水/グリセロール、水/ソルビトール、水/ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ステアリルアルコール、カルボキシメチルセルロース若しくは硬脂肪のような脂肪性物質又はそれらの適切な混合物と共に、プレーン若しくは被覆錠剤、散剤、注射用液、アンプル、懸濁液、溶液、噴霧剤若しくは座剤のような通常のガレヌス製剤に調製する。

10

【0033】

以下の実施例は、本発明を限定することなく、本発明を例証することを意図する。以下の略語を用いた。

DMF = N,N-ジメチルホルムアミド

DMSO = ジメチルスルホキシド

HOBt = 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール

TBTU = 0-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム-テトラフルオロボレート

THF = テトラヒドロフラン

20

【0034】

出発化合物の調製：

実施例 I：

5-カルボキシ-2-メチル-イソインドール-1,3-ジオン

19.2gの無水トリメリット酸を100mlのN-メチルホルムアミド中で4時間140℃で撹拌してから一晩中周囲温度で撹拌する。300mlの水の添加後、混合物をさらに12時間撹拌してから沈殿を吸引ろ過し、水洗し、80℃で乾燥させる。

収量：15.5g(理論の75%)

R_f 値：0.59 (RP-8, メタノール/5%塩化ナトリウム溶液 = 7:3)

C₁₀H₇NO₄

質量スペクトル：m/z = 204 [M-H]⁻

30

実施例 II：

3,4-エチレンジオキシ安息香酸

360mlの水中の80.1gの次亜塩素酸カルシウムの懸濁液と、170mlの水中の6.72gの水酸化ナトリウムと56.4gの炭酸ナトリウムの懸濁液を混ぜ、撹拌しながら50℃に加熱する。ろ過で沈殿を除去して得られた溶液を25.0gの1,4-ベンゾジオキサン-6-イル-メチルケトンと混ぜる。混合物を15時間60℃で撹拌し、周囲温度に冷却後、酢酸エチルで抽出する。氷で冷却しながら濃硫酸を添加して水相をpH3に調整する。沈殿した生成物を吸引ろ過し、水洗し、90℃で乾燥させる。

収量：18.8g(理論の74%)

R_f 値：0.65(シリカゲル, ジクロロメタン/メタノール/酢酸 = 90:10:1)

C₉H₈O₄

40

【0035】

実施例 III：

1-メチルベンズイミダゾール-5-カルボン酸

200mlのDMFに溶かした25.0gの4-メチルアミノ-3-ニトロ安息香酸を、2.5gのパラジウム(活性炭上(10%))を添加して2.1×10⁵Pa(30psi)の水素圧で5時間水素化する。触媒を吸引ろ過し、蒸留で溶媒を除去する。残留物をジエチルエーテルと共に撹拌し、吸引ろ過し、乾燥させる。こうして得た粗生成物(19.7g)を2時間250mlのギ酸中で還流させる。蒸留で溶媒を除去後、残留物をジエチルエーテルと共に撹拌し、吸引ろ過し、乾燥させる。

50

収量：21g(理論の94%)

R_f 値：0.25(シリカゲル, ジクロロメタン/メタノール/酢酸 = 90:10:1)

$C_9H_8N_2O_2$

実施例 IV:

2-ジベンジルアミノオキサゾール-4-カルボン酸

21.6gのN-ベンジルウレアと28.7gプロモピルビン酸エチルを120mlのエタノール中で18時間還流させる。蒸留で溶媒を除去して得た油状残留物をソーダ溶液(170mlの水中10g)及び100mlのジエチルエーテルと混ぜ、2時間攪拌する。200mlの酢酸エチルの添加後、相を分け、有機相を水で2回抽出し、蒸発乾固させる。

中間生成物(11.8g)を80mlのDMSOに溶かし、5.95gのカリウム-tert-ブトキシドと混ぜる。90分周囲温度で攪拌後、6.43mlの臭化ベンジルをゆっくり一滴ずつ加え、混合物をさらに3時間攪拌する。混合物を400mlの氷水上に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出する。有機相を混ぜ合わせ、水で逆抽出して蒸発乾固させる。

エステルを鹸化するため、残留物を200mlのエタノールに溶かし、100mlの1モル水酸化ナトリウム溶液と混ぜ、2時間攪拌する。エタノールを蒸留で除去し、残留物をジエチルエーテルで抽出し、水相を100mlの1モル塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル相を水で逆抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固させる。油状の粗生成物を石油エーテル/ジエチルエーテルと共に攪拌し、吸引ろ過し、40℃で乾燥させる。

収量：11.6g(理論の28%)

R_f 値：0.4(シリカゲル, ジクロロメタン/メタノール/酢酸 90:10:1)

$C_{18}H_{16}N_2O_3$

質量スペクトル: $m/z = 309 [M+H]^+$

【0036】

実施例 V:

2-(4-フルオロ-2-ニトロフェニル)-マロン酸ジメチル

185gのカリウム-tert-ブトキシドを、970mlのN-メチルピロリドン中の188mlのマロン酸ジメチルの溶液に氷で冷却しながら添加し、混合物を2時間攪拌する。生じたスラリーに30分かけて150mlの2,5-ジフルオロニトロベンゼンを一滴ずつ加えてから混合物を85℃で6時間攪拌する。混合物を4リットルの氷水と250mlの濃塩酸上に注ぎ、2リットルの酢酸エチルで抽出する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、エバポレートする。油状残留物を水と2回攪拌してから600mlの酢酸エチルに取る。この溶液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固させる。結晶化した粗生成物を600mlの酢酸エチル/ヘキサン=2:8から再結晶かつ乾燥させる。

収量：222g(理論の59%)

R_f 値：0.4(シリカゲル, シクロヘキサン/酢酸エチル = 5:1)

$C_{11}H_{10}FNO_6$

質量スペクトル: $m/z = 270 [M-H]^-$

以下の化合物は実施例 V と同様に調製する。

(V.1) 2-(4-ブロモ-2-ニトロフェニル)-マロン酸ジエチル

2,5-ジブロモニトロベンゼンとマロン酸ジエチルから

R_f 値：0.40(シリカゲル, 石油エーテル/酢酸エチル = 5:1)

$C_{13}H_{14}BrNO_6$

質量スペクトル: $m/z = 359/361 [M]^+$

【0037】

実施例 VI:

4-フルオロ-2-ニトロフェニル酢酸

50.0gの2-(4-フルオロ-2-ニトロフェニル)-マロン酸ジメチルを400mlの6モル塩酸中で20時間100℃で攪拌してから400mlの水と混ぜ、0℃に冷却する。生じた沈殿を吸引ろ過し、水と100mlの石油エーテルで洗浄し、乾燥させる。

収量：34.5g(理論の94%)

10

20

30

40

50

R_f 値：0.3(シリカゲル，シクロヘキサン/酢酸エチル = 5:2)

$C_8H_6FNO_4$

質量スペクトル： $m/z = 244 [M+2Na-H]^+$

実施例VII：

6-フルオロ-2-インドリノン

119gの4-フルオロ-2-ニトロフェニル酢酸を、20gのパラジウム(活性炭上(10%))を添加した600mlの酢酸中、 2.1×10^5 Pa(30psi)の水素圧で水素化する。触媒を吸引ろ過し、蒸留で溶媒を除去する。粗生成物を500mlの石油エーテルと攪拌し、吸引ろ過し、水洗し、乾燥させる。

収量：82.5g(理論の91%)

10

R_f 値：0.31(シリカゲル，石油エーテル/酢酸エチル = 1:1)

C_8H_6FNO

質量スペクトル： $m/z = 210 [M+CH_3COO]^-$

以下の化合物は実施例VIIと同様に調製する。

(VII.1) 6-ブromo-2-インドリノン

2-(4-ブromo-2-ニトロフェニル)-マロン酸ジエチル(遊離体V.1)から、水素化触媒としてラネーニッケルを用いて

R_f 値：0.45(シリカゲル，石油エーテル/酢酸エチル = 1:1)

C_8H_6BrNO

質量スペクトル： $m/z = 210/212 [M-H]^-$

20

【0038】

実施例VIII：

1-アセチル-6-フルオロ-2-インドリノン

82.5gの6-フルオロ-2-インドリノンを180mlの無水酢酸中で3時間攪拌する。周囲温度に冷却後、沈殿を吸引ろ過し、100mlの石油エーテルで洗浄し、乾燥させる。

収量：64.8g(理論の61%)

R_f 値：0.75(シリカゲル，石油エーテル/酢酸エチル = 1:1)

$C_{10}H_8FNO_2$

質量スペクトル： $m/z = 192 [M-H]^-$

30

以下の化合物は実施例VIIIと同様に調製する。

(VIII.1) 1-アセチル-2-インドリノン

2-インドリノンと無水酢酸から

(VIII.2) 1-アセチル-6-クロロ-2-インドリノン

6-クロロ-2-インドリノンと無水酢酸から

(VIII.3) 1-アセチル-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン

6-メトキシカルボニル-2-インドリノンと無水酢酸から

(VIII.4) 1-アセチル-6-ブromo-2-インドリノン

6-ブromo-インドリノンと無水酢酸から

実施例IX：

1-アセチル-3-[1-ヒドロキシ-1-(2-フリル)メチレン]-2-インドリノン

40

60mlのDMF中の7.0gの1-アセチル-2-インドリノンと10.8gのDMAPの氷冷溶液を4.4mlのフラン-2-カルボン酸クロライドと混ぜる。混合物を1時間周囲温度で攪拌してから40mlの濃塩酸と500mlの氷水上に注ぐ。沈殿を吸引ろ過し、エタノールとジエチルエーテルで連続的に洗浄し、乾燥させる。

収量：8.67g(理論の81%)

R_f 値：0.6(シリカゲル，酢酸エチル)

$C_{15}H_{11}NO_4$

融点：128~130

以下の化合物は実施例IXと同様に調製する。

(IX.1) 1-アセチル-6-クロロ-3-[1-ヒドロキシ-1-(2-ピロリル)メチレン]-2-インドリノ

50

ン

1-アセチル-6-クロロ-2-インドリノンとピロール-2-カルボン酸から

【0039】

実施例 X

1-アセチル-3-[1-ヒドロキシ-1-(2-ピラジニル)メチレン]-2-インドリノン

4.38gの1-アセチル-2-インドリノン、3.41gのピラジン-2-カルボン酸、8.83gのTBTU、4.21gのHOBt-水和物及び21.8mlのエチルジイソプロピルアミンを70mlのDMF中で15時間周囲温度で撹拌する。混合物を400mlの氷水と10mlの濃塩酸上に注ぎ、1時間撹拌する。沈殿を吸引ろ過し、水洗し、メタノールと撹拌し、再び吸引ろ過し、メタノールと撹拌し、100℃で乾燥させる。

収量：4.43g(理論の63%)

R_f 値：0.2(シリカゲル，石油エーテル/ジクロロメタン/メタノール = 5:4:1)

C₁₅H₁₁N₃O₃

質量スペクトル： m/z = 280 [M-H]⁻

以下の化合物は実施例 X と同様に調製する。

(X.1) 1-アセチル-3-[1-ヒドロキシ-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)メチレン]-2-インドリノン

1-アセチル-2-インドリノンと3,4-メチレンジオキシ安息香酸から

(X.2) 1-アセチル-3-[1-ヒドロキシ-1-(3-チエニル)メチレン]-2-インドリノン

1-アセチル-2-インドリノンとチオフエン-3-カルボン酸から

(X.3) 1-アセチル-3-[1-ヒドロキシ-1-(5-メチルイソキサゾール3-イル)メチレン]-2-インドリノン

1-アセチル-2-インドリノンと5-メチルイソキサゾール-3-カルボン酸から

(X.4) 1-アセチル-3-[1-ヒドロキシ-1-(3-メチルピラゾール-5-イル)メチレン]-2-インドリノン

1-アセチル-2-インドリノンと3-メチルピラゾール-5-カルボン酸から

(X.5) 1-アセチル-3-[1-ヒドロキシ-1-(4-アセチルアミノ-3-ニトロフェニル)メチレン]-2-インドリノン

1-アセチル-2-インドリノンと4-アセチルアミノ-3-ニトロ安息香酸から

(X.6) 1-アセチル-3-{1-ヒドロキシ-1-[2-(ジベンジルアミノ)オキサゾール-4-イル]メチレン}-2-インドリノン

1-アセチル-2-インドリノンと2-(ジベンジルアミノ)オキサゾール-4-カルボン酸から。水と塩酸の添加後に得られた沈殿をシリカゲル上クロマトグラフィー(溶出液：石油エーテル/ジクロロメタン/酢酸エチル = 5:4:1)で精製してからジエチルエーテルと撹拌し、吸引ろ過し、乾燥させる。

(X.7) 1-アセチル-3-[1-ヒドロキシ-1-(2-メチル-イソインドール-1,3-ジオン-5-イル)メチレン]-2-インドリノン

1-アセチル-2-インドリノンと2-メチル-イソインドール-1,3-ジオン-5-カルボン酸から

(X.8) 1-アセチル-6-クロロ-3-[1-ヒドロキシ-1-(4-アセチルアミノ-3-ニトロフェニル)-メチレン]-2-インドリノン

1-アセチル-6-クロロ-2-インドリノンと4-アセチルアミノ-3-ニトロ安息香酸から

(X.9) 1-アセチル-6-クロロ-3-[1-ヒドロキシ-1-(4-ピリダジニル)メチレン]-2-インドリノン

1-アセチル-6-クロロ-2-インドリノンとピリダジン-4-カルボン酸から

(X.10) 1-アセチル-6-クロロ-3-[1-ヒドロキシ-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン]-2-インドリノン

1-アセチル-6-クロロ-2-インドリノンと3,4-メチレンジオキシ安息香酸から

(X.11) 1-アセチル-6-クロロ-3-[1-ヒドロキシ-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)メチレン]-2-インドリノン

1-アセチル-6-クロロ-2-インドリノンと3,4-エチレンジオキシ安息香酸から

10

20

30

40

50

- (X.12) 1-アセチル-6-クロロ-3-[1-ヒドロキシ-1-[3,4-(ジフルオロメチレン)ジオキシフェニル]-メチレン]-2-インドリノン
1-アセチル-6-クロロ-2-インドリノンと3,4-(ジフルオロメチレン)ジオキシ安息香酸から
- (X.13) 1-アセチル-6-フルオロ-3-[1-ヒドロキシ-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)メチレン]-2-インドリノン
1-アセチル-6-フルオロ-2-インドリノンと3,4-エチレンジオキシ安息香酸から
- (X.14) 1-アセチル-3-[1-ヒドロキシ-1-(3-フリル)メチレン]-2-インドリノン
1-アセチル-2-インドリノンとフラン-3-カルボン酸から。氷水の添加前に蒸留で溶媒を除去する。
- (X.15) 1-アセチル-3-[1-ヒドロキシ-1-(4-メチルアミノ-3-ニトロフェニル)メチレン]-2-インドリノン 10
1-アセチル-2-インドリノンと4-メチルアミノ-3-ニトロ安息香酸から
- (X.16) 1-アセチル-6-フルオロ-3-[1-ヒドロキシ-1-(4-メチルアミノ-3-ニトロフェニル)メチレン]-2-インドリノン
1-アセチル-6-フルオロ-2-インドリノンと4-メチルアミノ-3-ニトロ安息香酸から
- (X.17) 1-アセチル-6-クロロ-3-[1-ヒドロキシ-1-(キナゾリン-6-イル)メチレン]-2-インドリノン
1-アセチル-6-クロロ-2-インドリノンとキナゾリン-6-カルボン酸(メチルエステルのアルカリ鹼化で調製する)から。
- (X.18) 1-アセチル-3-[1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-ベンゾトリアゾール-5-イル)メチレン]-2-インドリノン 20
1-アセチル-2-インドリノンと1-メチルベンゾトリアゾール-5-カルボン酸(A. Reissert, Chem. Ber. 47 (1914)676に記載されている1-メチルベンゾトリアゾールの製法と同様に調製する)から。
- (X.19) 1-アセチル-6-ブromo-3-[1-ヒドロキシ-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン]-2-インドリノン
1-アセチル-6-ブromo-2-インドリノンと3,4-メチレンジオキシ安息香酸から
- (X.20) 1-アセチル-6-フルオロ-3-[1-ヒドロキシ-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)メチレン]-2-インドリノン
1-アセチル-6-フルオロ-2-インドリノンと3,4-メチレンジオキシ安息香酸から 30

【0040】

実施例XI

1-アセチル-6-クロロ-3-[1-ヒドロキシ-1-(4-ピリジル)メチレン]-2-インドリノン

6.3gの1-アセチル-6-クロロ-2-インドリノン、4.06gのピリジン-4-カルボン酸、10.6gのTBTU及び21mlのトリエチルアミンを60mlのDMF中で15時間周囲温度で撹拌する。混合物を水と混ぜてから10%の酢酸を添加してpH5に調整する。沈殿を吸引ろ過し、水洗し、酢酸エチルに取る。得られた溶液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、エバポレートしてほぼ乾固させる。得られた沈殿を吸引ろ過し、100℃で乾燥させる。

収量：6.5g(理論の69%)

R_f 値：0.6(RP8, メタノール/5% NaCl = 4:1)

C₁₆H₁₁ClN₂O₃

質量スペクトル： m/z = 313 [M-H]⁻

融点：215~217

以下の化合物は実施例XIと同様に調製する。

- (XI.1) 1-アセチル-6-クロロ-3-[1-ヒドロキシ-1-(3-ピリジル)メチレン]-2-インドリノン
1-アセチル-6-クロロ-2-インドリノンとピリジン-3-カルボン酸から
- (XI.2) 1-アセチル-6-メトキシカルボニル-3-[1-ヒドロキシ-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)メチレン]-2-インドリノン
1-アセチル-6-メトキシカルボニル-2-インドリノンと3,4-エチレンジオキシ安息香酸から 50

(XI.3) 1-アセチル-3-[1-ヒドロキシ-1-(4-イミダゾリル)メチレン]-2-インドリノン
1-アセチル-2-インドリノンとイミダゾール-4-カルボン酸から。水の添加前に蒸留で溶媒を除去する。

(XI.4) 1-アセチル-6-メトキシカルボニル-3-[1-ヒドロキシ-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)メチレン]-2-インドリノン

1-アセチル-6-メトキシカルボニル-2-インドリノンと3,4-メチレンジオキシアニソ酸から
【0041】

実施例XII

1-アセチル-6-クロロ-3-[1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-5-ベンズイミダゾリル)メチレン]-2-インドリノン

10

3.5gの1-アセチル-6-クロロ-2-インドリノン、3.4gの1-メチルベンズイミダゾール-5-カルボン酸、6.1gのTBTU、2.9gのHOBT-水和物及び8.7mlのエチルジイソプロピルアミンを100mlのDMF中、15時間周囲温度で撹拌する。混合物を水と混ぜ、酢酸エチルで抽出すると、粗生成物が一部沈殿する。蒸留で溶媒を除去して得た残留物をジクロロメタンと少量のメタノール中に取り、水で抽出する。有機相をエバポレートし、残留物を連続的に酢酸エチルとジエチルエーテルと共に撹拌し、吸引ろ過し、乾燥させる。

収量：2.2g(理論の35%)

R_f 値：0.17(シリカゲル，酢酸エチル/メタノール/アンモニア溶液 = 80:20:1)

C₁₉H₁₄ClN₃O₃

質量スペクトル： m/z = 368/390 [M+H]⁺

20

以下の化合物は実施例XIIと同様に調製する。

(XII.1) 1-アセチル-6-クロロ-3-[1-ヒドロキシ-1-(1-ベンジル-5-イミダゾリル)メチレン]-2-インドリノン

1-アセチル-6-クロロ-2-インドリノンと1-ベンジルイミダゾール-5-カルボン酸から。結果の液状生成物は酢酸エチル相のエバポレーションによって得られる。

【0042】

実施例XIII

1-アセチル-3-[1-クロロ-1-(4-アセチルアミノ-3-ニトロフェニル)メチレン]-2-インドリノン

30

200mlのジオキサン中の11.4gの1-アセチル-3-(1-ヒドロキシ-1-(4-アセチルアミノ-3-ニトロフェニル)メチレン)-2-インドリノンと9.37gの五塩化リンの懸濁液を100 で4時間撹拌する。さらに2.0gの五塩化リンの添加後、混合物をさらに3時間100 で撹拌する。次いで、蒸留で溶媒を除去し、残留物を100mlの酢酸エチルと撹拌し、吸引ろ過し、酢酸エチルで洗浄し、60 で乾燥させる。

収量：6.40g(理論の53%)

R_f 値：0.7(シリカゲル，ジクロロメタン/酢酸エチル = 9:1)

C₁₉H₁₄ClN₃O₅

質量スペクトル： m/z = 398/400 [M-H]⁻

以下の化合物は実施例XIIIと同様に調製する。

(XIII.1) 1-アセチル-6-クロロ-3-[1-クロロ-1-(4-アセチルアミノ-3-ニトロフェニル)メチレン]-2-インドリノン

40

1-アセチル-6-クロロ-3-[1-ヒドロキシ-1-(4-アセチルアミノ-3-ニトロフェニル)メチレン]-2-インドリノンから

(XIII.2) 1-アセチル-6-クロロ-3-[1-クロロ-1-(3-ピリジル)メチレン]-2-インドリノン

1-アセチル-6-クロロ-3-[1-ヒドロキシ-1-(3-ピリジル)メチレン]-2-インドリノンから

(XIII.3) 1-アセチル-6-クロロ-3-[1-クロロ-1-(4-ピリジル)メチレン]-2-インドリノン

1-アセチル-6-クロロ-3-[1-ヒドロキシ-1-(4-ピリジル)メチレン]-2-インドリノンから

(XIII.4) 6-クロロ-3-[1-クロロ-1-(1-メチル-5-ベンズイミダゾリル)メチレン]-2-インドリノン

1-アセチル-6-クロロ-3-[1-ヒドロキシ-1-(1-メチル-5-ベンズイミダゾリル)メチレン]-2-

50

-インドリノンから

(XIII.5) 1-アセチル-6-クロロ-3-[1-クロロ-1-(1-ベンジル-5-イミダゾリル)メチレン]-2-インドリノン

1-アセチル-6-クロロ-3-[1-ヒドロキシ-1-(1-ベンジル-5-イミダゾリル)メチレン]-2-インドリノンから

【0043】

実施例XIV

1-アセチル-6-クロロ-3-[1-クロロ-1-(2-ピロリル)メチレン]-2-インドリノン

50mlのジオキサンと50mlのトルエン中の4.5gの1-アセチル-6-クロロ-3-[1-ヒドロキシ-1-(2-ピロリル)メチレン]-2-インドリノンと3.4gの五塩化リンの懸濁液を90 で3時間攪拌する。次いで、蒸留で溶媒を除去し、残留物をシリカゲル上クロマトグラフィー(溶出液:トルエン)で精製する。 10

収量:2.2g(理論の46%)

R_f 値:0.8(シリカゲル, トルエン)

$C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_2$

以下の化合物は実施例XIVと同様に調製する。

(XIV.1) 1-アセチル-6-クロロ-3-[1-クロロ-1-(4-ピリダジニル)メチレン]-2-インドリノン

1-アセチル-6-クロロ-3-(1-ヒドロキシ-1-(4-ピリダジニル)メチレン)-2-インドリノンから、溶出液系としてジクロロメタン/メタノール=9:1を用いる。 20

【0044】

実施例XV

1-アセチル-3-[1-クロロ-1-(5-メチル-3-イソキサゾリル)メチレン]-2-インドリノン

3.00gの1-アセチル-3-[1-ヒドロキシ-1-(5-メチル-3-イソキサゾリル)メチレン]-2-インドリノン、5.09mlの四塩化炭素及び5.54gのトリフェニルホスフィンをも100mlのTHF中で8時間還流させる。蒸留で溶媒を除去後に得られた残留物をシリカゲル上クロマトグラフィー(溶出液:石油エーテル/酢酸エチル = 9:1)で精製する。

収量:2.53g(理論の79%)

R_f 値:0.7(シリカゲル, 石油エーテル/ジクロロメタン/メタノール = 5:4:1)

$C_{15}H_{11}ClN_2O_3$

質量スペクトル: $m/z = 302/304 [M]^+$

以下の化合物は実施例XVと同様に調製する。

(XV.1) 1-アセチル-3-[1-クロロ-1-(3-メチル-5-ピラゾリル)メチレン]-2-インドリノン

1-アセチル-3-[1-ヒドロキシ-1-(3-メチル-5-ピラゾリル)メチレン]-2-インドリノンから

【0045】

実施例XVI

1-アセチル-6-クロロ-3-[1-メトキシ-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)メチレン]-2-インドリノン

200mlのジクロロメタン中の20.9gの1-アセチル-6-クロロ-3-[1-ヒドロキシ-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)メチレン]-2-インドリノンと40mlのエチルジイソプロピルアミンの溶液をバッチ形式で17.3gのトリメチルオキシニウムテトラフルオロボレートと混ぜ合わせ、混合物を一晩中攪拌してから水で2回抽出する。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発乾固させる。残留物をメタノールと攪拌し、吸引ろ過し、メタノールで洗浄し、80 で乾燥させる。 40

収量:9.40g(理論の43%)

R_f 値:0.7(シリカゲル, 石油エーテル/ジクロロメタン/メタノール = 5:4:1)

$C_{19}H_{14}ClNO_5$

質量スペクトル: $m/z = 371/373 [M]^+$

以下の化合物は実施例XVIと同様に調製する。

(XVI.1) 1-アセチル-6-クロロ-3-[1-メトキシ-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチ 50

レン]-2-インドリノン

1-アセチル-6-クロロ-3-[1-ヒドロキシ-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)メチレン]-2-インドリノンから

(XVI.2) 1-アセチル-6-クロロ-3-{1-メトキシ-1-[3,4-(ジフルオロメチレンジオキシ)フェニル]メチレン}-2-インドリノン

1-アセチル-6-クロロ-3-{1-ヒドロキシ-1-[3,4-(ジフルオロメチレンジオキシ)フェニル]メチレン}-2-インドリノンから

(XVI.3) 1-アセチル-3-[1-メトキシ-1-(2-メチル-イソインドール-1,3-ジオン-5-イル)メチレン]-2-インドリノン

1-アセチル-3-[1-ヒドロキシ-1-(2-メチル-イソインドール-1,3-ジオン-5-イル)メチレン]-2-インドリノンから 10

(XVI.4) 1-アセチル-3-[1-メトキシ-1-(3-フリル)メチレン]-2-インドリノン

1-アセチル-3-[1-ヒドロキシ-1-(3-フリル)メチレン]-2-インドリノンから

(XVI.5) 1-アセチル-3-[1-メトキシ-1-(2-ジベンジルアミノ-4-オキサゾリル)メチレン]-2-インドリノン

1-アセチル-3-[1-ヒドロキシ-1-(2-ジベンジルアミノ-4-オキサゾリル)メチレン]-2-インドリノンから

(XVI.6) 1-アセチル-6-メトキシカルボニル-3-[1-メトキシ-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)メチレン]-2-インドリノン

1-アセチル-6-メトキシカルボニル-3-[1-ヒドロキシ-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)メチレン]-2-インドリノンから 20

(XVI.7) 1-アセチル-6-フルオロ-3-[1-メトキシ-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン]-2-インドリノン

1-アセチル-6-フルオロ-3-[1-ヒドロキシ-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)メチレン]-2-インドリノンから

(XVI.8) 1-アセチル-3-[1-メトキシ-1-(4-メチルアミノ-3-ニトロフェニル)メチレン]-2-インドリノン

1-アセチル-3-[1-ヒドロキシ-1-(4-メチルアミノ-3-ニトロフェニル)メチレン]-2-インドリノンから

(XVI.9) 1-アセチル-6-フルオロ-3-[1-メトキシ-1-(4-メチルアミノ-3-ニトロフェニル)メチレン]-2-インドリノン 30

1-アセチル-6-フルオロ-3-[1-ヒドロキシ-1-(4-メチルアミノ-3-ニトロフェニル)メチレン]-2-インドリノンから

(XVI.10) 1-アセチル-6-クロロ-3-[1-メトキシ-1-(キナゾリン-6-イル)-メチレン]-2-インドリノン

1-アセチル-6-クロロ-3-[1-ヒドロキシ-1-(キナゾリン-6-イル)メチレン]-2-インドリノンから

(XVI.11) 1-アセチル-6-メトキシカルボニル-3-[1-メトキシ-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)メチレン]-2-インドリノン

1-アセチル-6-メトキシカルボニル-3-[1-ヒドロキシ-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン]-2-インドリノンから 40

(XVI.12) 1-アセチル-3-[1-メトキシ-1-(1-メチルベンゾトリアゾール-5-イル)メチレン]-2-インドリノン

1-アセチル-3-[1-ヒドロキシ-1-(1-メチルベンゾトリアゾール-5-イル)メチレン]-2-インドリノンから

(XVI.13) 1-アセチル-6-プロモ-3-[1-メトキシ-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン]-2-インドリノン

1-アセチル-6-プロモ-3-[1-ヒドロキシ-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)メチレン]-2-インドリノンから

(XVI.14) 1-アセチル-6-フルオロ-3-[1-メトキシ-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メ 50

チレン]-2-インドリノン

1-アセチル-6-フルオロ-3-[1-ヒドロキシ-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)メチレン]-2-インドリノンから

【0046】

実施例XVII

6-クロロ-3-{1-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル-カルボニル)フェニルアミノ]-1-(4-アミノ-3-ニトロフェニル)メチレン}-2-インドリノン

2.61gの1-アセチル-6-クロロ-3-[1-クロロ-1-(4-アセチルアミノ-3-ニトロフェニル)メチレン]-2-インドリノン、1.75gの4-(4-メチル-1-ピペラジニル-カルボニル)アニリン及び4.7mlのエチルジイソプロピルアミンを100mlのジオキサン中で24時間撹拌する。混合物を加熱しながら過し、ろ液を蒸発乾固させる。残留物をジクロロメタンに溶かし、水で3回抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固させる。半固体の中間生成物を10mlのDMFと10mlのメタノールに溶かし、4mlの6モル水酸化ナトリウム溶液を添加後2時間撹拌する。300mlの水の添加後、沈殿を吸引ろ過し、乾燥させ、15mlの酢酸エチル/メタノール/アンモニア溶液 = 85:15:1.5と撹拌し、再び吸引ろ過し、100 で乾燥させる。

収量：1.47g(理論の46%)

R_f 値：0.3(シリカゲル，酢酸エチル/メタノール/アンモニア 溶液 = 80:20:2)

融点：190～195

C₂₇H₂₅ClN₆O₄

質量スペクトル： m/z = 533/535 [M+H]⁺

以下の化合物は実施例XVIIと同様に調製する。

(XVII.1) 6-クロロ-3-{1-[4-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニルアミノ]-1-(4-アミノ-3-ニトロフェニル)メチレン}-2-インドリノン

1-アセチル-6-クロロ-3-[1-クロロ-1-(4-アセチルアミノ-3-ニトロフェニル)メチレン]-2-インドリノンと4-(ピロリジン-1-イルメチル)-アニリンから

(XVII.2) 6-クロロ-3-{1-(4-[N-(ジメチルアミノメチルカルボニル)-N-メチル-アミノ]フェニルアミノ)-1-(4-アミノ-3-ニトロフェニル)メチレン}-2-インドリノン

1-アセチル-6-クロロ-3-[1-クロロ-1-(4-アセチルアミノ-3-ニトロフェニル)メチレン]-2-インドリノンとN-(ジメチルアミノメチルカルボニル)-N-メチル-p-フェニレンジアミンから

(XVII.3) 6-クロロ-3-{1-(4-[N-アセチル-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)アミノ]フェニルアミノ)-1-(4-アミノ-3-ニトロフェニル)メチレン}-2-インドリノン

1-アセチル-6-クロロ-3-[1-クロロ-1-(4-アセチルアミノ-3-ニトロフェニル)メチレン]-2-インドリノンとN-アセチル-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-p-フェニレンジアミンから

(XVII.4) 6-クロロ-3-{1-(4-[N-アセチル-N-(3-ジメチルアミノ-プロピル)アミノ]フェニルアミノ)-1-(4-アミノ-3-ニトロフェニル)メチレン}-2-インドリノン

1-アセチル-6-クロロ-3-[1-クロロ-1-(4-アセチルアミノ-3-ニトロフェニル)メチレン]-2-インドリノンとN-アセチル-N-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-p-フェニレンジアミンから

(XVII.5) 6-クロロ-3-{1-(4-[N-メタンスルホニル-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)アミノ]フェニルアミノ)-1-(4-アミノ-3-ニトロフェニル)メチレン}-2-インドリノン

1-アセチル-6-クロロ-3-[1-クロロ-1-(4-アセチルアミノ-3-ニトロフェニル)メチレン]-2-インドリノンとN-メタンスルホニル-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-p-フェニレンジアミンから

(XVII.6) 3-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)フェニルアミノ]-1-(4-アミノ-3-ニトロフェニル)メチレン}-2-インドリノン

1-アセチル-3-[1-クロロ-1-(4-アセチルアミノ-3-ニトロフェニル)メチレン]-2-インドリノンと4-(ジメチルアミノメチル)-アニリンから

【0047】

実施例XVIII

6-クロロ-3-{1-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル-カルボニル)フェニルアミノ]-1-(3,4-ジ

アミノフェニル)メチレン}-2-インドリノン

0.746gの6-クロロ-3-{1-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル-カルボニル)フェニルアミノ]-1-(4-アミノ-3-ニトロフェニル)メチレン}-2-インドリノンを、0.60gのラネーニッケルを添加した30mlの酢酸中、 3.4×10^5 Pa(50psi)の水素圧下で4時間水素化する。さらに0.30gのラネーニッケルの添加後、同一条件下でさらに4時間水素化を続けてから吸引ろ過で触媒を除去する。ろ液から蒸留で溶媒を除去して得た残留物を水に溶かし、この溶液をソーダ溶液でアルカリ性にする。沈殿した粗生成物を吸引ろ過し、水洗し、乾燥させ、70mlのジクロロメタン/メタノール/アンモニア溶液 = 70:30:3に溶かし、シリカゲルの層を通してろ過する。ろ液をエバポレーションで濃縮し、残留物を5mlの酢酸エチルと攪拌し、吸引ろ過し、80℃で乾燥させる。

10

収量：0.60g(理論の85%)

R_f 値：0.4(シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/アンモニア 溶液 = 85:15:1.5)

C₂₇H₂₇ClN₆O₂

質量スペクトル： m/z = 503/505 [M+H]⁺

以下の化合物は実施例XVIIIと同様に調製する。

(XVIII.1) 6-クロロ-3-{1-[4-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニルアミノ]-1-(3,4-ジアミノフェニル)メチレン}-2-インドリノン

6-クロロ-3-{1-[4-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニルアミノ]-1-(4-アミノ-3-ニトロフェニル)メチレン}-2-インドリノンから

(XVIII.2) 6-クロロ-3-{1-(4-[N-(ジメチルアミノメチルカルボニル)-N-メチル-アミノ]フェニルアミノ)-1-(3,4-ジアミノフェニル)メチレン}-2-インドリノン

20

6-クロロ-3-{1-(4-[N-(ジメチルアミノメチルカルボニル)-N-メチル-アミノ]フェニルアミノ)-1-(4-アミノ-3-ニトロフェニル)メチレン}-2-インドリノンから

(XVIII.3) 6-クロロ-3-{1-(4-[N-アセチル-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)アミノ]フェニルアミノ)-1-(3,4-ジアミノフェニル)メチレン}-2-インドリノン

6-クロロ-3-{1-(4-[N-アセチル-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)アミノ]フェニルアミノ)-1-(4-アミノ-3-ニトロフェニル)メチレン}-2-インドリノンから

(XVIII.4) 6-クロロ-3-{1-(4-[N-アセチル-N-(3-ジメチルアミノ-プロピル)アミノ]フェニルアミノ)-1-(3,4-ジアミノフェニル)メチレン}-2-インドリノン

6-クロロ-3-{1-(4-[N-アセチル-N-(3-ジメチルアミノ-プロピル)アミノ]フェニルアミノ)-1-(4-アミノ-3-ニトロフェニル)メチレン}-2-インドリノンから

30

【0048】

実施例XIX

1-アセチル-6-フルオロ-3-[1-メトキシ-1-(1-メチルベンズイミダゾール-5-イル)メチレン]-2-インドリノン

0.40gの1-アセチル-6-フルオロ-3-[1-メトキシ-1-(4-メチルアミノ-3-ニトロフェニル)メチレン]-2-インドリノンを、0.20gのラネーニッケルを添加した5.0mlのギ酸中 3.4×10^5 Pa(50psi)の水素雰囲気下で3時間水素化する。吸引ろ過で触媒を除去し、ろ液をエバポレートする。残留物をジエチルエーテルと攪拌してから結晶化後吸引ろ過し、乾燥させる。収量：0.30g(理論の79%)

40

R_f 値：0.8(シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア = 90:10:1)

C₂₀H₁₆FN₃O₃

質量スペクトル： m/z = 366 [M⁺H]⁺

以下の化合物は実施例XIXと同様に調製する。

(XIX.1) 1-アセチル-3-[1-メトキシ-1-(1-メチルベンズイミダゾール-5-イル)メチレン]-2-インドリノン

1-アセチル-3-[1-メトキシ-1-(4-メチルアミノ-3-ニトロフェニル)メチレン]-2-インドリノンから

【0049】

実施例XX：

50

4-(1-メチル-4-ピペラジニル-カルボニル)-1-ニトロベンゼン

100mlのジクロロメタン中の20.0gの4-ニトロベンゾイルクロライドの溶液を600mlのジクロロメタン中の12.0mlのN-メチルピペラジンと30mlのトリエチルアミンの溶液に周囲温度で一滴ずつ加える。この反応溶液を1時間攪拌してから3回水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固させる。残留物をtert-ブチルメチルエーテルと攪拌し、40℃で乾燥させる。

収量：16.7g(理論の62%)

R_f 値：0.35(シリカゲル, ジクロロメタン/メタノール = 9:1)

C₁₂H₁₅N₃O₃

質量スペクトル： m/z = 250 [M+H]⁺

10

以下の化合物は実施例XXと同様に調製する。

(XX.1) 4-[N-メチル-N-(1-メチル-4-ピペリジニル)-アミノカルボニル]-1-ニトロベンゼン

4-ニトロベンゾイルクロライドと1-メチル-4-メチルアミノ-ピペリジンから

(XX.2) 4-[N-メチル-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-アミノカルボニル]-1-ニトロベンゼン

4-ニトロベンゾイルクロライドとN,N,N-トリメチル-1,2-ジアミノエタンから。tert-ブチルメチルエーテルとの攪拌は省く。

(XX.3) 4-[N-メチル-N-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-アミノカルボニル]-1-ニトロベンゼン

20

4-ニトロベンゾイルクロライドとN,N,N-トリメチル-1,3-ジアミノプロパンから。tert-ブチルメチルエーテルとの攪拌は省く。

(XX.4) 4-(1-メチル-4-ピペラジニル-カルボニル-メチル)-1-ニトロベンゼン

4-ニトロフェニルアセチルクロライドと1-メチルピペラジンから

(XX.5) 4-(ジメチルアミノ-カルボニル)-1-ニトロベンゼン

4-ニトロベンゾイルクロライドとジメチルアミンハイドロクロライドから

(XX.6) 4-[N-メチル-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-アミノスルホニル]-1-ニトロベンゼン

4-ニトロベンゼンスルホニルクロライドとN,N,N-トリメチル-1,2-ジアミノエタンから。tert-ブチルメチルエーテルとの攪拌は省く。

30

(XX.7) 4-[N-メチル-N-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-アミノスルホニル]-1-ニトロベンゼン

4-ニトロベンゼンスルホニルクロライドとN,N,N-トリメチル-1,3-ジアミノプロパンから。tert-ブチルメチルエーテルとの攪拌は省く。

(XX.8) 4-[N-エチル-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-アミノカルボニル]-1-ニトロベンゼン

4-ニトロベンゾイルクロライドとN-エチル,N,N-ジメチル-1,2-ジアミノエタンから。tert-ブチルメチルエーテルとの攪拌は省く。

(XX.9) 3-[N-メチル-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-アミノカルボニル]-1-ニトロベンゼン

40

3-ニトロベンゾイルクロライドとN,N,N-トリメチル-1,2-ジアミノエタンから

(XX.10) 4-(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペラジニル-カルボニル)-ニトロベンゼン

3-ニトロベンゾイルクロライドと1-t-ブトキシカルボニル-ピペラジンから

(XX.11) 4-(1-t-ブトキシカルボニル-ペルヒドロ-1,4-ジアゼピン-4-イル-カルボニル)-ニトロベンゼン

3-ニトロベンゾイルクロライドと1-t-ブトキシカルボニル-ペルヒドロ-1,4-ジアゼピンから

(XX.12) 4-[N-メチル-N-(2-{N-メチル-N-t-ブトキシカルボニル-アミノ}-エチル)-アミノカルボニル]-1-ニトロベンゼン

4-ニトロベンゾイルクロライドとN,N-ジメチル-N-t-ブトキシカルボニル-1,2-ジアミノエ

50

タンから

【 0 0 5 0 】

実施例XXI：

4-(1-メチル-4-ピペラジニル-カルボニル)アニリン

10.9gの4-(1-メチル-4-ピペラジニル-カルボニル)-1-ニトロベンゼンを、1.1gのラネーニッケルを添加した90mlのエタノール中、35分間周囲温度で 3.4×10^5 Pa(50psi)の水素雰囲気下で水素化する。吸引ろ過で触媒を除去し、ろ液をエバポレートし、残留物をジエチルエーテルと攪拌し、乾燥させる。

収量：8.43g(理論の88%)

R_f 値：0.30(シリカゲル, ジクロロメタン/メタノール = 9:1)

10

$C_{12}H_{17}N_3O$

質量スペクトル： $m/z = 220$ $[M+H]^+$

以下の化合物は実施例XXIと同様に調製する。

(XXI.1) 4-[N-メチル-N-(1-メチル-4-ピペリジニル)-アミノカルボニル]-アニリン

4-[N-メチル-N-(1-メチル-4-ピペリジニル)-アミノカルボニル]-1-ニトロベンゼンから

(XXI.2) 4-[N-メチル-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-アミノカルボニル]-1-アニリン

から4-[N-メチル-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-アミノカルボニル]-1-ニトロベンゼンから。ジエチルエーテルとの攪拌は省く。

(XXI.3) 4-[N-メチル-N-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-アミノカルボニル]-1-アニリン

4-[N-メチル-N-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-アミノカルボニル]-1-ニトロベンゼンから。ジエチルエーテルとの攪拌は省く。

20

(XXI.4) 4-(1-メチル-4-ピペラジニル-カルボニル-メチル)アニリン

4-(1-メチル-4-ピペラジニル-カルボニル-メチル)-1-ニトロベンゼンから

(XXI.5) N-メトキシアセチル-N-メチル-4-アミノ-アニリン

N-メトキシアセチル-N-メチル-4-アミノ-ニトロベンゼンから

(XXI.6) N-アセチル-N-メチル-4-アミノ-アニリン

N-アセチル-N-メチル-4-アミノ-ニトロベンゼンから

(XXI.7) 4-(ジメチルアミノ-カルボニル)-アニリン

4-(ジメチルアミノ-カルボニル)-1-ニトロベンゼンから

(XXI.8) 1-(4-アミノフェニル)-3,5-ジメチルピラゾール

30

1-(4-ニトロフェニル)-3,5-ジメチルピラゾール(K. v. Auwers, A. Kreuder, Chem. Ber. 58 (1925) 1981に記載されているとおりに調製する)から。

(XXI.9) 4-[N-メチル-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-アミノスルホニル]-1-アニリン

4-[N-メチル-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-アミノスルホニル]-1-ニトロベンゼンから。ジエチルエーテルとの攪拌は省く。

(XXI.10) N-4-アミノベンゾイル-N-メチル-アミノアセトニトリル

N-4-ニトロベンゾイル-N-メチル-アミノアセトニトリル(D. Clerinら, Tetrahedron 32 (1976) 1055-1059に記載されているとおりに調製)から。触媒としてPd/C(5%)、溶媒として酢酸エチルを用いる。

(XXI.11) 4-[N-メチル-N-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-アミノスルホニル]-1-アニリン

40

4-[N-メチル-N-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-アミノスルホニル]-1-ニトロベンゼンから。ジエチルエーテルとの攪拌は省く。

(XXI.12) 4-[N-エチル-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-アミノカルボニル]-アニリン

4-[N-エチル-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-アミノカルボニル]-1-ニトロベンゼンから。ジエチルエーテルとの攪拌は省く。

(XXI.13) 3-[N-メチル-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-アミノカルボニル]-アニリン

3-[N-メチル-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-アミノカルボニル]-1-ニトロベンゼンから

(XXI.14) 4-(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペラジニル-カルボニル)-アニリン

4-(1-t-ブトキシカルボニル-4-ピペラジニル-カルボニル)-ニトロベンゼンから

(XXI.15) 4-(1-t-ブトキシカルボニル-ベルヒドロ-1,4-ジアゼピン-4-イル-カルボニル)- 50

アニリン

4-(1-t-ブトキシカルボニル-ベルヒドロ-1,4-ジアゼピン-4-イル-カルボニル)-ニトロベンゼンから

(XXI.16) 4-[N-メチル-N-(2-{N-メチル-N-t-ブトキシカルボニル-アミノ}-エチル)-アミノカルボニル]-アニリン

4-[N-メチル-N-(2-{N-メチル-N-t-ブトキシカルボニル-アミノ}-エチル)-アミノカルボニル]-1-ニトロベンゼンから

【0051】

以下の化合物の合成は、文献公知である。

(XXII) N-アセチル-N-メチル-p-フェニレンジアミン

10

G.T. Morgan, W.R. Grist, J. Chem. Soc. 113 (1918) 688-694に記載されているとおりに調製する。

(XXIII) 4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-アニリン

D.H. Hunterら, Can. J. Chem. 62(1984)2015-2019に記載されているとおりに調製する。

(XXIV) 4-(2-ジエチルアミノ-エチルスルホニル)-アニリン

J. Walker, J. Chem. Soc. (1945) 630-633に記載されているとおりに調製する。

以下の化合物は実施例XXIVと同様に調製する。

(XXIV.1) 4-メチルスルホニル-アニリン

4-アセトアミドフェニルスルフィン酸及び硫酸ジメチルから

以下の化合物の合成方法は、WO 01/27081に記載されている。

20

(XXV) 4-(ピロリジン-1-イルメチル)アニリン

(XXV.1) N-(ジメチルアミノメチルカルボニル)-N-メチル-p-フェニレンジアミン

(XXV.2) N-メチル-N-[(1-メチルピペラジン-4-イル)メチルカルボニル]-p-フェニレンジアミン

(XXV.3) N-アセチル-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-p-フェニレンジアミン

(XXV.4) N-アセチル-N-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-p-フェニレンジアミン

(XXV.5) N-プロピオニル-N-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-p-フェニレンジアミン

化合物XXV.4と同様に調製する。

(XXV.6) N-メタンスルホニル-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-p-フェニレンジアミン

(XXV.7) N-プロパンスルホニル-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-p-フェニレンジアミン

30

(XXV.8) 4-(ジメチルアミノメチル)-アニリン

(XXV.9) N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-N-(ピリジン-3-カルボニル)-p-フェニレンジアミン

(XXV.10) 4-(N-エチル-N-メチル-アミノメチル)-アニリン

(XXV.11) 4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)-メチル]-アニリン

(XXV.12) 4-(N-エチル-N-tert-ブトキシカルボニル-アミノメチル)-アニリン

(XXV.13) 4-(N-メチル-N-tert-ブトキシカルボニル-アミノメチル)-アニリン

(XXV.14) 4-{[1-(tert-ブトキシカルボニル)-ピペラジン-4-イル]-メチル}-アニリン

(XXV.15) 4-(1-メチルイミダゾール-2-イル)-アニリン

(XXV.16) 4-(ジエチルアミノメチル)-アニリン

40

(XXV.17) 4-(1,2,4-トリアゾール-1-イル-メチル)-アニリン

(XXV.18) 4-(1,2,3-トリアゾール-1-イル-メチル)-アニリン

(XXV.19) 4-(1,2,3-トリアゾール-2-イル-メチル)-アニリン

(XXV.20) N-メタンスルホニル-N-メチル-p-フェニレンジアミン

(XXV.21) N-メタンスルホニル-N-(2-トリフルオロアセチルアミノ-エチル)-p-フェニレンジアミン

(XXV.22) 4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル-メチル)-アニリン

(XXV.23) N-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-カルボニル]-N-メチル-p-フェニレンジアミン

(XXV.24) 4-[N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル-アミノ-メチル]-アニリン

(XXV.25) (R)-4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル-メチル)-アニリン

50

(R)-3-ヒドロキシピロリジンを用いて、述べたラセミ化合物と同じ方法で調製する。

(XXV.26) (S)-4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル-メチル)-アニリン

(S)-3-ヒドロキシピロリジンを用いて、述べたラセミ化合物と同じ方法で調製する。

(XXV.27) N-エタンスルホニル-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-p-フェニレンジアミン

(XXV.28) N-プロピオニル-N-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-p-フェニレンジアミン

無水酢酸の代わりに無水プロピオン酸を用いて、化合物XXV.4と同様に調製する。

(XXV.29) N-プロピオニル-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-p-フェニレンジアミン

(XXV.30) 4-(1-エチルイミダゾール-2-イル)-アニリン

(XXV.31) 4-[N-(2-メトキシエチル)-N-メチル-アミノ-メチル]-アニリン

(XXV.32) (S)-4-([2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル]-メチル)-アニリン

(S)-プロリノールと4-ニトロベンジルプロミドから出発して、述べた化合物4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル-メチル)-アニリンと同様に調製する。

(XXV.33) 4-(モルフォリン-4-イル-メチル)-アニリン

(XXV.34) 4-(N-イソブチル-N-tert-ブトキシカルボニル-アミノメチル)-アニリン

エチルアミンの代わりにイソブチルアミンを用いて、化合物XXV.12と同様に調製する。

(XXV.35) N-メタンスルホニル-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-3-クロロ-p-フェニレンジアミン

【0052】

実施例XXVI:

N-メトキシアセチル-N-メチル-4-アミノ-ニトロベンゼン

30mlのTHF中の10.0gのメトキシアセチルクロライドの溶液を、100mlのテトラヒドロフランと38.5mlのトリエチルアミン中の15.4gのN-メチル-4-ニトロアニリンの懸濁液に一滴ずつ加える。この反応混合物を15時間攪拌してからさらに30mlのTHF中の10gのメトキシアセチルクロライドを添加する。さらに5時間後、蒸留で溶媒を除去し、残留物をジクロロメタン中に取り、希塩酸で2回抽出する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、エバポレートする。残留物をシリカゲル上クロマトグラフィー(溶出液:ジクロロメタン/酢酸エチル 9:1、次いで8:2)で精製する。

収量: 19.2g(理論の93%)

R_f 値: 0.66(シリカゲル, 酢酸エチル/メタノール = 9:1)

C₁₀H₁₂N₂O₄

質量スペクトル: m/z = 225 [M+H]⁺; 247 [M+Na]⁺

以下の化合物は実施例XXVIと同様に調製する。

(XXVI.1) N-アセチル-N-メチル-4-アミノ-ニトロベンゼン

以下の化合物の合成方法は文献公知である。

(XXVII) N-(4-アミノフェニル)-2-ピロリドン

W. Reppeら, Justus Liebigs Ann. Chem. 596 (1955) 204に記載されているとおりに調製する。

(XXVIII) (4-アミノベンジル)-ピリジン-2-イル-アミン

V. Martinez-Barrasaら, Tetrahedron 56 (2000) 2481-2490に記載されているとおりに調製する。

【0053】

実施例XXIX:

N-[2-(ジメチルアミノ)-エチル]-スルファニル酸アミド

5.26gのフッ化スルファニル酸と16.5mlのN,N-ジメチル-エチレンジアミンを4時間100で攪拌してから酢酸エチルに溶かし、食塩水溶液で3回抽出する。有機相のエバポレーションで得られた残留物をジエチルエーテルから結晶させ、60で乾燥させる。

収量: 4.1g(理論の56%)

融点: 86~88

C₁₀H₁₇N₃O₂S

質量スペクトル: m/z = 244 [M+H]⁺; 242 [M-H]⁻

以下の化合物は実施例XXIXと同様に調製する。

(XXIX.1) N-[3-(ジメチルアミノ)-プロピル]-スルファニル酸アミド

フッ化スルファニル酸とN,N-ジメチル-1,3-ジアミノプロパンから

以下の化合物の合成は、国際出願W0 01/27081に記載されている。

(XXX) N-(ジメチルアミノメチルカルボニル)-N-メチル-3-メトキシ-p-フェニレンジアミン

【0054】

最終化合物の調製：

実施例1.0

3-(Z)-[1-{4-[N-プロピオニル-N-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-アミノ]-フェニルアミノ}-1-(2-ジベンジルアミノ-4-オキサゾリル)-メチレン]-2-インドリノン 10

0.935gの1-アセチル-3-[1-メトキシ-1-(2-ジベンジルアミノ-4-オキサゾリル)-メチレン]-2-インドリノン(遊離体XVI.5)と0.549gのN-プロピオニル-N-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-p-フェニレンジアミン(遊離体XXV.5)を10mlのジメチルホルムアミドに溶かし、120で3時間撹拌する。冷却後、5mlのメタノールと2mlの2モル水酸化ナトリウム溶液を加え、混合物をさらに1時間周囲温度で撹拌する。60mlの水の添加後、混合物を酢酸エチルで2回抽出する。混ぜ合わせた有機相から溶媒を除去して得られた残留物を、溶出液としてジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア = 90:10:1を用いてシリカゲルカラム上クロマトグラフィーで精製する。こうして得られた粗生成物を氷冷ジエチルエーテルと撹拌し、吸引ろ過し、80 で乾燥させる。 20

収量：0.40g(理論の31%)

R_f値：0.5(シリカゲル，塩化メチレン/メタノール/濃アンモニア = 85:15:1.5)

融点：204 ~ 205

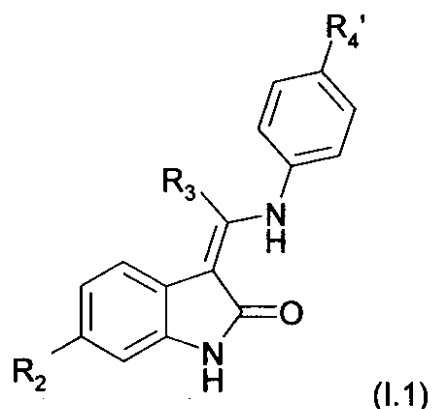
C₄₀H₄₂N₆O₃

質量スペクトル： m/z = 655 [M+H]⁺; m/z = 653 [M-H]⁻

【0055】

下記一般式I.1の以下の化合物は、各場合に特定した遊離体から実施例1.0と同様に調製する。

【化11】



30

40

50

【 0 0 5 6 】

実施 例	R ₂	R ₃	R ₄ '	遊離体	実験式	質量 スペクトル	融点 [°C]	R _f 値*
1.1	H	3-フリル-	-CH ₂ -NMe ₂	XVI.4 XXV.8	C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₂	358 [M-H] ⁻	220- 222	0.5 (A)
1.2	H	3-フリル-	-N(CH ₃)-C O-CH ₂ -NM e ₂	XVI.4 XXV.1	C ₂₄ H ₂₄ N ₄ O ₃	417 [M+H] ⁺ 415 [M-H] ⁻	243- 245	0.6 (B)
1.3	H	2-メチル-イソ ジノール-1,3- ジオン-5-イル-	-CH ₂ -NMe ₂	XVI.3 XXV.8	C ₂₇ H ₂₄ N ₄ O ₃	451 [M-H] ⁻	248- 251	0.08 (C)
1.4	H	2-メチル-イソ ジノール-1,3- ジオン-5-イル-	-N(CH ₃)-C O-CH ₂ -NM e ₂	XVI.3 XXV.1	C ₂₉ H ₂₇ N ₅ O ₄	510 [M+H] ⁺	244- 246	0.33 (D)
1.5	H	2-メチル-イソ ジノール-1,3- ジオン-5-イル-	-N(COMe)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XVI.3 XXV.3	C ₃₀ H ₂₉ N ₅ O ₄	524 [M+H] ⁺	182- 185	0.2 (C)
1.6	Cl	1,2-(メチレン- ジオキシ)-フ ェン-4-イル-	-N(SO ₂ Me)- (CH ₂) ₂ -NMe 2	XVI XXV.6	C ₂₇ H ₂₇ ClN ₄ O 5S	555/557 [M +H] ⁺ 553/555 [M -H] ⁻	235- 237	0.4 (A)
1.7	Cl	1,2-(メチレン- ジオキシ)-フ ェン-4-イル-	-CH ₂ -NMe ₂	XVI XXV.8	C ₂₅ H ₂₂ ClN ₃ O 3	446/448 [M -H] ⁻	256- 258	0.4 (A)
1.8	Cl	1,2-(メチレン- ジオキシ)-フ ェン-4-イル-	-N(CH ₃)-C O-CH ₂ -NM e ₂	XVI XXV.1	C ₂₇ H ₂₅ ClN ₄ O 4	505/507 [M +H] ⁺ 503/505 [M -H] ⁻	269- 270	0.3 (A)
1.9	Cl	1,2-(メチレン- ジオキシ)-フ ェン-4-イル-	-N(COMe)-(CH ₂) ₃ -NMe ₂	XVI XXV.4	C ₂₉ H ₂₉ ClN ₄ O 4	533/535 [M +H] ⁺ 531/533 [M -H] ⁻	219- 220	0.3 (A)
1.10	Cl	1,2-(メチレン- ジオキシ)-フ ェン-4-イル-	-N(COMe)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XVI XXV.3	C ₂₈ H ₂₇ ClN ₄ O 4	519/521 [M +H] ⁺ 517/519 [M -H] ⁻	217- 218	0.3 (A)
1.11	Cl	1,2-(メチレン- ジオキシ)-フ ェン-4-イル-	-CH ₂ -ピロ リジン-1-イ ル	XVI XXV	C ₂₇ H ₂₄ ClN ₃ O 3	474/476 [M +H] ⁺ 472/474 [M -H] ⁻	226- 228	0.45 (A)

10

20

30

40

【 0 0 5 7 】

1.12	Cl	1,2-(メチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-CO-(1-メチル-ピペラジン-4-イル)	XVI XXI	C ₂₈ H ₂₅ ClN ₄ O ₄	517/519 [M+H] ⁺ 515/517 [M-H] ⁻	n.d.	0.3 (A)
1.13	Cl	1,2-(メチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-N(CH ₃)-C O-CH ₂ -(1-メチルピペラジン-4-イル)	XVI XXV.2	C ₃₀ H ₃₀ ClN ₅ O ₄	560/562 [M+H] ⁺ 558/560 [M-H] ⁻	265- 266	0.3 (A)
1.14	Cl	1,2-(メチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-N(CO-3-ピリジル)-(C H ₂) ₂ -NMe ₂	XVI XXV.9	C ₃₂ H ₂₈ ClN ₅ O ₄	582/584 [M+H] ⁺ 580/582 [M-H] ⁻	241- 242	0.3 (A)
1.15	Cl	1,2-(メチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-CH ₂ -N(Me) Et	XVI XXV.10	C ₂₆ H ₂₄ ClN ₃ O ₃	462/464 [M+H] ⁺	200-2 03	0.45 (A)
1.16	Cl	1,2-(メチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-CH ₂ -(1-メチルピペラジン-4-イル)	XVI XXV.11	C ₂₈ H ₂₇ ClN ₄ O ₃	503/505 [M+H] ⁺	215- 217	0.33 (A)
1.17	Cl	1,2-(メチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-CH ₂ -N(Et)-C(O)O-tBu	XVI XXV.12	C ₃₀ H ₃₀ ClN ₃ O ₅	548/550 [M+H] ⁺	234- 237	0.37 (A)
1.18	Cl	1,2-(メチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-CH ₂ -N(Me)-C(O)O-tBu	XVI XXV.13	C ₂₉ H ₂₈ ClN ₃ O ₅	534/536 [M+H] ⁺	221- 224	0.57 (A)
1.19	Cl	1,2-(メチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-CH ₂ -(1-(C(O)OtBu)-ピペラジン-4-イル)	XVI XXV.14	C ₃₂ H ₃₃ ClN ₄ O ₅	589/591 [M+H] ⁺	170- 173	0.53 (A)
1.20	Cl	1,2-(メチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-SO ₂ -(CH ₂) ₂ -NEt ₂	XVI XXIV	C ₂₈ H ₂₈ ClN ₃ O ₅ S	554/556 [M+H] ⁺ 552/554 [M-H] ⁻	215- 217	0.4 (E)
1.21	Cl	1,2-(メチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-O-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XVI XXIII	C ₂₆ H ₂₄ ClN ₃ O ₄	476/478 [M-H] ⁻	196- 199	0.24 (A)
1.22	Cl	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-CH ₂ -NMe ₂	XVI.1 XXV.8	C ₂₆ H ₂₄ ClN ₃ O ₃	460/462 [M-H] ⁻	195-1 97	0.10 (E)

10

20

30

40

50

【 0 0 5 8 】

1.23	Cl	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-N(SO ₂ Me)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XXV.6	C ₂₈ H ₂₉ ClN ₄ O ₅ S	569/571 [M+H] ⁺	220-223	0.17 (E)
1.24	Cl	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-N(CH ₃)-C O-CH ₂ -NMe ₂	XVI.1 XXV.1	C ₂₈ H ₂₇ ClN ₄ O ₄	519/521 [M+H] ⁺	281-284	0.32 (C)
1.25	Cl	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-CO-(1-メチル-ピペラジン-4-イル)	XVI.1 XXI	C ₂₉ H ₂₇ ClN ₄ O ₄	531/533 [M+H] ⁺	258-262	0.08 (C)
1.26	Cl	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-N(COMe)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XVI.1 XXV.3	C ₂₉ H ₂₉ ClN ₄ O ₄	533/535 [M+H] ⁺	213-215	0.39 (C)
1.27	Cl	1,2-(ジフルオロ-メチレンジオキシ)-フェン-4-イル-	-CH ₂ -N(Me)-C(O)O-tBu	XVI.2 XXV.1 3	C ₂₉ H ₂₆ ClF ₂ N ₃ O ₅	592/594 [M+Na] ⁺	185-187	0.89 (N)
1.28	Cl	1,2-(ジフルオロ-メチレンジオキシ)-フェン-4-イル-	-CO-(1-メチル-ピペラジン-4-イル)	XVI.2 XXI	C ₂₈ H ₂₃ ClF ₂ N ₄ O ₄	553/555 [M+H] ⁺	237-239	0.18 (C)
1.29	Cl	1,2-(ジフルオロ-メチレンジオキシ)-フェン-4-イル-	-CH ₂ -NMe ₂	XVI.2 XXV.8	C ₂₅ H ₂₀ ClF ₂ N ₃ O ₃	484/486 [M+H] ⁺	225-228	0.22 (C)
1.30	Cl	1,2-(ジフルオロ-メチレンジオキシ)-フェン-4-イル-	-N(COMe)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XVI.2 XXV.3	C ₂₈ H ₂₅ ClF ₂ N ₄ O ₄	555/557 [M+H] ⁺	202-206	0.15 (C)
1.31	Cl	1,2-(ジフルオロ-メチレンジオキシ)-フェン-4-イル-	-N(CH ₃)-C O-CH ₂ -NMe ₂	XVI.2 XXV.1	C ₂₇ H ₂₃ ClF ₂ N ₄ O ₄	541/543 [M+H] ⁺	254-259	0.19 (C)
1.32	COO Me	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-CH ₂ -NMe ₂	XVI.6 XXV.8	C ₂₈ H ₂₇ N ₃ O ₅	486 [M+H] ⁺ 484 [M-H] ⁻	220-222	0.35 (G)

10

20

30

40

50

【 0 0 5 9 】

1.33	COO Me	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-N(CH ₃)-C O-CH ₂ -(1-メチルピペ ラジン-4-イル)	XVI.6 XXV.2	C ₃₃ H ₃₅ N ₅ O ₆	598 [M+H] ⁺	176- 179	0.26 (G)	10
1.34	F	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-N(COMe)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XVI.7 XXV.3	C ₂₉ H ₂₉ FN ₄ O ₄	517 [M+H] ⁺	142- 144	0.47 (P)	
1.35	F	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-CO-N(Me)-(1-メチル- ピペリジン-4-イル)	XVI.7 XXI.1	C ₃₁ H ₃₁ FN ₄ O ₄	543 [M+H] ⁺	231-2 34	0.54 (P)	
1.36	F	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-CH ₂ -NMe ₂	XVI.7 XXV.8	C ₂₆ H ₂₄ FN ₃ O ₃	446 [M+H] ⁺	201- 203	0.55 (A)	
1.37	F	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-CH ₂ -N(Et)-C(O)O-tBu	XVI.7 XXV.1 2	C ₃₁ H ₃₂ FN ₃ O ₅	568 [M+Na] J ⁺	測定 せず	0.67 (P)	20
1.38	F	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	1-メチル-イ ミダゾール -2-イル	XVI.7 XXV.1 5	C ₂₇ H ₂₁ FN ₄ O ₃	469 [M+H] ⁺	230- 233	0.54 (A)	30
1.39	F	1-メチル-ベン ズイミダゾー ル-5-イル	-CH ₂ -NMe ₂	XIX XXV.8	C ₂₆ H ₂₄ FN ₅ O	442 [M+H] ⁺	248- 252	0.62 (P)	
1.40	H	1-メチル-ベン ズイミダゾー ル-5-イル	-CH ₂ -NMe ₂	XIX.1 XXV.8	C ₂₆ H ₂₅ N ₅ O	424 [M+H] ⁺	250- 253	0.51 (P)	
1.41	Cl	キノキサリン- 6-イル	-N(SO ₂ Me)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XVI.10 XXV.6	C ₂₈ H ₂₇ ClN ₆ O 3S	563/565 [M +H] ⁺	180- 185	0.49 (A)	
1.42	Cl	キノキサリン- 6-イル	-N(CH ₃)-C O-CH ₂ -(1-メチルピペ ラジン-4-イル)	XVI.10 XXV.2	C ₃₁ H ₃₀ ClN ₇ O 2	568/570 [M +H] ⁺	223- 227	0.35 (A)	40
1.43	Cl	キノキサリン- 6-イル	-N(COMe)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XVI.10 XXV.3	C ₂₉ H ₂₇ ClN ₆ O 2	527/529 [M +H] ⁺	200- 205	0.34 (A)	
1.44	Cl	キノキサリン- 6-イル	-CO-(1-メ チル-ピペ ラジン-4-イル)	XVI.10 XXI	C ₂₉ H ₂₅ ClN ₆ O 2	525/527 [M +H] ⁺	235- 240	0.48 (A)	

【 0 0 6 0 】

1.45	Cl	キノキサリン-6-イル	-CH ₂ -NMe ₂	XVI.10 XXV.8	C ₂₆ H ₂₂ ClN ₅ O	454/456 [M-H] ⁻	258-260	0.33 (A)	
1.46	Cl	キノキサリン-6-イル	1-メチル-イミダゾール-2-イル	XVI.10 XXV.15	C ₂₇ H ₁₉ ClN ₆ O	477/479 [M-H] ⁻	282-286	0.51 (A)	
1.47	COO Me	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-CH ₂ -NEt ₂	XVI.6 XXV.16	C ₃₀ H ₃₁ N ₃ O ₅	512 [M-H] ⁻	168-170	0.33 (Q)	10
1.48	COO Me	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-N(COMe)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XVI.6 XXV.3	C ₃₁ H ₃₂ N ₄ O ₆	557 [M+H] ⁺ 555 [M-H] ⁻	222-224	0.31 (G)	
1.49	COO Me	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-CO-N(Me)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XVI.6 XXI.2	C ₃₁ H ₃₂ N ₄ O ₆	557 [M+H] ⁺ 555 [M-H] ⁻	n.d.	0.23 (G)	
1.50	COO Me	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-CO-N(Me)-(CH ₂) ₃ -NMe ₂	XVI.6 XXI.3	C ₃₂ H ₃₄ N ₄ O ₆	571 [M+H] ⁺ 569 [M-H] ⁻	n.d.	0.10 (G)	20
1.51	COO Me	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-CH ₂ -N(Et)-C(O)O-tBu	XVI.6 XXV.12	C ₃₃ H ₃₅ N ₃ O ₇	586 [M+H] ⁺ 584 [M-H] ⁻	238 (分解)	0.31 (G)	
1.52	COO Me	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-CH ₂ -N(Me)Et	XVI.6 XXV.10	C ₂₉ H ₂₉ N ₃ O ₅	500 [M+H] ⁺	192-193	0.26 (G)	
1.53	COO Me	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-CH ₂ -ピロリジン-1-イル	XVI.6 XXV	C ₃₀ H ₂₉ N ₃ O ₅	512 [M+H] ⁺ 510 [M-H] ⁻	246-248	0.34 (G)	30
1.54	COO Me	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-N(CH ₃)-C O-CH ₂ -NMe ₂	XVI.6 XXV.1	C ₃₀ H ₃₀ N ₄ O ₆	543 [M+H] ⁺ 541 [M-H] ⁻	231-233	0.35 (G)	
1.55	COO Me	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-N(SO ₂ Me)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XVI.6 XXV.6	C ₃₀ H ₃₂ N ₄ O ₇ S	591 [M-H] ⁻	244-246	0.39 (G)	
1.56	COO Me	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-CH ₂ -(1-メチルピペラジン-4-イル)	XVI.6 XXV.11	C ₃₁ H ₃₂ N ₄ O ₅	541 [M+H] ⁺ 539 [M-H] ⁻	258-259	0.39 (G)	40
1.57	COO Me	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-CO-(1-メチル-ピペラジン-4-イル)	XVI.6 XXI	C ₃₁ H ₃₀ N ₄ O ₆	555 [M+H] ⁺ 553 [M-H] ⁻	271-273	0.35 (G)	

【 0 0 6 1 】

1.58	COO Me	1,2-(メチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-CH ₂ -NEt ₂	XVI.11 XXV.1 6	C ₂₉ H ₂₉ N ₃ O ₅	498 [M-H] ⁻	206	0.23 (G)
1.59	COO Me	1,2-(メチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-CH ₂ -NMe ₂	XVI.11 XXV.8	C ₂₇ H ₂₅ N ₃ O ₅	472 [M+H] ⁺	234	0.20 (G)
1.60	COO Me	1,2-(メチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-N(CH ₃)-C O-CH ₂ -(1- メチルピペ ラジン-4-イル)	XVI.11 XXV.2	C ₃₂ H ₃₃ N ₅ O ₆	584 [M+H] ⁺ 582 [M-H] ⁻	152	0.12 (G)
1.61	COO Me	1,2-(メチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-N(COMe)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XVI.11 XXV.3	C ₃₀ H ₃₀ N ₄ O ₆	543 [M+H] ⁺ 541 [M-H] ⁻	206	0.30 (G)
1.62	COO Me	1,2-(メチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-CH ₂ -N(Et)-C(O)O-tBu	XVI.11 XXV.1 2	C ₃₂ H ₃₃ N ₃ O ₇	572 [M+H] ⁺ 570 [M-H] ⁻	233	0.29 (R)
1.63	COO Me	1,2-(メチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-O(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XVI.11 XXIII	C ₂₈ H ₂₇ N ₃ O ₆	500 [M-H] ⁻	243	0.29 (G)
1.64	COO Me	1,2-(メチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-CO-N(Me)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XVI.11 XXI.2	C ₃₀ H ₃₀ N ₄ O ₆	543 [M+H] ⁺ 541 [M-H] ⁻	173	0.30 (G)
1.65	F	1-メチル-ベンゾイミダゾール-5-イル	-CH ₂ -(1,2,4- -トリアゾ ール-1-イル)	XIX XXV.1 7	C ₂₆ H ₂₀ FN ₇ O	466 [M+H] ⁺	268- 272	0.70 (P)
1.66	F	1-メチル-ベンゾイミダゾール-5-イル	-CH ₂ -(1,2,3- -トリアゾ ール-1-イル)	XIX XXV.1 8	C ₂₆ H ₂₀ FN ₇ O	466 [M+H] ⁺	220- 225	0.61 (P)
1.67	F	1-メチル-ベンゾイミダゾール-5-イル	-CH ₂ -(1,2,3- -トリアゾ ール-2-イル)	XIX XXV.1 9	C ₂₆ H ₂₀ FN ₇ O	466 [M+H] ⁺	253- 256	0.71 (P)
1.68	F	1-メチル-ベンゾイミダゾール-5-イル	-CH ₂ -CO-(1- -メチル-ピ ペラジン-4- イル)	XIX XXI.4	C ₃₀ H ₂₉ FN ₆ O ₂	525 [M+H] ⁺	158- 165	0.55 (P)

10

20

30

40

50

【 0 0 6 2 】

1.69	F	1-メチル-ベン ズイミダゾー ル-5-イル	-N(COMe)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XIX XXV.3	C ₂₉ H ₂₉ FN ₆ O ₂	513 [M+H] ⁺	163-1 67	0.49 (P)
1.70	F	1-メチル-ベン ズイミダゾー ル-5-イル	1-メチル-イ ミダゾール -2-イル	XIX XXV.1 5	C ₂₇ H ₂₁ FN ₆ O	465 [M+H] ⁺	279- 284 (分解)	0.59 (P)
1.71	F	1-メチル-ベン ズイミダゾー ル-5-イル	-N(CH ₃)-C O-CH ₂ -(1- メチルピペ ラジン-4-イ ル)	XIX XXV.2	C ₃₁ H ₃₂ FN ₇ O ₂	554 [M+H] ⁺	136- 143	0.3 (P)
1.72	F	1-メチル-ベン ズイミダゾー ル-5-イル	-N(CH ₃)-C O-CH ₂ -OC H ₃	XIX XXI.5	C ₂₇ H ₂₄ FN ₅ O ₃	486 [M+H] ⁺	168- 172	0.5 (P)
1.73	F	1-メチル-ベン ズイミダゾー ル-5-イル	2-ピロリド ン-1-イル	XIX XXVII	C ₂₇ H ₂₂ FN ₅ O ₂	468 [M+H] ⁺	276- 279	0.5 (P)
1.74	F	1-メチル-ベン ズイミダゾー ル-5-イル	-N(CH ₃)-C OCH ₃	XIX XXI.6	C ₂₆ H ₂₂ FN ₅ O ₂	456 [M+H] ⁺	322- 326	0.6 (P)
1.75	F	1-メチル-ベン ズイミダゾー ル-5-イル	-N(CH ₃)-SO ₂ CH ₃	XIX XXV.2 0	C ₂₅ H ₂₂ FN ₅ O ₃ S	492 [M+H] ⁺	311- 317	0.6 (P)
1.76	F	1-メチル-ベン ズイミダゾー ル-5-イル	-SO ₂ CH ₃	XIX XXIV.1	C ₂₄ H ₁₉ FN ₄ O ₃ S	463 [M+H] ⁺	300- 303	0.7 (P)
1.77	F	1-メチル-ベン ズイミダゾー ル-5-イル	-CO-NMe ₂	XIX XXI.7	C ₂₆ H ₂₂ FN ₅ O ₂	456 [M+H] ⁺	320	0.6 (P)
1.78	F	1-メチル-ベン ズイミダゾー ル-5-イル	3,5-ジメチ ル-ピラゾ ール-1-イル	XIX XXI.8	C ₂₈ H ₂₃ FN ₆ O	479 [M+H] ⁺	297-3 01	0.8 (P)
1.79	F	1-メチル-ベン ズイミダゾー ル-5-イル	-CO-(1-メ チル-ピペ ラジン-4-イ ル)	XIX XXI	C ₂₉ H ₂₇ FN ₆ O ₂	511 [M+H] ⁺	257- 262	0.6 (P)
1.80	F	1-メチル-ベン ズイミダゾー ル-5-イル	-N(CH ₃)-C O-CH ₂ -NM e ₂	XIX XXV.1	C ₂₈ H ₂₇ FN ₆ O ₂	499 [M+H] ⁺	248- 257	0.5 (P)

10

20

30

40

【 0 0 6 3 】

1.81	F	1-メチル-ベン ズイミダゾー ル-5-イル	-SO ₂ -N(Me) -(CH ₂) ₂ -NM e ₂	XIX XXI.9	C ₂₈ H ₂₉ FN ₆ O ₃ S	549 [M+H] ⁺	134- 138	0.4 (P)
1.82	F	1-メチル-ベン ズイミダゾー ル-5-イル	-CO-N(Me)- CH ₂ CN	XIX XXI.10	C ₂₇ H ₂₁ FN ₆ O ₂	481 [M+H] ⁺	128- 134	0.9 (P)
1.83	F	1-メチル-ベン ズイミダゾー ル-5-イル	-N(SO ₂ Me)- (CH ₂) ₂ -NH ₂	XIX XXV.2 1	C ₂₆ H ₂₅ FN ₆ O ₃ S	521 [M+H] ⁺	205- 211	0.6 (P)
1.84	H	1-メチル-ベン ゾ-トリアゾー ル-5-イル	-CH ₂ -NMe ₂	XVI.12 XXV.8	C ₂₅ H ₂₄ FN ₆ O	425 [M+H] ⁺	285- 297	0.19 (C)
1.85	Cl	1,2-(エチレン- ジオキシ)-フ ェン-4-イル-	-CH ₂ -(4-ヒ ドロキシ- ピペリジン -1-イル)	XVI.1 XXV.2 2	C ₂₉ H ₂₈ ClN ₃ O 4	518/520 [M +H] ⁺	260- 263	0.19 (E)
1.86	Cl	1,2-(エチレン- ジオキシ)-フ ェン-4-イル-	-N(CH ₃)-C O-(CH ₂) ₂ -N Me ₂	XVI.1 XXV.2 3	C ₂₉ H ₂₉ ClN ₄ O 4	533/535 [M +H] ⁺	246- 248	0.05 (E)
1.87	Cl	1,2-(エチレン- ジオキシ)-フ ェン-4-イル-	-CH ₂ -N(Me) Et	XVI.1 XXV.1 0	C ₂₇ H ₂₆ ClN ₃ O 3	476/478 [M +H] ⁺	192- 195	0.19 (E)
1.88	Cl	1,2-(エチレン- ジオキシ)-フ ェン-4-イル-	-CH ₂ -N(Me) -(CH ₂) ₂ -OH	XVI.1 XXV.2 4	C ₂₇ H ₂₆ ClN ₃ O 4	492/494 [M +H] ⁺	128- 133	0.17 (E)
1.89	Cl	1,2-(エチレン- ジオキシ)-フ ェン-4-イル-	(R)-CH ₂ -(3- ヒドロキシ -ピロリジ ン-1-イル)	XVI.1 XXV.2 5	C ₂₈ H ₂₆ ClN ₃ O 4	504/506 [M +H] ⁺	148- 151	0.17 (E)
1.90	Cl	1,2-(エチレン- ジオキシ)-フ ェン-4-イル-	-N(SO ₂ Me)- (CH ₂) ₂ -NMe 2	XVI.1 XXV.6	C ₂₈ H ₂₉ ClN ₄ O 5S	569/571 [M +H] ⁺	219- 223	0.18 (E)
1.91	Cl	1,2-(エチレン- ジオキシ)-フ ェン-4-イル-	(S)-CH ₂ -(3- ヒドロキシ -ピロリジ ン-1-イル)	XVI.1 XXV.2 6	C ₂₈ H ₂₆ ClN ₃ O 4	504/506 [M +H] ⁺	148- 151	0.17 (E)
1.92	Cl	1,2-(エチレン- ジオキシ)-フ ェン-4-イル-	-CH ₂ -(1-メ チルピペラ ジン-4-イル)	XVI.1 XXV.1 1	C ₂₉ H ₂₉ ClN ₄ O 3	517/519 [M +H] ⁺	150 (分解)	0.05 (E)

10

20

30

40

50

【 0 0 6 4 】

1.93	Cl	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-SO ₂ -N(Me)-(CH ₂) ₃ -NMe ₂	XVI.1 XXI.11	C ₂₉ H ₃₁ ClN ₄ O ₅ S	583/585 [M+H] ⁺	200-210	0.10 (T)
1.94	Cl	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-N(SO ₂ Et)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XVI.1 XXV.27	C ₂₉ H ₃₁ ClN ₄ O ₅ S	583/585 [M+H] ⁺	185-188	0.18 (E)
1.95	Cl	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-SO ₂ -N(Me)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XVI.1 XXI.9	C ₂₈ H ₂₉ ClN ₄ O ₅ S	569/571 [M+H] ⁺	178-180	0.05 (E)
1.96	Cl	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-N(COMe)-(CH ₂) ₃ -NMe ₂	XVI.1 XXV.4	C ₃₀ H ₃₁ ClN ₄ O ₄	547/549 [M+H] ⁺	133-135	0.05 (T)
1.97	Cl	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-N(COEt)-(CH ₂) ₃ -NMe ₂	XVI.1 XXV.28	C ₃₁ H ₃₃ ClN ₄ O ₄	561/563 [M+H] ⁺	120から焼結	0.13 (T)
1.98	Cl	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-N(COEt)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XVI.1 XXV.29	C ₃₀ H ₃₁ ClN ₄ O ₄	547/549 [M+H] ⁺	130から焼結	0.05 (E)
1.99	Cl	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-N(CH ₃)-C O-CH ₂ -(1-メチルピペラジン-4-イル)	XVI.1 XXV.2	C ₃₀ H ₃₁ ClN ₅ O ₄	572/574 [M-H] ⁻	235	0.2 (G)
1.100	Cl	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-CO-N(Et)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XVI.1 XXI.12	C ₃₀ H ₃₁ ClN ₄ O ₄	547/549 [M+H] ⁺	212	0.2 (G)
1.101	F	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	1-エチル-イミダゾール-2-イル	XVI.7 XXV.30	C ₂₈ H ₂₃ FN ₄ O ₃	483 [M+H] ⁺	266-268	0.6 (P)
1.102	F	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-CH ₂ -NH-(2-ピリジル)	XVI.7 XXVIII	C ₂₉ H ₂₃ FN ₄ O ₃	495 [M+H] ⁺	137-139	0.6 (P)
1.103	F	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-N(CH ₃)-C O-CH ₂ -NMe ₂	XVI.7 XXV.1	C ₂₈ H ₂₇ FN ₄ O ₄	503 [M+H] ⁺	150-153	0.6 (P)
1.104	F	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-CO-(1-メチル-ピペラジン-4-イル)	XVI.7 XXI	C ₂₉ H ₂₇ FN ₄ O ₄	515 [M+H] ⁺	220-223	0.6 (P)

10

20

30

40

【 0 0 6 5 】

1.105	F	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-CH ₂ -NEt ₂	XVI.7 XXV.1 6	C ₂₈ H ₂₈ FN ₃ O ₃	474 [M+H] ⁺	108- 110	0.6 (P)
1.106	F	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-CH ₂ -(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)	XVI.7 XXV.2 2	C ₂₉ H ₂₈ FN ₃ O ₄	502 [M+H] ⁺	237- 245	0.6 (P)
1.107	F	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-N(CH ₃)-C O-CH ₂ -(1-メチルピペラジン-4-イル)	XVI.7 XXV.2	C ₃₁ H ₃₂ FN ₅ O ₄	558 [M+H] ⁺	163- 167	0.6 (P)
1.108	F	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-SO ₂ -N(Me) -(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XVI.7 XXI.9	C ₂₈ H ₂₉ FN ₄ O ₅ S	553 [M+H] ⁺	170- 175	0.6 (P)
1.109	F	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-CO-N(Et)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XVI.7 XXI.12	C ₃₀ H ₃₁ FN ₄ O ₄	531 [M+H] ⁺	237- 242	0.6 (P)
1.110	F	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-CH ₂ -N(Me) Et	XVI.7 XXV.1 0	C ₂₇ H ₂₆ FN ₃ O ₃	460 [M+H] ⁺	118- 123	0.6 (P)
1.111	F	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-CH ₂ -N(Me) -(CH ₂) ₂ -OH	XVI.7 XXV.2 4	C ₂₇ H ₂₆ FN ₃ O ₄	474 [M-H] ⁻	181- 188	0.6 (P)
1.112	F	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-N(SO ₂ Me)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	XVI.7 XXV.6	C ₂₈ H ₂₉ FN ₄ O ₅ S	553 [M+H] ⁺	180- 183	0.6 (P)
1.113	F	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-CH ₂ -N(Me) -(CH ₂) ₂ -OMe	XVI.7 XXV.3 1	C ₂₈ H ₂₈ FN ₃ O ₄	490 [M+H] ⁺	103- 106	0.6 (P)
1.114	F	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	(R)-CH ₂ -(3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)	XVI.7 XXV.2 5	C ₂₈ H ₂₆ FN ₃ O ₄	488 [M+H] ⁺	145- 148	0.6 (P)
1.115	F	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	(S)-CH ₂ -(3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)	XVI.7 XXV.2 6	C ₂₈ H ₂₆ FN ₃ O ₄	488 [M+H] ⁺	140- 147	0.6 (P)

10

20

30

40

【 0 0 6 6 】

1.116	F	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	(S)-CH ₂ -(2-[ヒドロキシ-メチル]-ピロリジン-1-イル)	XVI.7 XXV.3 2	C ₂₉ H ₂₈ FN ₃ O ₄	502 [M+H] ⁺	149-156	0.6 (P)	10
1.117	F	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-N(CH ₃)-C O-(CH ₂) ₂ -N Me ₂	XVI.7 XXV.2 3	C ₂₉ H ₂₉ FN ₄ O ₄	517 [M+H] ⁺	131-138	0.6 (P)	
1.118	F	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-N(COEt)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XVI.7 XXV.2 9	C ₃₀ H ₃₁ FN ₄ O ₄	531 [M+H] ⁺	143	0.6 (P)	
1.119	F	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-N(COEt)-(CH ₂) ₃ -NMe ₂	XVI.7 XXV.2 8	C ₃₁ H ₃₃ FN ₄ O ₄	545 [M+H] ⁺	127	0.6 (P)	
1.120	F	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-CH ₂ -(1-メチルピペラジン-4-イル)	XVI.7 XXV.1 1	C ₂₉ H ₂₉ FN ₄ O ₃	501 [M+H] ⁺	195-198	0.7 (P)	20
1.121	F	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-SO ₂ -N(Me)-(CH ₂) ₃ -NMe ₂	XVI.7 XXI.11	C ₂₉ H ₃₁ FN ₄ O ₅ S	567 [M+H] ⁺	144-149	0.5 (P)	
1.122	F	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-N(SO ₂ Et)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XVI.7 XXV.2 7	C ₂₉ H ₃₁ FN ₄ O ₅ S	567 [M+H] ⁺	177-178	0.7 (P)	
1.123	F	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-CH ₂ -(モルフォリン-4-イル)	XVI.7 XXV.3 3	C ₂₈ H ₂₆ FN ₃ O ₄	486 [M-H] ⁻	215-224	0.8 (P)	
1.124	F	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-SO ₂ -(CH ₂) ₂ -NEt ₂	XVI.7 XXIV	C ₂₉ H ₃₀ FN ₃ O ₅ S	552 [M+H] ⁺	186-192	0.7 (P)	40
1.125	F	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-SO ₂ -NH-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XVI.7 XXIX	C ₂₇ H ₂₇ FN ₄ O ₅ S	539 [M+H] ⁺	184	0.1 (G)	
1.126	F	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-SO ₂ -NH-(CH ₂) ₃ -NMe ₂	XVI.7 XXIX.1	C ₂₈ H ₂₉ FN ₄ O ₅ S	551 [M-H] ⁻	223	0.1 (G)	
1.127	F	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-CH ₂ -CO-(1-メチル-ピペラジン-4-イル)	XVI.7 XXI.4	C ₃₀ H ₂₉ FN ₄ O ₄	527 [M-H] ⁻	237	0.3 (G)	

【 0 0 6 7 】

1.128	F	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-N(COMe)-(CH ₂) ₃ -NMe ₂	XVI.7 XXV.4	C ₃₀ H ₃₁ FN ₄ O ₄	529 [M-H] ⁻	115	0.1 (G)
1.134	H	1-メチル-ベンゾイミダゾール-5-イル	-N(COMe)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XIX.1 XXV.3	C ₂₉ H ₃₀ N ₆ O ₂	495 [M+H] ⁺	270 (分解)	0.67 (P)
1.135	H	1-メチル-ベンゾイミダゾール-5-イル	-N(CH ₃)-C O-CH ₂ -NMe ₂	XIX.1 XXV.1	C ₂₈ H ₂₈ N ₆ O ₂	481 [M+H] ⁺	243- 245	0.59 (P)
1.136	H	1-メチル-ベンゾイミダゾール-5-イル	-N(CO-3-ピリジル)-(C H ₂) ₂ -NMe ₂	XIX.1 XXV.9	C ₃₃ H ₃₁ N ₇ O ₂	558 [M+H] ⁺	188 (分解)	0.79 (U)
1.137	COO Me	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-N(COEt)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XVI.6 XXV.2 9	C ₃₂ H ₃₄ N ₄ O ₆	571 [M+H] ⁺	212- 214	0.55 (A)
1.138	COO Me	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-N(COEt)-(CH ₂) ₃ -NMe ₂	XVI.6 XXV.2 8	C ₃₃ H ₃₆ N ₄ O ₆	585 [M+H] ⁺	143- 145	0.47 (A)
1.139	COO Me	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-N(COMe)-(CH ₂) ₃ -NMe ₂	XVI.6 XXV.4	C ₃₂ H ₃₄ N ₄ O ₆	571 [M+H] ⁺	238- 239	0.52 (A)
1.140	F	1,2-(メチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-N(CH ₃)-C O-CH ₂ -(1-メチルピペ ラジン-4-イル)	XVI.14 XXV.2	C ₃₀ H ₃₀ FN ₅ O ₄	544 [M+H] ⁺	n.d.	0.30 (A)
1.141	Br	1,2-(メチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-N(CH ₃)-C O-CH ₂ -(1-メチルピペ ラジン-4-イル)	XVI.13 XXV.2	C ₃₀ H ₃₀ BrN ₅ O ₄	604/606 [M +H] ⁺	n.d.	0.30 (A)

10

20

30

* 溶出液混合物：

- (A)：シリカゲル，ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア (90:10:1)
 (B)：シリカゲル，ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア (85:15:1.5)
 (C)：シリカゲル，酢酸エチル/メタノール/濃アンモニア (80:20:1)
 (D)：シリカゲル，酢酸エチル/メタノール/濃アンモニア (90:10:2)
 (E)：シリカゲル，酢酸エチル/メタノール/濃アンモニア (90:10:1)
 (F)：シリカゲル，ジクロロメタン/メタノール (5:1)
 (G)：シリカゲル，ジクロロメタン/メタノール (9:1)
 (H)：シリカゲル，ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア (50:10:0.1)
 (I)：シリカゲル，ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア (90:10:0.1)
 (K)：Alox，ジクロロメタン/エタノール (20:1)
 (L)：シリカゲル，ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア (80:20:2)
 (M)：Alox，酢酸エチル/メタノール/濃アンモニア (90:10:1)

40

50

(N): シリカゲル, 酢酸エチル/メタノール/濃アンモニア (40:10:1)
 (O): シリカゲル, 酢酸エチル/メタノール (9:1)
 (P): シリカゲル, ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア (80:20:1)
 (Q): シリカゲル, ジクロロメタン/メタノール (50:1)
 (R): シリカゲル, ジクロロメタン/メタノール (30:1)
 (S): シリカゲル, ジクロロメタン/メタノール (4:1)
 (T): シリカゲル, 酢酸エチル/メタノール/濃アンモニア (70:30:1)
 (U): シリカゲル, ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア (80:10:1)

【 0 0 6 8 】

以下の化合物も実施例1.0と同様に調製する。

10

(1.129) 6-フルオロ-3-(Z)-[1-(3-{N-(2-ジメチルアミノエチル)-N-メチル-アミノカルボニル}-フェニルアミノ)-1-(1-メチルベンズイミダゾール-5-イル)メチレン]-2-インドリノン

遊離体XIX及びXXI.13から

R_f 値:0.6(シリカゲル, 塩化メチレン/メタノール/濃アンモニア = 80:20:1)

融点:131~138

C₂₉H₂₉FN₆O₂

質量スペクトル: m/z = 513 [M+H]⁺

(1.130) 6-クロロ-3-(Z)-[1-(4-{N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-N-メタンスルホニル-アミノ}-3-クロロ-フェニルアミノ)-1-(1,2-エチレンジオキシフェン-4-イル)-メチレン]-2-インドリノン 20

遊離体XVI.1及びXXV.35から

R_f 値:0.2(シリカゲル, 塩化メチレン/メタノール = 9:1)

融点:153

C₂₈H₂₈Cl₂N₄O₅S

質量スペクトル: m/z = 601/603/605 [M+H]⁺

(1.131) 6-クロロ-3-(Z)-{1-[4-(N-ジメチルアミノメチルカルボニル-N-メチル-アミノ)-3-メトキシ-フェニルアミノ]-1-(1,2-エチレンジオキシフェン-4-イル)-メチレン}-2-インドリノン

遊離体XVI.1及びXXXから

30

R_f 値:0.3(シリカゲル, 塩化メチレン/メタノール/濃アンモニア = 90:10:1)

融点:229

C₂₉H₂₉ClN₄O₅

質量スペクトル: m/z = 549/551 [M+H]⁺

(1.132) 6-フルオロ-3-(Z)-{1-[4-(N-ジメチルアミノメチルカルボニル-N-メチル-アミノ)-3-メトキシ-フェニルアミノ]-1-(1,2-エチレンジオキシフェン-4-イル)-メチレン}-2-インドリノン

遊離体XVI.7及びXXXから

R_f 値:0.3(シリカゲル, 塩化メチレン/メタノール = 9:1)

融点:142

C₂₉H₂₉FN₄O₅

質量スペクトル: m/z = 533 [M+H]⁺

(1.133) 6-フルオロ-3-(Z)-[1-(4-{N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-N-メタンスルホニル-アミノ}-3-クロロ-フェニルアミノ)-1-(1,2-エチレンジオキシフェン-4-イル)-メチレン]-2-インドリノン

遊離体XVI.7及びXXV.35から

40

R_f 値:0.2(シリカゲル, 塩化メチレン/メタノール = 9:1)

融点:173

C₂₈H₂₈ClFN₄O₅S

質量スペクトル: m/z = 687/589 [M+H]⁺

50

【 0 0 6 9 】

实施例 2.0

3-(Z)-{1-[4-(N-ジメチルアミノメチルカルボニル-N-メチル-アミノ)-フェニルアミノ]
-1-(2-ピラジニル)-メチレン}-2-インドリノン

0.281gの1-アセチル-3-(1-ヒドロキシ-1-(2-ピラジニル)-メチレン-2-インドリノン(遊離体X)と0.416gの五塩化リンを10mlのジオキサン中で3時間還流させる。蒸留で揮発性成分を除去し、残留物を15mlのジオキサン中に取り、0.415gのN-(ジメチルアミノメチルカルボニル)-N-メチル-p-フェニレンジアミン(遊離体XXV.1)の添加後、さらに5時間還流させる。冷却かつ50mlの水の添加後、ジクロロメタンで5回抽出する。硫酸マグネシウム上で乾燥させた混合有機相から蒸留で溶媒を除去して得られた残留物を、溶出液としてジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア = 190:10:1を用いてシリカゲルカラムを通してクロマトグラフィーで精製する。こうして得られた粗生成物をジイソプロピルエーテルと攪拌し、吸引ろ過し、80℃で乾燥させる。

収量：0.07g(理論の16%)

R_f 値 : 0.2 (シリカゲル, 塩化メチレン/メタノール/濃アンモニア = 90:10:1)

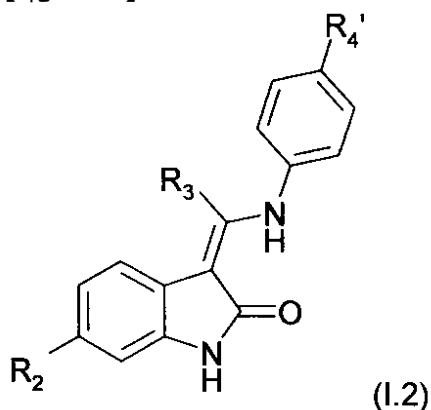
融点: 198 ~ 199

$$\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2$$
質量スペクトル: $m/z = 429$ $[M+H]^+$; $m/z = 427$ $[M-H]^-$; $m/z = 451$ $[M+Na]^+$

【 0 0 7 0 】

下記一般式1.2の以下の化合物は、各場合に特定した遊離体から実施例2.0と同様に調製する。

【化 1 2】



【 0 0 7 1 】

実施例	R ₂	R ₃	R ₄ '	遊離体	実験式	質量スペクトル	融点 [°C]	R _f 値*
2.1	H	1,2-(メチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-N(CH ₃)-CO-CH ₂ -NMe ₂	X.1 XXV.1	C ₂₇ H ₂₆ N ₄ O ₄	471 [M+H] ⁺ 469 [M-H] ⁻ 493 [M+Na] ⁺	221-222	0.3 (A)
2.2	H	1,2-(メチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-CH ₂ -NMe ₂	X.1 XXV.8	C ₂₅ H ₂₃ N ₃ O ₃	414 [M+H] ⁺ 412 [M-H] ⁻ 436 [M+Na] ⁺	221-222	0.4 (A)

* 溶出液混合物：実施例 1 の後のリスト参照。

【 0 0 7 2 】

实施例 3.0

6-クロロ-3-(Z)-[1-(4-{N-(ジメチルアミノメチルカルボニル)-N-メチル-アミノ}-フェ

ニルアミノ)-1-(4-ピリジル)-メチレン]-2-インドリノン

0.270gの1-アセチル-6-クロロ-3-[1-クロロ-1-(4-ピリジル)-メチレン]-2-インドリノン(遊離体XIII.3)、0.232gのN-(ジメチルアミノメチルカルボニル)-N-メチル-p-フェニレンジアミン及び0.40mlのトリエチルアミンを10mlのテトラヒドロフラン中で15時間還流させる。冷却後、0.50mlのピペリジンを加え、混合物を周囲温度で2時間攪拌する。蒸留で揮発性成分を除去して得られた残留物を、溶出液としてジクロロメタン/メタノール=9:1を用いてシリカゲルカラムを通してクロマトグラフィーで精製する。こうして得られた粗生成物をメタノールと攪拌し、吸引ろ過し、80℃で乾燥させる。

収量:0.075g(理論の20%)

R_f値:0.3(シリカゲル, ジクロロメタン/メタノール = 9:1)

融点:274~276

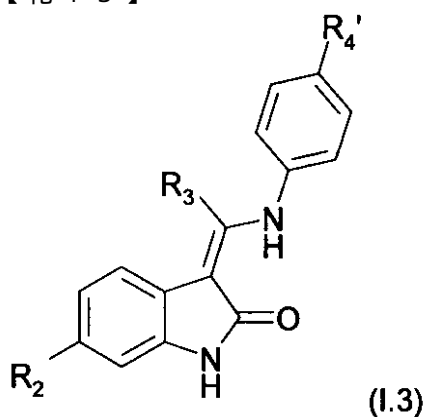
C₂₅H₂₄ClN₅O₂

質量スペクトル: m/z = 462/464 [M+H]⁺; m/z = 460/462 [M-H]⁻

【0073】

下記一般式I.3の以下の化合物は、各場合に特定した遊離体から実施例3.0と同様に調製する。

【化13】



【0074】

実施例	R ₂	R ₃	R ₄ '	遊離体	実験式	質量スペクトル	融点 [°C]	R _f 値*
3.1	Cl	4-ピリジル-	-CH ₂ -NMe ₂	XIII.3 XXV.8	C ₂₃ H ₂₁ ClN ₄ O	405/407 [M+H] ⁺ 403/405 [M-H] ⁻	250- 251	0.5 (F)
3.2	Cl	4-ピリジル-	-N(SO ₂ -(CH ₂) ₂ -CH ₃)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XIII.3 XXV.7	C ₂₇ H ₃₀ ClN ₅ O ₃ S	540/542 [M+H] ⁺ 538/540 [M-H] ⁻	228- 232	0.3 (G)
3.3	H	5-メチル-イソキサゾール3-イル-	-N(CH ₃)-C(O)CH ₃	XV XXII	C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O ₃	388 [M ⁺]	238- 239	0.7 (A)
3.4	H	5-メチル-イソキサゾール3-イル-	-N(SO ₂ -CH ₃)-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XV XXV.6	C ₂₄ H ₂₇ N ₅ O ₄ S	481 [M ⁺]	241- 242	0.3 (A)

10

20

30

40

50

【 0 0 7 5 】

3.5	H	3-メチル-ピ ラゾール-5- イル-	-N(CH ₃)-C(O))CH ₃	XV.1 XXII	C ₂₂ H ₂₁ N ₅ O ₂	388 [M+H] ⁺ 386 [M-H] ⁻ 410 [M+Na] ⁺	195- 196	0.4 (A)
3.6	H	3-メチル-ピ ラゾール-5- イル-	-N(SO ₂ -CH ₃) -(CH ₂) ₂ -NMe 2	XV.1 XXV.6	C ₂₄ H ₂₈ N ₆ O ₃ S	480 [M] ⁺	253- 254	0.3 (A)
3.7	Cl	2-ピロリル-	-N(CH ₃)-C(O))CH ₂ -NMe ₂	XIV XXV.1	C ₂₄ H ₂₄ ClN ₅ O 2	450/452 [M+H] ⁺ 448/450 [M-H] ⁻	270- 272	0.5 (G)
3.8	Cl	2-ピロリル-	-CH ₂ -NMe ₂	XIV XXV.8	C ₂₂ H ₂₁ ClN ₄ O	393/395 [M+H] ⁺ 391/393 [M-H] ⁻	201- 203	0.3 (H)
3.9	Cl	2-ピロリル-	-N(C(O)-CH ₃) -(CH ₂) ₂ -NMe 2	XIV XXV.3	C ₂₅ H ₂₆ ClN ₅ O 2	464/462 [M+H] ⁺ 462/464 [M-H] ⁻	240- 243	0.3 (I)
3.10	Cl	2-ピロリル-	-N(SO ₂ -(CH ₂) 2-CH ₃)-(CH ₂) 2-NMe ₂	XIV XXV.7	C ₂₆ H ₃₀ ClN ₅ O 3S	528/530 [M+H] ⁺ 526/528 [M-H] ⁻	203- 205	0.3 (G)
3.11	Cl	1-ベンジル- イミダゾー ル-5-イル-	-CH ₂ -NMe ₂	XIII.5 XXV.8	C ₂₈ H ₂₆ ClN ₅ O	482/484 [M-H] ⁻ 506/508 [M+Na] ⁺	270- 272 (塩酸 塩の 融点)	0.5 (K)
3.12	Cl	3-ピリジル-	-CH ₂ -NMe ₂	XIII.2 XXV.8	C ₂₃ H ₂₁ ClN ₄ O	403/405 [M-H] ⁻	205- 208	0.3 (F)
3.13	Cl	3-ピリジル-	-N(SO ₂ -(CH ₂) 2-CH ₃)-(CH ₂) 2-NMe ₂	XIII.2 XXV.7	C ₂₇ H ₃₀ ClN ₅ O 3S	464/462 [M+ H] ⁺	204- 205	0.7 (F)
3.14	Cl	3-ピリジル-	-N(CH ₃)-C(O))CH ₂ -NMe ₂	XIII.2 XXV.1	C ₂₅ H ₂₄ ClN ₅ O 2	462/464 [M+H] ⁺	243- 245	0.6 (F)

10

20

30

40

* 溶出液混合物：実施例 1 の後のリスト参照。

【 0 0 7 6 】

実施例 4.0

6-クロロ-3-(Z)-{1-[4-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニルアミノ]-1-(ベンズイミダ
ゾール-5-イル)メチレン}-2-インドリノン

0.184の6-クロロ-3-(1-(4-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニルアミノ)-1-(3,4-ジアミ
ノフェニル)メチレン)-2-インドリノン(遊離体 XVIII.1)を5mlのギ酸中で1時間還流させ
る。蒸留で溶媒を除去して得られた残留物を水に懸濁させ、ソーダ溶液を添加してアルカ

50

リ性にし、酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル相を水で3回逆抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥させる。蒸留で溶媒を除去して得られた残留物をジエチルエーテルと攪拌し、吸引ろ過し、ジエチルエーテルで洗浄し、80℃で乾燥させる。

収量：0.150g(理論の80%)

R_f 値：0.5(シリカゲル，塩化メチレン/メタノール/濃アンモニア = 85:15:1.5)

融点：277～279

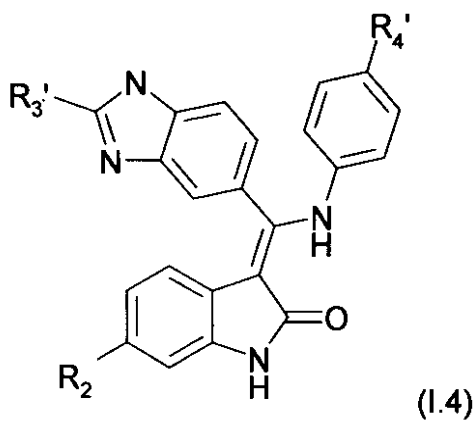
C₂₇H₂₄ClN₅O

質量スペクトル：m/z = 468/470 [M-H]⁻

【0077】

下記一般式I.4の以下の化合物は、各場合に特定した遊離体から実施例4.0と同様に調製する。

【化14】



20

30

40

50

【 0 0 7 8 】

実施例	R ₂	R ₃ ' 溶媒 反応時間	R ₄ '	遊離体	実験式	質量 スペクトル	融点 [°C]	R _f 値*
4.1	Cl	CH ₃ - 酢酸 1時間	-CH ₂ -ピロリ ジン-1-イル-	XVIII.1	C ₂₈ H ₂₆ ClN ₅ O	484/486 [M+H] ⁺ 482/484 [M-H] ⁻	295 -297 (分解)	0.5 (B)
4.2	Cl	H- ギ酸 1時間	-N(CH ₃)-C(O))CH ₂ -NMe ₂	XVIII.2	C ₂₇ H ₂₅ ClN ₆ O ₂	500/502 [M] ⁺ 501/503 [M+H] ⁺ 499/501 [M-H] ⁻	285- 288 (分解)	0.3 (B)
4.3	Cl	CH ₃ - 酢酸 7.5時間	-N(CH ₃)-C(O))CH ₂ -NMe ₂	XVIII.2	C ₂₈ H ₂₇ ClN ₆ O ₂	515/517 [M+H] ⁺ 513/515 [M-H] ⁻	230 235 (分解 ; 200 から焼 結)	0.4 (B)
4.4	Cl	H- ギ酸 7時間	-C(O)-(1-メ チル-ピペラ ジン-4-イル)	XVIII	C ₂₈ H ₂₅ ClN ₆ O ₂	515/515 [M+H] ⁺ 511/513 [M-H] ⁻	240- 243, 焼結 215- 220	0.4 (B)
4.5	Cl	H- ギ酸 2.5時間	-N(C(O)-CH ₃))-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XVII.3	C ₂₈ H ₂₇ ClN ₆ O ₂	513/515 [M-H] ⁻	283- 287 (分解)	0.4 (B)
4.6	Cl	CH ₃ - 酢酸 7時間	-N(C(O)-CH ₃))-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	XVIII.3	C ₂₉ H ₂₉ ClN ₆ O ₂	527/529 [M-H] ⁻	266-26 8	0.4 (B)
4.7	Cl	H- ギ酸 4時間	-N(C(O)-CH ₃))-(CH ₂) ₃ -NMe ₂	XVIII.4	C ₂₉ H ₂₉ ClN ₆ O ₂	529/531 [M+H] ⁺ 527/529 [M-H] ⁻	232- 234 (180で 焼結)	0.3 (L)
4.8	Cl	CH ₃ - 酢酸 9時間	-N(C(O)-CH ₃))-(CH ₂) ₃ -NMe ₂	XVII.4	C ₂₉ H ₂₉ ClN ₆ O ₂	543/545 [M+H] ⁺ 541/543 [M-H] ⁻	298- 299 (分解)	0.4 (M)
4.9	Cl	CH ₃ - 酢酸 4.5時間	-C(O)-(1-メ チル-ピペラ ジン-4-イル)	XVIII	C ₂₉ H ₂₇ ClN ₆ O ₂	527/529 [M+H] ⁺	265- 268	0.5 (B)

10

20

30

40

* 溶出液混合物：実施例 1 の後のリスト参照。

50

【 0 0 7 9 】

実施例 5.0

3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)フェニルアミノ]-1-(ベンズイミダゾール-5-イル)メチレン}-2-インドリノン

0.429gの3-(1-(4-(ジメチルアミノメチル)フェニルアミノ)-1-(4-アミノ-3-ニトロフェニル)メチレン)-2-インドリノン(遊離体XVII.6)を、0.50gのラネーニッケルを添加した30 mlのギ酸中、 3.4×10^5 Pa(50psi)の水素圧下、周囲温度で3.5時間水素化する。吸引ろ過で触媒を除去し、溶液をエバポレートし、残留物をジクロロメタン/メタノール/アンモニア = 50:50:1中に溶かす。この溶液をシリカゲルでろ過し、蒸留で溶媒を除去して得られる残留物をソーダ溶液中に取り、一晩中撹拌する。生じた沈殿をろ過し、水洗し、乾燥させ、ジエチルエーテルと撹拌し、再びろ過し、100 で乾燥させる。 10

収量：0.320g(理論の78%)

R_f 値：0.4(シリカゲル，塩化メチレン/メタノール/濃アンモニア = 80:20:2)

融点：273~277 (分解)

C₂₅H₂₃N₅O

質量スペクトル：m/z = 408 [M-H]⁻

以下の化合物は実施例5.0と同様に調製する。

(5.1) 6-クロロ-3-(Z)-[1-(4-{N-メタンスルホニル-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-アミノ}-フェニルアミノ)-1-(ベンズイミダゾール-5-イル)メチレン]-2-インドリノン

6-クロロ-3-[1-(4-{N-メタンスルホニル-N-(2-ジメチルアミノ-エチル)-アミノ}-フェニルアミノ)-1-(4-アミノ-3-ニトロフェニル)-メチレン]-2-インドリノンから。 20

R_f 値：0.5(シリカゲル，塩化メチレン/メタノール/濃アンモニア = 85:15:1.5)

融点：160 (焼結)

C₂₇H₂₇ClN₆O₃S

質量スペクトル：m/z = 551/553 [M+H]⁺; m/z = 549/551 [M-H]⁻

【 0 0 8 0 】

実施例 6.0

3-(Z)-[1-(1-メチルピペリジン-4-イルアミノ)-1-(3-フリル)-メチレン]-2-インドリノン

4.30gの1-アセチル-3-[1-ヒドロキシ-1-(3-フリル)-メチレン]-2-インドリノン(遊離体X.14)と3.6gの4-アミノ-1-メチルピペリジンを140 に1.5時間加熱する。冷却後、2N塩酸と酢酸エチルを加え、完全に溶けるまで混合物を撹拌する。水相を分け、濃アンモニア溶液でアルカリ性にする。生じた沈殿を吸引ろ過し、氷水で洗浄し、アセトンと撹拌し、再び吸引ろ過してから乾燥させる。 30

収量：0.287g(理論の5.6%)

R_f 値：0.5(シリカゲル，ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア = 50:10:0.1)

融点：255~260

C₁₉H₂₁N₃O₂

質量スペクトル：m/z = 323 [M]⁺

以下の化合物は実施例6.0と同様に調製する。 40

(6.1) 3-(Z)-[1-(1-メチルピペリジン-4-イルアミノ)-1-(3-チエニル)メチレン]-2-インドリノン

1-アセチル-3-(1-ヒドロキシ-1-(3-チエニル)-メチレン)-2-インドリノン(遊離体X.2)から。調製時、塩酸塩の形態で沈殿する生成物を洗浄して乾燥させる。

R_f 値：0.55(シリカゲル，ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア = 50:10:0.1)

融点：360

C₁₉H₂₁N₃OS

質量スペクトル：m/z = 339 [M]⁺

(6.2) 3-(Z)-[1-(1-メチルピペリジン-4-イルアミノ)-1-(4-イミダゾリル)-メチレン]-2-インドリノン

1-アセチル-3-[1-ヒドロキシ-1-(4-イミダゾリル)-メチレン]-2-インドリノン(遊離体XI.3)から。

R_f 値：0.18(シリカゲル，酢酸エチル/メタノール/濃アンモニア 5:5:1)

融点：274～279

$C_{18}H_{18}ClN_3O$

質量スペクトル： $m/z = 324 [M+H]^+$ ； $m/z = 322 [M-H]^-$

(6.3) 3-(Z)-[1-(1-メチルピペリジン-4-イルアミノ)-1-(2-フリル)-メチレン]-2-インドリノン

1-アセチル-3-[1-ヒドロキシ-1-(2-フリル)-メチレン]-2-インドリノンから

R_f 値：0.45(シリカゲル，ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア = 50:10:1)

融点：255～260

$C_{19}H_{21}N_3O_2$

質量スペクトル： $m/z = 323 [M]^+$

【0081】

実施例7.0

6-クロロ-3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(1-メチルベンズイミダゾール-5-イル)-メチレン}-2-インドリノン

0.344gの6-クロロ-3-[1-クロロ-1-(1-メチルベンズイミダゾール-5-イル)-メチレン]-2-インドリノン(遊離体XIII.4)、0.195gの4-(ジメチルアミノメチル)-アニリンと0.513mlのエチルジイソプロピルアミンを5mlのDMF中、6時間100 で攪拌する。さらに0.090gの4-(ジメチルアミノメチル)-アニリンと0.34mlのエチルジイソプロピルアミンの添加後、混合物をさらに6時間100 で攪拌する。冷却かつ水を添加後、生じた沈殿を吸引ろ過し、水洗する。こうして得られた粗生成物を、溶出液として酢酸エチル/メタノール = 95:5を用い、アロックス(alox)カラムを通してクロマトグラフィーで精製する。生成物を氷冷ジエチルエーテルと攪拌し、吸引ろ過し、80 で乾燥させる。

収量：0.060g(理論の13%)

R_f 値：0.52(アロックス，酢酸エチル/メタノール = 95:5)

融点：288 (分解)

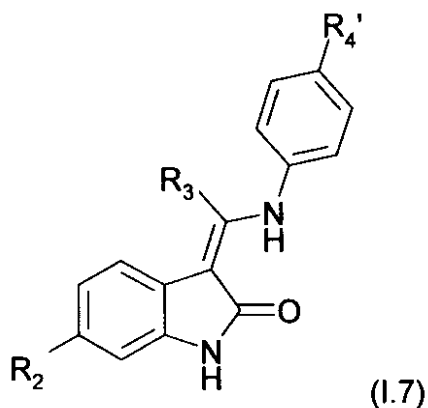
$C_{26}H_{24}ClN_5O$

質量スペクトル： $m/z = 458/460 [M+H]^+$

【0082】

下記一般式I.7の以下の化合物は、実施例7.0と同様に調製する。

【化15】



10

20

30

40

50

【 0 0 8 3 】

実施例	R ₂	R ₃	R ₄ '	遊離体	実験式	質量スペクトル	融点 [°C]	R _f 値*
7.1	Cl	1-メチルベンズ イミダゾール-5- イル-	-CO-(1-メ チル-ピペ ラジン-4-イ ル)	XIII.4 XXI	C ₂₉ H ₂₇ ClN ₆ O ₂	527/529 [M+H] ⁺	292	0.4 (O)
7.2	Cl	1-メチルベンズ イミダゾール-5- イル-	-N(CH ₃)-C(O)CH ₂ -NM e ₂	XIII.4 XXV.1	C ₂₈ H ₂₇ ClN ₆ O ₂	515/517 [M+H] ⁺	270	0.41 (O)
7.3	Cl	ピリダジン-4-イ ル-	-N(CO-Me)- (CH ₂) ₂ -NMe ₂	XIV.1 XXV.3	C ₂₅ H ₂₅ ClN ₆ O ₂	477/479 [M+H] ⁺ 475/477 [M-H] ⁻ 476/478 [M] ⁺	n.d.	0.3 (A)

10

20

* 溶出液混合物：実施例 1 の後のリスト参照。

【 0 0 8 4 】

実施例 8.0

6-クロロ-3-(Z)-{1-[4-(エチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)メチレン}-2-インドリノン

0.8gの1-アセチル-6-クロロ-3-(Z)-{1-[4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-エチル-アミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-2-インドリノン(実施例1.17)を7mlのトリフルオロ酢酸と14mlのジクロロメタン中、1.5時間周囲温度で撹拌する。揮発性成分を蒸発させた後に得られた残留物をジエチルエーテルと摩砕し、得られた沈殿を吸引ろ過し、100 で乾燥させる。

30

収量：0.78g(理論の95%)

R_f 値：0.42(シリカゲル, ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア = 90:10:1)

融点：248 ~ 250

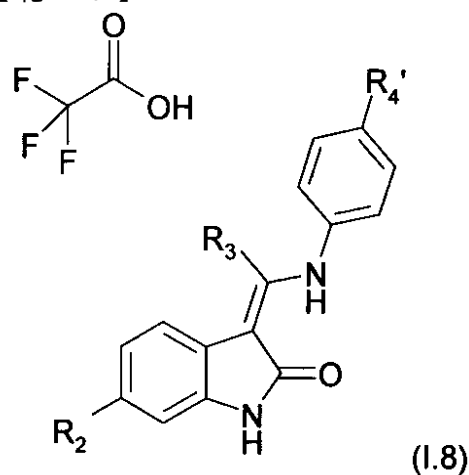
C₂₅H₂₂ClN₃O₃ · C₂HF₃O₂

質量スペクトル: m/z = 470/472 [M+Na]⁺

【 0 0 8 5 】

下記一般式 I 1.8 の以下の化合物は実施例 8.0 と同様に調製する。

【化 1 6】



10

【 0 0 8 6】

実施例	R ₂	R ₃	R ₄ '	遊離体	実験式	質量 スペクトル	融点 [°C]	R _f 値*
8.1	Cl	1,2-(メチレン-ジオキシ)- -フェン-4-イル-	-CH ₂ -NHMe	1.18	C ₂₄ H ₂₀ ClN ₃ O ₃ C ₂ HF ₃ O ₂	456/458 [M+Na] ⁺	252- 254	0.13 (A)
8.2	Cl	1,2-(メチレン-ジオキシ)- -フェン-4-イル-	-CH ₂ -1-ピペ ラジニル	1.19	C ₂₇ H ₂₅ ClN ₄ O ₃ C ₂ HF ₃ O ₂	489/491 [M+H] ⁺	201	0.32 (A)
8.3	Cl	1,2-(ジフル オロ-メチレ ンジオキシ)- -フェン-4-イル-	-CH ₂ -NHMe	1.27	C ₂₄ H ₁₈ ClF ₂ N ₃ O ₃ C ₂ HF ₃ O ₂	470/472 [M+H] ⁺	267- 271	0.1 (C)
8.4	F	1,2-(エチレン-ジオキシ)- -フェン-4-イル-	-CH ₂ -NH ₂ Et	1.37	C ₂₆ H ₂₄ FN ₃ O ₃ C ₂ HF ₃ O ₂	468 [M+Na] ⁺	153- 154	0.66 (A)
8.5	CO OM e	1,2-(エチレン-ジオキシ)- -フェン-4-イル-	-CH ₂ -NH ₂ Et	1.51	C ₂₈ H ₂₇ FN ₃ O ₅ C ₂ HF ₃ O ₂	486 [M+H] ⁺ 484 [M-H] ⁻	266	0.12 (G)
8.6	CO OM e	1,2-(メチレン-ジオキシ)- -フェン-4-イル-	-CH ₂ -NH ₂ Et	1.62	C ₂₇ H ₂₅ FN ₃ O ₅ C ₂ HF ₃ O ₂	472 [M+H] ⁺	258	0.55 (S)

20

30

40

* 溶出液混合物：実施例 1 のリスト参照。

【 0 0 8 7】

実施例 9.0

6-カルボキシ-3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-メチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-2-インドリノン

50

5mlのエタノール中の0.36gの6-メトキシカルボニル-3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-メチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-2-インドリノン(実施例1.57)を80 で1.6mlの1モル水酸化ナトリウム溶液と混ぜ、80 で2時間攪拌する。1.6mlの1モル塩酸と2mlの水の添加後、混合物を加熱せずに一晩中攪拌する。生じた沈殿を吸引ろ過し、連続的に水、少量のエタノール及び最後にジエチルエーテルで洗浄し、80 で乾燥させる。

収量：0.32g(理論の91%)

R_f 値：0.15(シリカゲル, ジクロロメタン/メタノール = 4:1)

C₃₀H₃₀N₄O₅

質量スペクトル: m/z = 527 [M+H]⁺; m/z = 525 [M-H]⁻

10

【0088】

実施例10.0

6-メチルアミノカルボニル-3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-メチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-2-インドリノン

0.100gの6-カルボキシ-3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-メチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-2-インドリノン、0.103gのジメチルアミンハイドロクロライド、73mgのTBTU、35mgのHOBt及び0.416mlのトリエチルアミンを3mlのDMF中、周囲温度で6時間攪拌する。反応混合物を水上に注ぎ、ジクロロメタン/メタノール19:1で3回抽出する。混ぜ合わせた有機相を水洗し、硫酸ナトリウム上で乾燥させる。不溶成分を吸引ろ過し、ろ液を真空中で蒸発乾固させる。残留物をジエチルエーテルと摩砕し、吸引ろ過し、80 で乾燥させる。

20

収量：0.075g(理論の73%)

R_f 値：0.38(シリカゲル, ジクロロメタン/メタノール = 9:1)

融点：172

C₃₁H₃₃N₅O₄

質量スペクトル: m/z = 540 [M+H]⁺; m/z = 538 [M-H]⁻

以下の化合物は実施例10.0と同様に調製する。

(10.1) 6-ジメチルアミノカルボニル-3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-メチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-2-インドリノン

ジメチルアミンハイドロクロライドを用いる。

30

R_f 値：0.51(シリカゲル, ジクロロメタン/メタノール = 9:1)

融点：257

C₃₂H₃₅N₅O₄

質量スペクトル: m/z = 554 [M+H]⁺; m/z = 552 [M-H]⁻

【0089】

実施例11

6-フルオロ-3-(Z)-{1-[4-(エチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(1-メチルベンズイミダゾール-5-イル)-メチレン}-2-インドリノン

5mlのDMF中の0.30gの1-アセチル-6-フルオロ-3-[1-メトキシ-1-(1-メチルベンズイミダゾール-5-イル)メチレン]-2-インドリノン(実施例XIX)と0.206gの4-(N-エチル-N-tert-ブトキシカルボニル-アミノメチル)-アニリン(実施例XXV.12)の溶液を115 で15時間攪拌する。蒸留で溶媒を除去して得られた残留物を5mlのメタノール中に取り、1mlの1Mの水酸化ナトリウム溶液の添加後、1時間攪拌する。塩化アンモニウム溶液を添加して溶液を中和してから蒸発乾固させる。ジクロロメタン/メタノール/アンモニア = 90:10:1を用いて残留物をシリカゲルカラム上クロマトグラフィーで精製する。こうして得られた中間生成物を5mlのジクロロメタンに溶かし、1mlのトリフルオロ酢酸と混ぜ、30分間攪拌する。蒸留で揮発性成分を除去した後、残留物をジエチルエーテルから結晶させてから80 で乾燥させる。

40

収量：0.143g(理論の31%)

R_f 値：0.2(シリカゲル, ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア solution = 80:20:1)

50

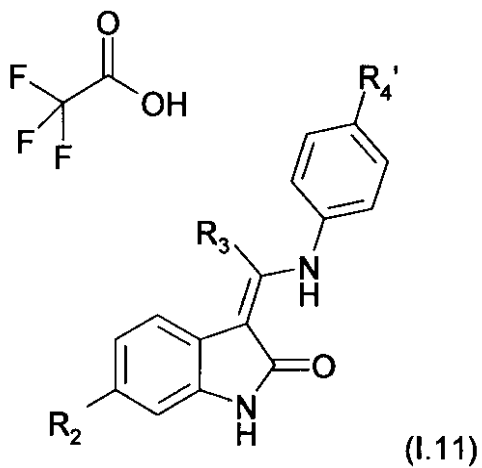
融点：226～228

$C_{26}H_{24}FN_5O \cdot C_2HF_3O_2$

【0090】

下記一般式I.11の以下の化合物は実施例11.0と同様に調製する。

【化17】



10

20

30

40

50

【 0 0 9 1 】

実施例	R ₂	R ₃	R ₄ '	遊離体	実験式	質量スペクトル	融点 [°C]	R _f 値*
11.1	Cl	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-CH ₂ -NHMe	XVI.1 XXV.1 3	C ₂₅ H ₂₂ ClN ₃ O ₃ · C ₂ HF ₃ O ₂	446/448 [M-H] ⁻	260 (分解)	0.07 (E)
11.2	Cl	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-CH ₂ -NH ₂ Et	XVI.1 XXV.1 2	C ₂₆ H ₂₄ ClN ₃ O ₃ · C ₂ HF ₃ O ₂	460/462 [M-H] ⁻	247 (分解)	0.11 (E)
11.3	Cl	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-CH ₂ -NH ₂ iBu	XVI.1 XXV.3 4	C ₂₈ H ₂₈ ClN ₃ O ₃ · C ₂ HF ₃ O ₂	490/492 [M+H] ⁺	248 (分解)	0.38 (E)
11.4	F	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-CH ₂ -NHMe	XVI.7 XXV.1 3	C ₂₅ H ₂₂ FN ₃ O 3 · C ₂ HF ₃ O ₂	430 [M-H] ⁻	125-13 3	0.6 (P)
11.5	F	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-CH ₂ -NH ₂ iBu	XVI.7 XXV.3 4	C ₂₈ H ₂₈ FN ₃ O 3 · C ₂ HF ₃ O ₂	474 [M+H] ⁺	239-24 2	0.6 (P)
11.6	F	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-CO-(ペルヒドロ-ジ アゼピン-1-イル)	XVI.7 XXI.15	C ₂₉ H ₂₇ FN ₄ O 4 · C ₂ HF ₃ O ₂	515 [M+H] ⁺	247-25 3	0.6 (P)
11.7	Cl	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-CO-NMe-(CH ₂) ₂ -NHMe	XVI.1 XXI.16	C ₂₈ H ₂₇ ClN ₄ O ₄ · C ₂ HF ₃ O ₂	519/521 [M+H] ⁺	185 (分解)	0.05 (E)
11.8	F	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-CO-(ピペラジン-1-イル)	XVI.7 XXI.14	C ₂₈ H ₂₅ FN ₄ O 4 · C ₂ HF ₃ O ₂	501 [M+H] ⁺	256-26 3	0.6 (P)
11.9	F	1,2-(エチレン-ジオキシ)-フェン-4-イル-	-CO-NMe-(CH ₂) ₂ -NHMe	XVI.7 XXI.16	C ₂₈ H ₂₇ FN ₄ O 4 · C ₂ HF ₃ O ₂	503 [M+H] ⁺	166	0.1 (G)

10

20

30

40

*溶出液混合物：実施例の1後のリスト参照。

【 0 0 9 2 】

実施例 13

10ml当たり75mgの活性物質を含有する乾燥アンブル

50

組成：

活性物質	75.0mg
マンニトール	50.0mg
注射用水を加えて	10.0ml

調製：

活性物質とマンニトールを水に溶かす。パッケージング後、溶液を凍結乾燥させる。使える溶液を得るため、製品を注射用水中で溶かす。

実施例 14

2 ml 当たり 35mg の活性物質を含有する乾燥アンブル

組成：

活性物質	35.0mg
マンニトール	100.0mg
注射用水を加えて	2.0ml

調製：

活性物質とマンニトールを水に溶かす。パッケージング後、溶液を凍結乾燥させる。使える溶液を得るため、製品を注射用水中で溶かす。

【 0 0 9 3 】

実施例 15

50mg の活性物質を含有する錠剤

組成：

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

調製：

(1)、(2)及び(3)と一緒に混合し、(4)の水溶液と共に顆粒化する。乾燥した顆粒化物質に(5)を加える。この混合物から、両面に直面した二平面を有し、一面に分割ノッチを有する錠剤を圧縮する。

錠剤の直径：9 mm。

実施例 16

350mg の活性物質を含有する錠剤

組成：

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

調製：

(1)、(2)及び(3)と一緒に混合し、(4)の水溶液と共に顆粒化する。乾燥した顆粒化物質に(5)を加える。この混合物から、両面に直面した二平面を有し、一面に分割ノッチを有する錠剤を圧縮する。

錠剤の直径：12mm。

【 0 0 9 4 】

実施例 17

50mg の活性物質を含有するカプセル剤

組成：

(1) 活性物質	50.0mg
----------	--------

(2) 乾燥トウモロコシデンプン	58.0mg
(3) 粉末ラクトース	50.0mg
(4) ステアリン酸マグネシウム	2.0mg
	160.0mg

調製：

(1)を(3)と共に摩砕する。この摩砕剤を(2)と(4)の混合物に激しく混合しながら加える。この粉末混合物をカプセル充填機内で3号サイズの硬ゼラチンカプセル中に詰める。

実施例18350mgの活性物質を含有するカプセル剤組成：

(1) 活性物質	350.0mg
(2) 乾燥トウモロコシデンプン	46.0mg
(3) 粉末ラクトース	30.0mg
(4) ステアリン酸マグネシウム	4.0mg
	430.0mg

調製：

(1)を(3)と共に摩砕する。この摩砕剤を(2)と(4)の混合物に激しく混合しながら加える。この粉末混合物をカプセル充填機内で0号サイズの硬ゼラチンカプセル中に詰める。

【0095】

実施例19100mgの活性物質を含有する座剤

1座剤は以下の成分を含有：

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

調製：

ポリエチレングリコールをポリエチレンソルビタンモノステアレートと一緒に融かす。40 で粉碎した活性物質をこの溶融物に均質に分散させる。それを38 に冷まし、わずかに冷えた座剤型中に注ぐ。

【0096】

以下の化合物は、前記実施例と同様に調製することができる。

- (1) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-シアノ-2-インドリノン
- (2) 3-(Z)-{1-[4-(ジエチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-シアノ-2-インドリノン
- (3) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-メチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-シアノ-2-インドリノン
- (4) 3-(Z)-{1-[4-(エチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-シアノ-2-インドリノン
- (5) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{ジメチルアミノメチル-カルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-シアノ-2-インドリノン
- (6) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{1-メチルピペラジン-4-イル-メチルカルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-シアノ-2-インドリノン
- (7) 3-(Z)-{1-[4-(N-アセチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-シアノ-2-インドリノン
- (8) 3-(Z)-{1-[4-(N-アセチル-N-{3-ジメチルアミノ-プロピル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-シアノ-2-インドリノン

10

20

30

40

50

- (9) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノカルボニル)-フェニル-アミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-シアノ-2-インドリノン
- (10) 3-(Z)-{1-[4-(N-メタンスルホニル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-シアノ-2-インドリノン
- (11) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-カルボニルメチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-シアノ-2-インドリノン
- (12) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル-カルボニル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-シアノ-2-インドリノン
- (13) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチル-イミダゾール-2-イル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシ-フェニル)-メチレン}-6-シアノ-2-インドリノン 10
- (14) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシ-フェニル)-メチレン}-6-シアノ-2-インドリノン
- (15) 3-(Z)-{1-[4-(ジエチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシ-フェニル)-メチレン}-6-シアノ-2-インドリノン
- (16) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-メチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-シアノ-2-インドリノン
- (17) 3-(Z)-{1-[4-(エチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-シアノ-2-インドリノン
- (18) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{ジメチルアミノメチル-カルボニル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-シアノ-2-インドリノン 20
- (19) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{1-メチルピペラジン-4-イル-メチルカルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-シアノ-2-インドリノン
- (20) 3-(Z)-{1-[4-(N-アセチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-シアノ-2-インドリノン
- (21) 3-(Z)-{1-[4-(N-アセチル-N-{3-ジメチルアミノ-プロピル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-シアノ-2-インドリノン
- (22) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノカルボニル)-フェニル-アミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-シアノ-2-インドリノン
- (23) 3-(Z)-{1-[4-(N-メタンスルホニル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-シアノ-2-インドリノン 30
- (24) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-カルボニルメチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-シアノ-2-インドリノン
- (25) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル-カルボニル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-シアノ-2-インドリノン
- (26) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチル-イミダゾール-2-イル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシ-フェニル)-メチレン}-6-シアノ-2-インドリノン
- (27) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシ-フェニル)-メチレン}-6-ニトロ-2-インドリノン
- (28) 3-(Z)-{1-[4-(ジエチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシ-フェニル)-メチレン}-6-ニトロ-2-インドリノン 40
- (29) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-メチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシ-フェニル)-メチレン}-6-ニトロ-2-インドリノン
- (30) 3-(Z)-{1-[4-(エチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-ニトロ-2-インドリノン
- (31) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{ジメチルアミノメチル-カルボニル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-ニトロ-2-インドリノン
- (32) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{1-メチルピペラジン-4-イル-メチルカルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-ニトロ-2-インドリノン 50

- (33) 3-(Z)-{1-[4-(N-アセチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-ニトロ-2-インドリノン
- (34) 3-(Z)-{1-[4-(N-アセチル-N-{3-ジメチルアミノ-プロピル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-ニトロ-2-インドリノン
- (35) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノカルボニル)-フェニル-アミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-ニトロ-2-インドリノン
- (36) 3-(Z)-{1-[4-(N-メタンスルホニル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-ニトロ-2-インドリノン
- (37) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-カルボニルメチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-ニトロ-2-インドリノン 10
- (38) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル-カルボニル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-ニトロ-2-インドリノン
- (39) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチル-イミダゾール-2-イル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシ-フェニル)-メチレン}-6-ニトロ-2-インドリノン
- (40) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシ-フェニル)-メチレン}-6-ニトロ-2-インドリノン
- (41) 3-(Z)-{1-[4-(ジエチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-ニトロ-2-インドリノン
- (42) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-メチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシ-フェニル)-メチレン}-6-ニトロ-2-インドリノン 20
- (43) 3-(Z)-{1-[4-(エチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-ニトロ-2-インドリノン
- (44) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{ジメチルアミノメチル-カルボニル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-ニトロ-2-インドリノン
- (45) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{1-メチルピペラジン-4-イル-メチルカルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-ニトロ-2-インドリノン
- (46) 3-(Z)-{1-[4-(N-アセチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-ニトロ-2-インドリノン
- (47) 3-(Z)-{1-[4-(N-アセチル-N-{3-ジメチルアミノ-プロピル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-ニトロ-2-インドリノン 30
- (48) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノカルボニル)-フェニル-アミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-ニトロ-2-インドリノン
- (49) 3-(Z)-{1-[4-(N-メタンスルホニル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-ニトロ-2-インドリノン
- (50) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-カルボニルメチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-ニトロ-2-インドリノン
- (51) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル-カルボニル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-ニトロ-2-インドリノン
- (52) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチル-イミダゾール-2-イル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシ-フェニル)-メチレン}-6-ニトロ-2-インドリノン 40
- (53) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(2-チエニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (54) 3-(Z)-{1-[4-(ジエチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(2-チエニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (55) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-メチル)-フェニルアミノ]-1-(2-チエニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (56) 3-(Z)-{1-[4-(エチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(2-チエニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (57) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{ジメチルアミノメチル-カルボニル}-アミノ)-フェニル- 50

- アミノ]-1-(2-チエニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (58) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{1-メチルピペラジン-4-イル-メチルカルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(2-チエニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (59) 3-(Z)-{1-[4-(N-アセチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(2-チエニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (60) 3-(Z)-{1-[4-(N-アセチル-N-{3-ジメチルアミノ-プロピル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(2-チエニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (61) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノカルボニル)-フェニル-アミノ]-1-(2-チエニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (62) 3-(Z)-{1-[4-(N-メタンスルホニル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(2-チエニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン 10
- (63) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-カルボニルメチル)-フェニルアミノ]-1-(2-チエニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (64) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル-カルボニル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(2-チエニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (65) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチル-イミダゾール-2-イル)-フェニルアミノ]-1-(2-チエニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (66) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(3-チエニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (67) 3-(Z)-{1-[4-(ジエチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(3-チエニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン 20
- (68) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-メチル)-フェニルアミノ]-1-(3-チエニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (69) 3-(Z)-{1-[4-(エチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(3-チエニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (70) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{ジメチルアミノメチル-カルボニル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(3-チエニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (71) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{1-メチルピペラジン-4-イル-メチルカルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(3-チエニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (72) 3-(Z)-{1-[4-(N-アセチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(3-チエニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン 30
- (73) 3-(Z)-{1-[4-(N-アセチル-N-{3-ジメチルアミノ-プロピル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(3-チエニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (74) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノカルボニル)-フェニル-アミノ]-1-(3-チエニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (75) 3-(Z)-{1-[4-(N-メタンスルホニル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(3-チエニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (76) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-カルボニルメチル)-フェニルアミノ]-1-(3-チエニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (77) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル-カルボニル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(3-チエニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン 40
- (78) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチル-イミダゾール-2-イル)-フェニルアミノ]-1-(3-チエニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (79) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシ-フェニル)-メチレン}-6-エトキシカルボニル-2-インドリノン
- (80) 3-(Z)-{1-[4-(ジエチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシ-フェニル)-メチレン}-6-エトキシカルボニル-2-インドリノン
- (81) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-メチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-エトキシカルボニル-2-インドリノン
- (82) 3-(Z)-{1-[4-(エチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフ 50

エニル)-メチレン}-6-エトキシカルボニル-2-インドリノン

(83) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{ジメチルアミノメチル-カルボニル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-エトキシカルボニル-2-インドリノン

(84) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{1-メチルピペラジン-4-イル-メチルカルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-エトキシカルボニル-2-インドリノン

(85) 3-(Z)-{1-[4-(N-アセチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-エトキシカルボニル-2-インドリノン

(86) 3-(Z)-{1-[4-(N-アセチル-N-{3-ジメチルアミノ-プロピル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-エトキシカルボニル-2-インドリノン

10

(87) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノカルボニル)-フェニル-アミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-エトキシカルボニル-2-インドリノン

(88) 3-(Z)-{1-[4-(N-メタンスルホニル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-エトキシカルボニル-2-インドリノン

(89) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-カルボニルメチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-エトキシカルボニル-2-インドリノン

20

(90) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル-カルボニル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-エトキシカルボニル-2-インドリノン

(91) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチル-イミダゾール-2-イル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシ-フェニル)-メチレン}-6-エトキシカルボニル-2-インドリノン

(92) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシ-フェニル)-メチレン}-6-エトキシカルボニル-2-インドリノン

(93) 3-(Z)-{1-[4-(ジエチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-エトキシカルボニル-2-インドリノン

(94) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-メチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-エトキシカルボニル-2-インドリノン

30

(95) 3-(Z)-{1-[4-(エチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-エトキシカルボニル-2-インドリノン

(96) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{ジメチルアミノメチル-カルボニル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-エトキシカルボニル-2-インドリノン

(97) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{1-メチルピペラジン-4-イル-メチルカルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-エトキシカルボニル-2-インドリノン

(98) 3-(Z)-{1-[4-(N-アセチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-エトキシカルボニル-2-インドリノン

40

(99) 3-(Z)-{1-[4-(N-アセチル-N-{3-ジメチルアミノ-プロピル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-エトキシカルボニル-2-インドリノン

(100) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノカルボニル)-フェニル-アミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-エトキシカルボニル-2-インドリノン

(101) 3-(Z)-{1-[4-(N-メタンスルホニル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-エトキシカルボニル-2-インドリノン

50

- (102) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-カルボニルメチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-エトキシカルボニル-2-インドリノン
- (103) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル-カルボニル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-エトキシカルボニル-2-インドリノン
- (104) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチル-イミダゾール-2-イル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシ-フェニル)-メチレン}-6-エトキシカルボニル-2-インドリノン
- (105) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(キノキサリン-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (106) 3-(Z)-{1-[4-(ジエチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(キノキサリン-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン 10
- (107) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-メチル)-フェニルアミノ]-1-(キノキサリン-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (108) 3-(Z)-{1-[4-(エチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(キノキサリン-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (109) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{ジメチルアミノメチル-カルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(キノキサリン-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (110) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{1-メチルピペラジン-4-イル-メチルカルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(キノキサリン-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン 20
- (111) 3-(Z)-{1-[4-(N-アセチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(キノキサリン-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (112) 3-(Z)-{1-[4-(N-アセチル-N-{3-ジメチルアミノ-プロピル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(キノキサリン-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (113) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノカルボニル)-フェニル-アミノ]-1-(キノキサリン-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (114) 3-(Z)-{1-[4-(N-メタンスルホニル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(キノキサリン-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (115) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-カルボニルメチル)-フェニルアミノ]-1-(キノキサリン-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン 30
- (116) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル-カルボニル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(キノキサリン-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (117) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチル-イミダゾール-2-イル)-フェニルアミノ]-1-(キノキサリン-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (118) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(キノキサリン-6-イル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン
- (119) 3-(Z)-{1-[4-(ジエチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(キノキサリン-6-イル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン
- (120) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-メチル)-フェニルアミノ]-1-(キノキサリン-6-イル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン 40
- (121) 3-(Z)-{1-[4-(エチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(キノキサリン-6-イル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン
- (122) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{ジメチルアミノメチル-カルボニル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(キノキサリン-6-イル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン
- (123) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{1-メチルピペラジン-4-イル-メチルカルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(キノキサリン-6-イル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン
- (124) 3-(Z)-{1-[4-(N-アセチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(キノキサリン-6-イル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン
- (125) 3-(Z)-{1-[4-(N-アセチル-N-{3-ジメチルアミノ-プロピル}-アミノ)-フェニルアミ 50

- ノ]-1-(キノキサリン-6-イル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン
- (126) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノカルボニル)-フェニル-アミノ]-1-(キノキサリン-6-イル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン
- (127) 3-(Z)-{1-[4-(N-メタンスルホニル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(キノキサリン-6-イル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン
- (128) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-カルボニルメチル)-フェニルアミノ]-1-(キノキサリン-6-イル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン
- (129) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル-カルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(キノキサリン-6-イル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン
- (130) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチル-イミダゾール-2-イル)-フェニルアミノ]-1-(キノキサリン-6-イル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン 10
- (131) 3-(Z)-{1-[4-(ジエチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(キノキサリン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (132) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-メチル)-フェニルアミノ]-1-(キノキサリン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (133) 3-(Z)-{1-[4-(エチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(キノキサリン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (134) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{ジメチルアミノメチル-カルボニル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(キノキサリン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (135) 3-(Z)-{1-[4-(N-アセチル-N-{3-ジメチルアミノ-プロピル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(キノキサリン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン 20
- (136) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノカルボニル)-フェニル-アミノ]-1-(キノキサリン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (137) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-カルボニルメチル)-フェニルアミノ]-1-(キノキサリン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (138) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル-カルボニル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(キノキサリン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (139) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (140) 3-(Z)-{1-[4-(ジエチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン 30
- (141) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-メチル)-フェニルアミノ]-1-(ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (142) 3-(Z)-{1-[4-(エチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (143) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{ジメチルアミノメチル-カルボニル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (144) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{1-メチルピペラジン-4-イル-メチルカルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン 40
- (145) 3-(Z)-{1-[4-(N-アセチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (146) 3-(Z)-{1-[4-(N-アセチル-N-{3-ジメチルアミノ-プロピル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (147) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノカルボニル)-フェニル-アミノ]-1-(ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (148) 3-(Z)-{1-[4-(N-メタンスルホニル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(キノキサリン-6-イル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン 50

- ル-アミノ]-1-(ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (149) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-カルボニルメチル)-フェニルアミノ]-1-(ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (150) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル-カルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (151) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチル-イミダゾール-2-イル)-フェニルアミノ]-1-(ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (152) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン 10
- (153) 3-(Z)-{1-[4-(ジエチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン
- (154) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-メチル)-フェニルアミノ]-1-(ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン
- (155) 3-(Z)-{1-[4-(エチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン
- (156) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{ジメチルアミノメチル-カルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン
- (157) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{1-メチルピペラジン-4-イル-メチルカルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン 20
- (158) 3-(Z)-{1-[4-(N-アセチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン
- (159) 3-(Z)-{1-[4-(N-アセチル-N-{3-ジメチルアミノ-プロピル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン
- (160) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノカルボニル)-フェニルアミノ]-1-(ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン
- (161) 3-(Z)-{1-[4-(N-メタンスルホニル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン 30
- (162) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-カルボニルメチル)-フェニルアミノ]-1-(ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン
- (163) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル-カルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン
- (164) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチル-イミダゾール-2-イル)-フェニルアミノ]-1-(ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン
- (165) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (166) 3-(Z)-{1-[4-(ジエチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン 40
- (167) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-メチル)-フェニルアミノ]-1-(ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (168) 3-(Z)-{1-[4-(エチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (169) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{ジメチルアミノメチル-カルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (170) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{1-メチルピペラジン-4-イル-メチルカルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン 50

- (171) 3-(Z)-{1-[4-(N-アセチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (172) 3-(Z)-{1-[4-(N-アセチル-N-{3-ジメチルアミノ-プロピル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (173) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノカルボニル)-フェニルアミノ]-1-(ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (174) 3-(Z)-{1-[4-(N-メタンスルホニル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (175) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-カルボニルメチル)-フェニルアミノ]-1-(ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン 10
- (176) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル-カルボニル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (177) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチル-イミダゾール-2-イル)-フェニルアミノ]-1-(ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (178) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(3-メチル-ベンゾオキサゾール-2-オン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (179) 3-(Z)-{1-[4-(ジエチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(3-メチル-ベンゾオキサゾール-2-オン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (180) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-メチル)-フェニルアミノ]-1-(3-メチル-ベンゾオキサゾール-2-オン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン 20
- (181) 3-(Z)-{1-[4-(エチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(3-メチル-ベンゾオキサゾール-2-オン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (182) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{ジメチルアミノメチル-カルボニル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(3-メチル-ベンゾオキサゾール-2-オン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (183) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{1-メチルピペラジン-4-イル-メチルカルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(3-メチル-ベンゾオキサゾール-2-オン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (184) 3-(Z)-{1-[4-(N-アセチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(3-メチル-ベンゾオキサゾール-2-オン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン 30
- (184) 3-(Z)-{1-[4-(N-アセチル-N-{3-ジメチルアミノ-プロピル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(3-メチル-ベンゾオキサゾール-2-オン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (185) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノカルボニル)-フェニル-アミノ]-1-(3-メチル-ベンゾオキサゾール-2-オン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (186) 3-(Z)-{1-[4-(N-メタンスルホニル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(3-メチル-ベンゾオキサゾール-2-オン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン 40
- (187) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-カルボニルメチル)-フェニルアミノ]-1-(3-メチル-ベンゾオキサゾール-2-オン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (188) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル-カルボニル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(3-メチル-ベンゾオキサゾール-2-オン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (189) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチル-イミダゾール-2-イル)-フェニルアミノ]-1-(3-メチル-ベンゾオキサゾール-2-オン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (190) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(ベンゾオキサゾール-2-オン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (191) 3-(Z)-{1-[4-(ジエチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(ベンゾオキサゾール-2 50

-オン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン

(192) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-メチル)-フェニルアミノ]}-1-(ベンゾオキサゾール-2-オン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン

(193) 3-(Z)-{1-[4-(エチルアミノメチル)-フェニルアミノ]}-1-(ベンゾオキサゾール-2-オン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン

(194) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{ジメチルアミノメチル-カルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]}-1-(ベンゾオキサゾール-2-オン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン

(195) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{1-メチルピペラジン-4-イル-メチルカルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]}-1-(ベンゾオキサゾール-2-オン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン

10

(196) 3-(Z)-{1-[4-(N-アセチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニルアミノ]}-1-(ベンゾオキサゾール-2-オン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン

(197) 3-(Z)-{1-[4-(N-アセチル-N-{3-ジメチルアミノ-プロピル}-アミノ)-フェニルアミノ]}-1-(ベンゾオキサゾール-2-オン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン

(198) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノカルボニル)-フェニルアミノ]}-1-(ベンゾオキサゾール-2-オン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン

(199) 3-(Z)-{1-[4-(N-メタンスルホニル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニルアミノ]}-1-(ベンゾオキサゾール-2-オン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン

20

(200) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-カルボニルメチル)-フェニルアミノ]}-1-(ベンゾオキサゾール-2-オン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン

(201) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル-カルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]}-1-(ベンゾオキサゾール-2-オン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン

(202) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチル-イミダゾール-2-イル)-フェニルアミノ]}-1-(ベンゾオキサゾール-2-オン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン

(203) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]}-1-(ベンゾオキサゾール-2-オン-5-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン

(204) 3-(Z)-{1-[4-(ジエチルアミノメチル)-フェニルアミノ]}-1-(ベンゾオキサゾール-2-オン-5-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン

30

(205) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-メチル)-フェニルアミノ]}-1-(ベンゾオキサゾール-2-オン-5-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン

(206) 3-(Z)-{1-[4-(エチルアミノメチル)-フェニルアミノ]}-1-(ベンゾオキサゾール-2-オン-5-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン

(207) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{ジメチルアミノメチル-カルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]}-1-(ベンゾオキサゾール-2-オン-5-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン

(208) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{1-メチルピペラジン-4-イル-メチルカルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]}-1-(ベンゾオキサゾール-2-オン-5-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン

40

(209) 3-(Z)-{1-[4-(N-アセチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニルアミノ]}-1-(ベンゾオキサゾール-2-オン-5-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン

(210) 3-(Z)-{1-[4-(N-アセチル-N-{3-ジメチルアミノ-プロピル}-アミノ)-フェニルアミノ]}-1-(ベンゾオキサゾール-2-オン-5-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン

(211) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノカルボニル)-フェニルアミノ]}-1-(ベンゾオキサゾール-2-オン-5-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン

(212) 3-(Z)-{1-[4-(N-メタンスルホニル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニルアミノ]}-1-(ベンゾオキサゾール-2-オン-5-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン

50

- (213) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-カルボニルメチル)-フェニルアミノ]-1-(ベンゾオキサゾール-2-オン-5-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (214) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル-カルボニル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(ベンゾオキサゾール-2-オン-5-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (215) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチル-イミダゾール-2-イル)-フェニルアミノ]-1-(ベンゾオキサゾール-2-オン-5-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (216) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(キノリン-7-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (217) 3-(Z)-{1-[4-(ジエチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(キノリン-7-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン 10
- (218) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-メチル)-フェニルアミノ]-1-(キノリン-7-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (219) 3-(Z)-{1-[4-(エチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(キノリン-7-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (220) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{ジメチルアミノメチル-カルボニル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(キノリン-7-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (221) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{1-メチルピペラジン-4-イル-メチルカルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(キノリン-7-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (222) 3-(Z)-{1-[4-(N-アセチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(キノリン-7-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン 20
- (223) 3-(Z)-{1-[4-(N-アセチル-N-{3-ジメチルアミノ-プロピル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(キノリン-7-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (224) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノカルボニル)-フェニル-アミノ]-1-(キノリン-7-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (225) 3-(Z)-{1-[4-(N-メタンスルホニル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(キノリン-7-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (226) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-カルボニルメチル)-フェニルアミノ]-1-(キノリン-7-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (227) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル-カルボニル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(キノリン-7-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン 30
- (228) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチル-イミダゾール-2-イル)-フェニルアミノ]-1-(キノリン-7-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (229) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(キノリン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (230) 3-(Z)-{1-[4-(ジエチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(キノリン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (231) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-メチル)-フェニルアミノ]-1-(キノリン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (232) 3-(Z)-{1-[4-(エチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(キノリン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン 40
- (233) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{ジメチルアミノメチル-カルボニル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(キノリン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (234) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{1-メチルピペラジン-4-イル-メチルカルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(キノリン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (235) 3-(Z)-{1-[4-(N-アセチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(キノリン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (236) 3-(Z)-{1-[4-(N-アセチル-N-{3-ジメチルアミノ-プロピル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(キノリン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (237) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノカルボニル)-フェニ 50

- ル-アミノ]-1-(キノリン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (238) 3-(Z)-{1-[4-(N-メタンスルホニル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(キノリン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (239) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-カルボニルメチル)-フェニルアミノ]-1-(キノリン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (240) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル-カルボニル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(キノリン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (241) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチル-イミダゾール-2-イル)-フェニルアミノ]-1-(キノリン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (242) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(ベンゾチアゾール-5-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン 10
- (243) 3-(Z)-{1-[4-(ジエチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(ベンゾチアゾール-5-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (244) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-メチル)-フェニルアミノ]-1-(ベンゾチアゾール-5-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (245) 3-(Z)-{1-[4-(エチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(ベンゾチアゾール-5-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (246) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{ジメチルアミノメチル-カルボニル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(ベンゾチアゾール-5-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン 20
- (247) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{1-メチルピペラジン-4-イル-メチルカルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(ベンゾチアゾール-5-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (248) 3-(Z)-{1-[4-(N-アセチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(ベンゾチアゾール-5-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (249) 3-(Z)-{1-[4-(N-アセチル-N-{3-ジメチルアミノ-プロピル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(ベンゾチアゾール-5-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (250) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノカルボニル)-フェニル-アミノ]-1-(ベンゾチアゾール-5-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン 30
- (251) 3-(Z)-{1-[4-(N-メタンスルホニル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(ベンゾチアゾール-5-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (252) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-カルボニルメチル)-フェニルアミノ]-1-(ベンゾチアゾール-5-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (253) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル-カルボニル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(ベンゾチアゾール-5-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (254) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチル-イミダゾール-2-イル)-フェニルアミノ]-1-(ベンゾチアゾール-5-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン 40
- (255) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(ベンゾチアゾール-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (256) 3-(Z)-{1-[4-(ジエチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(ベンゾチアゾール-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (257) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-メチル)-フェニルアミノ]-1-(ベンゾチアゾール-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (258) 3-(Z)-{1-[4-(エチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(ベンゾチアゾール-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (259) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{ジメチルアミノメチル-カルボニル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(ベンゾチアゾール-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン 50

ン

- (260) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{1-メチルピペラジン-4-イル-メチルカルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(ベンゾチアゾール-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (261) 3-(Z)-{1-[4-(N-アセチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(ベンゾチアゾール-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (262) 3-(Z)-{1-[4-(N-アセチル-N-{3-ジメチルアミノ-プロピル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(ベンゾチアゾール-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (263) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノカルボニル)-フェニル-アミノ]-1-(ベンゾチアゾール-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン 10
- (264) 3-(Z)-{1-[4-(N-メタンスルホニル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(ベンゾチアゾール-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (265) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-カルボニルメチル)-フェニルアミノ]-1-(ベンゾチアゾール-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (266) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル-カルボニル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(ベンゾチアゾール-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (267) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチル-イミダゾール-2-イル)-フェニルアミノ]-1-(ベンゾチアゾール-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン 20
- (268) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(インドール-5-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (269) 3-(Z)-{1-[4-(ジエチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(インドール-5-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (270) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-メチル)-フェニルアミノ]-1-(インドール-5-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (271) 3-(Z)-{1-[4-(エチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(インドール-5-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (272) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{ジメチルアミノメチル-カルボニル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(インドール-5-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン 30
- (273) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{1-メチルピペラジン-4-イル-メチルカルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(インドール-5-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (274) 3-(Z)-{1-[4-(N-アセチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(インドール-5-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (275) 3-(Z)-{1-[4-(N-アセチル-N-{3-ジメチルアミノ-プロピル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(インドール-5-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (276) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノカルボニル)-フェニル-アミノ]-1-(インドール-5-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン 40
- (277) 3-(Z)-{1-[4-(N-メタンスルホニル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(インドール-5-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (278) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-カルボニルメチル)-フェニルアミノ]-1-(インドール-5-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (279) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル-カルボニル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(インドール-5-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (280) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチル-イミダゾール-2-イル)-フェニルアミノ]-1-(インドール-5-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (281) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(フタラジン-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン 50

- (282) 3-(Z)-{1-[4-(ジエチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(フタラジン-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (283) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-メチル)-フェニルアミノ]-1-(フタラジン-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (284) 3-(Z)-{1-[4-(エチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(フタラジン-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (285) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{ジメチルアミノメチル-カルボニル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(フタラジン-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (286) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{1-メチルピペラジン-4-イル-メチルカルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(フタラジン-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン 10
- (287) 3-(Z)-{1-[4-(N-アセチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(フタラジン-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (288) 3-(Z)-{1-[4-(N-アセチル-N-{3-ジメチルアミノ-プロピル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(フタラジン-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (289) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノカルボニル)-フェニル-アミノ]-1-(フタラジン-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (290) 3-(Z)-{1-[4-(N-メタンスルホニル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(フタラジン-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (291) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-カルボニルメチル)-フェニルアミノ]-1-(フタラジン-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン 20
- (292) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル-カルボニル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(フタラジン-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (293) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチル-イミダゾール-2-イル)-フェニルアミノ]-1-(フタラジン-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (294) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (295) 3-(Z)-{1-[4-(ジエチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (296) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-メチル)-フェニルアミノ]-1-(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン 30
- (297) 3-(Z)-{1-[4-(エチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (298) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{ジメチルアミノメチル-カルボニル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (299) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{1-メチルピペラジン-4-イル-メチルカルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (300) 3-(Z)-{1-[4-(N-アセチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン 40
- (301) 3-(Z)-{1-[4-(N-アセチル-N-{3-ジメチルアミノ-プロピル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (302) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノカルボニル)-フェニル-アミノ]-1-(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (303) 3-(Z)-{1-[4-(N-メタンスルホニル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-イル)-メチレン}-6 50

-クロロ-2-インドリノン

(304) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-カルボニルメチル)-フェニルアミノ]-1-(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン

(305) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル-カルボニル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン

(306) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチル-イミダゾール-2-イル)-フェニルアミノ]-1-(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン

(307) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(4-ピリジル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン 10

(308) 3-(Z)-{1-[4-(ジエチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(4-ピリジル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン

(309) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-メチル)-フェニルアミノ]-1-(4-ピリジル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン

(310) 3-(Z)-{1-[4-(エチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(4-ピリジル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン

(311) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{ジメチルアミノメチル-カルボニル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(4-ピリジル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン

(312) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{1-メチルピペラジン-4-イル-メチルカルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(4-ピリジル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン 20

(313) 3-(Z)-{1-[4-(N-アセチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(4-ピリジル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン

(314) 3-(Z)-{1-[4-(N-アセチル-N-{3-ジメチルアミノ-プロピル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(4-ピリジル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン

(315) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノカルボニル)-フェニル-アミノ]-1-(4-ピリジル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン

(316) 3-(Z)-{1-[4-(N-メタンスルホニル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(4-ピリジル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン

(317) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-カルボニルメチル)-フェニルアミノ]-1-(4-ピリジル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン 30

(318) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル-カルボニル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(4-ピリジル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン

(319) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチル-イミダゾール-2-イル)-フェニルアミノ]-1-(4-ピリジル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン

(320) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(3-ピリジル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン

(321) 3-(Z)-{1-[4-(ジエチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(3-ピリジル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン

(322) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-メチル)-フェニルアミノ]-1-(3-ピリジル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン 40

(323) 3-(Z)-{1-[4-(エチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(3-ピリジル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン

(324) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{ジメチルアミノメチル-カルボニル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(3-ピリジル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン

(325) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{1-メチルピペラジン-4-イル-メチルカルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(3-ピリジル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン

(326) 3-(Z)-{1-[4-(N-アセチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(3-ピリジル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン

(327) 3-(Z)-{1-[4-(N-アセチル-N-{3-ジメチルアミノ-プロピル}-アミノ)-フェニルアミ 50

- ノ]-1-(3-ピリジル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (328) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノカルボニル)-フェニル-アミノ]-1-(3-ピリジル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (329) 3-(Z)-{1-[4-(N-メタンスルホニル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(3-ピリジル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (330) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-カルボニルメチル)-フェニルアミノ]-1-(3-ピリジル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (331) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル-カルボニル}-アミノ)-フェニル-アミノ]-1-(3-ピリジル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (332) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチル-イミダゾール-2-イル)-フェニルアミノ]-1-(3-ピリジル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン 10
- (333) 3-(Z)-{1-[3-フルオロ-4-(N-メチル-N-{ジメチルアミノメチル-カルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (334) 3-(Z)-{1-[3-フルオロ-4-(N-メチル-N-{ジメチルアミノメチル-カルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (335) 3-(Z)-{1-[3-フルオロ-4-(N-メチル-N-{ジメチルアミノメチル-カルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン 20
- (336) 3-(Z)-{1-[3-フルオロ-4-(N-メチル-N-{ジメチルアミノメチル-カルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (337) 3-(Z)-{1-[3-フルオロ-4-(N-メチル-N-{ジメチルアミノメチル-カルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(2-チエニル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (338) 3-(Z)-{1-[3-フルオロ-4-(N-メチル-N-{ジメチルアミノメチル-カルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(2-チエニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (339) 3-(Z)-{1-[3-フルオロ-4-(N-メチル-N-{ジメチルアミノメチル-カルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(3-チエニル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (340) 3-(Z)-{1-[3-フルオロ-4-(N-メチル-N-{ジメチルアミノメチル-カルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(3-チエニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン 30
- (341) 3-(Z)-{1-[3-フルオロ-4-(N-メチル-N-{ジメチルアミノメチル-カルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(キノキサリン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (342) 3-(Z)-{1-[3-フルオロ-4-(N-メチル-N-{ジメチルアミノメチル-カルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(キノキサリン-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (343) 3-(Z)-{1-[3-フルオロ-4-(N-メタンスルホニル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (344) 3-(Z)-{1-[3-フルオロ-4-(N-メタンスルホニル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン 40
- (345) 3-(Z)-{1-[3-フルオロ-4-(N-メタンスルホニル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (346) 3-(Z)-{1-[3-フルオロ-4-(N-メタンスルホニル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (347) 3-(Z)-{1-[3-フルオロ-4-(N-メタンスルホニル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(2-チエニル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン 50

- (348) 3-(Z)-{1-[3-フルオロ-4-(N-メタンスルホニル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(2-チエニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (349) 3-(Z)-{1-[3-フルオロ-4-(N-メタンスルホニル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(3-チエニル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (350) 3-(Z)-{1-[3-フルオロ-4-(N-メタンスルホニル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(3-チエニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (351) 3-(Z)-{1-[3-フルオロ-4-(N-メタンスルホニル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(キノキサリン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン 10
- (352) 3-(Z)-{1-[3-フルオロ-4-(N-メタンスルホニル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(キノキサリン-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (353) 3-(Z)-{1-[1-メチル-2-(N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-N-メチル-アミノカルボニル)-ピロール-4-イル-アミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (354) 3-(Z)-{1-[1-メチル-2-(N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-N-メチル-アミノカルボニル)-ピロール-4-イル-アミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (355) 3-(Z)-{1-[1-メチル-2-(N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-N-メチル-アミノカルボニル)-ピロール-4-イル-アミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン 20
- (356) 3-(Z)-{1-[1-メチル-2-(N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-N-メチル-アミノカルボニル)-ピロール-4-イル-アミノ]-1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (357) 3-(Z)-{1-[1-メチル-2-(N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-N-メチル-アミノカルボニル)-ピロール-4-イル-アミノ]-1-(2-チエニル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (358) 3-(Z)-{1-[1-メチル-2-(N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-N-メチル-アミノカルボニル)-ピロール-4-イル-アミノ]-1-(2-チエニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン 30
- (359) 3-(Z)-{1-[1-メチル-2-(N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-N-メチル-アミノカルボニル)-ピロール-4-イル-アミノ]-1-(3-チエニル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (360) 3-(Z)-{1-[1-メチル-2-(N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-N-メチル-アミノカルボニル)-ピロール-4-イル-アミノ]-1-(3-チエニル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (361) 3-(Z)-{1-[1-メチル-2-(N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-N-メチル-アミノカルボニル)-ピロール-4-イル-アミノ]-1-(キノキサリン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (362) 3-(Z)-{1-[1-メチル-2-(N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-N-メチル-アミノカルボニル)-ピロール-4-イル-アミノ]-1-(キノキサリン-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン 40
- (363) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン
- (364) 3-(Z)-{1-[4-(ジエチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン
- (365) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-メチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン
- (366) 3-(Z)-{1-[4-(エチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン
- (367) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{ジメチルアミノメチル-カルボニル}-アミノ)-フェニル 50

- アミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン
- (368) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{1-エチルピペラジン-4-イル-メチルカルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (369) 3-(Z)-{1-[4-(N-アセチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン
- (370) 3-(Z)-{1-[4-(N-アセチル-N-{3-ジメチルアミノ-プロピル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン
- (371) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノカルボニル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン 10
- (372) 3-(Z)-{1-[4-(N-メタンスルホニル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン
- (373) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-カルボニルメチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン
- (374) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル-カルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン
- (375) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチル-イミダゾール-2-イル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン
- (376) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-プロモ-2-インドリノン 20
- (377) 3-(Z)-{1-[4-(ジエチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-プロモ-2-インドリノン
- (378) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-メチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-プロモ-2-インドリノン
- (379) 3-(Z)-{1-[4-(エチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-プロモ-2-インドリノン
- (380) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{ジメチルアミノメチル-カルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-プロモ-2-インドリノン
- (381) 3-(Z)-{1-[4-(N-エチル-N-{1-メチルピペラジン-4-イル-メチルカルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン 30
- (382) 3-(Z)-{1-[4-(N-アセチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-プロモ-2-インドリノン
- (383) 3-(Z)-{1-[4-(N-アセチル-N-{3-ジメチルアミノ-プロピル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-プロモ-2-インドリノン
- (384) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノカルボニル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-プロモ-2-インドリノン
- (385) 3-(Z)-{1-[4-(N-メタンスルホニル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-プロモ-2-インドリノン
- (386) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチルピペラジン-4-イル-カルボニルメチル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-プロモ-2-インドリノン 40
- (387) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル-カルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-プロモ-2-インドリノン
- (388) 3-(Z)-{1-[4-(1-メチル-イミダゾール-2-イル)-フェニルアミノ]-1-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-メチレン}-6-プロモ-2-インドリノン
- (389) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(2-[2-カルボキシエチル]-チエン-5-イル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン
- (390) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(3-[2-カルボキシエチル]-チエン-5-イル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン
- (391) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(2-[2-カルボキシエチ 50

- ル]-チエン-4-イル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン
- (392) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(2-[2-カルボキシエチル]-ピリジン-4-イル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン
- (393) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(3-[2-カルボキシエチル]-ピリジン-5-イル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン
- (394) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(2-[2-カルボキシエチル]-ピリジン-5-イル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン
- (395) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(2-[2-カルボキシエチル]-チエン-5-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (396) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(3-[2-カルボキシエチル]-チエン-5-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン 10
- (397) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(2-[2-カルボキシエチル]-チエン-4-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (398) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(2-[2-カルボキシエチル]-ピリジン-4-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (399) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(3-[2-カルボキシエチル]-ピリジン-5-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (400) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(2-[2-カルボキシエチル]-ピリジン-5-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (401) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(2-[2-カルボキシエチル]-チエン-5-イル)-メチレン}-6-シアノ-2-インドリノン 20
- (402) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(3-[2-カルボキシエチル]-チエン-5-イル)-メチレン}-6-シアノ-2-インドリノン
- (403) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(2-[2-カルボキシエチル]-チエン-4-イル)-メチレン}-6-シアノ-2-インドリノン
- (404) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(2-[2-カルボキシエチル]-ピリジン-4-イル)-メチレン}-6-シアノ-2-インドリノン
- (405) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(3-[2-カルボキシエチル]-ピリジン-5-イル)-メチレン}-6-シアノ-2-インドリノン
- (406) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(2-[2-カルボキシエチル]-ピリジン-5-イル)-メチレン}-6-シアノ-2-インドリノン 30
- (407) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(2-[2-カルボキシエチル]-チエン-5-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (408) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(3-[2-カルボキシエチル]-チエン-5-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (409) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(2-[2-カルボキシエチル]-チエン-4-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (410) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(2-[2-カルボキシエチル]-ピリジン-4-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (411) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(3-[2-カルボキシエチル]-ピリジン-5-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン 40
- (412) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(2-[2-カルボキシエチル]-ピリジン-5-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (413) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン
- (414) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{1-メチルピペラジン-4-イル-メチルカルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン
- (415) 3-(Z)-{1-[4-(N-メタンスルホニル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノ 50

ン

- (416) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン
- (417) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{1-メチルピペラジン-4-イル-メチルカルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン
- (418) 3-(Z)-{1-[4-(N-メタンスルホニル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン
- (419) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン 10
- (420) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{1-メチルピペラジン-4-イル-メチルカルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン
- (421) 3-(Z)-{1-[4-(N-メタンスルホニル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン
- (422) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン
- (423) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{1-メチルピペラジン-4-イル-メチルカルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン 20
- (424) 3-(Z)-{1-[4-(N-メタンスルホニル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-メチレン}-6-フルオロ-2-インドリノン
- (425) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (426) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{1-メチルピペラジン-4-イル-メチルカルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (427) 3-(Z)-{1-[4-(N-メタンスルホニル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン 30
- (428) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (429) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{1-メチルピペラジン-4-イル-メチルカルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (430) 3-(Z)-{1-[4-(N-メタンスルホニル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (431) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (432) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{1-メチルピペラジン-4-イル-メチルカルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン 40
- (433) 3-(Z)-{1-[4-(N-メタンスルホニル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (434) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (435) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{1-メチルピペラジン-4-イル-メチルカルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (436) 3-(Z)-{1-[4-(N-メタンスルホニル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニ 50

- ルアミノ]-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-メチレン}-6-クロロ-2-インドリノン
- (437) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)-メチレン}-6-シアノ-2-インドリノン
- (438) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{1-メチルピペラジン-4-イル-メチルカルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)-メチレン}-6-シアノ-2-インドリノン
- (439) 3-(Z)-{1-[4-(N-メタンスルホニル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)-メチレン}-6-シアノ-2-インドリノン
- (440) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-メチレン}-6-シアノ-2-インドリノン 10
- (441) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{1-メチルピペラジン-4-イル-メチルカルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-メチレン}-6-シアノ-2-インドリノン
- (442) 3-(Z)-{1-[4-(N-メタンスルホニル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-メチレン}-6-シアノ-2-インドリノン
- (443) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-メチレン}-6-シアノ-2-インドリノン
- (444) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{1-メチルピペラジン-4-イル-メチルカルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-メチレン}-6-シアノ-2-インドリノン 20
- (445) 3-(Z)-{1-[4-(N-メタンスルホニル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-メチレン}-6-シアノ-2-インドリノン
- (446) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-メチレン}-6-シアノ-2-インドリノン
- (447) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{1-メチルピペラジン-4-イル-メチルカルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-メチレン}-6-シアノ-2-インドリノン
- (448) 3-(Z)-{1-[4-(N-メタンスルホニル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-メチレン}-6-シアノ-2-インドリノン
- (449) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン 30
- (450) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{1-メチルピペラジン-4-イル-メチルカルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (451) 3-(Z)-{1-[4-(N-メタンスルホニル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (452) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (453) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{1-メチルピペラジン-4-イル-メチルカルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン 40
- (454) 3-(Z)-{1-[4-(N-メタンスルホニル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (455) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン
- (456) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{1-メチルピペラジン-4-イル-メチルカルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン 50

(457) 3-(Z)-{1-[4-(N-メタンスルホニル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン

(458) 3-(Z)-{1-[4-(ジメチルアミノメチル)-フェニルアミノ]-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン

(459) 3-(Z)-{1-[4-(N-メチル-N-{1-メチルピペラジン-4-イル-メチルカルボニル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン

(460) 3-(Z)-{1-[4-(N-メタンスルホニル-N-{2-ジメチルアミノ-エチル}-アミノ)-フェニルアミノ]-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-メチレン}-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/09978

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
IPC 7	C07D413/06	A61K31/404	A61P43/00	C07D403/06	C07D401/06
	C07D209/34	C07D405/06	C07D403/14	C07D405/14	C07D401/14
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC					
B. FIELDS SEARCHED					
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)					
IPC 7	C07D	A61K	A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched					
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)					
EPO-Internal					
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages				Relevant to claim No.
X	WO 01/27081 A (HILBERG FRANK ; SPEVAK WALTER (AT); MEEL JACOBUS VAN (AT); TONTSCH GRU) 19 April 2001 (2001-04-19) claims				1,7,8
X	WO 01/16130 A (SPEVAK WALTER ; MEEL JACOBUS C A VAN (AT); TONTSCH GRUNT ULRIKE (AT);) 8 March 2001 (2001-03-08) claims				1,7,8
A	WO 01/27080 A (SPEVAK WALTER ; MEEL VAN JACOBUS (AT); TONTSCH GRUNT ULRIKE (AT); BOEH) 19 April 2001 (2001-04-19) claims				1,7,8
<input type="checkbox"/> I further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.					
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *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) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *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 *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *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. *Z* document member of the same patent family					
Date of the actual completion of the international search			Date of mailing of the international search report		
12 July 2004			19/07/2004		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016			Authorized officer Van Bijlen, H		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 03/09978

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: **1-10 (partially)**
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:

See supplemental sheet PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

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.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ 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 claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 03/09978

Box I.2

Claims 1-10 (in part)

The current claims 1 to 10 relate to an inordinately large number of possible compounds, and to the use and production thereof. In fact they encompass so many alternatives, including the term "prodrug group", that they appear unclear or too broadly worded (PCT Article 6) to the extent that it was impossible to conduct a meaningful search. The search was therefore directed to the parts of the claims that can be considered clear and concise, namely to the compounds which are characterised in the examples and fall under the definition of formula (I).

The applicant is advised that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II. After entry into the regional phase before the EPO, however, an additional search can be carried out in the course of the examination (cf. EPO Guidelines, C-VI, 8.5) if the defects that led to the declaration under PCT Article 17(2) have been remedied.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/09978

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0127081	A	19-04-2001	DE 19949208 A1	19-04-2001
			DE 10042696 A1	14-03-2002
			AU 1023301 A	23-04-2001
			BG 106587 A	31-01-2003
			BR 0014735 A	16-07-2002
			CA 2387013 A1	19-04-2001
			CN 1391557 T	15-01-2003
			CZ 20021410 A3	17-07-2002
			EE 200200197 A	16-06-2003
			WO 0127081 A1	19-04-2001
			EP 1224170 A1	24-07-2002
			HR 20020306 A2	31-10-2003
			HU 0204587 A2	28-05-2003
			JP 2003511441 T	25-03-2003
			NO 20021719 A	11-04-2002
			PL 355433 A1	19-04-2004
			SK 6462002 A3	06-08-2002
WO 0116130	A	08-03-2001	DE 19940829 A1	01-03-2001
			DE 10029285 A1	20-12-2001
			AU 6998000 A	26-03-2001
			CA 2381821 A1	08-03-2001
			WO 0116130 A1	08-03-2001
			EP 1212318 A1	12-06-2002
			JP 2003508394 T	04-03-2003
WO 0127080	A	19-04-2001	DE 19949209 A1	19-04-2001
			AU 7663100 A	23-04-2001
			WO 0127080 A2	19-04-2001
			EP 1224169 A2	24-07-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/09978

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D413/06 A61K31/404 A61P43/00 C07D403/06 C07D401/06
C07D209/34 C07D405/06 C07D403/14 C07D405/14 C07D401/14

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nbr.
X	WO 01/27081 A (HILBERG FRANK ; SPEVAK WALTER (AT); MEEL JACOBUS VAN (AT); TONTSCH GRU) 19. April 2001 (2001-04-19) Ansprüche	1,7,8
X	WO 01/16130 A (SPEVAK WALTER ; MEEL JACOBUS C A VAN (AT); TONTSCH GRUNT ULRIKE (AT);) 8. März 2001 (2001-03-08) Ansprüche	1,7,8
A	WO 01/27080 A (SPEVAK WALTER ; MEEL VAN JACOBUS (AT); TONTSCH GRUNT ULRIKE (AT); BOEH) 19. April 2001 (2001-04-19) Ansprüche	1,7,8

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12. Juli 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

19/07/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Van Bijlen, H

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/09978

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. ☒ Ansprüche Nr. 1-10 (teilweise)
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe BEIBLATT PCT/ISA/210

3. ☐ Ansprüche Nr. _____
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. _____

4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

Internationales Aktenzeichen PCT/ EP 03 /09978

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1-10 (teilweise)

Die geltenden Patentansprüche 1-10 beziehen sich auf eine unverhältnismässig grosse Zahl möglicher Verbindungen, auf deren Verwendung und Herstellung. In der Tat umfassen sie so viele Wahlmöglichkeiten, darunter auch den funktionalen Ausdruck "Prodrugrest", dass sie im Sinne von Artikels 6 PCT in einem solche Masse unklar oder zu weitläufig gefasst erscheinen, als dass sie eine sinnvolle Recherche ermöglichen. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, die als klar und knapp gefasst gelten können, nämlich die in den Beispiele charakterisierte Verbindungen die unter die Definition der Formel (I) fallen.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, dass Patentansprüche auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit, der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, dass die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, dass der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäss Kapitel II PCT neue Patentanprüche vorlegt. Nach Eintritt in die regionale Phase vor dem EPA kann jedoch im Zuge der Prüfung eine weitere Recherche durchgeführt werden (Vgl. EPA-Richtlinien C-VI, 8.5), sollten die Mängel behoben sein, die zu der Erklärung gemäss Art. 17 (2) PCT geführt haben.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/09978

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0127081 A	19-04-2001	DE 19949208 A1	19-04-2001
		DE 10042696 A1	14-03-2002
		AU 1023301 A	23-04-2001
		BG 106587 A	31-01-2003
		BR 0014735 A	16-07-2002
		CA 2387013 A1	19-04-2001
		CN 1391557 T	15-01-2003
		CZ 20021410 A3	17-07-2002
		EE 200200197 A	16-06-2003
		WO 0127081 A1	19-04-2001
		EP 1224170 A1	24-07-2002
		HR 20020306 A2	31-10-2003
		HU 0204587 A2	28-05-2003
		JP 2003511441 T	25-03-2003
		NO 20021719 A	11-04-2002
		PL 355433 A1	19-04-2004
		SK 6462002 A3	06-08-2002
WO 0116130 A	08-03-2001	DE 19940829 A1	01-03-2001
		DE 10029285 A1	20-12-2001
		AU 6998000 A	26-03-2001
		CA 2381821 A1	08-03-2001
		WO 0116130 A1	08-03-2001
		EP 1212318 A1	12-06-2002
WO 0127080 A	19-04-2001	JP 2003508394 T	04-03-2003
		DE 19949209 A1	19-04-2001
		AU 7663100 A	23-04-2001
		WO 0127080 A2	19-04-2001
		EP 1224169 A2	24-07-2002

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/422 (2006.01)	A 6 1 K 31/422	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/498 (2006.01)	A 6 1 K 31/498	
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/551	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 3
C 0 7 D 403/06 (2006.01)	C 0 7 D 403/06	
C 0 7 D 403/14 (2006.01)	C 0 7 D 403/14	
C 0 7 D 405/06 (2006.01)	C 0 7 D 405/06	
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 413/06 (2006.01)	C 0 7 D 413/06	C S P
	C 0 7 M 7:00	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA, GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ, EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,M N,MW,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU ,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72)発明者 クライ イェルク

ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 1 ミッテルビベラッハ ポシュトシュトラッセ 5 / 4

(72)発明者 ヘッケル アルミン

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ ゲシュヴィシュテル ショール シュトラッセ 7
1

(72)発明者 ヒルベルク フランク

オーストリア アー 1 0 5 0 ヴィーン ピルグラムガッセ 1 8 / 2 2

(72)発明者 ロス ゲラルト ユールゲン

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ アカジーンヴェーク 4 7

(72)発明者 レーマン リンツ トルシュテン

ドイツ連邦共和国 8 8 4 1 6 オッホゼンハウゼン アマイゼンベルク 1

(72)発明者 ロッツ ラルフ エル ハー

ドイツ連邦共和国 8 8 4 3 3 シェンマーホーフエン シュールエスレールシュトラッセ 2 8

(72)発明者 トンチュ グリュント ウルリケ

オーストリア アー 2 5 0 0 バーデン エートケルヴェーク 2 3

(72)発明者 ファン メール ヤコプス セーアー

オーストリア アー 2 3 4 0 メートリンク ヴァイセス クロイツ ガッセ 6 1

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB03 CC06 CC12 CC22 CC23 CC26 CC28 CC34

CC42 CC51 CC52 CC75 DD06 EE01

4C086 AA01 AA03 AA04 BC13 BC17 BC36 BC38 BC39 BC41 BC50

BC52 BC60 BC67 BC69 MA01 MA04 NA14 ZB26