

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3837090号
(P3837090)

(45) 発行日 平成18年10月25日(2006.10.25)

(24) 登録日 平成18年8月4日(2006.8.4)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 209/94 (2006.01)

C O 7 D 209/94

C O 7 D 401/12 (2006.01)

C O 7 D 401/12

C O 7 D 405/12 (2006.01)

C O 7 D 405/12

C O 7 D 409/12 (2006.01)

C O 7 D 409/12

C O 7 D 417/12 (2006.01)

C O 7 D 417/12

請求項の数 13 (全 45 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-171000 (P2002-171000)

(22) 出願日 平成14年6月12日(2002.6.12)

(65) 公開番号 特開2003-12644 (P2003-12644A)

(43) 公開日 平成15年1月15日(2003.1.15)

審査請求日 平成14年6月12日(2002.6.12)

(31) 優先権主張番号 0107718

(32) 優先日 平成13年6月13日(2001.6.13)

(33) 優先権主張国 フランス (FR)

(73) 特許権者 500287019

レ ラボラトワール セルヴィエ

フランス国、エフー92415 クールブ

ボワ・セデックス、プラス・ドゥ・ラ・デ

フォンス 12

(74) 代理人 100078662

弁理士 津国 肇

(74) 代理人 100075225

弁理士 篠田 文雄

(72) 発明者 ミッシェル・ヴィルズビッキー

フランス国、78620 レタン・ラ・ヴ

イル、レジダンス・デュ・シマン・バヴェ

8

最終頁に続く

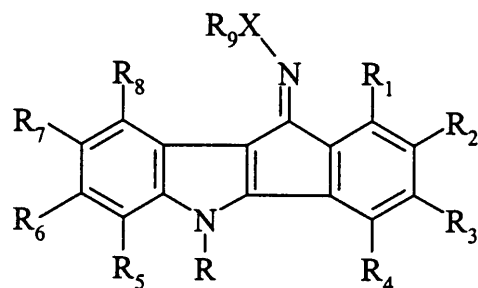
(54) 【発明の名称】 新規なインデノインドロン化合物、それらの調製方法及びそれらを含有する医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)

【化1】



(I)

10

(式中、

Rは、

水素原子、

場合によってはカルボキシ基、直鎖状もしくは分岐鎖状の(C₁~C₆)アルコキシカルボニル基又はNR₁₀R₁₁基(同一であっても異なってもよいR₁₀及びR₁₁は、それぞれが直鎖状もしくは分岐鎖状の(C₁~C₆)アルキル基を表すか、それらと結合している窒素原子といっしょになって窒素含有複素環を形成する)によって置換されている直鎖状もし

20

くは分岐鎖状の ($C_1 \sim C_6$) アルキル基、又は
直鎖状もしくは分岐鎖状の ($C_1 \sim C_6$) アルケニル基
を表し、

同一であっても異なってもよい $R_1 \sim R_8$ は、それぞれが
水素原子、

場合によってはアリール、カルボキシ又は直鎖状もしくは分岐鎖状の ($C_1 \sim C_6$) アル
コキシカルボニル基によって置換されている直鎖状もしくは分岐鎖状の ($C_1 \sim C_6$) アル
キル基、

ヒドロキシ基、

直鎖状もしくは分岐鎖状の ($C_1 \sim C_6$) アシルオキシ基、

式 $NR_{12}R_{13}$ の基 (同一であっても異なってもよい R_{12} 及び R_{13} は、それぞれが水素原
子、又は場合によっては式 $NR_{14}R_{15}$ の基によって置換されている直鎖状もしくは分岐鎖
状の ($C_1 \sim C_6$) アルキル基を表し、ここで同一であっても異なってもよい R_{14} 及び R_{15}
は、それぞれが直鎖状もしくは分岐鎖状の ($C_1 \sim C_6$) アルキル基を表すか、それらと結
合している窒素原子といっしょになって窒素含有複素環を形成する)、

カルボキシ基、

場合によってはアリール基又は式 $NR_{14}R_{15}$ の基 (同一であっても異なってもよい R_{14}
及び R_{15} は、それぞれが直鎖状もしくは分岐鎖状の ($C_1 \sim C_6$) アルキル基を表すか、そ
れらと結合している窒素原子といっしょになって窒素含有複素環を形成する) によって置
換されている直鎖状もしくは分岐鎖状の ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ基、

直鎖状もしくは分岐鎖状の ($C_1 \sim C_6$) アルケニルオキシ基を表すか、

基 $R_1 \sim R_8$ の一つが基 $R_1 \sim R_8$ の隣接する別の一つとともに ($C_1 \sim C_2$) アルキレンジ
オキシ基を形成し、

X は、酸素原子又は NR_{16} 基 (R_{16} は、水素原子又は直鎖状もしくは分岐鎖状の (C_1
 $\sim C_6$) アルキル基、アリール基もしくはアリール ($C_1 \sim C_6$) アルキル基 (アルキル部
分は直鎖状でも分岐鎖状でもよい) を表す) を表し、

R_9 は、水素原子又はアリール、ヘテロアリールもしくは直鎖状もしくは分岐鎖状の (C_1
 $\sim C_6$) アルキル基 (アルキル基は、場合によっては 1 個以上の不飽和を含み、場合によ
ってはアリール、ヘテロアリール、($C_3 \sim C_8$) シクロアルキル、シアノ及び $NR_{17}R_{18}$
(同一であっても異なってもよい R_{17} 及び R_{18} は、それぞれが直鎖状もしくは分岐鎖状
の ($C_1 \sim C_6$) アルキル基を表すか、それらと結合している窒素原子といっしょになって
窒素含有複素環を形成する) から選択される 1 個以上の同一又は異なる基によって置換さ
れている) を表す)

の化合物、それらの異性体又は薬学的に許容しうる酸又は塩基とのそれらの付加塩 (ここ
で、異性体とは、光学異性体及び $C=NXR_9$ 二重結合の幾何異性体をいうと理解され、

アリール基とは、フェニル、ビフェニル又はナフチルをいうと理解され、これらの基
それぞれが、場合によってはハロゲン、直鎖状もしくは分岐鎖状の ($C_1 \sim C_6$) アルキル
(場合によっては 1 個以上のハロゲン原子によって置換されている)、直鎖状もしくは分
岐鎖状の ($C_1 \sim C_6$) アルケニル (場合によってはフェニル基によって置換されている)
、直鎖状もしくは分岐鎖状の ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ (場合によってはフェニル基によっ
て置換されている)、フェノキシ、ニトロ、シアノ、アミノ (場合によっては 1 又は 2 個
の直鎖状もしくは分岐鎖状の ($C_1 \sim C_6$) アルキル基によって置換されている) 及び (C_1
 $\sim C_2$) アルキレンジオキシから選択される 1 個以上の同一又は異なる基によって置換さ
れており、

ヘテロアリール基とは、酸素、窒素及び硫黄から選択される 1、2 又は 3 個のヘテロ原
子を含む 5 ～ 12 個の環員を有する芳香族の単環式又は二環式基をいうと理解され、ヘテ
ロアリールは、場合によってはハロゲン、直鎖状もしくは分岐鎖状の ($C_1 \sim C_6$) アルキ
ル、ヒドロキシ、直鎖状もしくは分岐鎖状の ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、直鎖状もしくは分
岐鎖状の ($C_1 \sim C_6$) ポリハロアルキル及びアミノ (場合によっては 1 個以上の直鎖状も
しくは分岐鎖状の ($C_1 \sim C_6$) アルキル基によって置換されている) から選択される 1 個

10

20

30

40

50

以上の同一又は異なる基によって置換されていてもよく、

窒素含有複素環とは、1、2又は3個のヘテロ原子を含み、これらのヘテロ原子の1個が窒素原子であり、場合によっては存在するさらなるヘテロ原子が酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選択される、5～7個の環員を有する飽和単環式基をいうと理解される）。

【請求項2】

Xが酸素原子を表す、請求項1記載の式(I)の化合物。

【請求項3】

同一であっても異なってもよい $R_1 \sim R_6$ 及び R_8 がそれぞれ水素原子、ヒドロキシ基又は直鎖状もしくは分岐鎖状の($C_1 \sim C_6$)アルコキシ基を表す、請求項1又は2記載の式(I)の化合物。 10

【請求項4】

R_7 が2-ジメチルアミノエトキシ基又は2-(1-ピロリジニル)エトキシ基を表す、請求項1～3のいずれか1項記載の式(I)の化合物。

【請求項5】

(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインデノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-(1-フェニル-2-プロピニル)オキシムである請求項1記載の式(I)の化合物、その異性体又は薬学的に許容しうる酸とのその付加塩。

【請求項6】

(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインデノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-(2-プロピニル)オキシムである請求項1記載の式(I)の化合物、その異性体又は薬学的に許容しうる酸とのその付加塩。 20

【請求項7】

(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインデノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-(1-メチル-2-プロピニル)オキシムである請求項1記載の式(I)の化合物、その異性体又は薬学的に許容しうる酸とのその付加塩。

【請求項8】

(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインデノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-〔1-(3-フリル)-2-プロピニル〕オキシムである請求項1記載の式(I)の化合物、その異性体又は薬学的に許容しうる酸とのその付加塩。 30

【請求項9】

(10Z)-8-〔2-(1-ピロリジニル)エトキシ〕-2,3-ジメトキシインデノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-〔1-(3-フリル)-2-プロピニル〕オキシムである請求項1記載の式(I)の化合物、その異性体又は薬学的に許容しうる酸とのその付加塩。

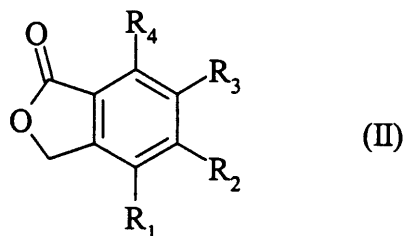
【請求項10】

(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインデノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-((1S)-1-メチル-2-プロピニル)オキシムである、請求項1記載の式(I)の化合物、その異性体又は薬学的に許容しうる酸とのその付加塩。 40

【請求項11】

請求項1記載の式(I)の化合物の調製方法であって、
式(II)

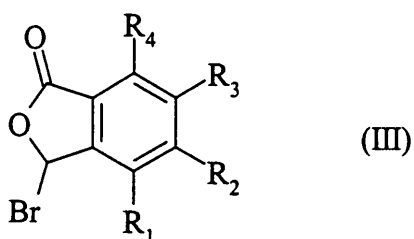
【化 2】



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 は、式 (I) に関して定義したとおりである)
 の化合物をN-ブロモスクシンイミドと反応させて式 (III)

10

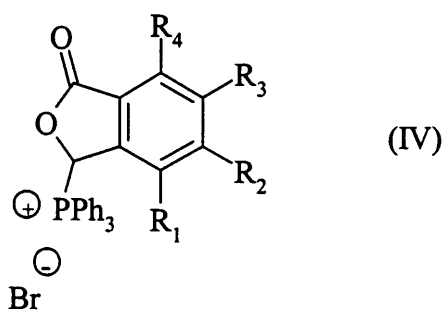
【化 3】



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 は、先に定義したとおりである)
 の化合物を得、これをトリフェニルホスフィンと反応させて式 (IV)

20

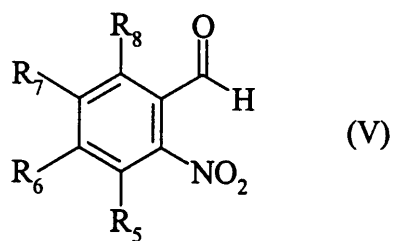
【化 4】



30

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 は、先に定義したとおりである)
 の化合物を得、これを式 (V)

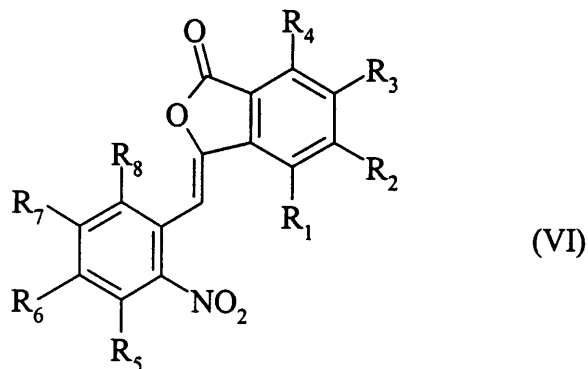
【化 5】



40

(式中、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 は、式 (I) に関して定義したとおりである)
 の化合物と反応させて式 (VI)

【化 6】

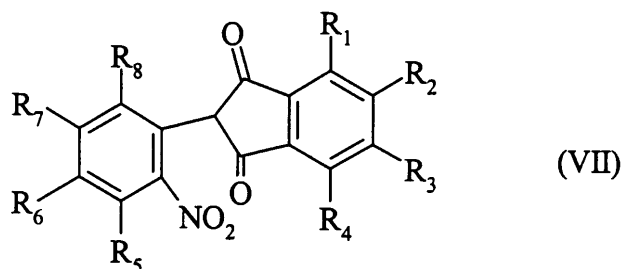


(VI)

10

(式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇及びR₈は、先に定義したとおりである)
の化合物を得、これを塩基の存在下に配して式 (VII)

【化 7】

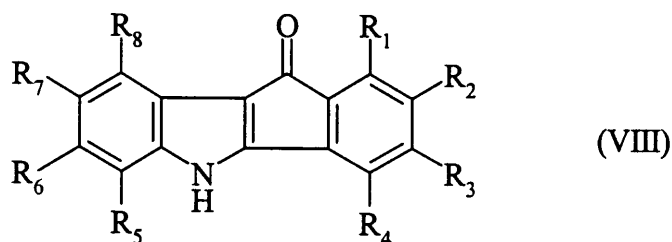


(VII)

20

(式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇及びR₈は、先に定義したとおりである)
の化合物を得、これを還元剤の作用に付して、必要ならば異性体を分割したのち、式 (VI II)

【化 8】



(VIII)

30

(式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇及びR₈は、先に定義したとおりである)
の化合物を得、これを、望むならば、式 (IX)

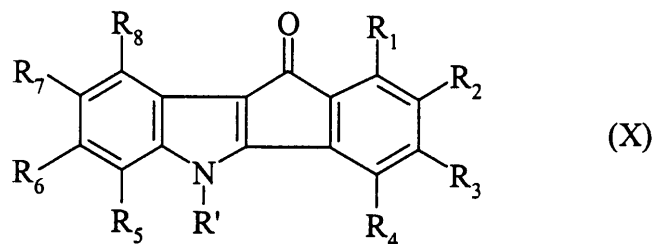
【化 9】



40

(式中、R' は、直鎖状もしくは分岐鎖状の (C₁~C₆) アルキル基 (場合によってはアリール基又はNR₉R₁₀基によって置換されており、ここで同一であっても異なってもよいR₉及びR₁₀は、それぞれが直鎖状もしくは分岐鎖状の (C₁~C₆) アルキル基を表すか、それらと結合している窒素原子といっしょになって窒素含有複素環を形成する) 又は直鎖状もしくは分岐鎖状の (C₁~C₆) アルケニル基を表し、Z は、離脱基を表す)
の化合物と反応させて式 (X)

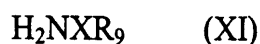
【化 1 0】



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 及び R' は、先に定義したとおりである) 10

の化合物を得、式 (VIII) 又は (X) の化合物を式 (XI)

【化 1 1】



(式中、 X 及び R_9 は、式 (I) に関して定義したとおりである)
 の化合物と反応させて式 (I) の化合物を得、これを、必要ならば精製し、望むならば異性体分割し、望むならば、薬学的に許容しうる酸又は塩基との付加塩に転換することを特徴とする方法。 20

【請求項 1 2】

請求項 1 ～ 1 0 のいずれか 1 項記載の化合物を活性成分として単独で又は 1 種以上の薬学的に許容しうる不活性で非毒性の担体と組み合わせて含む医薬組成物。

【請求項 1 3】

抗がん剤として使用するための、請求項 1 2 記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】

本発明は、新規なインデノインドロン化合物、それらの調製方法、それらを含む医薬組成物及び抗がん剤としてのそれらの使用に関する。 30

【0 0 0 2】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】

がん治療の必要性は、より活性であると同時により耐えやすい薬を得ることを目的として、新規な抗腫瘍剤の絶え間ない開発を求める。

【0 0 0 3】

本発明の化合物は、新規であるということに加え、特に興味深い抗腫瘍性を示す。

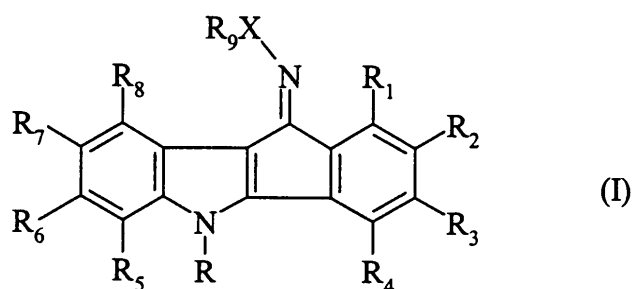
【0 0 0 4】

【課題を解決するための手段】

より具体的には、本発明は、式 (I)

【0 0 0 5】

【化 1 2】



【0006】

(式中、

Rは、

水素原子、

場合によってはカルボキシ基、直鎖状もしくは分岐鎖状の ($C_1 \sim C_6$) アルコキシカルボニル基又は $NR_{10}R_{11}$ 基 (同一であっても異なってもよい R_{10} 及び R_{11} は、それぞれが直鎖状もしくは分岐鎖状の ($C_1 \sim C_6$) アルキル基を表すか、それらと結合している窒素原子といっしょになって窒素含有複素環を形成する) によって置換されている直鎖状もしくは分岐鎖状の ($C_1 \sim C_6$) アルキル基、又は

直鎖状もしくは分岐鎖状の ($C_1 \sim C_6$) アルケニル基

を表し、

同一であっても異なってもよい $R_1 \sim R_8$ は、それぞれが

水素原子、

場合によってはアリール、カルボキシ又は直鎖状もしくは分岐鎖状の ($C_1 \sim C_6$) アルコキシカルボニル基によって置換されている直鎖状もしくは分岐鎖状の ($C_1 \sim C_6$) アルキル基、

ヒドロキシ基、

直鎖状もしくは分岐鎖状の ($C_1 \sim C_6$) アシルオキシ基、

式 $NR_{12}R_{13}$ の基 (同一であっても異なってもよい R_{12} 及び R_{13} は、それぞれが水素原子、又は場合によっては式 $NR_{14}R_{15}$ の基によって置換されている直鎖状もしくは分岐鎖状の ($C_1 \sim C_6$) アルキル基を表し、ここで同一であっても異なってもよい R_{14} 及び R_{15} は、それぞれが直鎖状もしくは分岐鎖状の ($C_1 \sim C_6$) アルキル基を表すか、それらと結合している窒素原子といっしょになって窒素含有複素環を形成する)、

カルボキシ基、

場合によってはアリール基又は式 $NR_{14}R_{15}$ の基 (同一であっても異なってもよい R_{14} 及び R_{15} は、それぞれが直鎖状もしくは分岐鎖状の ($C_1 \sim C_6$) アルキル基を表すか、それらと結合している窒素原子といっしょになって窒素含有複素環を形成する) によって置換されている直鎖状もしくは分岐鎖状の ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ基、

直鎖状もしくは分岐鎖状の ($C_1 \sim C_6$) アルケニルオキシ基を表すか、

基 $R_1 \sim R_8$ の一つが基 $R_1 \sim R_8$ の隣接する別の一つとともに ($C_1 \sim C_2$) アルキレンジオキシ基を形成し、

Xは、酸素原子又は NR_{16} 基 (R_{16} は、水素原子又は直鎖状もしくは分岐鎖状の ($C_1 \sim C_6$) アルキル基、アリール基もしくはアリール ($C_1 \sim C_6$) アルキル基 (アルキル部分は直鎖状でも分岐鎖状でもよい) を表す) を表し、

R_9 は、水素原子又はアリール、ヘテロアリールもしくは直鎖状もしくは分岐鎖状の ($C_1 \sim C_6$) アルキル基 (アルキル基は、場合によっては1個以上の不飽和を含み、場合によってはアリール、ヘテロアリール、($C_3 \sim C_8$) シクロアルキル、シアノ及び $NR_{17}R_{18}$ (同一であっても異なってもよい R_{17} 及び R_{18} は、それぞれが直鎖状もしくは分岐鎖状の ($C_1 \sim C_6$) アルキル基を表すか、それらと結合している窒素原子といっしょになって窒素含有複素環を形成する) から選択される1個以上の同一又は異なる基によって置換されている) を表す)

の化合物、それらの異性体及び薬学的に許容しうる酸又は塩基とのそれらの付加塩に関する。

【0007】

薬学的に許容しうる酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、フマル酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、アスコルビン酸、シュウ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ショウノウ酸などを挙げることができるが、これらに限定されるものではない。

【0008】

異性体とは、光学異性体及び $C = NXR_9$ 二重結合の幾何異性体をいうと理解される。

10

20

30

40

50

【0009】

薬学的に許容しうる塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、tert-ブチルアミンなどを挙げることができるが、これらに限定されるものではない。

【0010】

アリール基とは、フェニル、ビフェニル又はナフチルをいうと理解され、これらの基それぞれが、場合によってはハロゲン、直鎖状もしくは分岐鎖状の(C₁~C₆)アルキル(場合によっては1個以上のハロゲン原子によって置換されている)、直鎖状もしくは分岐鎖状の(C₁~C₆)アルケニル(場合によってはフェニル基によって置換されている)、直鎖状もしくは分岐鎖状の(C₁~C₆)アルコキシ(場合によってはフェニル基によって置換されている)、フェノキシ、ニトロ、シアノ、アミノ(場合によって1又は2個の直鎖状もしくは分岐鎖状の(C₁~C₆)アルキル基によって置換されている)及び(C₁~C₂)アルキレンジオキシから選択される1個以上の同一又は異なる基によって置換されている。

10

【0011】

ヘテロアリール基とは、酸素、窒素及び硫黄から選択される1、2又は3個のヘテロ原子を含む5~12個の環員を有する芳香族の単環式又は二環式基をいうと理解され、ヘテロアリールは、場合によってはハロゲン、直鎖状もしくは分岐鎖状の(C₁~C₆)アルキル、ヒドロキシ、直鎖状もしくは分岐鎖状の(C₁~C₆)アルコキシ、直鎖状もしくは分岐鎖状の(C₁~C₆)ポリハロアルキル及びアミノ(場合によっては1個以上の直鎖状もしくは分岐鎖状の(C₁~C₆)アルキル基によって置換されている)から選択される1個以上の同一又は異なる基によって置換されていてもよい。ヘテロアリール基としては、チエニル、ピリジル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、キノリル、イソキノリル、ピリミジニル、チアジアゾリルを挙げることができるが、これらに限定されるものではない。

20

【0012】

好ましいヘテロアリール基は、チエニル、ピリジル、フリル及びチアジアゾリル基である。

【0013】

窒素含有複素環とは、1、2又は3個のヘテロ原子を含み、これらのヘテロ原子の1個が窒素原子であり、場合によっては存在するさらなるヘテロ原子が酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選択される、5~7個の環員を有する飽和単環式基をいうと理解される。好ましい窒素含有複素環は、ピロリジニル基、ピペリジニル基、モルホリニル基及びピペラジニル基である。

30

【0014】

式(I)の好ましい化合物は、Xが酸素原子を表す化合物である。

【0015】

式(I)の好ましい化合物は、同一であっても異なってもよいR₁~R₆及びR₈がそれぞれ水素原子、ヒドロキシ基又は直鎖状もしくは分岐鎖状の(C₁~C₆)アルコキシ基を表す化合物である。

40

【0016】

式(I)の好ましい化合物は、R₇が2-ジメチルアミノエトキシ基又は2-(1-ピロリジニル)エトキシ基を表す化合物である。

【0017】

式(I)の好ましい化合物のうち、とりわけ以下を挙げることができる。

【0018】

(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインデノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-(1-フェニル-2-プロピニル)オキシム、その異性体及び薬学的に許容しうる酸とのその付加塩、

(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインデノ〔1,

50

2-b] インドール-10 (5H) -オン O- (2-プロピニル) オキシム、その異性体及び薬学的に許容しうる酸とのその付加塩、

(10Z) -8- (2-ジメチルアミノエトキシ) -2, 3-ジメトキシインドノ [1, 2-b] インドール-10 (5H) -オン O- (1-メチル-2-プロピニル) オキシム、その異性体及び薬学的に許容しうる酸とのその付加塩、

(10Z) -8- (2-ジメチルアミノエトキシ) -2, 3-ジメトキシインドノ [1, 2-b] インドール-10 (5H) -オン O- [1- (3-フリル) -2-プロピニル] オキシム、その異性体及び薬学的に許容しうる酸とのその付加塩、

(10Z) -8- (2- (1-ピロリジニル) エトキシ) -2, 3-ジメトキシインドノ [1, 2-b] インドール-10 (5H) -オン O- [1- (3-フリル) -2-プロピニル] オキシム、その異性体及び薬学的に許容しうる酸とのその付加塩、ならびに 10

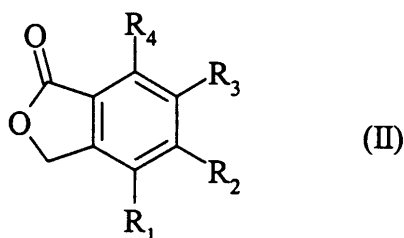
(10Z) -8- (2-ジメチルアミノエトキシ) -2, 3-ジメトキシインドノ [1, 2-b] インドール-10 (5H) -オン O- ((1S) -1-メチル-2-プロピニル) オキシム、その異性体及び薬学的に許容しうる酸とのその付加塩。

【0019】

本発明はまた、式 (I) の化合物の調製方法であって、
式 (II)

【0020】

【化13】



20

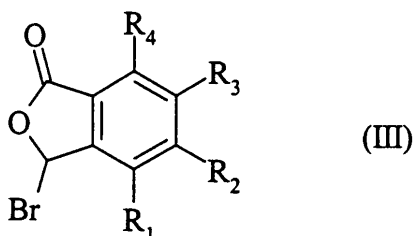
【0021】

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 は、式 (I) に関して定義したとおりである)
の化合物をN-ブロモスクシンイミドと反応させて式 (III)

30

【0022】

【化14】



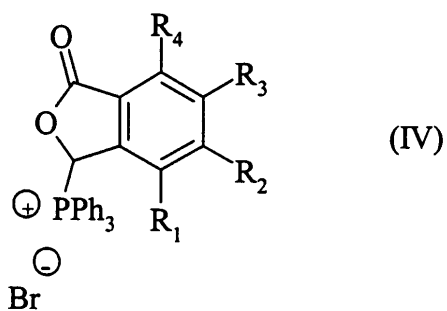
【0023】

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 は、先に定義したとおりである)
の化合物を得、これをトリフェニルホスフィンと反応させて式 (IV)

40

【0024】

【化15】



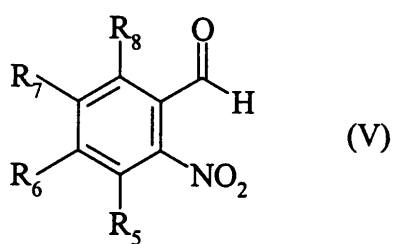
【0025】

10

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 は、先に定義したとおりである)
の化合物を得、これを式 (V)

【0026】

【化16】



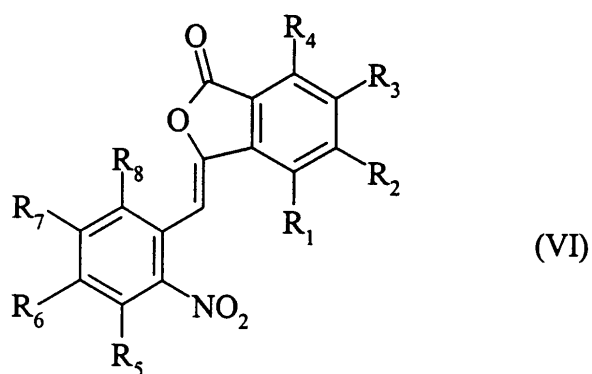
20

【0027】

(式中、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 は、式 (I) に関して定義したとおりである)
の化合物と反応させて式 (VI)

【0028】

【化17】



30

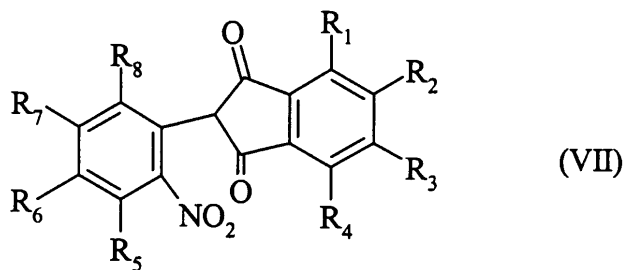
【0029】

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 は、先に定義したとおりである)
の化合物を得、これを塩基の存在下に配して式 (VII)

40

【0030】

【化18】



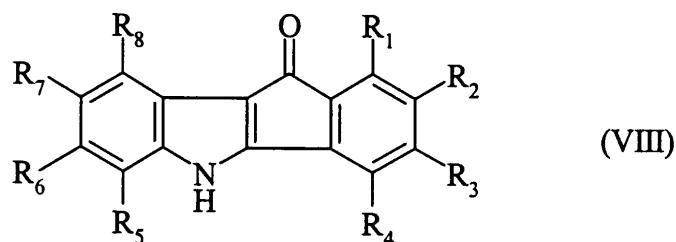
50

【0031】

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 は、先に定義したとおりである)の化合物を得、これを還元剤の作用に付して、必要ならば異性体を分割したのち、式(VI II)

【0032】

【化19】



10

【0033】

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 は、先に定義したとおりである)の化合物を得、これを、望むならば、式(IX)

【0034】

【化20】



20

【0035】

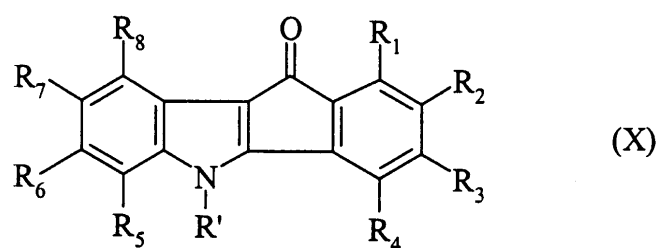
(式中、 R' は、直鎖状もしくは分岐鎖状の($C_1 \sim C_6$)アルキル基(場合によってはアリール基又は NR_9R_{10} 基によって置換されており、ここで同一であっても異なってもよい R_9 及び R_{10} は、それぞれが直鎖状もしくは分岐鎖状の($C_1 \sim C_6$)アルキル基を表すか、それらと結合している窒素原子といっしょになって窒素含有複素環を形成する)又は直鎖状もしくは分岐鎖状の($C_1 \sim C_6$)アルケニル基を表し、 Z は、離脱基、たとえばハロゲン原子又はメシラート、トシラートもしくはトリフルオロメタンスルホナート基を表す)

30

の化合物と反応させて式(X)

【0036】

【化21】



40

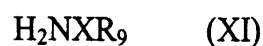
【0037】

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 及び R' は、先に定義したとおりである)

の化合物を得、式(VIII)又は(X)の化合物を式(XI)

【0038】

【化22】



50

【0039】

(式中、X及びR₉は、式(I)に関して定義したとおりである)

の化合物と反応させて式(I)の化合物を得、これを、必要ならば、従来の精製技術によって精製し、望むならば、従来の分別技術によって異性体に分割し、望むならば、薬学的に許容しうる酸又は塩基との付加塩に転換することを特徴とする方法にも及ぶ。

【0040】

式(XI)の化合物は、Synthesis 1976, pp. 682-683又はSynthesis 1980, pp. 461に記載の手順にしたがって、式(XII)

【0041】

【化23】

10



【0042】

(式中、X及びR₉は、先に定義したとおりである)

の化合物から出発して得ることもできるし、Tet. Lett. 1997, 38, p. 7233に記載の手順にしたがって、式(XIII)

【0043】

【化24】

20



【0044】

(式中、R₉は、先に定義したとおりである)

の化合物から出発して得ることもできる。

【0045】

本発明の化合物は、新規であることに加え、有用な薬理学的性質を示す。これらの化合物は細胞毒性を有し、この性質がこれらの化合物をがんの処置において有用なものにする。

【0046】

本発明はまた、式(I)の少なくとも1種の化合物を活性成分として1種以上の適切な不活性で非毒性の賦形剤とともに含む医薬組成物にも及ぶ。本発明の医薬組成物のうち、特に、経口、非経口(静脈、筋肉又は皮下)又は経鼻投与に適したもの、錠剤もしくは糖衣錠、舌下錠、ゼラチンカプセル剤、ロゼンジ剤、座剤、クリーム剤、軟膏剤、皮膚用ゲル剤、注射用製剤、飲用懸濁液などを挙げることができる。

30

【0047】

有用な服用量は、障害の性質及び重度、投与経路、患者の年齢及び体重ならびに関連する処置にしたがって適応させることができる。24時間あたり1回以上の投与で0.5mg~2gの範囲で異なる。

【0048】

【実施例】

以下の例は本発明を説明するが、それをいかなるふうにも限定するものではない。

40

【0049】

使用される出発原料は、公知の生成物であるか、公知の手法にしたがって調製される生成物である。

【0050】

調製例A~Eは、本発明の化合物の調製に使用するための合成中間体を生じさせる。

【0051】

実施例に記載される化合物の構造は、通例の分光測定技術(赤外線、NMR、質量分析法)によって測定した。

【0052】

【実施例】

50

調製例 A：5-（2-ジメチルアミノエトキシ）-2-ニトロベンズアルデヒド
ジメチルホルムアミドに溶解した5-ヒドロキシ-2-ニトロベンズアルデヒド 10 mmol
を、ジメチルホルムアミドとイソプロピルエーテルの混合物中に懸濁した炭酸カリウム 2
0 mmolに滴下し、次に反応混合物を還流下で2時間加熱した。混合物を周囲温度に戻した
後、2-クロロ-N,N-ジメチルエタンアミン塩酸塩 10 mmolを滴下し、次に反応混合
物を再び還流下で一晩加熱した。周囲温度に戻した後、混合物を濾過し、濾液の溶媒を蒸
発させて、目的生成物を油状物の形態で得た。

【0053】

調製例 B：2-ニトロ-5-〔2-（ピペリド-1-イル）エトキシ〕ベンズアルデヒド
5-ヒドロキシ-2-ニトロベンズアルデヒド及び1-（2-クロロエチル）ピペリジン
塩酸塩から出発して、調製例 Aに記載の手順に従って目的生成物を得た。

10

【0054】

調製例 C：2-ニトロ-5-（ピロリジン-1-イルエトキシ）ベンズアルデヒド
5-ヒドロキシ-2-ニトロベンズアルデヒド及び1-（2-クロロエチル）ピロリジン
から出発して、調製例 Aに記載の手順に従って目的生成物を得た。

【0055】

調製例 D：5-〔N-（2-ジメチルアミノエチル）-N-メチルアミノ〕-2-ニトロ
ベンズアルデヒド
5-アミノ-2-ニトロベンズアルデヒド及び2-クロロ-N,N-ジメチルエタンアミ
ン塩酸塩から出発して、調製例 Aに記載の手順に従って目的生成物を得た。

20

【0056】

調製例 E：5-（2-ジエチルアミノエトキシ）-2-ニトロベンズアルデヒド
5-ヒドロキシ-2-ニトロベンズアルデヒド及び2-クロロ-N,N-ジエチルエタン
アミン塩酸塩から出発して、調製例 Aに記載の手順に従って目的生成物を得た。

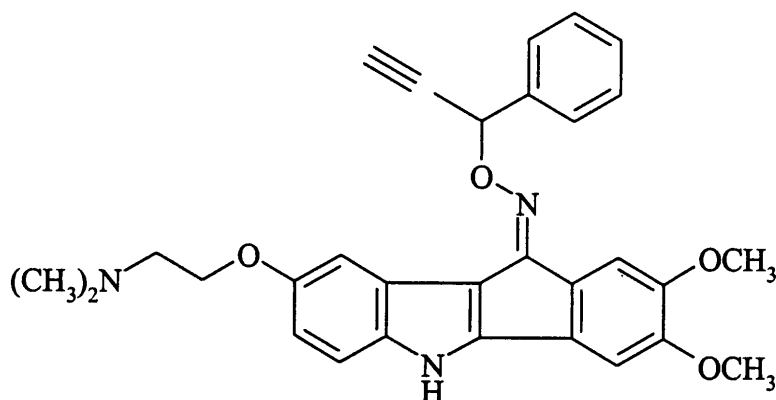
【0057】

実施例 1：（10Z）-8-（2-ジメチルアミノエトキシ）-2,3-ジメトキシイン
デノ〔1,2-b〕インドール-10（5H）-オン O-（1-フェニル-2-プロピ
ニル）オキシム塩酸塩

【0058】

【化25】

30



40

【0059】

工程 A：3-ブロモ-5,6-ジメトキシフタリド
N-ブロモスクシンイミド 12 mmolを、ジクロロメタンに溶解した5,6-ジメトキシフ
タリド 10 mmolに加え、次にハロゲンランプで照射した反応混合物を還流下で2時間加熱
した。次に混合物を周囲温度の状態にして、濾過し、その後濾液を蒸発させ、トルエンを
加え、得られた懸濁液を濾過し、濾液を蒸発させて目的生成物を得た。

【0060】

工程 B：（5,6-ジメトキシフタリジル）トリフェニルホスホニウムブロミド

50

トリフェニルホスフィン 10 mmol を、トルエンに溶解した上記工程で得られた化合物 10 mmol に加え、次に反応混合物を還流下で 3 時間加熱した。周囲温度に戻した後、混合物を濾過し、次に得られたケーキを洗浄し、乾燥させて目的生成物を得た。

融点：> 260 °C

【0061】

工程 C：3-〔5-（2-ジメチルアミノエトキシ-2-ニトロベンジリデン）-5,6-ジメトキシフタリド

トリエチルアミン 10 mmol、次に上記工程で得られた化合物 10 mmol を数回に分けて、ジメチルホルムアミドに溶解した調製例 A に記載の化合物 10 mmol に加えた。次に反応混合物を 50 °C で 1 時間 30 分間加熱し、その後周囲温度の状態にして、蒸発させた。次にエーテルを加え、混合物を一晩攪拌し、その後濾過した。次に得られたケーキを洗浄して、目的生成物を得た。

10

【0062】

工程 D：2-〔5-（2-ジメチルアミノエトキシ-2-ニトロフェニル）-3-ヒドロキシ-5,6-ジメトキシ-1H-インデン-1-オン塩酸塩

【0063】

4 規定水酸化ナトリウム溶液 10 ml を、メタノールに溶解した上記工程で得られた化合物 10 mmol に加えた。次に混合物を 1 時間、40 °C の状態にし、その後 0 °C に冷却し、4 規定塩酸溶液（12 ml）を使用して pH を 1 に調整した。0 °C で 3 時間攪拌した後、形成された白色の沈殿物を濾取し、洗浄し、次に乾燥させて目的生成物を得た。

20

融点：231 °C

【0064】

工程 E：8-（2-ジメチルアミノエトキシ）-2,3-ジメトキシインデノ〔1,2-b〕インドール-10（5H）-オン塩酸塩

トリエチルアミン 10 mmol を、ジメチルホルムアミドに懸濁した上記工程で得られた化合物 10 mmol に加えた。次に得られた溶液を、ラネーニッケルの存在下、水素下に置いた。濾過により触媒を除去した後、1 規定塩酸溶液 10 ml を加え、次に溶媒を蒸発させた。その後得られた残渣をエタノールに取り、次に 1 規定塩酸を加えた。濾過した後、得られた沈殿物を洗浄し、乾燥させて目的生成物を得た。

融点：> 260 °C

30

元素分析：

	C%	H%	N%	Cl%
計算値	62.60	5.77	6.95	8.80
実測値	62.00	5.72	6.90	8.94

【0065】

工程 F：（10Z）-8-（2-ジメチルアミノエトキシ）-2,3-ジメトキシインデノ〔1,2-b〕インドール-10（5H）-オン O-（1-フェニル-2-プロピニル）オキシム塩酸塩

40

O-（1-フェニル-2-プロピニル）ヒドロキシルアミン塩酸塩 10 mmol を、メタノールに溶解した上記工程で得られた化合物 10 mmol に加えた。周囲温度で 6 時間攪拌した後、反応混合物を濾過した。ケーキを洗浄し、次に乾燥させて目的生成物を得た。

融点：226 °C

元素分析：

	C%	H%	N%	Cl%
計算値	67.73	5.68	7.90	6.66
実測値	67.82	5.74	7.97	6.76

50

【0066】

実施例2：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシイン
デノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オンオキシム塩酸塩

実施例1の工程Eに記載の化合物及びヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例1
の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：>260℃

元素分析：

	C%	H%	N%	Cl%
計算値	60.36	5.79	10.06	8.48
実測値	60.35	5.77	9.97	8.52

10

【0067】

実施例3：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシイン
デノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-メチルオキシム塩酸塩

実施例1の工程Eに記載の化合物及びO-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、
実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：250℃

元素分析：

	C%	H%	N%	Cl%
計算値	61.18	6.07	9.73	8.21
実測値	60.80	6.06	9.59	8.31

20

【0068】

実施例4：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシイン
デノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-アリルオキシム塩酸塩

実施例1の工程Eに記載の化合物及びO-アリルヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、
実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：>260℃

元素分析：

	C%	H%	N%	Cl%
計算値	62.95	6.16	9.18	7.74
実測値	62.75	6.21	9.01	7.86

30

【0069】

実施例5：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシイン
デノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-ベンジルオキシム

実施例1の工程Eに記載の化合物及びO-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩から出発し
て、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：165℃

元素分析：

	C%	H%	N%
計算値	71.32	6.20	8.91
実測値	71.62	6.42	8.84

40

【0070】

実施例6：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシイン

50

デノ〔1, 2-b〕インドール-10(5H)-オン オ-フェニルオキシム
 実施例1の工程Eに記載の化合物及びオ-フェニルヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：174℃

元素分析：

	C%	H%	N%
計算値	70.88	5.95	9.18
実測値	70.59	5.96	9.15

10

【0071】

実施例7：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシイン
 デノ〔1, 2-b〕インドール-10(5H)-オン オ-(4-ニトロベンジル)オキ
 シム

実施例1の工程Eに記載の化合物及びオ-(4-ニトロベンジル)ヒドロキシルアミン塩
 酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：216℃

元素分析：

	C%	H%	N%
計算値	65.11	5.46	10.85
実測値	64.96	5.47	10.83

20

【0072】

実施例8：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシイン
 デノ〔1, 2-b〕インドール-10(5H)-オン オ-(3-フェニルアリル)オキ
 シム塩酸塩

実施例1の工程Eに記載の化合物及びオ-(3-フェニルアリル)ヒドロキシルアミン塩
 酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：235℃

元素分析：

	C%	H%	N%	Cl%
計算値	67.47	6.04	7.87	6.64
実測値	67.32	6.05	7.88	6.85

30

【0073】

実施例9：(10Z)-5-アリル-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジ
 メトキシインデノ〔1, 2-b〕インドール-10(5H)-オン オ-アリルオキシム
 工程A：5-アリル-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインデ
 ノ〔1, 2-b〕インドール-10(5H)-オン

40

炭酸カリウム11mmolを、ジメチルホルムアミド中の、実施例1の工程Eに記載の化合物
 (10mmol)の溶液に加え、次に反応混合物を90℃の状態にし、臭化アリル11mmolを
 加えた。次に反応混合物を60℃で一晩維持し、その後溶媒を蒸発させ、水を加え、得ら
 れた懸濁液を濾過した。次にケーキを再結晶させて、目的生成物を得た。

融点：138℃

【0074】

工程B：(10Z)-5-アリル-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメ
 トキシインデノ〔1, 2-b〕インドール-10(5H)-オン オ-アリルオキシム
 上記工程で得られた化合物及びオ-アリルヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施

50

例 1 の工程 F に記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：111℃

元素分析：

	C%	H%	N%
計算値	70.26	6.77	9.10
実測値	70.09	6.72	9.11

【0075】

実施例 10：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインデノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-(3,4-メチレンジオキシベンジル)オキシム

10

実施例 1 の工程 E に記載の化合物及び O-(3,4-メチレンジオキシベンジル)ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例 1 の工程 F に記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：108℃

元素分析：

	C%	H%	N%
計算値	67.56	5.67	8.15
実測値	67.52	5.50	8.05

20

【0076】

実施例 11：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインデノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-(4-メトキシベンジル)オキシム

実施例 1 の工程 E に記載の化合物及び O-(4-メトキシベンジル)ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例 1 の工程 F に記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：220℃

元素分析：

30

	C%	H%	N%
計算値	69.44	6.23	8.38
実測値	69.15	6.26	8.33

【0077】

実施例 12：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインデノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-(3,5-ジメチルベンジル)オキシム

実施例 1 の工程 E に記載の化合物及び O-(3,5-ジメチルベンジル)ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例 1 の工程 F に記載の手順に従って目的生成物を得た。

40

融点：181℃

元素分析：

	C%	H%	N%
計算値	72.12	6.66	8.41
実測値	72.16	6.71	8.35

【0078】

実施例 13：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシイン

50

ンデノ〔1, 2-b〕インドール-10(5H)-オン O-(3, 4, 5-トリメトキシベンジル)オキシム

実施例1の工程Eに記載の化合物及びO-(3, 4, 5-トリメトキシベンジル)ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：213℃

元素分析：

	C%	H%	N%
計算値	66.30	6.28	7.48
実測値	66.62	6.32	7.39

10

【0079】

実施例14：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインドエノ〔1, 2-b〕インドール-10(5H)-オン O-(1-ナフチルメチル)オキシムヘミ塩酸塩

実施例1の工程Eに記載の化合物及びO-(1-ナフチルメチル)ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：147℃

元素分析：

	C%	H%	N%	Cl%
計算値	71.20	5.88	7.78	3.28
実測値	71.51	5.94	7.61	3.24

20

【0080】

実施例15：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインドエノ〔1, 2-b〕インドール-10(5H)-オン O-(2-チエニルメチル)オキシム

実施例1の工程Eに記載の化合物及びO-(2-チエニルメチル)ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：170℃

元素分析：

	C%	H%	N%	S%
計算値	65.39	5.70	8.80	6.71
実測値	65.32	5.83	8.67	6.73

30

【0081】

実施例16：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインドエノ〔1, 2-b〕インドール-10(5H)-オン O-ベンズヒドリルオキシム

実施例1の工程Eに記載の化合物及びO-ベンズヒドリルヒドロキシルアミン塩酸塩から

出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：234℃

元素分析：

	C%	H%	N%
計算値	74.57	6.07	7.67
実測値	73.81	6.05	7.42

40

50

【0082】

実施例17：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインデノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-(3-フェニル-2-プロピニル)オキシム

実施例1の工程Eに記載の化合物及びO-(3-フェニル-2-プロピニル)ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：200℃

元素分析：

	C%	H%	N%
計算値	72.71	5.90	8.48
実測値	72.79	5.94	8.47

10

【0083】

実施例18：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインデノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-(2-プロピニル)オキシム塩酸塩

実施例1の工程Eに記載の化合物及びO-(2-プロピニル)ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：230℃

元素分析：

	C%	H%	N%	Cl%
計算値	63.22	5.75	9.22	7.78
実測値	62.75	5.84	8.97	7.96

20

【0084】

実施例19：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインデノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-(p-トリル)オキシム塩酸塩

実施例1の工程Eに記載の化合物及びO-(p-トリル)ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：190℃

元素分析：

	C%	H%	N%	Cl%
計算値	66.20	5.95	8.27	6.98
実測値	66.64	5.89	8.20	7.07

30

40

【0085】

実施例20：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインデノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-(3,5-ジメトキシフェニル)オキシム塩酸塩

実施例1の工程Eに記載の化合物及びO-(3,5-ジメトキシフェニル)ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：155℃

元素分析：

	C%	H%	N%	Cl%
計算値	62.87	5.82	7.58	6.40
実測値	62.39	5.99	7.39	6.66

【0086】

実施例21：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインドノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-〔4-((E)-スチリル)ベンジル〕オキシム塩酸塩

10

実施例1の工程Eに記載の化合物及びO-〔4-((E)-スチリル)ベンジル〕ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：>260℃

【0087】

実施例22：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインドノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-(4-フェノキシベンジル)オキシム

実施例1の工程Eに記載の化合物及びO-(4-フェノキシベンジル)ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

20

融点：182℃

元素分析：

	C%	H%	N%
計算値	72.45	5.90	7.45
実測値	72.41	5.84	7.45

【0088】

実施例23：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインドノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-〔(ビフェニル-4-イル)メチル〕オキシム塩酸塩

30

実施例1の工程Eに記載の化合物及びO-〔(ビフェニル-4-イル)メチル〕ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：>260℃

元素分析：

	C%	H%	N%	Cl%
計算値	69.91	5.87	7.19	6.07
実測値	69.39	5.75	7.17	6.18

40

【0089】

実施例24：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインドノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシベンジル)オキシム塩酸塩

実施例1の工程Eに記載の化合物及びO-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシベンジル)ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：>260℃

元素分析：

	C%	H%	N%	Cl%
計算値	67.13	5.95	6.52	5.50
実測値	66.91	5.89	6.54	5.60

【0090】

実施例25：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインデノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-(2-ピリジルメチル)オキシム塩酸塩

10

実施例1の工程Eに記載の化合物及びO-(2-ピリジルメチル)ヒドロキシルアミンから出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：235℃

元素分析：

	C%	H%	N%	Cl%
計算値	63.71	5.74	11.01	6.96
実測値	63.74	5.66	10.58	6.96

【0091】

20

実施例26：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインデノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン N-フェニルヒドラゾン塩酸塩
実施例1の工程Eに記載の化合物及びN-フェニルヒドラジン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：200℃

【0092】

実施例27：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインデノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-〔(2E)-5-フェニル-2-ペンテン-4-イニル〕オキシム塩酸塩

実施例1の工程Eに記載の化合物及びO-〔(2E)-5-フェニル-2-ペンテン-4-イニル〕ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

30

融点：>250℃

元素分析：

	C%	H%	N%	Cl%
計算値	68.87	5.78	7.53	6.35
実測値	68.88	5.81	7.53	6.46

【0093】

40

実施例28：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインデノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン N-(4-メトキシフェニル)ヒドラゾン塩酸塩

実施例1の工程Eに記載の化合物及びN-(4-メトキシフェニル)ヒドラジン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：200℃

元素分析：

	C%	H%	N%	Cl%
計算値	60.10	5.78	10.02	12.67
実測値	60.30	5.68	9.79	12.34

【0094】

実施例29：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインデノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-(4-フルオロベンジル)オキシム塩酸塩

10

実施例1の工程Eに記載の化合物及びO-(4-フルオロベンジル)ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：162℃

【0095】

実施例30：8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインデノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-〔ビス(4-フルオロフェニル)メチル〕オキシムセスキ塩酸塩

実施例1の工程Eに記載の化合物及びO-〔ビス(4-フルオロフェニル)メチル〕ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

20

元素分析：

	C%	H%	N%	Cl%
計算値	64.05	5.10	6.59	8.16
実測値	63.38	4.80	6.62	8.33

【0096】

実施例31：8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインデノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-(1-フェニル-3-ブテニル)オキシム塩酸塩

30

実施例1の工程Eに記載の化合物及びO-(1-フェニル-3-ブテニル)ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

元素分析：

	C%	H%	N%	Cl%
計算値	67.94	6.25	7.67	6.47
実測値	68.06	6.13	7.60	6.68

【0097】

実施例32：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインデノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-〔3-(4-メトキシフェニル)-2-プロピニル〕オキシム塩酸塩

40

実施例1の工程Eに記載の化合物及びO-〔3-(4-メトキシフェニル)-2-プロピニル〕ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：236℃

元素分析：

	C%	H%	N%	Cl%
計算値	66.24	5.74	7.48	6.31
実測値	65.72	5.69	7.42	5.63

【0098】

実施例33：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインドノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-〔1-(2-フェニルエチニル)-2-ブチニル〕オキシム塩酸塩

実施例1の工程Eに記載の化合物及びO-〔1-(2-フェニルエチニル)-2-ブチニル〕ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：185℃

元素分析：

	C%	H%	N%	Cl%
計算値	69.53	5.66	7.37	6.22
実測値	70.01	5.53	7.31	6.48

【0099】

実施例34：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインドノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-〔1-(4-メトキシフェニル)-3-ブテニル〕オキシム

実施例1の工程Eに記載の化合物及びO-〔1-(4-メトキシフェニル)-3-ブテニル〕ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：190℃

【0100】

実施例35：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインドノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-〔3-(2-チエニル)-2-プロピニル〕オキシム塩酸塩

実施例1の工程Eに記載の化合物及びO-〔3-(2-チエニル)-2-プロピニル〕ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：>260℃

【0101】

実施例36：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインドノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-〔1-(E)-スチリル)-3-ブテニル〕オキシム

実施例1の工程Eに記載の化合物及びO-〔1-(E)-スチリル)-3-ブテニル〕ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：176℃

元素分析：

	C%	H%	N%
計算値	73.72	6.56	7.82
実測値	73.34	6.58	7.52

10

20

30

40

50

【0102】

実施例37：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインドノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-(1-フェニル-2-ブチニル)オキシム

実施例1の工程Eに記載の化合物及びO-(1-フェニル-2-ブチニル)ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：216℃

元素分析：

	C%	H%	N%
計算値	73.06	6.13	8.25
実測値	72.86	6.22	8.06

10

【0103】

実施例38：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインドノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-[1-(p-トリル)-2-プロピニル]オキシム

実施例1の工程Eに記載の化合物及びO-[1-(p-トリル)-2-プロピニル]ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：220℃

元素分析：

	C%	H%	N%
計算値	73.06	6.13	8.25
実測値	72.80	6.12	8.17

20

【0104】

実施例39：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインドノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-[(1R)-1-フェニル-2-プロピニル]オキシム塩酸塩

実施例1の工程Eに記載の化合物及びO-[(1R)-1-フェニル-2-プロピニル]ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

【0105】

実施例40：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインドノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-[(1S)-1-フェニル-2-プロピニル]オキシム塩酸塩

実施例1の工程Eに記載の化合物及びO-[(1S)-1-フェニル-2-プロピニル]ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

【0106】

実施例41：8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインドノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-[1-(4-フルオロフェニル)-2-プロピニル]オキシム塩酸塩

実施例1の工程Eに記載の化合物及びO-[1-(4-フルオロフェニル)-2-プロピニル]ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：(Z/E混合物 86/14)：210℃

30

40

元素分析：

	C%	H%	N%	Cl%
計算値	65.95	5.33	7.69	5.75
実測値	65.14	5.28	7.53	6.00

【0107】

実施例42：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインドノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-(2-ブチニル)オキシム塩酸塩

10

実施例1の工程Eに記載の化合物及びO-(2-ブチニル)ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：230℃

元素分析：

	C%	H%	N%	Cl%
計算値	63.89	6.01	8.94	6.73
実測値	63.98	5.98	8.91	6.54

【0108】

20

実施例43：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインドノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-〔1-(3-チエニル)-2-プロピニル〕オキシム塩酸塩

実施例1の工程Eに記載の化合物及びO-〔1-(3-チエニル)-2-プロピニル〕ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

【0109】

実施例44：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインドノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-(3-ブチニル)オキシム

実施例1の工程Eに記載の化合物及びO-(3-ブチニル)ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

30

融点：158℃

元素分析：

	C%	H%	N%
計算値	69.27	6.28	9.69
実測値	68.81	6.15	9.19

【0110】

実施例45：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインドノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-〔1-(2-チエニル)-2-プロピニル〕オキシム塩酸塩

40

実施例1の工程Eに記載の化合物及びO-〔1-(2-チエニル)-2-プロピニル〕ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

【0111】

実施例46：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインドノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-(1-メチル-2-プロピニル)オキシム塩酸塩

実施例1の工程Eに記載の化合物及びO-(1-メチル-2-プロピニル)ヒドロキシル

50

アミン塩酸塩から出発して、実施例 1 の工程 F に記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：253℃

元素分析：

	C%	H%	N%
計算値	63.89	6.00	8.94
実測値	63.56	6.04	8.89

【0112】

実施例 47：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインデノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-〔1-(3-ピリジル)-2-プロピニル〕オキシム二塩酸塩 10

実施例 1 の工程 E に記載の化合物及び O-〔1-(3-ピリジル)-2-プロピニル〕ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例 1 の工程 F に記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：164℃

元素分析：

	C%	H%	N%	
計算値	61.16	5.31	9.84	20
実測値	61.14	5.52	9.72	

【0113】

実施例 48：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインデノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-シアノメチルオキシム塩酸塩

実施例 1 の工程 E に記載の化合物及び O-シアノメチルヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例 1 の工程 F に記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：242℃

元素分析：

	C%	H%	N%	
計算値	60.45	5.51	12.26	
実測値	60.48	5.44	12.07	

【0114】

実施例 49：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインデノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロベンジル)ヒドロキシルアミン

実施例 1 の工程 E に記載の化合物及び O-(1-フェニル-2-ブチニル)ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例 1 の工程 F に記載の手順に従って目的生成物を得た。 40

融点：177℃

元素分析：

	C%	H%	N%
計算値	56.24	4.21	7.03
実測値	55.98	3.86	7.09

【0115】

実施例 50：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシイン 50

ンデノ〔1, 2-b〕インドール-10(5H)-オン O-〔1-(4-シアノフェニル)-2-プロピニル〕オキシム塩酸塩

実施例1の工程Eに記載の化合物及びO-〔1-(4-シアノフェニル)-2-プロピニル〕ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：183℃

元素分析：

	C%	H%	N%
計算値	66.84	5.25	10.06
実測値	66.60	5.05	9.90

10

【0116】

実施例51：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインドノ〔1, 2-b〕インドール-10(5H)-オン O-〔(4-クロロ-1, 2, 3-チアジアゾール-5-イル)メチル〕オキシム塩酸塩

実施例1の工程Eに記載の化合物及びO-〔(4-クロロ-1, 2, 3-チアジアゾール-5-イル)メチル〕ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：(Z/E混合物90/10)：211℃

20

元素分析：

	C%	H%	N%	S%
計算値	52.37	4.58	12.72	5.82
実測値	52.33	4.65	12.34	6.02

【0117】

実施例52：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインドノ〔1, 2-b〕インドール-10(5H)-オン O-〔1-(3-フリル)-2-プロピニル〕オキシム塩酸塩

実施例1の工程Eに記載の化合物及びO-〔1-(3-フリル)-2-プロピニル〕ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：225℃

30

【0118】

実施例53：(10Z)-2,3-ジメトキシ-5-メチル-8-〔2-(1-ピペリジル)エトキシ〕インドノ〔1, 2-b〕インドール-10(5H)-オンオキシム塩酸塩
工程A：2,3-ジメトキシ-8-〔2-(1-ピペリジル)エトキシ〕インドノ〔1, 2-b〕インドール-10(5H)-オン塩酸塩

実施例1の工程Bに記載の化合物及び調製例Bに記載の化合物から出発して、実施例1の工程C～Eに記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：>260℃

40

【0119】

工程B：2,3-ジメトキシ-5-メチル-8-〔2-(1-ピペリジル)エトキシ〕インドノ〔1, 2-b〕インドール-10(5H)-オン

上記工程で得られた化合物から出発し、臭化アリルをヨードメタンに代えて、実施例9の工程Aに記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：200℃

【0120】

工程C：(10Z)-2,3-ジメトキシ-5-メチル-8-〔2-(1-ピペリジル)

50

エトキシ〕インデノ〔1, 2-b〕インドール-10(5H)-オンオキシム塩酸塩
上記工程で得られた化合物及びヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：250℃

元素分析：

	C%	H%	N%
計算値	63.76	6.21	8.92
実測値	63.65	6.36	8.73

10

【0121】

実施例54：(10Z)-2, 3-ジメトキシ-8-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ〕インデノ〔1, 2-b〕インドール-10(5H)-オン　O-アリルオキシム
工程A：2, 3-ジメトキシ-8-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ〕インデノ〔1, 2-b〕インドール-10(5H)-オン塩酸塩

実施例1の工程Bに記載の化合物及び調製例Cに記載の化合物から出発して、実施例1の工程C～Eに記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：254℃

【0122】

工程B：(10Z)-2, 3-ジメトキシ-8-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ〕
インドノ〔1, 2-b〕インドール-10(5H)-オン　O-アリルオキシム
上記工程で得られた化合物及びO-アリルヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：169℃

元素分析：

	C%	H%	N%
計算値	69.78	6.53	9.39
実測値	69.55	6.39	9.46

30

【0123】

実施例55：(10Z)-2, 3-ジメトキシ-8-[2-(1-ピロリジニル)エトキシ〕インデノ〔1, 2-b〕インドール-10(5H)-オン　O-tert-ブチルオキシム

実施例54の工程Aで得られた化合物及びO-tert-ブチルヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：197℃

元素分析：

	C%	H%	N%
計算値	69.96	7.17	9.06
実測値	69.66	7.35	9.04

40

【0124】

実施例56：(10E)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-1, 4-ジメトキシインドノ〔1, 2-b〕インドール-10(5H)-オン　O-ベンジルオキシム塩酸塩
工程A：8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-1, 4-ジメトキシインドノ〔1, 2-b〕インドール-10(5H)-オン塩酸塩

4, 7-ジメトキシフタリド及び調製例Aに記載の化合物から出発して、実施例1の工程A～Eに記載の手順に従って目的生成物を得た。

50

融点：230℃

【0125】

工程B：(10E)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-1,4-ジメトキシインデノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン オーベンジルオキシム塩酸塩

上記工程で得られた化合物及びオーベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：218℃

元素分析：

	C%	H%	N%	Cl%
計算値	66.20	5.95	8.27	6.98
実測値	66.41	5.90	8.17	6.97

10

【0126】

実施例57：(10E)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-1,4-ジメトキシインデノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン オー(1-フェニル-2-プロピニル)オキシム塩酸塩

実施例56の工程Aに記載の化合物及びオー(1-フェニル-2-プロピニル)ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

20

融点：226℃

元素分析：

	C%	H%	N%	Cl%
計算値	67.73	5.68	7.90	6.66
実測値	67.43	5.65	7.89	6.83

【0127】

実施例58：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-メチレンジオキシインデノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン オー(2-プロピニル)オキシム塩酸塩

5,6-メチレンジオキシフタリド、調製例Aに記載の化合物及びオー(2-プロピニル)ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例1に記載の手順に従って目的生成物を得た。

30

融点：>260℃

元素分析：

	C%	H%	N%
計算値	62.80	5.04	9.55
実測値	62.33	5.13	9.45

40

【0128】

実施例59：(10E)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-1,3-ジメトキシインデノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン オー(2-プロピニル)オキシム塩酸塩

4,6-ジメトキシフタリド、調製例Aに記載の化合物及びオー(2-プロピニル)ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例1に記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：254℃

元素分析：

	C%	H%	N%
計算値	63.22	5.75	9.22
実測値	63.42	6.17	9.16

【0129】

実施例60：(10E)-8-ヒドロキシ-1,3-ジメトキシインデノ〔1,2-b〕
インドール-10(5H)-オン O-(2-プロピニル)オキシム塩酸塩

工程A：8-ヒドロキシ-1,3-ジメトキシインデノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン塩酸塩 10

4,6-ジメトキシフタリド及び5-ヒドロキシ-2-ニトロベンズアルデヒドから出発して、実施例1の工程A～Eに記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：230℃

【0130】

工程B：(10E)-8-ヒドロキシ-1,3-ジメトキシインデノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-(2-プロピニル)オキシム塩酸塩上記工程で得られた化合物及びO-(2-プロピニル)ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：174℃

20

元素分析：

	C%	H%	N%
計算値	62.42	4.45	7.28
実測値	62.90	4.55	7.21

【0131】

実施例61：5-(2-ジメチルアミノエチル)-8-ヒドロキシ-1,3-ジメトキシインデノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-(1-フェニル-2-プロピニル)オキシム

30

工程A：5-(2-ジメチルアミノエチル)-8-ヒドロキシ-1,3-ジメトキシインデノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン

実施例60の工程Aに記載の化合物から出発し、臭化アリルを2-クロロ-N,N-ジメチルエタンアミンに代えて、実施例9の工程Aに記載の手順に従って目的生成物を得た。

【0132】

工程B：5-(2-ジメチルアミノエチル)-8-ヒドロキシ-1,3-ジメトキシインデノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-(1-フェニル-2-プロピニル)オキシム

上記工程で得られた化合物及びO-(1-フェニル-2-プロピニル)ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

40

融点：(E/Z混合物92/8)：128℃

元素分析：

	C%	H%	N%
計算値	72.71	5.90	8.48
実測値	72.36	5.98	8.19

【0133】

実施例62：(10E)-5-(2-ジメチルアミノエチル)-8-ヒドロキシ-1,3-ジメトキシインデノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オンO-アリルオキシ

50

ム

実施例 6 1 の工程 A に記載の化合物及び O-アリルヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例 1 の工程 F に記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：212℃

【0134】

実施例 6 3：(10Z)-2, 3-ジメトキシ-8-ヒドロキシインデノ〔1, 2-b〕

インドール-10(5H)-オン O-(2-プロピニル)オキシム塩酸塩

工程 A：8-ヒドロキシ-2, 3-ジメトキシインデノ〔1, 2-b〕インドール-10(5H)-オン塩酸塩

実施例 1 の工程 B に記載の化合物及び 5-ヒドロキシ-2-ニトロベンズアルデヒドから出発して、実施例 1 の工程 C～E に記載の手順に従って目的生成物を得た。 10

【0135】

工程 B：(10Z)-2, 3-ジメトキシ-8-ヒドロキシインデノ〔1, 2-b〕インドール-10(5H)-オン O-(2-プロピニル)オキシム塩酸塩

上記工程で得られた化合物及び O-(2-プロピニル)ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例 1 の工程 F に記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：156℃

【0136】

実施例 6 4：(10Z)-2, 4-ジメトキシ-8-ヒドロキシインデノ〔1, 2-b〕

インドール-10(5H)-オン O-(2-プロピニル)オキシム

5, 7-ジメトキシフタリド、5-ヒドロキシ-2-ニトロベンズアルデヒド及び O-(2-プロピニル)ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例 1 の工程 A～F に記載の手順に従って目的生成物を得た。 20

融点：175℃

元素分析：

	C%	H%	N%
計算値	68.96	4.63	8.04
実測値	68.81	4.62	7.84

30

【0137】

実施例 6 5：(10E)-1, 4-ジメトキシ-8-ヒドロキシインデノ〔1, 2-b〕

インドール-10(5H)-オン O-(2-プロピニル)オキシム

4, 7-ジメトキシフタリド、5-ヒドロキシ-2-ニトロベンズアルデヒド及び O-(2-プロピニル)ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例 1 の工程 A～F に記載の手順に従って目的生成物を得た。

元素分析：

	C%	H%	N%
計算値	68.96	4.63	8.04
実測値	68.31	4.72	7.82

40

【0138】

実施例 6 6：(10Z)-2, 3-ジメトキシインデノ〔1, 2-b〕インドール-10(5H)-オン O-(2-ジメチルアミノエチル)オキシム塩酸塩

工程 A：2, 3-ジメトキシインデノ〔1, 2-b〕インドール-10(5H)-オン塩酸塩

実施例 1 の工程 B に記載の化合物及び 2-ニトロベンズアルデヒドから出発して、実施例 1 の工程 C～E に記載の手順に従って目的生成物を得た。

【0139】

50

工程 B : (10Z)-2, 3-ジメトキシインデノ〔1, 2-b〕インドール-10 (5H)-オン O- (2-ジメチルアミノエチル) オキシム塩酸塩

上記工程で得られた化合物及び O- (2-ジメチルアミノエチル) ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例 1 の工程 F に記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点 : 189 °C

元素分析 :

	C%	H%	N%	Cl%
計算値	62.76	6.02	10.46	8.82
実測値	62.87	5.97	10.37	8.90

10

【0140】

実施例 67 : (10Z)-5-アリル-2, 3-ジメトキシインデノ〔1, 2-b〕インドール-10 (5H)-オン O- (2-ジメチルアミノエチル) オキシム

工程 A : 5-アリル-2, 3-ジメトキシインデノ〔1, 2-b〕インドール-10 (5H)-オン

実施例 66 の工程 A に記載の化合物から出発して、実施例 9 の工程 A に記載の手順に従って目的生成物を得た。

【0141】

工程 B : (10Z)-5-アリル-2, 3-ジメトキシインデノ〔1, 2-b〕インドール-10 (5H)-オン O- (2-ジメチルアミノエチル) オキシム

20

上記工程で得られた化合物及び O- (2-ジメチルアミノエチル) ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例 1 の工程 F に記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点 : 111 °C

元素分析 :

	C%	H%	N%
計算値	71.09	6.71	10.36
実測値	71.18	6.86	10.17

30

【0142】

実施例 68 : (10Z)-2, 3-ジメトキシ-8-ヒドロキシ-5-メチルインデノ〔1, 2-b〕インドール-10 (5H)-オン O- (2-プロピニル) オキシム

実施例 63 の工程 A で得られた化合物及び O- (2-プロピニル) ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例 53 の工程 B 及び C に記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点 : 134 °C

元素分析 :

	C%	H%	N%
計算値	69.60	5.01	7.73
実測値	69.28	4.87	7.59

40

【0143】

実施例 69 : (10Z)-8-〔N- (2-ジメチルアミノエチル) -N-メチルアミノ〕-2, 3-ジメトキシインデノ〔1, 2-b〕インドール-10 (5H)-オン O- (1-フェニル-2-プロピニル) オキシム二塩酸塩

実施例 1 の工程 B で得られた化合物、調製例 D に記載の化合物及び O- (1-フェニル-2-プロピニル) ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例 1 の工程 C ~ F に記載の手順に従って目的生成物を得た。

【0144】

50

実施例 70 : (10Z)-2, 3-ジメトキシ-8-ヒドロキシ-5-メチルインデノ〔1, 2-b〕インドール-10(5H)-オン オ- (1-フェニル-2-プロピニル) オキシム

実施例 1 の工程 B に記載の化合物、1, 5-ヒドロキシ-2-ニトロベンズアルデヒド及び O- (1-フェニル-2-プロピニル) ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例 53 に記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点 : 237℃

元素分析 :

	C%	H%	N%
計算値	73.96	5.06	6.39
実測値	73.66	5.01	6.45

10

【0145】

実施例 71 : (10Z)-8-〔N- (2-ジメチルアミノエチル) -N-メチルアミノ〕-2, 3-ジメトキシインデノ〔1, 2-b〕インドール-10(5H)-オン オ- (2-プロピニル) オキシム二塩酸塩

実施例 1 の工程 B で得られた化合物、調製例 D に記載の化合物及び O- (2-プロピニル) ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例 1 の工程 C ~ F に記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点 : 155℃

元素分析 :

	C%	H%	N%
計算値	59.41	5.98	11.08
実測値	59.37	5.84	10.87

20

【0146】

実施例 72 : (10Z)-8-〔N- (2-ジメチルアミノエチル) -N-メチルアミノ〕-2, 3-ジメトキシインデノ〔1, 2-b〕インドール-10(5H)-オン オ- (1- (2-チエニル) -2-プロピニル) オキシム二塩酸塩

実施例 1 の工程 B で得られた化合物、調製例 D に記載の化合物及び O- (1- (2-チエニル) -2-プロピニル) ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例 1 の工程 C ~ F に記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点 : 201℃

元素分析 :

	C%	H%	N%	S%
計算値	59.28	5.49	9.54	5.46
実測値	59.33	5.45	9.68	5.05

30

40

【0147】

実施例 73 : (10Z)-5-メチル-2, 3, 8-トリメトキシインデノ〔1, 2-b〕インドール-10(5H)-オン オ- (3-ブチニル) オキシム

実施例 1 の工程 B に記載の化合物、5-メトキシ-2-ニトロベンズアルデヒド及び O- (3-ブチニル) ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例 53 に記載の手順に従って目的生成物を得た。

元素分析：

	C%	H%	N%
計算値	70.75	5.68	7.17
実測値	70.40	5.69	7.13

【0148】

実施例74：(10Z)-5-メチル-2,3,8-トリメトキシインデノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-(2-プロピニル)オキシム工程A：2,3,8-トリメトキシインデノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン塩酸塩
 実施例1の工程Bに記載の化合物及び5-メトキシ-2-ニトロベンズアルデヒドから出発して、実施例1の工程C～Eに記載の手順に従って目的生成物を得た。

10

【0149】

工程B：(10Z)-5-メチル-2,3,8-トリメトキシインデノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-(2-プロピニル)オキシム
 上記工程で得られた化合物及びO-(2-プロピニル)ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例53の工程B及びCに記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：199℃

元素分析：

	C%	H%	N%
計算値	70.20	5.36	7.44
実測値	70.38	5.39	7.37

20

【0150】

実施例75：(10Z)-2,3,8-トリメトキシインデノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-(1-フェニル-2-プロピニル)オキシム
 実施例74の工程Aで得られた化合物及びO-(1-フェニル-2-プロピニル)ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

30

融点：203℃

元素分析：

	C%	H%	N%
計算値	73.96	5.06	6.39
実測値	73.94	5.03	6.28

【0151】

実施例76：(10Z)-5-メチル-2,3,8-トリメトキシインデノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-(1-フェニル-2-プロピニル)オキシム
 実施例74の工程Aで得られた化合物及びO-(1-フェニル-2-プロピニル)ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例53の工程B及びCに従って目的生成物を得た。

40

融点：>250℃

元素分析：

	C%	H%	N%
計算値	74.32	5.35	6.19
実測値	74.05	5.36	6.21

50

【0152】

実施例77：(10Z)-2,3,8-トリメトキシインデノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-(2-プロピニル)オキシム

実施例74の工程Aで得られた化合物及びO-(2-プロピニル)ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：>250℃

元素分析：

	C%	H%	N%
計算値	69.60	5.01	7.73
実測値	68.99	5.08	7.69

10

【0153】

実施例78：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジエトキシインデノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-[1-(3-フリル)-2-プロピニル]オキシム塩酸塩

工程A：(5,6-ジエトキシフタリジル)トリフェニルホスホニウムブロミド5,6-ジエトキシフタリドから出発して、実施例1の工程A及びBに記載の手順に従って目的生成物を得た。

【0154】

工程B：8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジエトキシインデノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン塩酸塩

上記工程で得られた化合物及び調製例Aに記載の化合物から出発して、実施例1の工程C～Eに記載の手順に従って目的生成物を得た。

【0155】

工程C：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジエトキシインデノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-[1-(3-フリル)-2-プロピニル]オキシム塩酸塩

上記工程で得られた化合物及びO-[1-(3-フリル)-2-プロピニル]ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

30

融点：225℃

元素分析：

	C%	H%	N%
計算値	65.51	5.86	7.64
実測値	65.51	5.88	7.64

【0156】

実施例79：(10Z)-8-(2-ジエチルアミノエトキシ)-2,3-ジエトキシインデノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-[1-(3-フリル)-2-プロピニル]オキシム塩酸塩

実施例78の工程Aで得られた化合物、調製例Eに記載の化合物及びO-[1-(3-フリル)-2-プロピニル]ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程C～Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：201℃

40

元素分析：

	C%	H%	N%
計算値	66.48	6.28	7.27
実測値	66.16	6.28	7.26

【0157】

実施例80：(10Z)-2,3,8-トリメトキシインデノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-(2-ジメチルアミノエチル)オキシム二塩酸塩

実施例74の工程Aで得られた化合物及びO-(2-ジメチルアミノエチル)ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：242℃

元素分析：

	C%	H%	N%
計算値	56.41	5.82	8.97
実測値	57.07	5.77	8.99

【0158】

実施例81：(10Z)-8-(2-ジエチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインデノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-〔1-(3-フリル)-2-プロピニル〕オキシム塩酸塩

実施例1の工程Bで得られた化合物、調製例Eに記載の化合物及びO-〔1-(3-フリル)-2-プロピニル〕ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程C～Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：238℃

元素分析：

	C%	H%	N%
計算値	65.51	5.86	7.64
実測値	65.22	5.97	7.77

【0159】

実施例82：(10Z)-8-〔2-(1-ピロリジニル)エトキシ〕-2,3-ジメトキシインデノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-〔1-(3-フリル)-2-プロピニル〕オキシム塩酸塩

実施例1の工程Bで得られた化合物、調製例Cに記載の化合物及びO-〔1-(3-フリル)-2-プロピニル〕ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程C～Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：230℃

元素分析：

	C%	H%	N%
計算値	65.75	5.52	7.67
実測値	65.95	5.47	7.92

【0160】

実施例83：(10Z)-8-〔2-(1-ピロリジニル)エトキシ〕-2,3-ジエトキシインデノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-〔1-(3-フリル)

)-2-プロピニル] オキシム塩酸塩

実施例 78 の工程 A で得られた化合物、調製例 C に記載の化合物及び O-[1-(3-フリル)-2-プロピニル] ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例 1 の工程 C ~ F に記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：232℃

元素分析：

	C%	H%	N%
計算値	66.72	5.95	7.29
実測値	66.29	6.06	7.21

10

【0161】

実施例 84：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシ-5-メチルインデノ[1,2-b]インドール-10(5H)-オン O-[1-(3-フリル)-2-プロピニル] オキシム塩酸塩

実施例 1 の工程 E で得られた化合物及び O-[1-(3-フリル)-2-プロピニル] ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例 53 の工程 B 及び C に記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：242℃

元素分析：

20

	C%	H%	N%
計算値	64.98	5.64	7.84
実測値	64.70	5.29	8.00

【0162】

実施例 85：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジエトキシインデノ[1,2-b]インドール-10(5H)-オン O-(1-メチル-2-プロピニル) オキシム塩酸塩

実施例 78 の工程 B に記載の化合物及び O-(1-メチル-2-プロピニル) ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例 1 の工程 F に記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：210℃

元素分析：

30

	C%	H%	N%
計算値	65.12	6.48	8.44
実測値	64.79	6.49	8.50

【0163】

実施例 86：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-エチレンジオキシインデノ[1,2-b]インドール-10(5H)-オン O-[1-(3-フリル)-2-プロピニル] オキシム塩酸塩

工程 A：8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-エチレンジオキシインデノ[1,2-b]インドール-10(5H)-オン塩酸塩

5,6-エチレンジオキシフタリド及び調製例 A に記載の化合物から出発して、実施例 1 の工程 A ~ E に記載の手順に従って目的生成物を得た。

【0164】

工程 B：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-エチレンジオキシインデノ[1,2-b]インドール-10(5H)-オン O-[1-(3-フリル)-

40

50

2-プロピニル〕オキシム塩酸塩

上記工程で得られた化合物及びO-〔1-(3-フリル)-2-プロピニル〕ヒドロキシ
ルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た
。

【0165】

実施例87：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)インデノ〔1, 2-b〕
インドール-10(5H)-オン O-〔1-(3-フリル)-2-プロピニル〕オキシ
ム塩酸塩

工程A：8-(2-ジメチルアミノエトキシ)インデノ〔1, 2-b〕インドール-10
(5H)-オン塩酸塩

フタリド及び調製例Aに記載の化合物から出発して、実施例1の工程A～Eに記載の手順
に従って目的生成物を得た。

【0166】

工程B：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)インデノ〔1, 2-b〕イン
ドール-10(5H)-オン O-〔1-(3-フリル)-2-プロピニル〕オキシム塩
酸塩

上記工程で得られた化合物及びO-〔1-(3-フリル)-2-プロピニル〕ヒドロキシ
ルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た
。

【0167】

実施例88：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2, 3-エチレンジオ
キシインデノ〔1, 2-b〕インドール-10(5H)-オン O-〔1-メチル-2-
プロピニル〕オキシム塩酸塩

実施例86の工程Aで得られた化合物及びO-(1-メチル-2-プロピニル)ヒドロキ
シルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得
た。

【0168】

実施例89：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)インデノ〔1, 2-b〕
インドール-10(5H)-オン O-〔1-メチル-2-プロピニル〕オキシム塩酸塩

実施例87の工程Aで得られた化合物及びO-(1-メチル-2-プロピニル)ヒドロキ
シルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得
た。

【0169】

実施例90A：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2, 3-ジメトキシ
インデノ〔1, 2-b〕インドール-10(5H)-オン O-(1S)-1-メチル
-2-プロピニル)オキシム塩酸塩

実施例1の工程Eに記載の化合物及びO-〔(1S)-1-メチル-2-プロピニル〕ヒ
ドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成
物を得た。

元素分析：

	C%	H%	N%
計算値	63.89	6.00	8.94
実測値	63.48	5.88	8.72

【0170】

実施例90B：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2, 3-ジメトキシ
インデノ〔1, 2-b〕インドール-10(5H)-オン O-(1S)-1-メチル
-2-プロピニル)オキシムビスメタンスルホン酸塩

実施例90Aの塩酸塩化合物を塩基と反応させ、続いてメタンスルホン酸によりそれを塩

10

20

30

40

50

化して、目的生成物を得た。

融点：> 260℃

元素分析：

	C%	H%	N%	S%
計算値	51.83	5.64	6.72	10.25
実測値	51.79	5.69	6.68	10.41

【0171】

実施例90C：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシ
インデノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-((1S)-1-メチル
-2-プロピニル)オキシムフマル酸塩

10

実施例90Aの塩酸塩化合物を塩基と反応させ、続いてフマル酸によりそれを塩化して、
目的生成物を得た。

【0172】

実施例90D：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシ
インデノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-((1S)-1-メチル
-2-プロピニル)オキシム酒石酸塩

実施例90Aの塩酸塩化合物を塩基と反応させ、続いて酒石酸によりそれを塩化して、目
的生成物を得た。

20

【0173】

実施例91：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシイ
ンデノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-((1R)-1-メチル-
2-プロピニル)オキシム塩酸塩

実施例1の工程Eに記載の化合物及びO-〔(1R)-1-メチル-2-プロピニル〕ヒ
ドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成
物を得た。

元素分析：

	C%	H%	N%
計算値	63.89	6.00	8.94
実測値	63.77	5.95	8.74

30

【0174】

実施例92：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-インデノ〔1
,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-(1-メチル-2-プロピニル)オキ
シム塩酸塩

実施例87の工程Aに記載の化合物及びO-(1-メチル-2-プロピニル)ヒドロキシ
ルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た
。

40

融点：232～233℃

元素分析：

	C%	H%	N%
計算値	67.39	5.90	10.25
実測値	67.15	5.62	10.39

【0175】

実施例93：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシイ
ンデノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-((1R)-1-シクロ

50

ロピル-2-プロピニル) オキシム塩酸塩

実施例1の工程Eに記載の化合物及びO-(1-シクロプロピル-2-プロピニル) ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点: 234℃

元素分析:

	C%	H%	N%
計算値	65.38	6.10	8.47
実測値	64.57	5.99	8.30

10

【0176】

実施例94: (10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-インデノ[1,2-b]インドール-10(5H)-オン O-(1-シクロプロピル-2-プロピニル) オキシム塩酸塩

実施例87の工程Aに記載の化合物及びO-(1-シクロプロピル-2-プロピニル) ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点: 225℃

元素分析:

	C%	H%	N%
計算値	68.88	6.01	9.64
実測値	68.46	5.89	9.51

20

【0177】

実施例95: (10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインデノ[1,2-b]インドール-10(5H)-オン O-(1-ペンチル-2-プロピニル) オキシム塩酸塩

実施例1の工程Eに記載の化合物及びO-[1-ペンチル-2-プロピニル] ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点: 207℃

元素分析:

	C%	H%	N%
計算値	66.21	6.90	7.99
実測値	66.51	6.86	8.00

30

【0178】

実施例96: (10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインデノ[1,2-b]インドール-10(5H)-オン O-((1S)-1-ペンチル-2-プロピニル) オキシム塩酸塩

実施例1の工程Eに記載の化合物及びO-[(1S)-1-ペンチル-2-プロピニル] ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点: 202℃

40

元素分析：

	C%	H%	N%
計算値	66.21	6.90	7.99
実測値	66.01	6.68	8.18

【0179】

実施例97：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインドノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-((1R)-1-ペンチル-2-プロピニル)オキシム塩酸塩

10

実施例1の工程Eに記載の化合物及びO-〔(1R)-1-ペンチル-2-プロピニル〕ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：202℃

元素分析：

	C%	H%	N%
計算値	66.21	6.90	7.99
実測値	65.66	6.83	8.33

20

【0180】

実施例98：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインドノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-(1-エチル-2-プロピニル)オキシム塩酸塩

実施例1の工程Eに記載の化合物及びO-〔1-エチル-2-プロピニル〕ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：244℃

元素分析：

	C%	H%	N%
計算値	64.52	6.25	8.68
実測値	64.17	6.24	8.73

30

【0181】

実施例99：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインドノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-(1-イソプロピル-2-プロピニル)オキシム塩酸塩

実施例1の工程Eに記載の化合物及びO-〔1-イソプロピル-2-プロピニル〕ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例1の工程Fに記載の手順に従って目的生成物を得た。

40

融点：235℃

元素分析：

	C%	H%	N%
計算値	65.12	6.48	8.44
実測値	65.13	6.36	8.56

【0182】

実施例100：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインドノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-(1-イソブチル-2-

50

プロピニル) オキシム塩酸塩

実施例 1 の工程 E に記載の化合物及び O-〔1-イソブチル-2-プロピニル〕ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例 1 の工程 F に記載の手順に従って目的生成物を得た。

融点：202℃

元素分析：

	C%	H%	N%
計算値	65.68	6.69	8.21
実測値	65.39	6.64	8.22

10

【0183】

実施例 101：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインデノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-(1-エチニル-2-プロピニル) オキシム塩酸塩

実施例 1 の工程 E に記載の化合物及び O-〔1-エチニル-2-プロピニル〕ヒドロキシルアミン塩酸塩から出発して、実施例 1 の工程 F に記載の手順に従って目的生成物を得た。

【0184】

実施例 102：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインデノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-トリチルオキシム塩酸塩
工程 A：O-トリチルヒドロキシルアミン塩酸塩

塩化トリチルから出発して、Tet. Lett. 1997, 38, p. 7233 に記載の手順に従って目的生成物を得た。

【0185】

工程 B：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインデノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-トリチルオキシム塩酸塩

実施例 1 の工程 E に記載の化合物及び上記工程で得られた化合物から出発して、実施例 1 の工程 F に記載の手順に従って目的生成物を得た。

【0186】

実施例 103：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインデノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-(1,1-ジメチル-2-プロピニル) オキシム塩酸塩

実施例 1 の工程 E に記載の化合物及び 3-クロロ-3-メチル-1-ブチンから出発して、実施例 102 に記載の手順に従って目的生成物を得た。

【0187】

実施例 104：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインデノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-(1-エチル-1-メチル-2-プロピニル) オキシム塩酸塩

実施例 1 の工程 E に記載の化合物及び 3-クロロ-3-メチル-1-ペンチン（その調製は J. Org. Chem. 1955, 20, p. 95 に記載されている）から出発して、実施例 102 に記載の手順に従って目的生成物を得た。

【0188】

実施例 105：(10Z)-8-(2-ジメチルアミノエトキシ)-2,3-ジメトキシインデノ〔1,2-b〕インドール-10(5H)-オン O-(1-エチニルシクロペンチル) オキシム塩酸塩

実施例 1 の工程 E に記載の化合物及び 1-クロロ-1-エチニルシクロペンタンから出発して、実施例 102 に記載の手順に従って目的生成物を得た。

【0189】

本発明化合物の薬理学的研究

50

実施例 106：インビトロ細胞毒性

以下の 5 つの細胞系を使用した：

- －ネズミ白血病：L1210 及び P388 の 2 細胞系、
- －ヒト非小細胞肺がん、A549 の 1 細胞系、
- －ヒト類結腸がん、HT29 の 1 細胞系、
- －ヒト類表皮がん、A-431 の 1 細胞系。

細胞は、10%ウシ胎児血清、2mMグルタミン、ペニシリン 50 単位/ml、ストレプトマイシン 50 µg/ml 及び 10mM Hepes を含む、pH 7.4 の、RPMI 1640 完全培地中で培養した。細胞をマイクロプレート上に分配し、細胞毒性化合物に暴露した。次に細胞を 4 回の倍增期間（2 日間：L1210、P388 又は 4 日間：A549、HT29、A-431）でインキュベートした。次に生存している細胞の数を、比色定量アッセイ {マイクロ培養テトラゾリウムアッセイ [the microculture tetrazolium assay (Cancer Res. 1987, 47, 939-942)]} により測定した。

10

【0190】

結果を、処理した細胞の増殖を未処理の細胞と比較して 50% 阻害する化合物の濃度である、 IC_{50} で表した。例として、実施例 1 及び 18 の化合物は、下記の表に記載した IC_{50} 値を示した。

【0191】

【表 1】

20

試験化合物	IC_{50} nM				
	L1210	P388	A549	HT29	A-431
実施例 1	77	221	71	248	87
実施例 18	104	241	101	181	174

【0192】

実施例 107：細胞周期に対する活性（L1210）

30

L1210 細胞を、異なる濃度の試験化合物の存在下、37℃で 21 時間インキュベートした。次に細胞を、70%（v/v）エタノールを使用して固定し、PBS 中で 2 回洗浄し、RNAse 100 µg/ml 及びヨウ化プロピジウム 50 µg/ml を含む PBS 中、20℃で 30 分間インキュベートした。次に細胞周期の各種相における細胞分布をフローサイトメトリーによって分析した。結果は、対照と比較して（対照：20%）、21 時間後に G2+M 相に滞留した細胞の百分率として表した。例として、0.25 µM の濃度では、実施例 1 及び 18 の化合物は、21 時間後に細胞の 75% を G2+M 相に滞留させた。

【0193】

実施例 108：インビボ活性：P388 白血病に対する化合物の抗腫瘍活性

細胞系 P388（ネズミ白血病）は、National Cancer Institute (Frederick、米国) より提供された。腫瘍細胞（ 10^6 細胞）を、体重 18～20 g（6 匹の群）の雌 BDF1 マウス（Iffa-Credo、フランス）の腹腔内に腹腔内投与により 0 日目に接種した。化合物は、指定された用量を 1、5 及び 9 日目に静脈経由で投与した。

40

【0194】

抗腫瘍活性を % T/C として表した。

【0195】

【数 1】

$$\% T/C = \frac{\text{投与動物の平均生存期間}}{\text{対照動物の平均生存期間}} \times 100$$

【0196】

例として、実施例1及び18の化合物は、50 mg/kgの投与量から非常に活性であり、投与した動物の生存期間を倍増させた（ $T/C \geq 200\%$ ）。

【0197】

実施例109：インビボ活性：定着したC38結腸がんに対する化合物の抗腫瘍活性
重量約30 mgのC38結腸がんの断片を、B6D2F1マウス（Iffa Credo、フランス） 10
に0日目に皮下移植した。

腫瘍が成長した後、マウスを、腫瘍の大きさについては同等である対照群（18匹）と処置群（6～7匹）に分けた。化合物は、最大耐量（MTD）、 $MTD/2$ 及び $MTD/4$ を1週間に1回、3週間（10、17及び24日目）静脈経由で投与した。

【0198】

腫瘍は、1週間に2回測定し、腫瘍容量は次の式に従って計算した：

$$\text{容量 (mm}^3\text{)} = \text{長さ (mm)} \times \text{幅}^2 \text{ (mm}^2\text{)} / 2$$

【0199】

抗腫瘍活性を $\% T/C$ として表した。

【0200】

20

【数2】

$$\% T/C = \frac{\text{処置動物の平均 } V_t/V_0}{\text{対照動物の平均 } V_t/V_0} \times 100$$

【0201】

V_0 及び V_t は、それぞれ、腫瘍の初期容量及び測定時 t の容量を意味する。

【0202】

最適投与量は、毒性（早期死亡又は20%を超える体重の減少）を示すことなく最小 T/C を生じる用量である。 30

【0203】

例として、実施例18の化合物は、25 mg/kgの投与量から非常に活性であった（ $T/C = 24\%$ ）。

【0204】

実施例110：医薬組成物

10 mgの用量を含有する錠剤1000錠を調製する処方

実施例1の化合物	10 g
ヒドロキシプロピルセルロース	2 g
小麦デンプン	10 g
乳糖	100 g
ステアリン酸マグネシウム	3 g
タルク	3 g

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/403 (2006.01)	A 6 1 K 31/403
A 6 1 K 31/433 (2006.01)	A 6 1 K 31/433
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00

(72)発明者 マリーーフランソワ・ブザール

フランス国、7 8 1 2 4 マレイユ・スール・モードル、ルート・ドゥ・マレイユモンテンヴィ
ル 1 1

(72)発明者 アンヌ・ルソー

フランス国、3 1 1 6 0 ロンジュモ、レジダンス・ピュブルレ 2 1

(72)発明者 ガーナム・アタシ

フランス国、9 2 2 1 0 サン・クルド、リュ・ミシェル・サル 8

(72)発明者 ジョン・イクマン

フランス国、7 5 0 1 7 パリ、リュ・ドゥ・トックヴィル 1 3 6

(72)発明者 アラン・ピエール

フランス国、7 8 5 8 0 レ・ザ・リュエット・ル・ロワ、シマン・デ・ボワ・ジャンノード 9

(72)発明者 ステファン・レオンス

フランス国、7 8 0 0 0 ヴェルサイユ、リュ・ヘンリ・シモン 2 8 べ

(72)発明者 ニコラ・ギルボー

フランス国、7 8 1 7 0 ラ・セル・サン・クルド、ルート・デ・ピュイ 2 1

(72)発明者 ローランス・クロスーベルティエ

フランス国、9 2 7 0 0 コロンブ、ブチ・リュ・デ・シャンパロン 2 0

審査官 中木 亜希

(56)参考文献 特表平4-505923 (JP, A)

特表平8-502037 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

REGISTRY(STN)

CA(STN)

CAOLD(STN)