

ベンゾヘテロ環化合物の研究（第8報¹⁾） インドリン誘導体の
合成ならびに薬理作用 その1

豊島昭二, 広瀬徳康, 山津清実, 左右田茂
エーザイ株式会社研究所²⁾

Studies on Benzoheterocyclic Derivatives. VIII.¹⁾ Synthesis and
Pharmacological Actions of Indoline Derivatives. (I)

SHOJI TOYOSHIMA, NORIYASU HIROSE, KIYOMI YAMATSU and SHIGERU SOHDA
Research Laboratories, Eisai Co., Ltd.²⁾

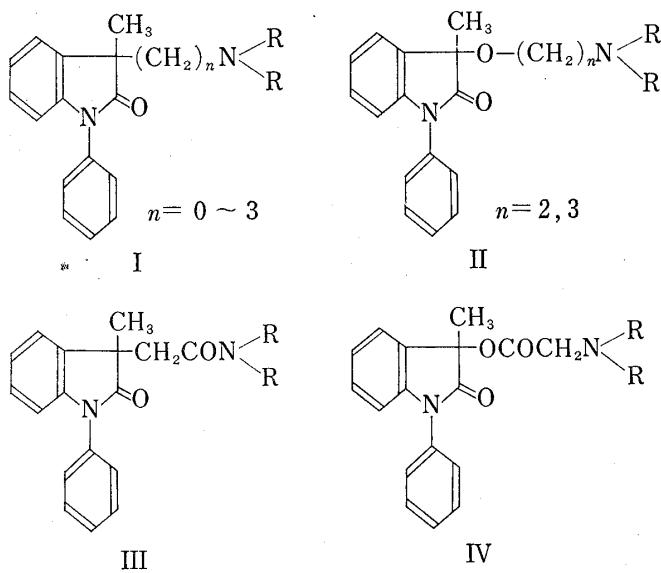
(Received July 14, 1970)

In order to examine antiphlogistic-analgesic activity of indoline derivatives, 3-[ω -(N,N-dialkyl)aminoalkyl]-3-methyl-1-phenyl(I) and 3-[ω -(N,N-dialkyl)aminoalkoxy]-3-methyl-1-phenyl-indolin-2-one (II), and their related compounds were synthesized. Among these, 28 compounds were tested for their inhibitory action on writhing syndrome produced by acetic acid, their effect on general behavior, and their acute toxicity.

炎症反応はきわめて多元的であり、その原因についてもまだ解明されたとはいえない段階にある。さらに消炎鎮痛剤にいたっては非特異的であって化学構造もさまざま共通性がなく、その作用機序も薬剤の種類によって全く異っている。このため現在のところ、これら薬剤の作用機序はまだ明確にされるにはいたっていないが、細胞内の mitochondria における酸化的リン酸化の uncoupler としてはたらくにしても、ATPase 抑制によるものであるにしても、薬剤が細胞内で作用するならば、細胞膜を通過せねばならない。そのためには lipolytic な性質が必要とされるが、あまりその性質が強くなりすぎても血漿蛋白との結合が強固になり、かえって作用発現に不利になると考えられる。また、薬剤の pK_a , pK_b は人においては高い方が吸収されやすく、生体内に永く留って排泄が遅いとされている。

そこで、著者らは消炎鎮痛剤をデザインするにあたり、生体との親和性に富み、比較的毒性の低い oxindole (indolin-2-one) 核を考え、さらに lipolytic な性質を増すために 1 位にフェニル基を導入した 1-phenyl indolin-2-one を選んだ。これを母核として、3 位に種々の弱塩基性または弱酸性基を導入することによって、3-[ω -(N,N-dialkyl)aminoalkyl]-3-methyl-1-phenyl(I) および 3-[ω -(N,N-dialkyl)aminoalkoxy]-3-methyl-1-phenyl-indolin-2-one (II) ならびに関連化合物 (III), (IV) を合成した (Chart 1)。

このようにして合成された化合物について、カラゲニン、卵白などに因る浮腫に対する作用



R : lower alkyl group

Chart 1

1) 第7報：豊島昭二, 広瀬徳康, 大郷利治, 杉井 篤, 薬誌, 88, 503 (1968).

2) Location: Koishikawa-4-6-10, Bunkyo-ku, Tokyo.

を検するに先立ち、第一次スクリーニングとして酢酸誘発 writhing syndrome の抑制効果の検討をおこなったので、ここにあわせて報告する。

合成法

まず、Stollé³⁾ の方法に準じて diphenyl amine を原料とし、無水ベンゼン中、 α -bromopropionyl bromide と反応せしめ N-(α -bromopropionyl)diphenyl amine (1) を得る。これを無水塩化アルミニウムと加熱することにより Friedel-Crafts 反応をおこない縮合閉環させて 3-methyl-1-phenyl-indolin-2-one (2) を合成した。また、3-hydroxymethylene-1-phenylindolin-2-one⁴⁾ をラネーニッケル触媒存在下、接触還元をおこなうことによっても 2 を得ることができた。

Horning ら⁵⁾ は 3-ethyl-1-methyl-indolin-2-one に Mannich 反応をおこない 3-dimethylaminomethyl-3-ethyl-1-methyl-indolin-2-one を得ているが、2 に対しペラホルムアルデヒドとアミン類の塩酸塩を反応させたところ、安定な Mannich の塩基 3-(N,N-dialkylaminomethyl)-3-methyl-1-phenyl-indolin-2-one (3a-c) を与えた。また、2 は 2-(N,N-dialkyl)aminoethyl chloride または 3-(N,N-dialkyl)aminopropyl chloride と sodium amide⁶⁾ または sodium hydride 存在下、反応してそれぞれ対応する 3-[ω -(N,N-dialkyl)aminoalkyl]-3-methyl-1-phenyl-indolin-2-one (4a-i) を与える。この場合、縮合剤としての NaNH₂ と NaH はその収率に有意差を与えたかった。

つぎに、2 と N,N-dialkylchloracetamide を sodium amide 存在下に反応させることによって 3-(N,N-dialkylcarbamylmethyl)-3-methyl-1-phenyl-indolin-2-one (5a-b) を得た。2 と chloracetnitrile をエタノール中、sodium ethylate の存在下反応させて 3-cyanomethyl-3-methyl-1-phenyl-indolin-2-one (6) となし、これを濃

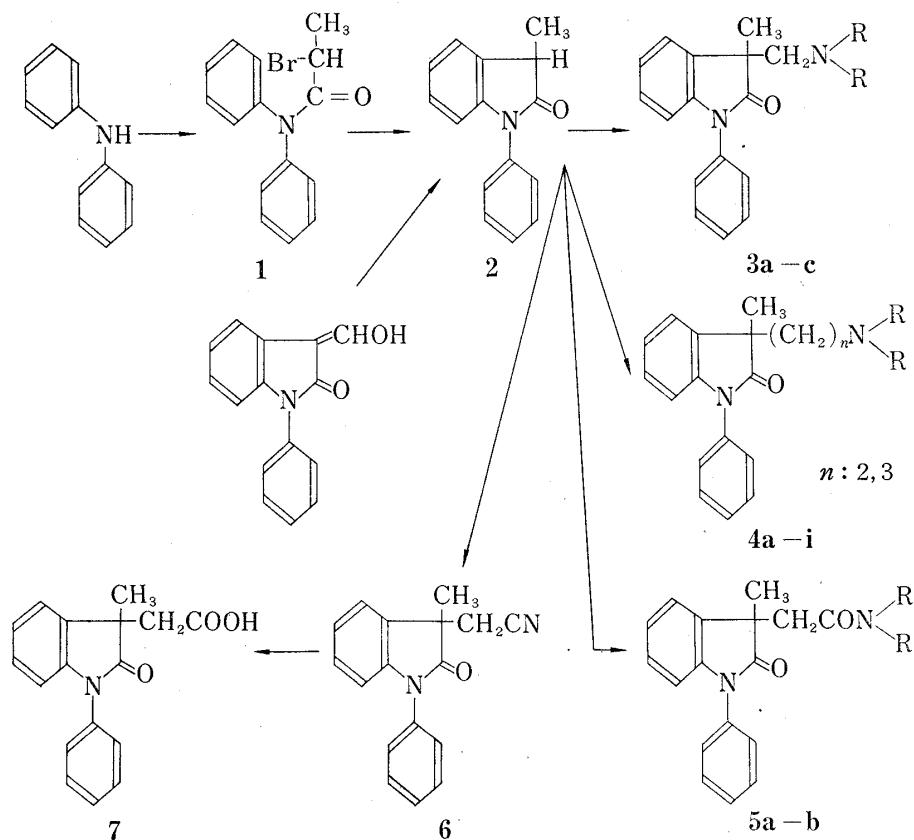


Chart 2

3) R. Stollé, *Ber.*, **47**, 2120 (1914).

4) R. Stollé, *J. Prakt. Chem.*, **135**, 345 (1932).

5) F.C. Horning, M.W. Rutenberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 3534 (1950).

6) G. Palazzo, V. Rosnati, *Gazz. Chim. Ital.*, **82**, 584 (1952); *ibid.*, **83**, 211 (1953).

塩酸⁷⁾と煮沸することによって加水分解して 3-methyl-2-oxo-1-phenyl-3-indolin acetic acid (7)を得た(Chart 2).⁸⁾

つぎに, Julian らの方法⁹⁾に準じて, sodium ethylate のエタノール溶液中に 2 を溶かし, 湿った空気を導入しながら煮沸して, air oxidation をおこない 3-hydroxy-3-methyl-1-phenyl-indolin-2-one (8)を合成した.

8 に 2-(N,N-dialkyl)aminoethylchloride または 3-(N,N-dialkyl)aminopropyl chloride を sodium amide または sodium hydride 存在下反応させて, それぞれ対応する 3-[ω -(N,N-dialkyl)aminoalkoxy]-3-methyl-1-phenyl-indolin-2-one (9a-i)を得た. つぎに, 8 を thionyl chloride と処理することによりクロル化して 3-chloro-3-methyl-1-phenyl-indolin-2-one (10)となし, これをアミン類と反応¹⁰⁾させて, それぞれ対応する 3-substd. amino-3-methyl-1-phenyl-indolin-2-one (11a-b)を得た.

さらに, 8 をピリジンを脱酸剤として chloracetyl chloride と反応させて 3-chloracetoxy-3-methyl-1-phenyl-indolin-2-one (12)を得, これにアミン類を反応させることによって対応する 3-(N,N-dialkyl)aminoacetoxy-3-methyl-1-phenyl-indolin-2-one (13a-d)を合成した(Chart 3).⁸⁾

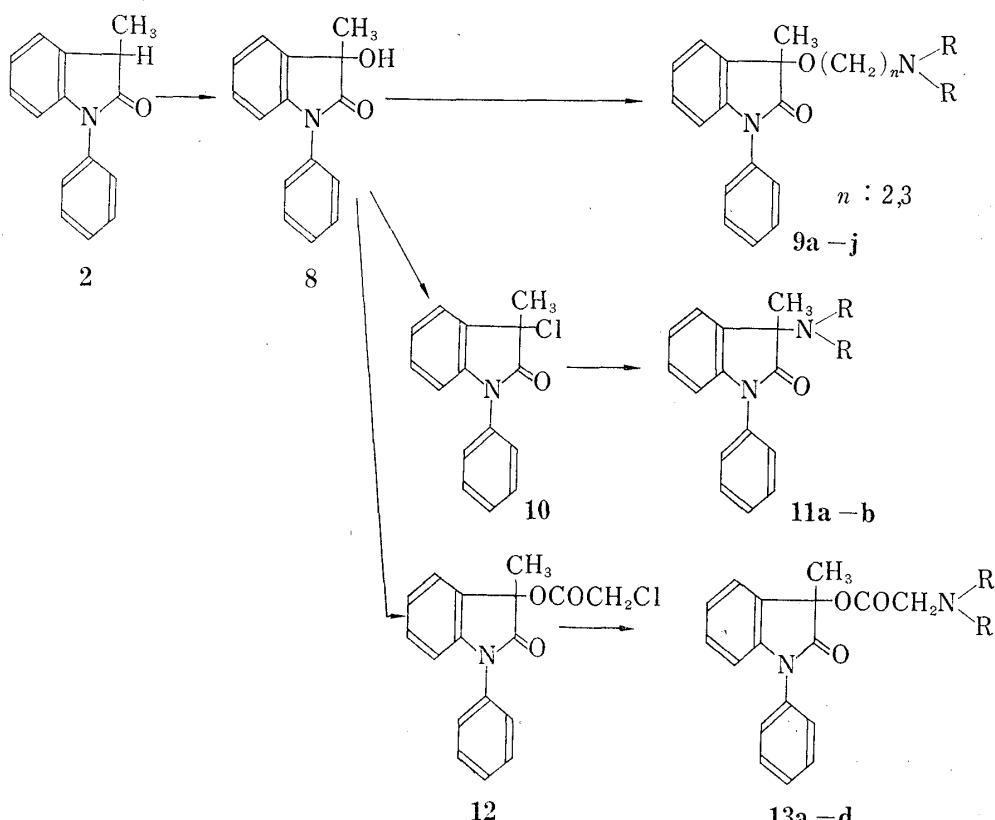


Chart 3

以上のようにして合成した化合物の融点, 収率, 元素分析結果などを Table I および II に総括した. なお, 薬理実験には formula 欄に掲げた化合物またはその塩を用いた.

薬理試験の部

消炎鎮痛剤を目標にデザインし, 合成した化合物のうち, 28 化合物について, 酢酸により誘発される苦悶症状(writhing syndrome)に対する抑制作用, 一般行動への影響および急性毒性について下記の実験方法にしたがって検討した.

7) L.P. Julian, J. Píkl, *J. Am. Chem. Soc.*, **56**, 1797 (1934).

8) 図中, Rは低級アルキル基を示し, nは2または3の整数をあらわす.

9) L.P. Julian, J. Píkl, *J. Am. Chem. Soc.*, **57**, 539 (1935).

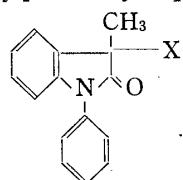
10) R.L. Hinman, C.P. Bauman, *J. Org. Chem.*, **29**, 2431 (1964).

実験方法 a) 鎮痛作用——dd 系雄性マウス、体重 18—22 g, を用い酢酸 (0.5%, 0.1 ml/10 g) を腹腔内投与した際にみられる後肢の特有な伸展 (strecthing), 苦悶症状に対する抑制作用を指標にして鎮痛作用を¹¹⁾ 検べた。

検体を腹腔内投与 30 min 後に 0.5% 酢酸を投与し、その後 15 min 間 writhing syndrome の発現の有無を観察し、strecthing の発現がみられなかった場合を有効と判定した。Table III に、各検体各用量について実験例 5 例中の有効例数を示し、分数で示した部分については死亡例が出現したため、生存マウス数に対する有効例数を示した。黒丸印は全例死亡したため本実験ができなかったことを示す。

b) 一般行動への影響と急性毒性——作用未知化合物についての薬理学的スクリーニングの第一段階として、著者らは Irwin らが報告しているマウスの一般行動の多次元観察による神経薬理学的スクリーニング法^{12,13)} を

TABLE I.^{a)} 3-[ω -(N,N-Dialkyl)aminoalkyl]-3-methyl-1-phenylindolin-2-one and Related Compds.



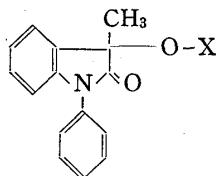
Compd. No.	X	Formula	mp (°C)	Yield (%)	Mol. weight	Appearance	Analysis (%)						Method
							Calcd.			Found			
C	H	N	C	H	N								
11 a	-N ₂ —C ₆ H ₅	C ₂₀ H ₂₂ ON ₂ ·HCl	249—251	46	342.90	needles	70.05	6.77	8.17	69.88	6.81	8.00	
b	-N ₂ —O	C ₁₉ H ₂₀ O ₂ N ₂ ·HCl	239—241	45	344.87	needles	66.17	6.15	8.12	66.39	6.12	8.00	
3 a	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	C ₂₀ H ₂₀ ON ₂ ·HCl	200—201	70	316.86	needles	68.22	6.69	8.84	68.14	6.68	8.77	
b	-CH ₂ N ₂ —C ₆ H ₅	C ₂₁ H ₂₄ ON ₂ ·C ₄ H ₄ O ₄	120—122	72	436.49	prisms	68.79	6.47	6.42	68.66	6.31	6.53	
c	-CH ₂ N ₂ —O—C ₆ H ₅	C ₂₀ H ₂₂ O ₂ N ₂ ·HCl 1/2H ₂ O	156—157	65	367.90	columns	65.29	6.59	7.62	65.27	6.81	8.11	
4 a	-(CH ₂) ₂ —N(CH ₃) ₂	C ₁₉ H ₂₂ ON ₂ ·HCl	251—252	67	330.89	needles	68.96	7.02	8.47	68.96	7.12	8.39	A)
b	-(CH ₂) ₂ —N(C ₂ H ₅) ₂	C ₂₁ H ₂₆ ON ₂ ·HCl	186—187	62	358.95	needles	70.26	7.60	7.81	70.13	7.57	7.74	B)
c	-(CH ₂) ₂ —N(i-C ₃ H ₇) ₂	C ₂₃ H ₃₀ ON ₂ ·HCl	174—175	58	387.01	needles	71.38	8.09	7.24	71.27	8.18	7.10	A)
d	-(CH ₂) ₂ N ₂ —C ₆ H ₅	C ₂₂ H ₂₆ ON ₂ ·HCl	233—234	68	370.96	needles	71.23	7.35	7.55	71.25	7.40	7.52	A)
e	-(CH ₂) ₂ N ₂ —O—C ₆ H ₅	C ₂₁ H ₂₄ O ₂ N ₂ ·HCl	214—215	63	372.93	needles	67.63	6.77	7.51	67.60	6.84	7.54	B)
f	-(CH ₂) ₂ N ₂ —C ₆ H ₅	C ₂₁ H ₂₄ ON ₂ ·HCl	211—213	59	356.93	needles	70.66	7.07	7.85	70.79	7.16	7.79	A)
g	-(CH ₂) ₃ —N(CH ₃) ₂	C ₂₀ H ₂₄ ON ₂ ·HCl 1/2H ₂ O	166—167	58	353.93	plates	67.87	7.42	7.92	67.84	7.34	8.26	A)
h	-(CH ₂) ₃ —N(C ₂ H ₅) ₂	C ₂₂ H ₂₈ ON ₂ ·HCl	142—144	63	372.98	needles	70.84	7.85	7.51	71.09	7.87	7.47	B)
i	-(CH ₂) ₂ N ₂ —O—C ₆ H ₅	C ₂₂ H ₂₆ O ₂ N ₂ ·HCl	182—183	65	386.96	needles	68.28	7.05	7.27	68.26	7.09	7.30	A)
5 a	-CH ₂ CON-(CH ₃) ₂	C ₁₉ H ₂₀ O ₂ N ₂	124—125	78	308.37	needles	74.00	6.54	9.09	74.00	6.56	9.23	
b	-CH ₂ CON-(C ₂ H ₅) ₂	C ₂₁ H ₂₄ O ₂ N ₂	116—117	76	336.47	plates	74.96	7.20	8.33	74.94	7.19	8.16	
7	-CH ₂ COOH	C ₁₇ H ₁₅ O ₃ N	196—197	72	281.33	prisms	72.30	5.42	4.94	72.57	5.39	4.98	

a) On Tables I and II, C₄H₄O₄ is maleic acid, and the compounds listed in the formula column were used for micro analysis and pharmacological screening tests.

11) R. Koster, *Fed. Proc.*, **18**, 412 (1959).

12) S. Irwin, *Psychopharmacol.*, **13**, 222 (1968).

13) S. Irwin, "Animal and Clinical Pharmacological Techniques in Drug Evaluation," ed. J.H. Nodine, P. E. Siegler, Year Book Medical Publishers, 1964, p. 36.

TABLE II. 3-[ω -(N,N-Dialkyl)aminoalkoxy]-3-methyl-1-phenyl-indolin-2-one and Related Compds.

Compd. No.	X	Formula	mp (°C)	Yield (%)	Mol. weight	Appear- ance	Analysis (%)			Method	
							Calcd.				
							C	H	N		
9 a	$(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$	198—200	82	346.89	needles	65.78	6.70	8.08	A)	
b	$(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$	116—117	78	374.95	needles	67.26	7.27	7.47	B)	
c	$(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{i-C}_3\text{H}_7)_2$	$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{N}_2$ $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$	133—135	77	482.63	needles	67.20	7.10	5.81	A)	
d	$(\text{CH}_2)_2\text{N}$ 	$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$	193—194	81	386.96	needles	68.28	7.05	7.24	A)	
e	$(\text{CH}_2)_2\text{N}$ 	$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$	202—203	73	372.93	needles	67.63	6.77	7.51	B)	
f	$(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$	205—206	70	360.92	plates	66.55	7.00	7.76	A)	
g	$(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$	106—108	68	388.98	needles	67.93	7.53	7.20	B)	
h	$(\text{CH}_2)_3\text{N}$ 	$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$	174—175	68	400.99	needles	68.89	7.30	6.99	A)	
i	$(\text{CH}_2)_3\text{N}$ 	$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}_2$ $\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$	202—204	72	420.98	needles	62.76	6.96	6.66	A)	
j	$(\text{CH}_2)_3\text{N}$ 	$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$	203—205	64	386.96	needles	68.28	7.05	7.24	A)	
13 a	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}_2$ $\text{HCl} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$	219	72	369.90	columns	61.69	6.01	7.58	61.47 6.31 7.54	
b	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$	181—182	73	388.93	needles	64.85	6.49	7.20	64.67 6.67 7.13	
c	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{i-C}_3\text{H}_7)_2$	$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$	183—184	69	416.99	needles	66.24	7.02	6.72	66.51 7.10 6.85	
d	COCH_2N 	$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$	198—199	71	400.90	needles	65.90	6.30	6.99	65.90 6.29 7.17	

改变、整理、追加して一次スクリーニングに適用しているが、本実験においては鎮痛作用の一次スクリーニングを目標としたため、著者らの用いている多次元観察法についての詳細な記載は省略する。

検体を腹腔内に投与してのち 30 min 間、一般行動を詳細に観察し、ついで a) の抗酢酸作用実験をおこない、以後 30 min 間隔で 2 hr 一般行動変化を経時的に観察し、投与 48 hr 後までの累積死亡例数を記録した。なお、検体調整投与者と観察実験者とを独立させ、盲検法によってすべての実験をおこなった。一回の実験には 6 例のマウスを用い、1 例には生理食塩水を、他の 5 例には独立した 5 検体を投与し、1 クールの実験とし、5 回反復し最終的に 1 検体 1 用量につき実験例数 5 とした。

実験成績 抗酢酸 writhing 作用、一般行動変化および急性毒性についての実験成績を Table III にまとめ表示した。なお、一般行動変化についての成績は実験に用いた用量範囲において出現した症状を+、-で判定して示した。以下、各化合物群について要約考察する。

3-(N,N-Dialkylaminomethyl)-3-methyl-1-phenyl-indolin-2-one (3a—c) について 3a—c は 200 mg/kg まででは死亡例は全くなく、一般行動への影響は 3a で 200 mg/kg の投与により、探索運動の抑制 (depression of exploration), 腹位姿勢 (body posture), 歩行性運動失調 (motor ataxia), 散瞳 (mydriasis) が認められたのみで、3b—c には一般行動上の変化はほとんど認められなかった。

一方、酢酸誘発 writhing syndrome に対して 100 mg/kg で 3a, 3c では 5 例中 5 例、3b では 5 例中 4 例に完全な抑制がみられ、いずれも中毒量以下の用量で明らかな抗酢酸 writhing 作用を示した。

3-[ω -(N,N-Dialkyl)aminoalkyl]-3-methyl-1-phenyl-indolin-2-one (4a—i) について 抗酢酸 writhing 作用は

4a, b, g および **i** がかなり強く、とくに **4g** は 50 mg/kg で 5 例中 5 例、25 mg/kg で 5 例中 4 例の stretching 抑制を示し、この化合物群の中でもっとも強い効果を示した。しかし、この群の化合物は概して毒性も強く、**4b, c, d, f, h** は 100 mg/kg で 5 例全例が死亡した。

一般行動への影響は化合物間に程度の差があるが、探索運動抑制、腹位姿勢、歩行失調などがみられ、死亡例は痙攣 (twitch), 間代性痙攣 (clonic convulsion), 反弓緊張 (opisthotonus), 振せん (tremor) などの症状経過を示し呼吸麻痺で死亡した。さらに、前群の化合物に比し、散瞳、流涎 (salivation), 眼球突出 (exophthalmos), 立毛 (piloerection) などの自律神経系症状が明らかに認められ、とくに **4g** で顕著であった。

3-Methyl-2-oxo-1-phenyl-3-indolinacetic Acid (7) およびその Amide 類 (5a—b) について 一般行動におよぼす影響は軽度の歩行失調と探索運動の抑制が認められた以外には顕著な行動変化はみられなかった。抗酢酸 writhing 作用は **5a, b** および **7** ともに 50—100 mg/kg で認められたが、用量作用関係が不明確であり、鎮痛作用、毒性ともに弱いようである。

3-[ω-(N,N-Dialkyl)aminoalkoxy]-3-methyl-1-phenyl-indolin-2-one (9a—j) について この群の化合物は非常に毒性が強く、100 mg/kg でほぼ全例死亡した。ことに **9g, h, j** では強く、50 mg/kg で全例死亡した。いずれの死亡例 4 群化合物の死亡例と同様の中毒症状経過を示し、痙攣、呼吸麻痺で死亡した。

一方、抗酢酸 writhing 作用は死亡例の認められなかった **9a, b, f** に示されたが、歩行失調、腹位姿勢などの他に、散瞳、流涎、立毛などの自律神経症状を伴っており、3 群の化合物に比し鎮痛作用量と中毒量がきわめて接近しており異なる薬理特性を有していると考えられる。

3-(N,N-Dialkyl)aminoacetoxy-3-methyl-1-phenyl-indolin-2-one (13a—d) について **13a, b, d** には 100 mg/kg で死亡例が認められ、既述の死亡例の症状経過と同様な中毒症状を示し死亡した。生存例についても腹位姿勢、歩行失調、眼球突出などの行動変化がみられた。

抗酢酸 writhing 作用は 50 mg/kg で認められたが、**13c** を除き、軽度の歩行失調を伴っていた。

以上、28 検体について抗酢酸 writhing 作用を中心にスクリーニングした結果からつぎの事実が明らかになった。

TABLE III. Pharmacological Data of Anti-writhing Activity and Acute Toxicity

Dose mg/kg	Compd. No.																								
	3			4			5			7			9			13									
Anti-writhing activity ^{a)}	a	b	c	a	b	c	d	e	f	g	h	i	a	b	c	d	e	f	g	h	i	a	b	c	d
	25	1	0	1	2					4	1											1/3	3/4	2/3	2
Acute toxicity ^{b)}	50	3	1	1	3	3	1/4	2	0	1	5	2/4	3	1	2	2	2	2/4	0/2	0/1	0	3/4	●	●	2
	100	5	4	5	3/4	●	●	●	3	●	4/4	●	5	2	1	2	2/3	●	●	●	●	●	1/1	●	3/3
decreased exploration	25	0	0	0	0					0	0											2	1	2	0
	50	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	4	0	1	5	5	0
	100	0	0	0	1	5				1	5	0	0	0	0	2	5	5	5	5	5	4	5	2	4
body posture	200	0	0	0											5										1
Gross behavioral changes ^{c)}																									
decreased motor ataxia																									
tremor																									
twitch																									
clonic convulsion																									
opisthotonus																									
mydriasis																									
exophthalmos																									
piloerection																									
salivation																									

a) The number of effective cases against five treated mice are shown on respective doses. The fraction signifies the number of effectively treated mice to survival mice. The black dots signify none of the mice survived the test.

b) The number of dead mice against five treated mice are shown on each dose.

c) The resultant symptoms are indicated by + or -.

3a—c はかなり強い鎮痛作用を示し、明らかな用量作用関係がみられた。一方、毒性は比較的弱く、この群の化合物は今後の検討に興味がもたれる。

4a—i は毒性は相当に強いが、同時に強い鎮痛作用を示し、とりわけ 4g の強力な鎮痛作用および自律神経系への作用は興味深い。

5a, b および 7 は一般行動への影響、毒性、鎮痛作用ともに弱く、概して薬理学的には不活性な化合物群であると思われる。

9a—i は母核である indolin 核の 3 位と ω (N,N-dialkyl)aminoalkyl 基とを酸素で結んだものである。Table III に見られるように、酸素橋の導入は 4 群化合物に比し毒性が一段と強くなることを示し、鎮痛作用量と毒性量との差がきわめて小さく、4 群化合物とは異った薬理特性を有しているのではないかと考えられる。

また、これらの化合物の抗炎症作用については現在検索中であり、別紙にて報告する予定である。

実験の部¹⁴⁾

N-(α -Bromopropionyl)diphenyl Amine (1) Diphenyl amine 84.6 g (0.5 mole) を乾燥ベンゼン 600 ml 中にとかし、攪拌しながら α -bromopropionyl bromide 108 g (0.5 mole) をこの溶液中に徐々に滴加していく、全量加え終ってのち加熱し、攪拌下還流をつづけ、HCl ガスの発生が停止（約 6 hr）してのち、水洗、乾燥しベンゼン留去後に粗結晶を得る。MeOH より再結晶して mp 108—109° の無色柱状晶 141 g (93.1%) を得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1660 (CON<). Anal. Calcd. C₁₅H₁₃ONBr: C, 59.43; H, 4.32; N, 4.62. Found: C, 59.68; H, 4.25; N, 4.83.

3-Methyl-1-phenyl-indolin-2-one (2) A) 1 30.4 g (0.1 mole) および細碎した無水塩化アルミニウム 40.0 g (0.3 mole) を混じ、油浴中 120—130° に加熱し、HCl ガスの発生がとまつてのち（約 1 hr），塩酸を含む氷水中に注加する。分離する油状物を ether 抽出し、水洗、乾燥後、溶媒留去して得る油状残渣を減圧蒸留して、bp 162—164° (2 mmHg) の淡黄色粘稠液体 18 g (80.8%) を得た。

B) 3-Hydroxymethylene-1-phenyl-indolin-2-one 11.9 g (0.05 mole) を MeOH 300 ml にとかし、Raney Ni (W-3 相当) 1.0 g を加え、オートクレーブ中で常温高圧接触還元（水素ガス初圧：100 kg/cm², 20°）をおこなう。ほぼ理論量の水素が消費されてのち取り出し、触媒沪去後、減圧蒸留して bp 153—156° (1.2 mmHg) の淡黄色粘稠液体 10.2 g (91.9%) を得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1700 (CON<). Anal. Calcd. C₁₅H₁₃ON: C, 80.69; H, 5.87; N, 6.27. Found: C, 80.45; H, 6.01; N, 6.31.

3-(N,N-Dialkylaminomethyl)-3-methyl-1-phenyl-indolin-2-one (3a—c) 2 4.5 g (0.02 mole), paraformaldehyde 1.2 g (0.04 mole), 各種アミン HCl 塩 (0.02 mole) および conc. HCl 2 滴を EtOH 30 ml 中に溶かし加熱する。攪拌還流 2 hr 後、paraformaldehyde 1.2 g を追加し、さらに 2 hr 反応を続行する。減圧下 EtOH を留去して得る残渣に水を加えてとかし、不溶物を ether と振って除き、澄明な水層を氷冷下 K₂CO₃ 溶液でアルカリ性にし、分離してくる油状物を ether 抽出する。水洗、乾燥後 ether を留去して得る淡黄色油状残渣は不安定であるため、精製することなく HCl 塩、またはマレイイン酸塩として結晶化させ、iso-PrOH より再結晶する（融点、収率、元素分析結果などは Table I に示した）。

3-[ω (N,N-Dialkylamino)alkyl]-3-methyl-1-phenyl-indolin-2-one (4a—i) A) 2 4.5 g (0.02 mole) を乾燥トルエン 50 ml に溶解し、攪拌下 NaNH₂ 1.0 g (0.025 mole) を加え、30 min 攪拌を続行する。つぎに乾燥トルエン 20 ml に溶解した 2-(N,N-Dialkyl)aminoethylchloride または 3-(N,N-dialkyl)aminopropyl chloride (0.03 mole) を攪拌下滴加し、100—110° に加熱しながら 4 hr 攪拌する。冷後、水を加えてトルエン層を分取しこれを HCl 酸性にして水層をとり ether で洗浄後、水層を氷冷下 Na₂CO₃ 水溶液でアルカリ性にし分離する油状物を ether 抽出する。水洗、乾燥してのち ether 留去し、得られた淡黄色水飴状残渣を HCl 塩として結晶化し、iso-PrOH から再結晶する。

B) 2 4.5 g (0.02 mole) を乾燥トルエン 50 ml にとかし、氷冷下、攪拌しながら NaH (ペラフィン懸濁、50% 含有) 1.2 g (0.025 mole) を少量ずつ加え、全量加え終つてのち室温で 30 min 攪拌をつづける。ついで乾燥トルエン 20 ml に溶かした 2-(N,N-dialkyl)aminoethyl chloride または 3-(N,N-dialkyl)aminopropyl chloride (0.03 mole) を攪拌しながら滴加し、100—110° に 4 hr 加熱攪拌する。以下は A) に準じて処理をおこなった (Table I に融点、収率、元素分析結果などを示すが、表中 A) は縮合剤として NaNH₂, B) は NaH の使用を示す)。

3-(N,N-Dialkylcarbamylmethyl)-3-methyl-1-phenyl-indolin-2-one (5a—b) 2 4.5 g (0.02 mole) を乾燥トルエン 50 ml にとかし、攪拌しながら NaNH₂ 1.0 g (0.025 mole) を少量ずつ加える。30 min 攪拌を続けてのち、乾燥トルエン 20 ml 中に溶かした N,N-dialkyl chloroacetamide (0.03 mole) を滴加する。100—110° で 6 hr 加熱攪拌をしてのち、水を加えてトルエン層を分取し、水洗、乾燥後、溶媒留去すると残渣は結晶化する。EtOAc より再結晶して無色針状晶を得る (Table I に表示)。

14) 融点沸点は未補正。

3-Cyanomethyl-3-methyl-1-phenyl-indolin-2-one (6) 無水 EtOH 30 ml に 2 4.5 g (0.02 mole) ClCH_2CN 2.3 g (0.03 mole) を溶かしておき、これに金属 Na 0.6 g (0.025 mole) を無水 EtOH 20 ml にとかした溶液を攪拌しながら 60° を保ちつつ 20 min を要して滴加する。全量滴加後、60° で 2 hr 攪拌し、ついで減圧下 EtOH を留去し、残渣に水を加えて ether 抽出。水洗、乾燥後、ether 留去すると淡褐色油状残渣を得るが、冷蔵庫中に放置すると結晶化する。ベンゼン-石油ベンジンから再結晶して、mp 110—111° を示す無色プリズム状晶 3.8 g (73.0%) を得る。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1700 (CON<), 2250 ($-\text{C}\equiv\text{N}$)。Anal. Calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ON}_2$: C, 77.83; H, 5.38; N, 10.68. Found: C, 77.69; H, 5.28; N, 10.65.

3-Methyl-2-oxo-1-phenyl-indolin-3-acetic Acid (7) 6 5.2 g (0.02 mole) を conc. HCl 150 ml に懸濁させ、油浴上 15 hr 還流をつづける。減圧下、半量に濃縮して放冷すると結晶が析出してくる。結晶沪取し、MeOH より再結晶すると mp 196—197° を示す無色プリズム状結晶 4.1 g (73.5%) を得る。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1740 (C=O), 1670 (CON<), 3180 (OH)。Anal. Calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}$: C, 72.30; H, 5.42; N, 4.94. Found: C, 72.57; H, 5.39; N, 4.98.

3-Hydroxy-3-methyl-1-phenyl-indolin-2-one (8) EtOH 50 ml に金属 Na 0.6 g (0.025 mole) を溶解し、これに 2 4.5 g (0.02 mole) を加えてとかし、湿った空気を液面下に bubbling させながら 3 hr 攪拌還流をおこなう。EtOH 留去し、残留物に水を加えて無機物をとかし、油状物を ether 抽出する。Ether 抽出液を水洗乾燥後、溶媒留去して橙黄色鈎状物を得る。EtOAc より再結晶して mp 149.5—150° の無色四角板状晶 3.9 g (81.3%) を得る。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1695 (CON<), 3400 ($-\text{OH}$)。NMR (CDCl_3 , TMS) δ : 3.3 ppm (1H, broad singlet, OH, D_2O 处理で消失), 1.7 ppm (3H, singlet, CH_3)。Anal. Calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$: C, 75.30; H, 5.48; N, 5.85. Found: C, 75.44; H, 5.62; N, 5.92.

3-[ω -(N,N-Dialkylamino)alkoxy]-3-methyl-1-phenyl-indolin-2-one (9a—j) A) 8 4.8 g (0.02 mole) を乾燥トルエン 60 ml に溶解し、攪拌下 NaNH_2 1.0 g (0.025 mole) を加え、30 min 攪拌後、乾燥トルエン 20 ml に溶解した 2-(N,N-dialkyl)aminoethyl chloride または 3-(N,N-dialkyl)aminopropyl chloride (0.03 mole) を攪拌しながら滴加する。100—110° で加熱攪拌 4 hr 続行し、冷後水を加えてトルエン層分取し、HCl 酸性にして水層をとり、ether で洗浄後、氷冷下水層を飽和 Na_2CO_3 水溶液でアルカリ性にして分離してくる油状物を ether 抽出。水洗、乾燥後、ether 留去してえられる淡黄色鈎状残渣を HCl 塩またはマレイン酸塩として結晶化し、iso-PrOH より再結晶精製する。

B) 2 4.8 g (0.02 mole) を乾燥トルエン 60 ml に溶かし、氷冷攪拌下、NaH (50%, パラフィン懸濁) 1.2 g (0.025 mole) を少量ずつ加え、室温で 30 min 攪拌をつづける。次に ω -(N,N-dialkyl)amino alkyl chloride (0.03 mole) を乾燥トルエン 30 ml に溶かした溶液を攪拌下滴加する。100—110° に 4 hr 加熱攪拌してのち、A) に準じて後処理をおこなう (Table II に融点、収率、元素分析結果などを示すが、表中 A) は縮合剤として NaNH_2 を、B) は NaH 使用を示している)。

3-Chloro-3-methyl-1-phenyl-indolin-2-one (10) 8 4.8 g (0.02 mole) を乾燥クロロホルム 100 ml に溶解し、氷冷下 SOCl_2 4.8 g (0.04 mole) を攪拌しながら滴加し、次いでピリジン 3.2 g (0.04 mole) を加え、6 hr 攪拌還流をおこなう。冷後、氷水に注加し分離するクロロホルム層を分取し、水洗、乾燥後溶媒留去し減圧蒸留。bp 175—177° (3 mmHg) の淡黄色粘稠液体 3.6 g (69.9%) を得る。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1700 (CON<)。Anal. Calcd. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ONCl}$: C, 69.90; H, 4.70; N, 5.44. Found: C, 70.21; H, 4.93; N, 5.48.

3-Substd. Amino-3-methyl-1-phenyl-indolin-2-one (11a—b) 10 5.2 g (0.02 mole), アミン類 (0.05 mole) および乾燥キシレン 45 ml をオートクレーブ中、130—140° に攪拌下 6 hr 加熱する。冷後、反応液に水を加え晶出している HCl 塩をとかし、キシレン層を分取し、HCl 酸性にして水層をとり ether 洗浄後、 Na_2CO_3 鮑和水溶液で氷冷下アルカリ性にして析出する油状物を ether 抽出。水洗、乾燥後溶媒留去して得る淡黄色鈎状物を HCl 塩として結晶化させ、iso-PrOH より再結晶。精製する (Table II)。

3-Chloroacetoxy-3-methyl-1-phenyl-indolin-2-one (12) 8 4.8 g (0.02 mole) および chloracetyl chloride 2.3 g (0.02 mole) を乾燥ベンゼン 70 ml に溶かし、氷冷攪拌下ピリジン 1.6 g (0.02 mole) を滴加する。攪拌還流 3 hr 後、氷水を加えてベンゼン層を分取し、水洗、乾燥。溶媒留去して得られる橙色粘稠油状物は放置すれば結晶化し、四塩化炭素より再結晶して mp 121—123° の無色板状結晶 4.8 g (76.2%) を得る。IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1720 (CON<), 1750 (COCH₂Cl)。Anal. Calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{NCl}$: C, 64.66; H, 4.48; N, 4.44. Found: C, 64.39; H, 4.31; N, 4.54.

3-Substd. Aminoacetoxy-3-methyl-1-phenyl-indolin-2-one (13a—d) 12 2.8 g (0.01 mole), アミン類 (0.02 mole) およびキシレン 50 ml をオートクレーブ中、100—110° に 8 hr 加熱攪拌する。冷後、反応液に水を加えて晶出している HCl 塩を溶解し、dil. HCl を加えて酸性にしてのち水層を分取する。Ether で洗浄後、氷冷下、 Na_2CO_3 鮑和水溶液でアルカリ性にして分離する油状物を ether 抽出、水洗、乾燥後、溶媒留去して得た淡褐色鈎状残渣を HCl 塩として結晶化させ、iso-PrOH より再結晶 (Table II)。

謝辞 終りに本研究発表の機会を与えられたエーザイ株式会社 内藤祐次社長、佐藤清夫研究本部長、有江弘行研究所長、ならびに元素分析をはじめ各種スペクトル分析を担当された本社機器分析センターの諸氏に深謝する。