

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02002/094809

発行日 平成16年9月9日(2004.9.9)

(43) 国際公開日 平成14年11月28日(2002.11.28)

(51) Int. Cl.⁷

F I

C07D 401/04
A61K 31/437
A61K 31/4709
A61K 31/496
A61K 31/497

C O 7 D 401/04
 A 6 1 K 31/437
 A 6 1 K 31/4709
 A 6 1 K 31/496
 A 6 1 K 31/497

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 50 頁) 最終頁に続く

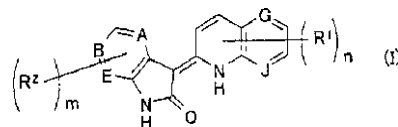
出願番号	特願2002-591482 (P2002-591482)	(71) 出願人	000006677 山之内製薬株式会社
(21) 国際出願番号	PCT/JP2002/005014		東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
(22) 国際出願日	平成14年5月23日(2002.5.23)	(74) 代理人	100089200 弁理士 長井 省三
(31) 優先権主張番号	特願2001-155761 (P2001-155761)	(74) 代理人	100098501 弁理士 森田 拓
(32) 優先日	平成13年5月24日(2001.5.24)	(74) 代理人	100109357 弁理士 矢野 恵美子
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	(72) 発明者	三水 清寛 茨城県つくば市御幸が丘2-1 山之内製薬株式会社内
(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, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, 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, C H, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, P T, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW	(72) 発明者	久道 弘幸 茨城県つくば市御幸が丘2-1 山之内製薬株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 3-キノリン-2(1H)-イリデンインドリン-2-オン誘導体

(57) 【要約】

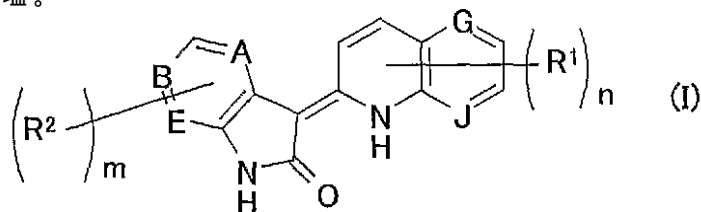
医薬、殊に血管新生の関与する固形癌や糖尿病性網膜症などの疾患の治療薬として有用な血管内皮細胞増殖因子(VEGF:Vascular Endothelial Growth Factor)阻害剤を提供する。即ち、下記一般式(I)で表される新規な3-キノリン-2(1H)-イリデンインドリン-2-オン誘導体又はその塩は、良好なVEGF阻害作用、血管新生阻害作用並びに抗腫瘍作用を有しており、好適なVEGF阻害剤、血管新生阻害剤並びに抗癌剤として有用である。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記一般式 (I) で示される 3 - キノリン - 2 (1 H) - イリデンインドリン - 2 - オン誘導体又はその塩。



10

(式中の記号は以下の意味を示す。

A、B、E、G 及び J：同一又は異なって、N 原子又は C 原子、

R¹ 及び R²：同一又は異なって、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、R^a、X - (OR^b で置換されていてもよい C₁ - 8 アルキレン) - R^a、X - C₁ - 8 アルケニレン - R^a 又は X - C₁ - 8 アルキニレン - R^a、但し、R¹ 及び R² はそれぞれ環窒素原子に置換することはない、

X：O、CO、COO、OCO、S、SO、SO₂、NR^b、NR^bSO₂、SO₂NR^b、CONR^b、NR^bCO、NR^bCONR^c、NR^bCOO、OCOR^b 又は結合、

R^a：ハロゲン低級アルキル、ハロゲン、NO₂、CN、OR^b、O - 低級アルキレン - NR^bR^c、COOR^b、COR^b、CONR^bR^c、NR^bR^c、NR^d - 低級アルキレン - NR^bR^c、NR^d - 低級アルキレン - OR^b、N (低級アルキレン - NR^bR^c)₂、NR^cCOR^b、NR^dCONR^bR^c、SR^b、SO 低級アルキル、SO₂ 低級アルキル、SO₂RIN、SO₂ - 低級アルキレン - RIN、RIN、SO₂NR^bR^c、NR^cSO₂R^b、NR^cCOOR^b、OCO - NR^bR^c、OCO - R^b、NR^d - 低級アルキレン - COOR^b、N (低級アルキレン - COOR^b)₂、CONR^b - OR^c、CONR^d - 低級アルキレン - COOR^b、CON (低級アルキレン - COOR^b)₂、CR^d = N - O - R^c、CR^d = N - O - 低級アルキレン - COOR^b 又は CR^d = N - O - 低級アルキレン - NR^bR^c、

20

R^b、R^c 及び R^d：同一又は異なって、H、低級アルキル、低級アルキレン - RIN 又は RIN、

30

RIN：置換基を有していてもよい飽和複素環、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいアリール、又は置換基を有していてもよいヘテロアリール、

n 及び m：同一又は異なって、0 又は 1 ~ 4 の整数、但し、A、B、E、G 及び J が共に C 原子のとき、共に 0 である事は無い。))

【請求項 2】

A、B、E、G 及び J が共に C 原子である請求の範囲 1 記載の 3 - キノリン - 2 (1 H) - イリデンインドリン - 2 - オン誘導体又はその塩。

【請求項 3】

m が 0、1 又は 2；R² が、低級アルキル、R^{a 2}、X² - C₁ - 8 アルキレン - R^{a 2}；X² が、O、CO、COO、NR^b、CONR^b 又は結合；R^{a 2} が、- ハロゲン低級アルキル、ハロゲン、NO₂、CN、OR^b、COOR^b、COR^b、CONR^bR^c、NR^cCOR^b、NR^bR^c、SO₂ 低級アルキル、RIN、SO₂NR^bR^c、OCO - R^b、CONR^b - OR^c、CR^d = N - OR^c、又は CR^d = N - O - 低級アルキレン - NR^bR^c である請求の範囲 2 記載の 3 - キノリン - 2 (1 H) - イリデンインドリン - 2 - オン誘導体又はその塩。

40

【請求項 4】

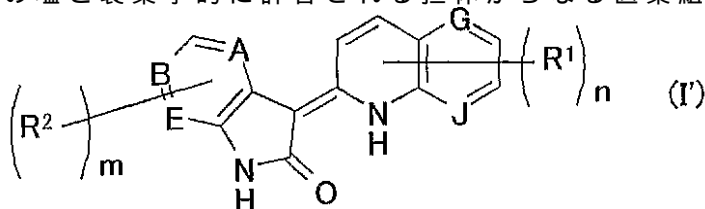
n が 0、1 又は 2；R¹ が、低級アルキル、R^{a 1}、X¹ - (OR^b で置換されていてもよい C₁ - 8 アルキレン) - R^{a 1}；X¹ が、O、CONR^b、NR^bCO、NR^bCO

50

NR^c 又は結合； R^{a1} が、ハロゲン、 NO_2 、 CN 、 OR^b 、 COOR^b 、 COR^b 、 CONR^bR^c 、 NR^bR^c 、 NR^d -低級アルキレン- NR^bR^c 、 NR^d -低級アルキレン- OR^b 、 $\text{NR}^d\text{CONR}^b\text{R}^c$ 、 RIN 、 OCO-R^b 、 NR^d -低級アルキレン- COOR^b 、又は $\text{CONR}^b-\text{OR}^c$ である請求の範囲3記載の3-キノリン-2(1H)-イリデンインドリン-2-オン誘導体又はその塩。

【請求項5】

下記一般式(I')で示される3-キノリン-2(1H)-イリデンインドリン-2-オン誘導体又はその塩と製薬学的に許容される担体からなる医薬組成物。



10

(式中の記号は以下の意味を示す。)

A、B、E、G及びJ：同一又は異なって、N原子又はC原子、

R^1 及び R^2 ：同一又は異なって、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、 R^a 、 $\text{X}-(\text{OR}^b$ で置換されていてもよい C_{1-8} アルキレン)- R^a 、 $\text{X}-\text{C}_{1-8}$ アルケニレン- R^a 又は $\text{X}-\text{C}_{1-8}$ アルキニレン- R^a 、但し、 R^1 及び R^2 はそれぞれ環窒素原子に置換することはない、

20

X：O、CO、COO、OCO、S、SO、 SO_2 、 NR^b 、 NR^bSO_2 、 SO_2NR^b 、 CONR^b 、 NR^bCO 、 NR^bCONR^c 、 NR^bCOO 、 OCONR^b 又は結合、

R^a ：ハロゲン/低級アルキル、ハロゲン、 NO_2 、 CN 、 OR^b 、O-低級アルキレン- NR^bR^c 、 COOR^b 、 COR^b 、 CONR^bR^c 、 NR^bR^c 、 NR^d -低級アルキレン- NR^bR^c 、 NR^d -低級アルキレン- OR^b 、N(低級アルキレン- NR^bR^c)₂、 NR^cCOR^b 、 $\text{NR}^d\text{CONR}^b\text{R}^c$ 、 SR^b 、SO低級アルキル、 SO_2 低級アルキル、 SO_2RIN 、 SO_2 -低級アルキレン- RIN 、 RIN 、 $\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $\text{NR}^c\text{SO}_2\text{R}^b$ 、 NR^cCOOR^b 、 $\text{OCO-NR}^b\text{R}^c$ 、 OCO-R^b 、 NR^d -低級アルキレン- COOR^b 、N(低級アルキレン- COOR^b)₂、 $\text{CONR}^b-\text{OR}^c$ 、 CONR^d -低級アルキレン- COOR^b 、 $\text{CON}(\text{低級アルキレン-}\text{COOR}^b)$ ₂、 $\text{CR}^d=\text{N-O-R}^c$ 、 $\text{CR}^d=\text{N-O-低級アルキレン-}\text{COOR}^b$ 又は $\text{CR}^d=\text{N-O-低級アルキレン-}\text{NR}^b\text{R}^c$ 、

30

R^b 、 R^c 及び R^d ：同一又は異なって、H、低級アルキル、低級アルキレン- RIN 又は RIN 、

RIN ：置換基を有していてもよい飽和複素環、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいアリール、又は置換基を有していてもよいヘテロアリール、

n及びm：同一又は異なって、0又は1~4の整数。)

40

【請求項6】

血管内皮細胞増殖因子阻害剤である請求の範囲5記載の医薬組成物。

【請求項7】

血管新生阻害剤である請求の範囲5記載の医薬組成物。

【請求項8】

抗癌剤である請求の範囲5記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明は、医薬、殊に血管新生の関与する癌や糖尿病性網膜症などの疾患の治療薬として有用な血管内皮細胞増殖因子(VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor)阻害剤に関する。

50

背景技術

幾つかの疾病では、その症状や病因と密接に関連した病的血管新生を伴うことが知られている。中でも代表的な疾病は癌、特に固形癌で、癌組織が直径1~2mmを越えて増殖するためには、既存血管から新生血管が伸びて癌組織まで到達することが必要であり(J. Natl. Cancer Inst., 82, 4(1990))、また血管が癌組織に到達すると癌組織の増殖が爆発的に加速される。また、糖尿病性網膜症では網膜に病的血管新生を伴い、それが原因でしばしば失明することがある。更に慢性関節リウマチ、乾癬、血管腫、強皮症、血管新生緑内障などの疾病においても病的血管新生を伴い、それが主な症状の一つとなっている(N. Engl. J. Med., 320, 1211(1989))。従って血管新生を阻害する物質は固形癌や前述の疾病の治療に利用できる可能性がある。

10

血管内皮細胞は血管の最も内側の層を形成している細胞である。血管新生は血管内皮細胞が成長因子や生理活性物質または物理的損傷などの刺激を受けて、増殖することによって行われる。直接または間接的に血管内皮細胞の増殖を刺激する成長因子はいくつか知られているが、血管内皮細胞に極めて特異的に作用する点で他の成長因子と区別される因子として、血管内皮細胞増殖因子(VEGF)が知られている。即ち、VEGFのレセプターは、血管内皮細胞以外ではごく限られた細胞でしか発現しておらず、血管内皮選択的であることが報告されている(J. Clin. Invest., 89, 244-253(1992))。

VEGFと癌との関係を示唆する以下のような報告がある。多くの癌細胞はVEGFを分泌する(Biochem. Biophys. Res. Commun., 194, 1234(1993))。癌組織切片を抗VEGF抗体で染色すると癌組織およびその周辺の新生血管が強く染色される(J. Exp. Med., 174, 1275(1991))、Cancer Res., 53, 4727(1993))。VEGFレセプターの一つが遺伝的に不活化されたマウスでは移植された癌の増殖が抑制される(Nature, 367, 576(1994))。抗VEGF中和抗体が担癌マウスに対して抗腫瘍活性を示す(Nature, 362, 841(1993))、Biochem. Biophys. Res. Commun., 194, 1234(1993))。以上の事実から、癌細胞が分泌するVEGFは腫瘍血管新生に中心的な役割を果たすと考えられる。また、VEGFは血管透過性の亢進にも関与していることが知られており、癌性腹水・胸水貯留を引き起こす要因のひとつと考えられている。

20

30

VEGFのレセプターは、ヒトではFlt-1とKDR/Flk-1の2種類が知られている(FASEB J., 13, 9-22(1999))。これら2種類の遺伝子破壊の結果からFlt-1は内皮細胞の正常な分化や形態形成に、Flk-1は内皮細胞の形成と増殖に関わっていることが示されている(Nature, 376, 66-70(1995))、Nature, 376, 62-66(1995))、日本薬理学雑誌, 107, 119-131(1996))。VEGFはFlk-1レセプターに結合し、チロシンキナーゼを介するシグナル伝達機構を経て、血管内皮細胞の増殖を促進すると考えられている(Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88, 9026-9030(1991))。さらに*in vitro*においてVEGFは内皮細胞に対して直接的な血管新生誘導活性を有していることが示されている(J. Cell. Physiol., 149, 50-59(1991))。

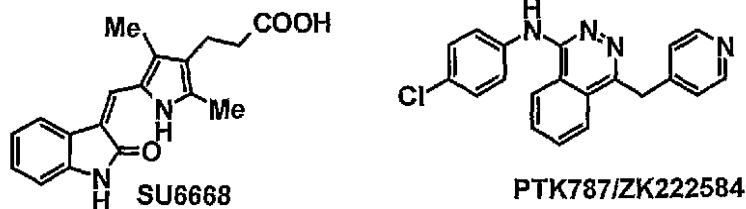
40

従って、VEGFとVEGFレセプター(殊にFlk-1)の結合を阻害あるいはVEGFシグナル伝達を阻害する、VEGF阻害剤は血管新生や癌性腹水等を抑制し、癌、特に固形癌の治療に有用であることが期待されている。

VEGF阻害薬としては、従来、抗VEGFヒトモノクローナル抗体(特開平9-316099号公報)やいくつかのポリペプチド(特開平9-255700、同9-154588号公報)が報告されていた。最近になって、下式で示されるSU6668(Cancer Res., 60, 4152-4160(2000))やPTK787/ZK222584(Cancer Res., 60, 2178-2189(2000))などのVEG

50

F 阻害作用を示す経口投与可能な低分子化合物が報告されている。



また、チロシンキナーゼ阻害剤並びに血管新生阻害剤として有用な化合物として、キナゾリン置換オキシインドール誘導体 (W O 9 7 / 4 2 1 8 7 及び W O 9 9 / 1 0 3 4 9 号公報)、或いはピロトリアジン置換インドリン - 2 - オン誘導体 (W O 0 0 / 7 1 1 2 9 号公報) の開示がある。しかし、具体的な薬理データの開示は無い。

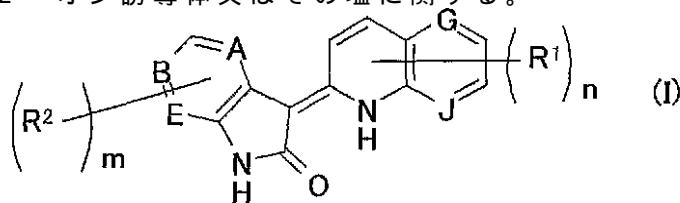
一方、3 - キノリン - 2 (1 H) - イリデンインドリン - 2 - オン誘導体としては、後記本発明化合物 (I ') において、m 及び n が共に 0 である 3 - キノリン - 2 (1 H) - イリデンインドリン - 2 - オン (以下化合物 A と略記する) の合成方法の報告がある (A n n . C h i m . (R o m e) , 5 7 (6) , 6 8 8 - 9 7 (1 9 6 7) ; C h e m . P h a r m . B u l l . , 1 8 (9) , 1 8 2 2 - 3 0 (1 9 7 0) 及び C h e m . P h a r m . B u l l . , 1 9 (8) , 1 6 6 9 - 8 0 (1 9 7 1)) 。しかし、その医薬用途については何等開示がない。

血管新生の関与する癌、特に固形癌や糖尿病性網膜症などの疾患の治療薬として有用な血管内皮細胞増殖因子 (V E G F) 阻害剤、殊に経口投与可能な薬剤の創製が今なお切望されている。

発明の開示

本発明者等は、V E G F 阻害作用に基づき血管新生を阻害する化合物につき、鋭意研究した結果、キノリン環の 2 位とインドリノン環の 3 位が直接結合し、二重結合が異性化した、3 - キノリン - 2 (1 H) - イリデンインドリン - 2 - オン誘導体が、良好な V E G F 阻害作用を有し、V E G F の関与する血管新生を伴う疾患の予防若しくは治療剤として有用であることを見出し、本発明を完成した。キノリン環の 2 位とインドリノン環の 3 位が直接結合し、二重結合が異性化した化合物としては、前記化合物 A が知られるのみであり、その医薬用途については従来全く報告されていない。当該骨格を有する化合物が、良好な V E G F 阻害作用を有し、癌治療薬として有用であることは本発明者等によって見出された新知見である。

即ち、本発明は、下記一般式 (I) で示される新規な 3 - キノリン - 2 (1 H) - イリデンインドリン - 2 - オン誘導体又はその塩に関する。



(式中の記号は以下の意味を示す。)

A、B、E、G 及び J : 同一又は異なって、N 原子又は C 原子、
R¹ 及び R² : 同一又は異なって、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、R^a、X - (O R^b で置換されていてもよい C₁ - 8 アルキレン) - R^a、X - C₁ - 8 アルケニレン - R^a 又は X - C₁ - 8 アルキニレン - R^a、但し、R¹ 及び R² はそれぞれ環窒素原子に置換することはない、

X : O、CO、COO、OCO、S、SO、SO₂、NR^b、NR^bSO₂、SO₂NR^b、CONR^b、NR^bCO、NR^bCONR^c、NR^bCOO、OCONR^b 又は結合、

R^a : ハロゲン低級アルキル、ハロゲン、NO₂、CN、OR^b、O - 低級アルキレン - NR^bR^c、COOR^b、COR^b、CONR^bR^c、NR^bR^c、NR^d - 低級アルキ

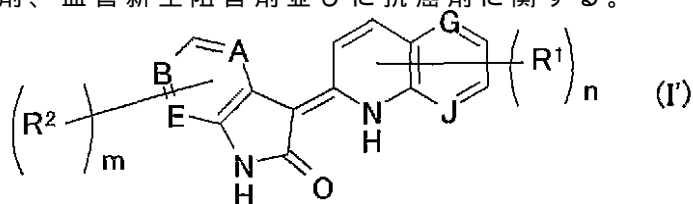
$\text{len} - \text{NR}^b \text{R}^c$ 、 NR^d - 低級アルキレン - OR^b 、 N (低級アルキレン - $\text{NR}^b \text{R}^c$)₂、 $\text{NR}^c \text{COR}^b$ 、 $\text{NR}^d \text{CONR}^b \text{R}^c$ 、 SR^b 、 SO 低級アルキル、 SO_2 低級アルキル、 $\text{SO}_2 \text{RIN}$ 、 SO_2 - 低級アルキレン - RIN 、 RIN 、 $\text{SO}_2 \text{NR}^b \text{R}^c$ 、 $\text{NR}^c \text{SO}_2 \text{R}^b$ 、 $\text{NR}^c \text{COOR}^b$ 、 $\text{OCO} - \text{NR}^b \text{R}^c$ 、 $\text{OCO} - \text{R}^b$ 、 NR^d - 低級アルキレン - COOR^b 、 N (低級アルキレン - COOR^b)₂、 $\text{CONR}^b - \text{OR}^b$ 、 CONR^d - 低級アルキレン - COOR^b 、 CON (低級アルキレン - COOR^b)₂、 $\text{CR}^d = \text{N} - \text{O} - \text{R}^c$ 、 $\text{CR}^d = \text{N} - \text{O} -$ 低級アルキレン - COOR^b 又は $\text{CR}^d = \text{N} - \text{O} -$ 低級アルキレン - $\text{NR}^b \text{R}^c$ 、
 R^b 、 R^c 及び R^d : 同一又は異なって、 H 、低級アルキル、低級アルキレン - RIN 又は RIN 、

10

RIN : 置換基を有していてもよい飽和複素環、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいアリール、又は置換基を有していてもよいヘテロアリール、

n 及び m : 同一又は異なって、 0 又は $1 \sim 4$ の整数、但し、 A 、 B 、 E 、 G 及び J が共に C 原子のとき、 n 又は m の少なくとも一方は $1 \sim 4$ の整数。以下同様。)

更に、下記一般式 (I') で示される 3 - キノリン - 2 (1H) - イリデンインドリン - 2 - オン誘導体又はその塩と製薬学的に許容される担体からなる新規な医薬組成物、殊に、 VEGF 阻害剤、血管新生阻害剤並びに抗癌剤に関する。



20

(式中の記号は以下の意味を示す。)

A 、 B 、 E 、 G 及び J : 同一又は異なって、 N 原子又は C 原子、

R^1 及び R^2 : 同一又は異なって、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、 R^a 、 $\text{X} - (\text{OR}^b$ で置換されていてもよい C_{1-8} アルキレン) - R^a 、 $\text{X} - \text{C}_{1-8}$ アルケニレン - R^a 又は $\text{X} - \text{C}_{1-8}$ アルキニレン - R^a 、但し、 R^1 及び R^2 はそれぞれ環窒素原子に置換することはない、

30

X : O 、 CO 、 COO 、 OCO 、 S 、 SO 、 SO_2 、 NR^b 、 $\text{NR}^b \text{SO}_2$ 、 $\text{SO}_2 \text{NR}^b$ 、 CONR^b 、 $\text{NR}^b \text{CO}$ 、 $\text{NR}^b \text{CONR}^c$ 、 $\text{NR}^b \text{COO}$ 、 OCONR^b 又は結合、

R^a : ハロゲン低級アルキル、ハロゲン、 NO_2 、 CN 、 OR^b 、 O - 低級アルキレン - $\text{NR}^b \text{R}^c$ 、 COOR^b 、 COR^b 、 $\text{CONR}^b \text{R}^c$ 、 $\text{NR}^b \text{R}^c$ 、 NR^d - 低級アルキレン - $\text{NR}^b \text{R}^c$ 、 NR^d - 低級アルキレン - OR^b 、 N (低級アルキレン - $\text{NR}^b \text{R}^c$)₂、 $\text{NR}^c \text{COR}^b$ 、 $\text{NR}^d \text{CONR}^b \text{R}^c$ 、 SR^b 、 SO 低級アルキル、 SO_2 低級アルキル、 $\text{SO}_2 \text{RIN}$ 、 SO_2 - 低級アルキレン - RIN 、 RIN 、 $\text{SO}_2 \text{NR}^b \text{R}^c$ 、 $\text{NR}^c \text{SO}_2 \text{R}^b$ 、 $\text{NR}^c \text{COOR}^b$ 、 $\text{OCO} - \text{NR}^b \text{R}^c$ 、 $\text{OCO} - \text{R}^b$ 、 NR^d - 低級アルキレン - COOR^b 、 N (低級アルキレン - COOR^b)₂、 $\text{CONR}^b - \text{OR}^b$ 、 CONR^d - 低級アルキレン - COOR^b 、 CON (低級アルキレン - COOR^b)₂、 $\text{CR}^d = \text{N} - \text{O} - \text{R}^c$ 、 $\text{CR}^d = \text{N} - \text{O} -$ 低級アルキレン - COOR^b 又は $\text{CR}^d = \text{N} - \text{O} -$ 低級アルキレン - $\text{NR}^b \text{R}^c$ 、

40

R^b 、 R^c 及び R^d : 同一又は異なって、 H 、低級アルキル、低級アルキレン - RIN 又は RIN 、

RIN : 置換基を有していてもよい飽和複素環、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよいアリール、又は置換基を有していてもよいヘテロアリール、

n 及び m : 同一又は異なって、 0 又は $1 \sim 4$ の整数。以下同様。)

なお、本発明の一般式 (I') で示される 3 - キノリン - 2 (1H) - イリデンインドリン

50

ン - 2 - オン誘導体には、前記文献にて公知の化合物 A が包含される。

一般式 (I) 及び (I') の化合物をさらに説明する。

本明細書中、「低級」なる語は、炭素数 1 ~ 6 個の直鎖状又は分枝状の炭化水素鎖を意味する。ここに、「低級アルキル」としては、好ましくは炭素数 1 乃至 4 個のアルキル基であり、特に好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル及びイソブチル基である。「低級アルケニル」としては、好ましくは、ビニル、アリル、1 - プロペニル、イソプロペニル、1 - ブテニル、2 - ブテニル及び 3 - ブテニル基である。「低級アルキニル」としては、好ましくは、エチニル、1 - プロピニル、2 - プロピニル、1 - ブチニル、2 - ブチニル、3 - ブチニル及び 1 - メチル - 2 - プロピニル基である。また、「低級アルキレン」としては、好ましくは、メチレン、エチレン、トリメチレン及び 2, 2 - ジメチルトリメチレン基である。「C₁₋₈アルキレン」、「C₁₋₈アルケニレン」及び「C₁₋₈アルキニレン」としては、炭素数 1 ~ 8 個の直鎖状又は分枝状のアルキレン、アルケニレン及びアルキニレンを意味する。

10

「シクロアルキル」としては、好ましくは炭素数 3 ~ 8 個のシクロアルキル基であり、特に好ましくはシクロプロピル、シクロペンチル及びシクロヘキシル基である。「アリール」としては、芳香族炭化水素環基を意味し、炭素数 6 乃至 14 個のアリール基が好ましく、部分的に飽和されていてもよい。好ましくはフェニル及びナフチル基である。「ヘテロアリール」としては、O、S 及び N から選択されるヘテロ原子を 1 乃至 4 個含有する 5 乃至 6 員の単環若しくはベンゼン環と縮合したヘテロアリール基であり、部分的に飽和されていてもよい。好ましくは、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、フラザニル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、ジヒドロオキサゾリル、5, 6 - ジヒドロ - 4 H - オキサジニル、イミダゾリニル、ピロリニル、ピラゾリニル、インドリニル、イソインドリニル基等が挙げられる。「ハロゲン」としては、F、Cl、Br 及び I 原子が挙げられる。「ハロゲノ低級アルキル」としては、前記ハロゲンが 1 以上置換した前記低級アルキル基であり、好ましくはトリフルオロメチル基である。

20

「飽和複素環」としては、環原子として N、O 若しくは S 原子を 1 個乃至 4 個含有する、3 乃至 8 員、好ましくは 5 乃至 7 員飽和複素環基であり、架橋を有していてもよく、もう一つの飽和複素環もしくはシクロアルキルとスピロ環を形成していてもよい (オキソ基より誘導される 1, 3 - ジオキサラン環等のアセタール体を含む)、好ましくは、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、アゼパニル、ジアゼパニル、キヌクリジニル、オキシラニル、テトラヒドロ - 2 H - ピラニル、テトラヒドロ - 2 H - チオピラニル、ジオキサラニル、オキセタニル、ペルヒドロチアジニル、テトラヒドロチエニル及びテトラヒドロフラニル基であり、特に好ましくは、ピペラジニル、ピペリジル、モルホリニル、テトラヒドロ - 2 H - ピラニル、テトラヒドロフラニル、ジオキサラニル及びオキセタニル基である。

30

前記「ヘテロアリール」及び「飽和複素環」において、環原子である任意の C 原子がオキソ基で置換されていてもよく、S 又は N 原子が酸化されオキシドやジオキシドを形成してもよい。

40

「置換基を有していてもよい飽和複素環」、「置換基を有していてもよいシクロアルキル」、「置換基を有していてもよいアリール」及び「置換基を有していてもよいヘテロアリール」における置換基としては、好ましくは、以下の G 1 及び G 2 群の基である。より好ましくは、G 2 群の基、更に好ましくは G 3 群の基、特に好ましくは G 4 群の基である。なお、R^e、R^f 及び R^g は H 又は低級アルキルを示す。

G 1 群：低級アルケニル、低級アルキニル、ハロゲノ低級アルキル、NO₂、NR^eCO
R^f、NR^eCONR^fR^g、SR^e、SO 低級アルキル、SO₂ 低級アルキル及び (低級アルキル、ハロゲン、OR^e、NR^eR^f、COOR^e、COR^e、CONR^eR^f 及

50

びオキシ基からなる群から選択される基で置換されていてもよいアリアル)。

G2群：(OR^e、NR^eR^f、COOR^e、COR^e、CONR^eR^f、シクロアルキル、ヘテロアリアル及び(低級アルキルで置換されていてもよい飽和複素環)からなる群から選択される基で置換されていてもよい低級アルキル)、ハロゲン、OR^e、NR^eR^f、COOR^e、COR^e、CONR^eR^f、オキシ、CN、(低級アルキル、ハロゲン、OR^e、NR^eR^f、COOR^e、COR^e、CONR^eR^f及びオキシ基からなる群から選択される基で置換されていてもよい飽和複素環)、シクロアルキル及び(低級アルキル、ハロゲン、OR^e、NR^eR^f、COOR^e、COR^e、CONR^eR^f及びオキシ基からなる群から選択される基で置換されていてもよいヘテロアリアル)。

G3群：(OR^e、NR^eR^f、COOR^e、COR^e、CONR^eR^f、ヘテロアリアル及び(低級アルキルで置換されていてもよい飽和複素環)からなる群から選択される基で置換されていてもよい低級アルキル)、ハロゲン、OR^e、NR^eR^f、COOR^e、COR^e、CONR^eR^f、(低級アルキル基で置換されていてもよい飽和複素環)、シクロアルキル及びヘテロアリアル。

G4群：低級アルキル及びシクロアルキル

本発明において、m又はnが2～4の整数のとき、R¹又はR²は複数存在するが、それぞれのR¹又はR²は同一であっても異なってもよい。R¹はキノリン環の3～8位のいずれに置換していてもよい。キノリン環の5又は6位にR¹が置換した化合物、及び、インドリノン環の5又は6位にR²が置換した化合物がより好ましい。

本発明の化合物(I)並びに(I')中、好ましい化合物としては、以下のものが挙げら

(1) A、B及びEが、1 AとBがN原子、且つEがC原子、2 A又はEの一方がN原子で他方がC原子、且つBがC原子又は3 A、B及びEが共にC原子であり；且つ、G及びJが共にC原子又はいずれか一方がN原子で他方がC原子である化合物、

(2) A、B、E、G及びJが共にC原子である化合物、

(3) R¹及びR²が、同一又は異なって、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、R^a、X-(OHで置換されていてもよいC₁-₈アルキレン)-R^a、X-C₁-₈アルケニレン-R^a又はX-C₁-₈アルキニレン-R^a；R^aが、ハロゲノ低級アルキル、ハロゲン、NO₂、CN、OR^b、O-低級アルキレン-NR^bR^c、COOR^b、COR^b、CONR^bR^c、NR^bR^c、NR^d-低級アルキレン-NR^bR^c、NR^d-低級アルキレン-OR^b、N(低級アルキレン-NR^bR^c)₂、NR^cCOR^b、NR^dCONR^bR^c、SR^b、SO低級アルキル、SO₂低級アルキル、RIN、SO₂NR^bR^c、NR^cSO₂R^b、NR^cCOOR^b又はOCO-NR^bR^c；且つ、R^b、R^c及びR^dが、同一又は異なって、H、低級アルキル基又はRINである化合物、

(4) Xが、O、CO、COO、S、NR^b、CONR^b、NR^bCO、NR^bSO₂、NR^bCON^c又は結合である化合物、

(5) mが0、1又は2；R²が、低級アルキル、R^a²、X²-C₁-₈アルキレン-R^a²；X²が、O、CO、COO、NR^b、CONR^b又は結合；R^a²が、ハロゲノ低級アルキル、ハロゲン、NO₂、CN、OR^b、COOR^b、COR^b、CONR^bR^c、NR^bR^c、NR^cCOR^b、SO₂低級アルキル、RIN、SO₂NR^bR^c、OCO-R^b、CONR^b-OR^c、CR^d=N-OR^c、又はCR^d=N-O-低級アルキレン-NR^bR^cである化合物、

(6) nが0、1又は2；R¹が、低級アルキル、R^a¹、X¹-(OR^bで置換されていてもよいC₁-₈アルキレン)-R^a¹；X¹が、O、CONR^b、NR^bCO、NR^bCON^c又は結合；R^a¹が、ハロゲン、NO₂、CN、OR^b、COOR^b、COR^b、CONR^bR^c、NR^bR^c、NR^d-低級アルキレン-NR^bR^c、NR^d-低級アルキレン-OR^b、NR^dCONR^bR^c、RIN、OCO-R^b、NR^d-低級アルキレン-COOR^b、又はCONR^b-OR^cである化合物、及び

(7) nが1又は2で、R¹がハロゲン、低級アルキル、CN、O-C₁-₈アルキレン

- (G 2 群から選択される基で置換されていてもよい飽和複素環)、C₁₋₈ アルキレン
 - (G 2 群から選択される基で置換されていてもよい飽和複素環)、C₁₋₈ アルキレン
 - NR^e - (G 2 群から選択される基で置換されていてもよい飽和複素環)、C₁₋₈ アルキレン - NR^e - 低級アルキレン - (G 2 群から選択される基で置換されていてもよい飽和複素環)、CO - (G 2 群から選択される基で置換されていてもよい飽和複素環)、C₁₋₈ アルキレン - (COOR^e、NR^eR^f、シクロアルキル及びヘテロアリールからなる群から選択される基)、又は、O - C₁₋₈ アルキレン - (COOR^e、NR^eR^f、シクロアルキル及びヘテロアリールからなる群から選択される基)であり; 且つ、m が 0、1 又は 2 で、R² がハロゲン、低級アルキル、CO₂R^e 又は CR^e = N - OR^f である化合物、

10

(8) n が 1 で、R¹ が、O - C₁₋₈ アルキレン - (G 4 群から選択される基で置換されていてもよい飽和複素環)、C₁₋₈ アルキレン - (G 4 群から選択される基で置換されていてもよい飽和複素環)、C₁₋₈ アルキレン - NR^e - (G 4 群から選択される基で置換されていてもよい飽和複素環)、C₁₋₈ アルキレン - NR^e - 低級アルキレン - (G 4 群から選択される基で置換されていてもよい飽和複素環)、CO - (G 4 群から選択される基で置換されていてもよい飽和複素環)、C₁₋₈ アルキレン - COOR^e、C₁₋₈ アルキレン - NR^eR^f、又は、O - C₁₋₈ アルキレン - COOR^e 及び O - C₁₋₈ アルキレン - NR^eR^f である化合物、

(9) m が 1 で、R² が CR^g = N - O 低級アルキレン - (G 2 群から選択される基で置換されていてもよいヘテロアリール) であり、且つ n が 0 である化合物、

20

(10) R² が CR^g = N - O 低級アルキレン - (G 4 群から選択される基で置換されていてもよいヘテロアリール) である化合物、

(11) 以下に列記する化合物及びその塩。

3 - [6 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ)キノリン - 2 (1H) - イリデン]インドリン - 2 - オン、3 - (6 - { [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル)アミノ]メチル}キノリン - 2 (1H) - イリデン)インドリン - 2 - オン、3 - {6 - [(テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルアミノ)メチル]キノリン - 2 (1H) - イリデン}インドリン - 2 - オン、3 - {6 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル]キノリン - 2 (1H) - イリデン}インドリン - 2 - オン、3 - {6 - [(4 - エチルピペラジン - 1 - イル)メチル]キノリン - 2 (1H) - イリデン}インドリン - 2 - オン、3 - {6 - [(4 - シクロヘキシルピペラジン - 1 - イル)メチル]キノリン - 2 (1H) - イリデン}インドリン - 2 - オン、及び 3 - [6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル)キノリン - 2 (1H) - イリデン]インドリン - 2 - オン。

30

本発明の化合物 (I) 並びに (I') は、キノリン環 1 位の窒素原子 ~ インドリノン環 1 位の窒素原子に連なる共役系において理論的に可能な複数の互変異性体あるいは立体異性体を有しており、本発明にはこれらの異性体の分離したもの、あるいは混合物が包含される。

本発明化合物は置換基の種類によっては、更に幾何異性体や互変異性体が存在する場合があるが、本発明にはこれらの異性体の分離したもの、あるいは混合物が包含される。更に本発明化合物は、不斉炭素原子を有する場合があり、不斉炭素原子に基づく異性体が存在しうる。本発明はこれら光学異性体の混合物や単離されたものを包含する。

40

また、本発明化合物は、塩を形成する場合がある。製薬学的に許容される塩であれば、特に制限はないが、酸付加塩としては、具体的には塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩等が挙げられ、塩基との塩としては、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の金属を含む無機塩基、あるいはメチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オルニチン等の有機塩基との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。さらに、本発明は、本発明化合物 (I) 及びその塩の各種の水和物や溶媒和物及び結晶多形の物質をも包含

50

する。

また、本発明化合物には、薬理的に許容されるプロドラッグも含まれる。薬理的に許容されるプロドラッグとは、加溶媒分解により又は生理学的条件下で本発明の NH_2 、 NH 、 OH 、 CO_2H 等に変換される基を有する化合物である。プロドラッグを形成する基としては、Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985)や「医薬品の開発」(廣川書店、1990年)第7巻 分子設計163-198に記載の基が挙げられる。例えば、 OH に変換される基としては、 OCO -置換基を有していてもよい低級アルキレン- COOR (R は H 又は低級アルキルを示す、以下同様)、 OCO -置換基を有していてもよい低級アルケニレン- COOR 、 OCO -置換基を有していてもよいアリール、 OCO -低級アルキレン- O -低級アルキレン- COOR 、 OCO - COR 、 OCO -置換基を有していてもよい低級アルキル、 OSO_2 -置換基を有していてもよい低級アルキレン- COOR 、 O -フタリジル、5-メチル-1,3-ジオキソレン-2-オン-4-イル-メチルオキシ等が、 CO_2H に変換される基としては、 OCHR-O-CO 低級アルキル、 OCHRO-CO-O 低級アルキル、5-メチル-1,3-ジオキソレン-2-オン-4-イル-メチルオキシ等が、また、 NH_2 及び NH に変換される基としては、 NHCO-OCH_2 - OCO -低級アルキル、 NCONH -低級アルキル、2-テトラヒドロフルフリルアミノ、1-ピロリジルメチルアミノ、 NCH_2OCO -低級アルキル、5-メチル-1,3-ジオキソレン-2-オン-4-イル-メチルオキシカルボニルアミノ等が好適である。

10

(製造法)

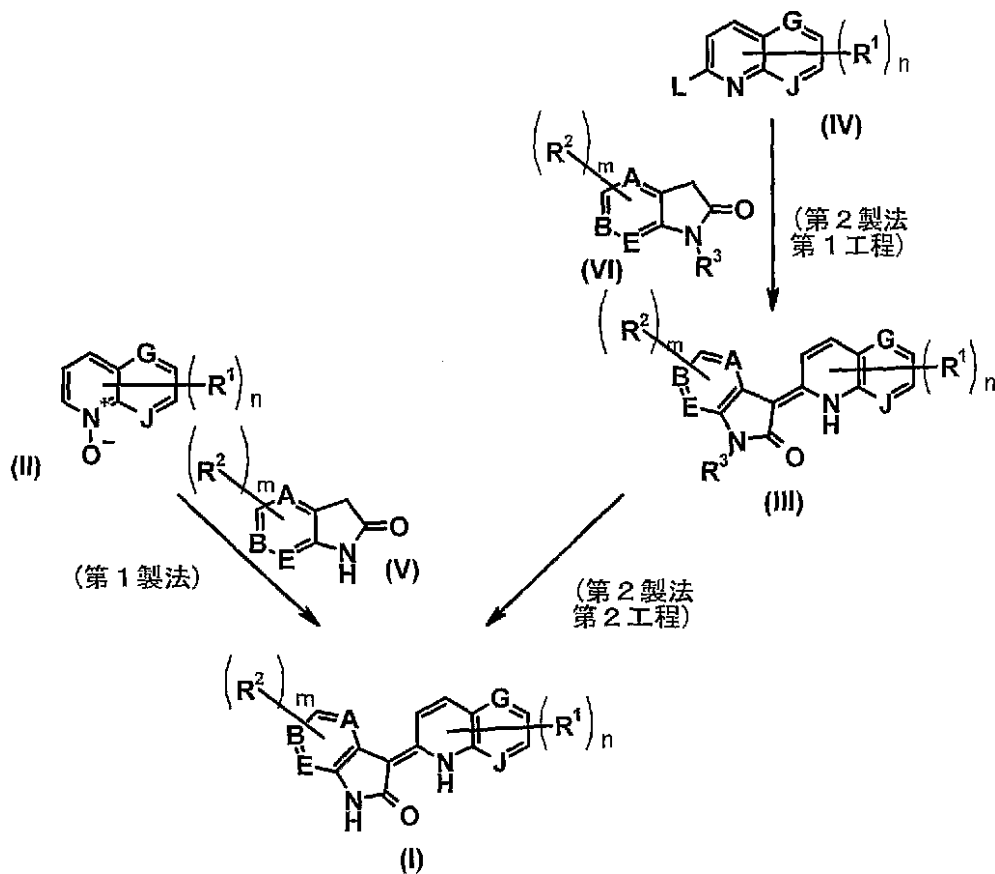
20

本発明化合物は文献記載の方法、例えば、Chem. Pharm. Bull., 18(9), 1822-30 (1970)、J. Am. Chem. Soc., 122(7), 1360-70 (2000)等に記載された方法と同様の方法を用いて、あるいは当業者に公知の方法を適用して容易に製造することができる。

なお、官能基の種類によっては、当該官能基を原料ないし中間体の段階で適当な保護基、すなわち容易に当該官能基に転化可能な基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。しかるのち、必要に応じて保護基を除去し、所望の化合物を得ることができる。このような官能基としては例えばアミノ基、水酸基、カルボキシル基等を挙げることができ、それらの保護基としては例えばグリーン(Greene)及びウッツ(Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis」第3版に記載の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜用いればよい。

30

以下に代表的な製造方法を説明する。



10

20

(式中、 R^3 は、ジエトキシメチル、p-トルエンシルホニル、トリメチルシリルエチルシルホニル等の保護基を、Lは、ハロゲン、シルホネート等の当該反応に適用可能な脱離基を示す。以下同様。)

第1製法

本発明化合物(I)は、常法により、キノリンN-オキシド化合物(II)にインドリノン類(V)を反応させることにより製造できる。反応は、例えば、Ann. Chim. (Rome), 57(6), 188-97(1967)、Khim. Geterotsikl. Soedin., 10, 1371-3(1970)、Chem. Pharm. Bull., 18(9), 1822-30(1970)、及びChem. Pharm. Bull., 19(8), 1669-80(1971)記載の方法を適宜適用して行うことができ、反応に不活性な溶媒(例えばクロロホルム、アセトニトリル等)中、反対応量の化合物(II)及び(V)又はいずれか一方を過剰量用い、活性化剤として適当なアシル化剤(塩化ベンゾイル、無水酢酸等)、シルホニル化剤(塩化p-トルエンシルホニル等)、アルキル化剤(ヨウ化メタン等)或いはシリル化剤(クロロトリメチルシラン等)を使用して常温乃至加温下好ましくは溶媒の還流温度下にて行うのが有利である。無水酢酸を用いる場合は溶媒として用いるのが有利であり、常温乃至加温下にて行うことが好ましい。

第2製法

第1工程において、J. Am. Chem. Soc., 122(7), 1360-70(2000)等に記載された方法に準じて、反応に不活性な溶媒(例えばトルエン、テトラヒドロフラン(THF)等)中、反対応量の化合物(IV)及び(VI)又はいずれか一方を過剰量用い、常温乃至加温下で、塩基(例えばナトリウムtert-ブトキシド等)存在下、パラジウム錯体(例えば酢酸パラジウム、塩化パラジウム、ジベンジリデンアセトンニパラジウム等)で処理することにより化合物(III)を製造することができる。必要に応じパラジウム錯体のリガンド(例えばBINAP、DPPF、Xantphos等)を添加すると反応が有利に進む場合もある。

次に、第2工程において、WO97/42187号公報等に記載された方法に沿って化合物(III)を塩酸等の酸存在下、或いは、Tetrahedron, 56(7), 97

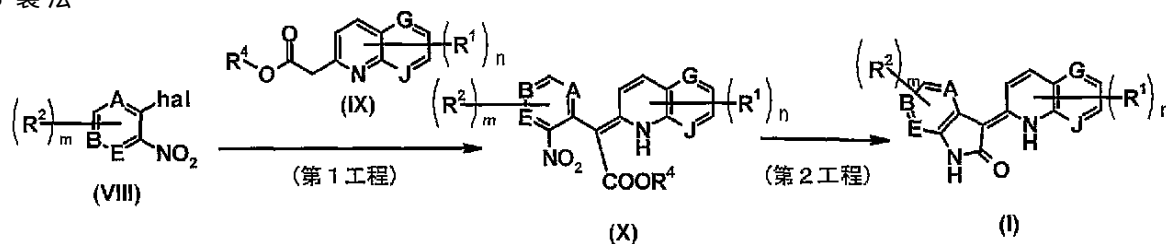
30

40

50

9 - 9 8 8 (2 0 0 0) 等に記載された方法に沿って還元剤（例えばトリブチルチンヒドリド等）存在下、脱保護することにより本発明化合物（I）を製造できる。

第3製法



（式中、 hal はハロゲンを、 R^4 は低級アルキルを示す。以下同様）

第1工程は、公知の反応条件（例えば、*J. Med. Chem.*, 42, 5120-5130 (1999)等）に準じて容易に行うことができる。反応に不活性な溶媒（例えばN,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、THF等）中、反応対応量の化合物（VIII）及び（IX）又はいずれか一方を過剰量用い、常温乃至加温下で、塩基（例えば水素化ナトリウム（NaH）、ナトリウムtert-ブトキシド等）又は酸（例えば酢酸）存在下、反応させることにより化合物（X）を製造することができる。次に、第2工程において、化合物（X）のニトロ基を常法の還元反応、例えば*J. Med. Chem.*, 42, 5120-5130 (1999)等記載の方法に準じて還元することにより本発明化合物（I）を製造できる。必要に応じ、加温あるいは加圧すると反応が有利に進む場合もある。この間、化合物（X）において常法の条件を適応して置換基変換をすることも可能である。例えば、 R^2 がハロゲン等に代表される脱離基の場合、イプソ置換反応によりアミン誘導体へと置換することができ、また、 R^1 , R^2 がアルデヒド、ケトン等の場合、縮合反応等によりオキシム化合物等に変換することができる。

その他の製造法

本発明化合物は上記製法の外、種々の公知の置換基の修飾反応により製造する事ができる。例えば、*B. M. Trost* 編：COMPREHENSIVE ORGANIC SYNTHESIS (Pergamon Press) (1991), *R. C. Larock* 著：COMPREHENSIVE ORGANIC TRANSFORMATIONS (VCH Publishers) (1989), *J. March* 著：ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY (John Wiley & Son) (1992) 或いは日本化学会編「実験化学講座」第4版（丸善）等の文献又はその引用文献記載の条件を参考にして容易に製造することができる。以下に主な製造法を記載する。

アミノアルキル基を含む置換基を有する化合物は、（1）ハロゲン置換アルキル基、或いは、エポキシドを有する化合物より、常法のアミノ化反応により、（2）アルデヒド、若しくは、ケトンに有する化合物より、常法の還元的アミノ化反応（例えば、*Tetrahedron Lett.*, 31, 5595-5598 (1990)等を参考可能）により、（3）保護されたアミノアルキル基を有する化合物より、脱保護反応（例えば、tert-ブトキシカルボニル基（Boc）の場合、塩酸或いはトリフルオロ酢酸（TFA）等との処理、フタルイミド基の場合、ヒドラジン或いはメチルアミンによる処理等）によつて容易に製造する事ができる。

還元的アミノ化反応において、一方が、ケトンもしくは2級アミン、或いは、ケトンと2級アミンなどの組み合わせで反応が進行しにくい場合、例えば、*J. Org. Chem.*, 55 (8), 2552 (1990)に記載された方法と同様の方法により製造するのが好ましい。

エーテル結合を含む置換基を有する化合物は、フェノール又は水酸基を有する化合物より、例えば *Tetrahedron Lett.*, 40 (4), 671-674 (1999); *Chem. Lett.*, (2), 97-98 (1996) 又は *Helv. Chim. Acta*, 81 (5), 865-880 (1998) に記載される常法のO-アルキル化

反応または光延反応により製造する事ができる。アミノ基を含む置換基を有する化合物は、ニトロ基を有する化合物より常法の還元反応を経て製造する事ができる。

水酸基を有する化合物は、(1)エステル基等を有する化合物より、常法の加水分解反応によって、(2)ベンジル基等を有する化合物より、常法の加水素分解反応により製造することができる。カルボキシル基を有する化合物は、エステル基を有する化合物より常法の加水分解反応、特に、ベンジルアルコール等からなるエステルの場合には、加水素分解反応によって製造することができる。アミド結合を有する化合物は、アミノ基を有する本発明化合物と酸クロリド、混合酸無水物、カルボジイミド等を用いる常法のアミド化反応、或いは、カルボキシル基を有する本発明化合物とアミンを用いる常法のアミド化反応により製造することができる。

10

ヒドロキサム酸エステルを含む置換基を有する化合物は、カルボキシル基を有する本発明化合物からヒドロキシルアミン類を用いる常法のアミド化反応により製造することができる。オキシムを含む置換基を有する化合物は、アルデヒド、或いは、ケトン等を有する本化合物からヒドロキシルアミン類を用いる常法の脱水縮合反応等により製造することができる。ウレア結合を含む置換基を有する化合物は、アミノ基を有する化合物からイソシアナートを用いる、或いは、フェニルカルバメート誘導体を介する常法のウレア化反応等により製造することができる。

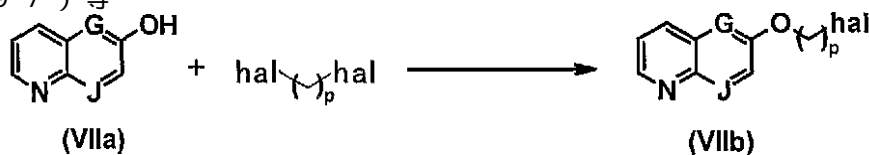
N-オキシド化合物は周知の酸化反応、すなわち、反応に不活性な溶媒中(例えば、クロロホルム又はジクロロメタン等)m-クロロ過安息香酸、過酸化水素等の酸化剤との反応によって製造することができる。同様の酸化条件によって、スルフィドをスルホキシド、或いは、スルホンへ変換することも可能である。N-ヒドロキシアミド結合を有する前駆化合物より脱ヒドロキシ化反応を行い所望の化合物を得る場合、常法の還元条件(例えば、酢酸中金属鉄との反応、加水素分解反応等)を経る事により容易に行うことができる。ヘテロ芳香環の導入は部分構造を有する置換基を導入後、常法の縮合反応によるヘテロ環へと変換する方法により容易に行うことが可能である。

20

(原料化合物の合成)

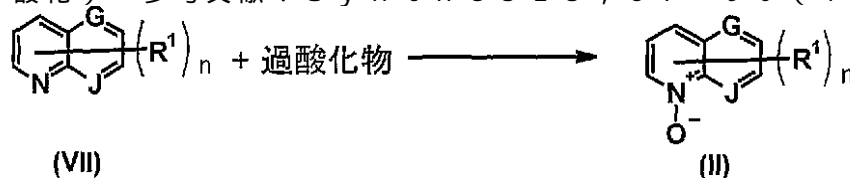
本発明化合物の原料化合物の一部は新規化合物であり、これらの化合物は公知の原料化合物と同様にして、あるいは当業者に公知の方法を用いて容易に合成できる。代表的な合成法を以下に示す。

合成法1(アルキル化) 参考文献: J. Med. Chem., 40, 1252-1257 (1997)等



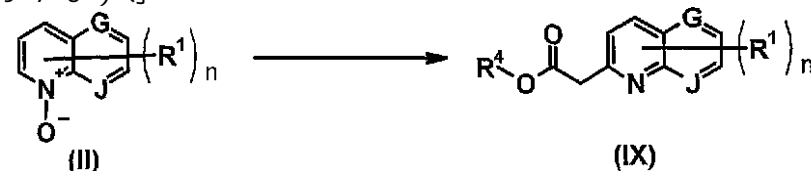
(式中、pは1~8の整数を示す。以下同様)

合成法2(酸化) 参考文献: Synthesis, 87-90 (1997)等



40

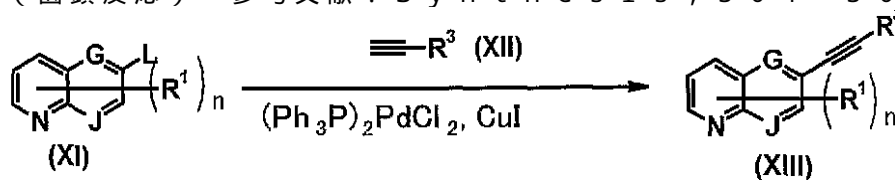
合成法3 参考文献: J. Heterocyclic Chem., 15, 1425-1430 (1978)等



キノリン酢酸誘導体(IX)は、常法により、化合物(II)を適当なアシル化剤、スル 50

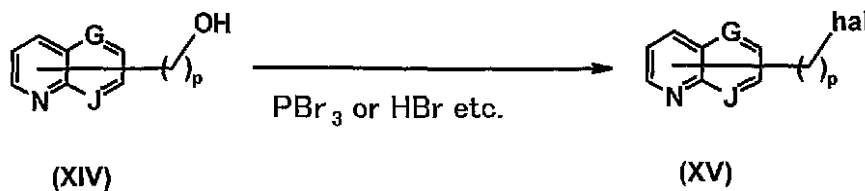
ホニル化剤、アルキル化剤、或いは、シリル化剤存在下、アセト酢酸エチルエステル又はマロン酸ジエステル等と処理することにより製造できる。

合成法4 (園頭反応) 参考文献: *Synthesis*, 364-365 (1981) 等



(式中、 R^3 は置換アルキル又はO-置換アルキルを示す。)

合成法5 (ハロゲン化) 参考文献: *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 1054-1055 (1955)、*Tetrahedron*, 54, 13655-13680 (1998) 等



その他の原料化合物の合成法

キノリン環上に置換基を有する化合物は、例えば、*Heterocycles*, 54, 105-108 (2001), *J. Med. Chem.*, 26, 580-585 (1983) 記載の方法、或いは、*Org. Synth. Col. Vol. 3*, 272 (1955), *Syn. Commun.*, 15, 125 (1995) 等を適用して4-クロロキノリン誘導体を製造後、常法によりクロロ基を還元条件などを経て除去する方法等を適用することによっても製造できる。

インドリノン環の合成は、*Synthesis*, 51-53 (1993) 或いは *Eur. J. Med. Chem.*, 15, 330-332 (1980) 等に記載された条件を適用することにより容易に製造できる。

インドリノン環上への置換基導入は、そのハロゲン誘導体との鈴木-宮浦反応、フリーデルクラフツ反応、及び、導入したハロゲン化アシル基を用いた縮合反応を経るヘテロ芳香環への変換反応等を適用することにより行う事ができる。例えば、*J. Med. Chem.*, 42, 5120-5130 (1999), *Synthesis*, 873-874 (1989), *J. Org. Chem.*, 17, 1252-1255 (1952) 等に記載の方法を適用することが可能である。また、導入したヘテロ芳香環上の1級アミンは、例えば、*J. Med. Chem.*, 39, 834-841 (1996) 記載の方法を適用することにより除去可能である。

更に、必要に応じて、アミノ化、イミノ化、アシル化、アルキル化、アミド化、スルホンアミド化、エステル化、ウレア化、ハロゲン化、ニトロ化、酸化、還元、保護、脱保護等の種々の公知の置換基の修飾反応に付すことにより、所望の原料化合物を製造する事ができる。これらの反応は、例えば、前記日本化学会編「実験化学講座」第4版(丸善)等の文献記載の条件を参考にして行うことができる。

このようにして製造された本発明化合物の単離・精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。

各種の異性体は異性体間の物理化学的な性質の差を利用して常法により単離できる。例えば、ラセミ化合物は一般的な光学分割法により[例えば、一般的な光学活性酸(酒石酸等)とのジアステレオマー塩に導き、光学分割する方法等]立体的に純粋な異性体に導くことができる。また、ジアステレオマーの混合物は、例えば分別結晶化又はクロマトグラフィー等により分離できる。また、光学活性な化合物は適当な光学活性な原料を用いることにより製造することもできる。

産業上の利用可能性

本発明の薬剤は、VEGF阻害作用を有し、VEGFが関与する疾患や病態の治療・改善

に有用である。特に VEGF に起因する血管新生の抑制剤として、癌、特に固形癌、血管腫などの腫瘍の増殖抑制に、慢性関節リウマチ、乾癬、強皮症などの疾病の予防・治療に、また、糖尿病性網膜症等の網膜疾患や血管新生緑内障などの眼疾患の予防・治療に有用である。

後記試験例に示す様に、本発明化合物は VEGF 刺激による血管内皮細胞増殖に対し良好な抑制活性を有していた。また、本発明化合物は、VEGF 依存的な *in vitro* 血管新生を抑制した。よって、本発明化合物は VEGF による血管内皮細胞の増殖および血管新生を抑制することが明らかとなった。

本発明化合物は、COLO205 (ヒト大腸癌) 担癌ヌードマウスを用いた癌増殖抑制試験において、経口投与時、コントロールに対して有意差をもって癌増殖を抑制することが確認されており、VEGF 誘導性血管新生を阻害する作用を介して癌の増殖を抑制していることが示唆された。よって、経口投与可能な血管新生阻害剤並びに抗癌剤として有用である。

10

また、本発明化合物は、VEGF に起因する血管透過性の亢進を抑制し、癌性腹水・胸水貯留の改善剤としても有用である。

試験例 1 VEGF 刺激 HUVEC 増殖の抑制試験

試験方法：(細胞培養) Human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) は、添加物 (2% FBS, 0.4% FGF (Fibroblast Growth Factor), 0.1% VEGF, 0.1% IGF-I (Insulin like growth factor - I), 0.1% EGF (Epidermal Growth Factor), 0.1% Ascorbic acid, 0.1% GA-1000, 0.1% Heparin, 0.04% Hydrocortisone) を加えた EGM-2 完全培地 (Clonetics) で培養した。

20

(化合物評価) HUVEC (10,000 cells/well) を EGM-2 完全培地中でゼラチンコート 96 穴プレート (IWAKI 社製) に播種し、一晚培養した。生理的リン酸緩衝液にて洗浄後、低血清培地 (Medium 199/0.1% FBS) に交換し、24 時間培養した。評価化合物は 10 mM の DMSO 溶液として調製し、低血清培地にて希釈した。終濃度 0.001 から 10 μ M になるように各 well に添加した。2 時間の化合物処理後、終濃度 10 ng/ml の human recombinant VEGF (R&D systems) を添加した。18 時間後に 5 μ Ci/well で [³H] thymidine (Amersham Pharmacia) を加えた。4 時間後に、0.2% SDS 溶液を 50 μ l/well 加えて反応を停止し、GF/C Unifilter (Packard) 上に回収した。Filter 上にトラップされた、DNA へ取り込まれた放射活性を Microscinti 20 (Packard) 25 μ l 添加後、Top Count (Packard) で測定した。化合物の阻害活性の IC₅₀ は VEGF 添加時の [³H] thymidine 取り込み量を 100%、VEGF 非添加時の取り込み量を 0% とし、50% 抑制する試験化合物の濃度 (IC₅₀ 値) として算出した。

30

結果：結果を下表に示す。本試験において、本発明の化合物は、良好な VEGF 阻害作用を有することが確認された。

40

表 1

実施例番号	IC ₅₀ (μ M)	実施例番号	IC ₅₀ (μ M)	実施例番号	IC ₅₀ (μ M)	実施例番号	IC ₅₀ (μ M)
化合物A	0.14	47	0.17	111	0.30	239	0.31
1	0.21	48	0.54	112	0.10	242	0.045
4	0.19	53	0.16	144	0.093	259	0.071
8	0.17	54	0.029	145	0.031	265	0.18
9	0.20	56	0.11	146	0.076	283	0.084
10	0.99	57	0.72	148	0.074	284	0.36
14	0.30	58	0.034	149	0.073	285	0.070
15	0.32	59	0.087	159	0.038	286	0.75
16	0.11	66	0.35	160	0.046	288	0.038
17	0.012	77	0.16	161	0.10	293	0.048
21	0.22	79	0.10	163	0.043	294	0.012
25	0.38	80	0.10	175	0.098	295	0.033
32	0.013	81	0.068	177	0.11	296	0.047
36	0.16	82	0.042	187	0.14	297	0.031
37	0.31	83	0.11	191	0.070	298	0.050
38	0.038	85	0.11	193	0.87	299	0.027
39	0.032	86	0.10	201	0.29	301	0.0076
40	0.0062	87	0.10	203	0.0048	310	0.31
41	0.12	96	0.15	204	0.022	311	0.24
42	0.11	98	0.15	209	0.018	312	0.048
44	0.28	99	0.13	213	0.00097	341	0.020
45	0.036	102	0.41	217	0.011	354	0.14
46	0.12	105	0.22	222	0.0068	361	0.024

10

20

30

40

50

試験例 2 in vitro 血管新生阻害試験

試験方法：血管新生測定キット（KURABO製）を使用した。培養液はキットに添付された専用培地に VEGF（R&D systems）10 ng/ml を添加した培地を使用した。試験薬剤は 10 mM の DMSO 溶液として調製し、専用培地にて希釈して終濃度 0.003 から 1 μ M になるように添加した。試験薬剤を添加しない条件の血管新生量を陽性対照とし、抗 VEGF 抗体（Sigma）25 μ g/ml を添加した条件を陰性対照とした。培養開始より 4、7 および 10 日目に試験薬剤を前述に従い調製し、各ウエルの培地と交換した。13 日目にキットに添付された方法に従い細胞層の固定を行った。すなわち生理的リン酸緩衝液で洗浄後に氷冷した 70% エタノールを添加し、30 分間室温にて静置することで細胞層の固定化を行った。次にエタノール溶液を吸引除去し、ブロッキング液（1% BSA を含む生理的リン酸緩衝液）で洗浄した。

形成された管腔の染色は管腔染色キット CD31 染色用（KURABO 製）を使用した。すなわちキットに添付された Mouse anti-human CD31 抗体をブロッキング液で 4,000 倍希釈し、各ウエルに添加して 37 で 60 分間インキュベートした。引き続きブロッキング液で 3 回洗浄後、各ウエルにブロッキング液で 500 倍希釈した Goat anti-mouse IgG alkaline phosphatase conjugate 溶液を添加し、37 で 60 分間インキュベートした。インキュベート後、各ウエルを蒸留水で 3 回洗浄した。次に蒸留水にて溶解した BCIP/NBT 溶液を各ウエルに添加して 5 - 10 分間、室温にてインキュベートした。インキュベート後蒸留水にて 3 回洗浄し、自然乾燥した。管腔染色像を顕微鏡下、ウエル中心の周辺 4ヶ所の写真を撮影し、TIFF 形式で保存した。管腔形成量の定量は血管新生キットに示されたイメージングソフト（ScnImage）を使用した。イメージングソフトへ保存したファイルをインポートし、Threshold および Measure 指令により得られた pixel 数を記録した。1 ウエルから得られた 4ヶ所の pixel 数の平均を当該ウエルの管腔形成量とした。

試験薬剤の IC_{50} 値は試験薬剤非添加条件である陽性対照ウエルの $pixel$ 数を 100% とし、抗 VEGF 抗体添加条件である陰性対照 $pixel$ 数を 0% として 50% 抑制する試験薬剤濃度として算出した。

結果：本試験において、本発明化合物は良好な活性を示し、例えば、化合物 A の IC_{50} 値は、 $0.069 \mu M$ であった。

試験例 3 ヒト大腸癌担癌ヌードマウスを用いた *in vivo* 癌増殖抑制試験

試験方法：ヒト大腸癌である COLO205 細胞の 4×10^6 個を雌性 Balb/c ヌードマウスの背側部皮下に投与した。試験化合物は、腫瘍容量が $50 \sim 100 mm^3$ に達した時から 14 日間 1 日 1 回経口投与した。また、対照群には 0.5% メチルセルロース水溶液を経口投与した。腫瘍径の測定はノギスを用い、最終投与の翌日に測定した。尚、腫瘍容量は以下の計算式を用い、算出した。腫瘍容量 = (短径² × 長径) / 2

結果：本試験において、本発明の実施例 4、41、44、54、96、99、111、113、115、132、134、148、310 及び 311 の化合物は、10 若しくは 30 mg / kg / day の経口投与において、コントロールに対して有意差をもって癌増殖を抑制することが確認された。

一般式 (I) で示された化合物又はその塩の 1 種又は 2 種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、当分野において通常用いられている薬剤用担体、賦形剤等を用いて通常使用されている方法によって調製することができる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤、吸入剤等による経口投与、又は、静注、筋注等の注射剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏、経皮用液剤、軟膏剤、経皮用貼付剤、経粘膜液剤、経粘膜貼付剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、ひとつ又はそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、安定化剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水溶性又は非水溶性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を含有する。水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩液が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート 80 (商品名) 等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤のような補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

通常、経口投与の場合、1 日の投与量は、体重当たり約 0.001 から $50 mg / kg$ 、好ましくは $0.01 \sim 10 mg / kg$ が、静脈投与される場合、1 日の投与量は、体重当たり約 0.0001 から $5 mg / kg$ がそれぞれ適当であり、これを 1 日 1 回乃至複数回に分けて投与する。投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に依じて適宜決定される。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例に基づき本発明を更に詳細に説明する。実施例で使用する原料化合物の製造

10

20

30

40

50

法を参考例に示す。なお、本発明化合物は下記実施例に記載の化合物に限定されるものではない。

なお、参考例、実施例及び後記表中に記載される物理化学的性状の略号は、F + : F A B - M S (M + H) ⁺ ; F - : F A B - M S (M - H) ⁻ ; F : F A B - M S (M) ⁺ ; E + : E S I - M S (M + H) ⁺ ; E : E S I - M S (M) ⁺ ; N 1 : ¹ H - N M R (D M S O - d ₆ , T M S 内部標準) の特徴的ピーク p p m ; 並びに N 2 : ¹ H - N M R (C D C l ₃ , T M S 内部標準) の特徴的ピーク p p m を、それぞれ示す。

参考例 A 1 : キノリン - 2 - イル酢酸エチルの D M F 溶液に 6 0 % N a H を加え攪拌後、N , N - ジエチル - 4 - フルオロ - 3 - ニトロベンズアミドを加え攪拌した。反応液より生成物を精製し、茶色泡状の { 4 - [(ジエチルアミノ) カルボニル] - 2 - ニトロフェニル } (キノリン - 2 (1 H) - イリデン) 酢酸エチルを得た。F + : 4 3 5。 10

参考例 A 2 : キノリン - 2 - イル酢酸エチルの酢酸溶液に 2 , 4 - ジクロロ - 5 - ニトロピリミジンを加え、5 0 にて攪拌した。放冷後、生じた沈殿をろ取し、赤色固体の (2 - クロロ - 5 - ニトロピリミジン - 4 - イル) (キノリン - 2 (1 H) - イリデン) 酢酸エチルを得た。F + : 3 7 3。

参考例 A 3 : (5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) (キノリン - 2 (1 H) - イリデン) 酢酸エチルのピリジン溶液にモルホリンを加え、1 0 0 にて攪拌後精製し、赤色固体の (5 - モルホリン - 4 - イル - 2 - ニトロフェニル) (キノリン - 2 (1 H) - イリデン) 酢酸エチルを得た。F + : 4 2 2。

参考例 B 1 : 氷冷下、4 - フルオロ - 3 - ニトロ安息香酸のジクロロメタン溶液に、塩化オキザリルと触媒量の D M F を加え攪拌した。溶媒を留去後、残渣を T H F に溶解し、氷冷下にて、O - (シクロプロピルメチル) ヒドロキシルアミン塩酸塩、トリエチルアミン (T E A) の T H F 溶液に滴下した。反応液を攪拌後、生成物を精製し、黄色固体の N - (シクロプロピルメトキシ) - 4 - フルオロ - ニトロベンズアミドを得た。F + : 2 5 5。 20

参考例 B 2 : 2 - オキソインドリン 5 - カルボン酸の T H F 溶液に、クロロギ酸エチル、T E A を加え攪拌した。反応液に、N , N - ジエチルエチレンジアミンを加え攪拌後精製し、茶色固体の N - [(2 - ジエチルアミノ) エチル] - 2 - オキソインドリン - 5 - カルボキサミドを得た。F + : 2 7 6。

参考例 C : 6 - (2 - プロモエトキシ) キノリン N - オキシドのアセトニトリル溶液にモルホリンを加え、1 0 0 にて攪拌後精製し、淡褐色固体の 6 - [(2 - モルホリン - 4 - イル) エトキシ] キノリン N - オキシドを得た。F + : 2 7 5。 30

参考例 D : 4 - プロモ - 2 - メチル - 5 - ニトロベンザルデヒドの T H F 溶液に、メトキシルアミン塩酸塩を加え 5 0 にて 8 時間攪拌した。反応液より生成物を精製し、無色油状の 4 - プロモ - 2 - メチル - 5 - ニトロベンザルデヒド O - メチルオキシムを得た。F - : 2 7 2 , 2 7 4。

参考例 E 1 : 6 - ヒドロキシキノリンの D M F 溶液に 6 0 % N a H を加え、5 0 にて攪拌した。放冷後、反応液に 1 - プロモ - 2 - メトキシエタンを加え攪拌後精製し、黄色油状の 6 - (2 - メトキシエトキシ) キノリンを得た。F + : 2 2 0。

参考例 E 2 : 7 - ヒドロキシインドリン - 2 - オンの D M S O 溶液に、N - (2 - クロロエチル) - N , N - ジエチルアミン塩酸塩、炭酸カリウムを加え、室温下 3 0 分間、次いで 5 0 にて 3 0 分間攪拌後、生成物を精製し、黄色油状の 7 - [2 - (ジエチルアミノ) エトキシ] インドリン - 2 - オンを得た。F + : 2 4 9。 40

参考例 E 3 : 6 - ヒドロキシキノリン、2 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) エタノール及びトリフェニルホスフィンの T H F 溶液に、アゾジカルボン酸ジエチルエステルを加え攪拌後精製し、黄色固体の 6 - [2 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) エトキシ] キノリンを得た。F + : 2 4 1。

参考例 E 4 : 6 - ヒドロキシキノリンを 2 M 水酸化ナトリウム水溶液に懸濁し、硫酸水素テトラブチルアンモニウムおよび 1 , 2 - ジプロモエタンを加え、6 0 にて攪拌後精製し、褐色油状物の 6 - (2 - プロモエトキシ) キノリンを得た。F + : 2 5 2 , 2 5 4。 50

参考例 E 5 : 2 - [(6 - ヒドロキシキノリン - 5 - イル) メチル] イソインドリン - 1 , 3 - ジオンの DMF 溶液に、1 - ブロモ - 2 - メトキシエタン、炭酸セシウムを加え、70 にて攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、還流下攪拌後、放冷して、茶色固体の 2 - { [6 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン - 5 - イル] メチル } イソインドリン - 1 , 3 - ジオンを得た。F + : 363。

参考例 F : 60% NaH の DMF 溶液にピペリジン - 2 - オンを加え、50 にて攪拌した。放冷後、反応液に 6 - (2 - ブロモエトキシ) キノリンを加え攪拌後精製し、黄色油状の 1 - [2 - (キノリン - 6 イルオキシ) エチル] ピペリジン - 2 - オンを得た。F + : 271。

参考例 G : 6 - (2 - ブロモエトキシ) キノリン 1 - オキシドの無水酢酸溶液に、3 - オキソ酪酸エチルを加え、60 にて攪拌した。反応液をアルカリ性化した後、酢酸エチルにて抽出した。溶媒を留去した残渣に 4 M 塩酸を加え攪拌後、反応液をアルカリ性化し酢酸エチルにて抽出した。生成物を精製し、黄色油状の [6 - (2 - ブロモエトキシ) キノリン - 2 - イル] 酢酸エチルを得た。F + : 338 , 340。 10

参考例 H 1 : 6 - (2 - ブロモエトキシ) キノリンの酢酸エチル溶液に、70% m - クロロ過安息香酸を加え攪拌した。生成した沈殿物を濾取し、淡黄色固体の 6 - (2 - ブロモエトキシ) キノリン N - オキシドを得た。F + : 268 , 270。

参考例 H 2 : 2 - (4 - フルオロ - 3 - ニトロフェニル) - 4 . 5 - ジヒドロ - 1 , 3 - オキサゾールの四塩化炭素溶液に、N - ブロモコハク酸イミド及びアゾビスイソブチロニトリルを加え、還流下攪拌後精製し、無色固体の 2 - (4 - フルオロ - 3 - ニトロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾールを得た。F - : 208。 20

参考例 H 3 : 3 - キノリン - 6 - イルプロパン - 1 - オールのジクロロメタン / DMSO 混合溶液に、氷冷下にて TEA と三酸化イオウピリジン錯体を加え攪拌後精製し、茶色油状の 3 - キノリン - 6 - イルプロパノールを得た。N 2 : 2 . 87 - 2 . 93 (2 H , m) , 3 . 15 (2 H , t) , 7 . 39 (1 H , dd) , 7 . 57 (1 H , dd) , 7 . 61 (1 H , s) , 8 . 05 (1 H , d) , 8 . 08 - 8 . 12 (1 H , m) , 8 . 87 (1 H , dd) , 9 . 86 (1 H , t) 。

参考例 H 4 : 3 - キノリン - 6 - イルプロパノールの tert - ブタノールと水の混合溶液に、氷冷下にて、2 - メチル - 2 - ブテン、リン酸二水素ナトリウム、亜塩素酸ナトリウムを加え、同温下 2 時間攪拌した。pH を 5 ~ 6 とし、クロロホルムにて抽出後、溶媒を留去し、無色固体の 3 - キノリン - 6 - イルプロピオン酸を得た。F + : 202。 30

参考例 I 1 : N , N - ジエチル - 4 - フルオロ - 3 - ニトロベンズアミドの THF 溶液に、1.0 M ボラン / THF 溶液を加え、還流下攪拌した。反応液を氷冷しメタノールを加え攪拌した。溶媒を留去後、残渣に 6 M 塩酸を加え、100 にて攪拌した。放冷後、反応液をアルカリ性化し、酢酸エチルにて抽出した。有機層から 1 M 塩酸にて抽出した後、アルカリ性化しクロロホルムにて抽出した。溶媒を留去し、黄色油状の N , N - ジエチル - N - (4 - フルオロ - 3 - ニトロベンジル) アミンを得た。F + : 227。

参考例 I 2 : 氷冷下、4 - オキソ - 4 - (2 - オキソインドリン - 5 - イル) 酪酸エチルの TFA 溶液に、トリエチルシランを加え、45 にて、次いで室温下攪拌した。生成物を精製し、無色固体の 4 - (2 - オキソインドリン - 5 - イル) 酪酸エチルを得た。F + : 248。 40

参考例 I 3 : 氷冷下、3 - キノリン - 7 - イルプロピオン酸エチルの THF 溶液に水素化アルミニウムリチウムを加え、同温下 4 時間攪拌した。反応液に水を加え、生じた沈殿をろ去した。ろ液を濃縮し、残渣をクロロホルム、水を用いて分液した。有機層より生成物を精製し、無色油状の 3 - キノリン - 7 - イルプロパン - 1 - オールを得た。F + : 230。

参考例 I 4 : 6 - (3 - ヒドロキシ - 1 - プロピニル) キノリンのエタノール溶液に 10% パラジウム炭素 (Pd - C) を加え、常圧室温下にて水素添加した。理論量の水素を吸収した後、触媒をセライトろ過した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (以下 SCC と略記する) にて精製し、無色油状の 3 - キノリン - 6 - イルプロ 50

パン - 1 - オールを得た。N 2 : 1 . 9 5 - 2 . 0 5 (3 H , m) , 2 . 9 2 (2 H , t) , 3 . 7 3 (2 H , t) , 7 . 3 8 (1 H , d d) , 7 . 5 8 (1 H , d d) , 7 . 6 1 (1 H , s) , 8 . 0 3 (1 H , d) , 8 . 0 9 (1 H , d d) , 8 . 8 6 (1 H , d d) 。

参考例 J 1 : 2 - ブロモ - 1 - (4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル) エタノールのエタノール溶液に、チオ酢酸アミドを加え攪拌後、精製し、無色固体の 4 - (4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル) - 2 - メチル - 1 , 3 - チアゾールを得た。F + : 2 5 5 。

参考例 J 2 : 4 - フルオロ - 3 - ニトロ安息香酸のベンゼン溶液に塩化チオニルを加え、還流下攪拌した。溶媒を留去後、残渣をジクロロメタンに溶解し、氷冷下にて、2 - アミノ - 2 - メチルプロパン - 1 - オールのジクロロメタン溶液に加え攪拌した。生じた沈殿をろ去し、クロロホルムにて洗浄した。ろ液より溶媒を留去し、残渣に塩化チオニルを加え攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加え、ジエチルエーテル可溶化分をデカント除去した後、クロロホルムにて希釈した。有機層より生成物を精製し、黄色油状の 2 - (4 - フルオロ - 3 - ニトロフェニル) - 4 , 4 - ジメチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 - オキサゾールを得た。N 2 : 1 . 3 9 (6 H , s) , 4 . 1 6 (2 H , s) 。

参考例 J 3 : 4 - クロロ - 3 - ニトロベンズアミドの N - (1 , 1 - ジメトキシエチル) - N , N - ジメチルアミン溶液を 1 0 0 にて攪拌した。溶媒を留去後、ヒドロキシルアミン塩酸塩と 1 M 水酸化ナトリウム水溶液、1 , 4 - ジオキサン及び酢酸を加え、室温下、次いで 9 0 にて攪拌した。溶媒を留去後、残渣に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出し、精製して、橙色固体の 5 - (4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル) - 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾールを得た。F + : 2 4 0 。

参考例 K : 氷冷下、3 - キノリン - 6 - イルプロパン - 1 - オールのジクロロメタン溶液に三臭化リンを滴下し、室温までゆっくり昇温させた後、還流下にて攪拌した。放冷後、精製し、無色油状の 6 - (3 - ブロモプロピル) キノリンを得た。N 2 : 2 . 2 7 (2 H , q u i) , 2 . 9 9 (2 H , t) , 3 . 4 3 (2 H , t) , 7 . 4 0 (1 H , d d) , 7 . 5 9 (1 H , d d) , 7 . 6 3 (1 H , s) , 8 . 0 6 (1 H , d) , 8 . 1 3 (1 H , d d) , 8 . 8 8 (1 H , d d) 。

参考例 L : 6 - ブロモキノリン、プロパルギルアルコールのジエチルアミン溶液に、(ピストリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド及びヨウ化第一銅を加え、4 5 にて攪拌した。反応液より生成物を精製し、無色固体の 6 - (3 - ヒドロキシ - 1 - プロピニル) キノリンを得た。F + : 1 8 4 。

参考例 M 1 : 4 - クロロ - 2 - メトキシ - 5 - ニトロ安息香酸のエタノール溶液に濃硫酸を加え、還流下攪拌後精製し、無色固体の 4 - クロロ - 2 - メトキシ - 5 - ニトロ安息香酸エチルを得た。F + : 2 6 0 。

参考例 M 2 : 4 - ブロモ - 2 - メチル - 5 - ニトロ安息香酸の DMF 溶液に炭酸カリウム、ヨウ化プロピルを加え攪拌後精製し、黄色固体の 4 - ブロモ - 2 - メチル - 5 - ニトロ安息香酸プロピルを得た。E : 3 0 1 , 3 0 3 。

参考例 N : 氷冷下、インドリン - 2 - オンと塩化アルミニウムのジクロロエタン懸濁液に、塩化コハク酸エチルを加え、室温下、次いで 5 0 にて攪拌した。放冷後、反応液を氷水にあげ、生じた沈殿をろ取し、茶色固体の 4 - オキソ - 4 - (2 - オキソインドリン - 5 - イル) 酪酸エチルを得た。F + : 2 6 2 。

参考例 O : 6 - ブロモインドリン - 2 - オンのジメトキシエタン溶液に、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを加え攪拌した。反応液に 3 - フラニルボロン酸及び炭酸ナトリウムの水溶液を加え、還流下攪拌した。生成物を精製し、桃色固体の 6 - (3 - フリル) インドリン - 2 - オンを得た。F + : 2 0 0 。

参考例 P : 3 - (5 - アミノ - 2 - メトキシフェニル) プロピオン酸エチルのジクロロメタン溶液に、ピリジン、塩化メタンスルホニルを加え攪拌後精製し、茶色固体の 3 - { 2 - メトキシ - 5 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル } プロピオン酸エチルを得た。F + : 3 0 2 。

参考例 Q : 3 - { 2 - メトキシ - 5 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル } プロピ

オン酸エチル、T E A のメタノール溶液に、90%アクロレインを加え攪拌した。溶媒を留去後、残渣をジクロロメタンに溶解し、トリフルオロメタンスルホン酸を加え攪拌後精製し、無色固体の3-[6-メトキシ-1-(メチルスルホニル)-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル]プロピオン酸エチルを得た。N2:1.26(3H,t),3.83(3H,s)。

参考例R:3-[6-メトキシ-1-(メチルスルホニル)-1,2-ジヒドロキノリン-7-イル]プロピオン酸エチルのエタノール溶液に、水酸化カリウム水溶液を加え攪拌した。反応液に1M塩酸を加えた後、溶媒を留去した。残渣にエタノール及び、濃硫酸を加え、還流下攪拌した。放冷後、反応液をクロロホルム、水で希釈し、アルカリ性化した後、反応液を分液し、有機層より精製し、無色固体の3-(6-メトキシキノリン-7-イル)プロピオン酸エチルを得た。N2:1.22(3H,t),4.12(2H,q)。

10

参考例S:4-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)-1,3-チアゾール-2-アミン臭酸塩に酢酸エチル及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、分液した。有機層から溶媒を留去した残渣をDMFに溶解し、亜硝酸イソアミルのDMF溶液に70℃にて加え、同温下攪拌した。生成物を精製し、無色油状の4-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)-1,3-チアゾールを得た。F+:241。

参考例T:4-プロモ-2-メチル安息香酸エチルの四塩化炭素溶液に、N-プロモコハク酸イミド、アゾビスイソブチロニトリルを加え、還流下攪拌後精製し、無色固体の4-プロモ-2-(ジプロモメチル)安息香酸エチルを得た。N2:1.42(3H,t),4.40(2H,q),7.99(1H,s)。

20

参考例U:氷冷下、濃硫酸に4-プロモ-2-(ジプロモメチル)安息香酸エチル、硝酸カリウムを加え攪拌後精製し、無色油状の4-プロモ-2-ホルミル安息香酸エチルを得た。E:256,258。

参考例V:氷冷下、濃硫酸に4-プロモ-2-メチルベンザルデヒド及び硝酸カリウムを加え攪拌した。反応液を氷水にあけ、生じた沈殿をろ取後洗浄し、茶色固体の4-プロモ-2-メチル-5-ニトロベンザルデヒドを得た。N1:2.74(3H,s),10.24(1H,s)。

参考例W:オルトギ酸メチルに、メルドラム酸を加え、100℃にて10分間攪拌した。反応液に、4-プロモ-3-メトキシアニリンを加え、還流下次いで放冷下攪拌した。生じた沈殿をろ取後洗浄し、茶色固体の5-{[(4-プロモ-3-メトキシフェニル)アミノ]メチレン}-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオンを得た。F+:355,357。

30

参考例X:DOW THERM(Fluka社製)にジフェニルエーテルを加え、270℃に加温した。これに5-{[(4-プロモ-3-メトキシフェニル)アミノ]メチレン}-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオンを加え、同温下攪拌後、40℃まで放冷し、石油エーテルを加え、生じた沈殿をろ取り、茶色固体の6-プロモ-7-メトキシキノリン-4(1H)-オンを得た。F+:253,255。

参考例Y:6-プロモ-7-メトキシキノリン-4(1H)-オンの塩化チオニル溶液にDMFを加え、還流下攪拌した。溶媒を留去した残渣にクロロホルム及びトルエンを加え、再度溶媒を留去した。残渣をジエチルエーテルより結晶化し、無色固体の6-プロモ-4-クロロ-7-メトキシキノリンを得た。F+:271,273。

40

参考例Z:(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メタノールのTHF/DMF混合溶液に、氷冷下にてフタルイミド、トリフェニルホスフィン及びアゾジカルボン酸ジエチルを加え、同温下攪拌した後精製し、無色固体の2-[(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)メチル]イソインドリン-1,3-ジオンを得た。F+:294。

参考例AA1:2-(1-オキシドピリジン-4-イル)エチルカルバミド酸tert-ブチルを4M塩化水素/酢酸エチル溶液に加え、室温下攪拌した。生じた沈殿をろ取り、酢酸エチルにて洗浄し、黄色固体の2-(1-オキシドピリジン-4-イル)エチルアミ

50

ンを得た。F + : 139。

参考例 A A 2 : 2 - [(1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) メチル] イソインドリン - 1 , 3 - ジオンのエタノール溶液に、ヒドラジン - 水和物を加え、還流下撈拌した。放冷後、生じた沈殿をセライトろ過し、ろ液を濃縮した。残渣にクロロホルムを加え、不溶物をろ去後、ろ液を濃縮し、茶色油状の (1 , 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) メチルアミンを得た。F + : 164。

参考例 B B : 60% NaH の DMSO 懸濁液に、マロン酸ジメチルをゆっくりと滴下した後、100 にて撈拌した。室温まで冷却した後、N - (2 , 5 - ジクロロ - 4 - ニトロフェニル) アセトアミドを加え、同温にて、次いで 100 にて撈拌した。生成物を精製後、酢酸エチルより結晶化し、無色固体の [5 - (アセチルアミノ) - 4 - クロロ - 2 -

10

参考例 C C 1 : [5 - (アセチルアミノ) - 4 - クロロ - 2 - ニトロフェニル] マロン酸ジメチルの DMSO 溶液に、無水塩化リチウム及び水を加え、100 にて撈拌した。放冷後、反応液を酢酸エチルと飽和食塩水の混合液にあけ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を洗浄後、濃縮し、得られた粗結晶をメタノールから再結晶して、無色固体の [5 - (アセチルアミノ) - 4 - クロロ - 2 - ニトロフェニル] 酢酸メチルを得た。F : 286。

参考例 C C 2 : (4 - ホルミル - 2 - ニトロフェニル) マロン酸ジエチルの 6 M 塩酸溶液を還流下撈拌した。反応液を氷冷後、生じた沈殿をろ取し、洗浄して、茶色固体の (4 - ホルミル - 2 - ニトロフェニル) 酢酸を得た。F + : 210。

参考例 D D : [5 - (アセチルアミノ) - 4 - クロロ - 2 - ニトロフェニル] 酢酸メチルの酢酸溶液に、還元鉄を加え、100 にて撈拌した。放冷後、反応液をセライトろ過し、DMF にて洗浄した。ろ液を濃縮後、水を加え、生じた沈殿をろ取し、水洗して、無色固体の N - (6 - クロロ - 2 - オキシインドリン - 5 - イル) アセトアミドを得た。F + : 225。

20

参考例 E E : キノリン - 7 - カルバルデヒドのトルエン溶液に、テトラヒドロフラン - 2 - イルメチルアミンを加え、Dean - Stark 装置を用い還流下撈拌した。溶媒を留去した残渣をメタノールに溶解し、水素化ホウ素ナトリウムを加え撈拌した。溶媒を留去後、残渣を THF に溶解し、tert - ブトキシカルボン酸無水物を加え、70 にて撈拌した。溶媒を留去後、残渣を SCC にて精製し、無色油状のキノリン - 7 - イルメチル (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) カルバミド酸 tert - ブチルを得た。F + :

30

参考例 F F : 3 - プロモ - 2 - ホルミル安息香酸エチルの 1 , 2 - ジクロロエタン溶液にジエチルアミン、トリアセトキシホウ素ナトリウムを加え撈拌した。精製後、無色油状の 3 - プロモ - 2 - (ジエチルアミノメチル) 安息香酸エチルを得た。F + : 314 , 316。

上記の参考例と同様にして後記表 2 ~ 5 に記載の参考例化合物を得た。

実施例 1 : 氷冷下、6 - [2 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) エトキシ] キノリン N - オキシド (510 mg) のクロロホルム (25 ml) 溶液に、塩化ベンゾイル (0.3 ml) を加え、同温にて 30 分間撈拌した。次いで、インドリン - 2 - オン (265 mg) を加え、90 にて 8 時間加熱還流した。放冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加え 30 分間撈拌した。生成した沈殿物を濾取し、酢酸エチルにて洗浄した。一方、母液の有機層を濃縮し生成した沈殿物を濾取し、酢酸エチルにて洗浄した。2 種の沈殿物を合わせ、エタノールから再結晶し、赤色固体の 3 - { 6 - [2 - (1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) エトキシ] キノリン - 2 (1 H) - イリデン } インドリン - 2 - オン 111 mg を得た。

40

実施例 2 : キノリン - 7 - カルボン酸エチル (3.07 g) のジクロロメタン (20 ml) 溶液に、m - クロロ過安息香酸 (3.3 g) を加え、室温下 1 時間撈拌した。溶媒を留去し、残渣をろ取、酢酸エチルにて洗浄した。得られた固体を無水酢酸 (30 ml) に溶解し、インドリン - 2 - オン (3.1 g) を加え、55 にて 12 時間撈拌した。溶媒を留去後エタノールを加え、生じた沈殿をろ取した。得られた粗結晶をエタノールから再結

50

晶し、赤色固体の 2 - (2 - オキシインドリン - 3 - イリデン) - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 7 - カルボン酸エチル 6 5 m g を得た。

実施例 3 : 実施例 1 と同様の方法にて、インドリン - 2 - オン (2 . 1 1 g) とキノリン - 4 - カルバルデヒド 1 - オキシド (2 . 1 2 g) より、(a) 赤色固体の 2 - (2 - オキシインドリン - 3 - イリデン) - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 4 - カルバルデヒド 2 3 4 m g を得た。結晶化母液を濃縮し、残渣を S C C (クロロホルム - メタノールにて溶出) にて精製後、得られた固体をろ取、エタノールより再結晶し、(b) 茶色固体の 3 - (4 - ジエトキシメチルキノリン - 2 (1 H) - イリデン) インドリン - 2 - オン 5 5 m g を得た。

実施例 4 : 3 - [6 - (2 - ブロモエトキシ) キノリン - 2 (1 H) - イリデン] インドリン - 2 - オン (1 . 8 6 g) をアセトニトリル (1 0 0 m l) に懸濁し、モルホリン (2 . 1 1 g) を加え、8 0 にて 4 時間攪拌した。放冷後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、溶媒を留去した。残さを S C C (メタノール - 酢酸エチル - 2 8 % アンモニア水にて溶出) にて精製し、得られた固体をエタノールから再結晶し、赤色固体の 3 - [6 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ) キノリン - 2 (1 H) - イリデン] インドリン - 2 - オン 9 6 0 m g を得た。 10

実施例 5 : 2 - (2 - オキシインドリン - 3 - イリデン) - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 6 - カルバルデヒド (0 . 5 g)、2 - モルホリン - 4 - イルエチルアミン (0 . 9 1 m l) のジクロロエタン (3 5 m l) 溶液に、酢酸 (0 . 9 9 m l) を加え、室温下 2 時間攪拌した。反応液に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (1 . 1 g) を加え、室温下 1 3 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロエタンにて抽出した。有機層を、水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。残渣を S C C (クロロホルムにて溶出) にて精製後、得られた固体をろ取、酢酸エチルにて洗浄し、橙色固体の 3 - (6 - { [(2 - モルホリン - 4 - イルエチル) アミノ] メチル } キノリン - 2 (1 H) - イリデン) インドリン - 2 - オン 1 6 8 m g を得た。 20

実施例 6 : 2 - (2 - オキシインドリン - 3 - イリデン) - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 6 - カルバルデヒド (0 . 6 g)、N - (2 - メトキシエチル) - N - メチルアミン (0 . 8 9 m l) のジクロロエタン (3 m l) 溶液に、チタンテトライソプロポキシド (0 . 6 8 m l) を加え、室温下 1 時間攪拌した。氷冷後、反応液に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (1 . 3 2 g) を加え、室温下 1 . 5 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロエタンにて抽出した。有機層を、水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。残渣を S C C (クロロホルムにて溶出) にて精製後、得られた固体をろ取、酢酸エチルにて洗浄し、赤色固体の 3 - (6 - { [N - (2 - メトキシエチル) - N - メチルアミノ] メチル } キノリン - 2 (1 H) - イリデン) インドリン - 2 - オン 1 1 4 m g を得た。 30

実施例 7 : 3 - [6 - (オキシラン - 2 - イルメトキシ) キノリン - 2 (1 H) - イリデン] インドリン - 2 - オン (1 0 0 m g) のエタノール (3 m l) 及びクロロホルム (3 m l) 混合溶液に、ピロリジン (6 4 m g) を加え、4 0 にて 1 . 5 時間攪拌した。放冷後、溶媒を留去した。残渣を S C C (クロロホルム - メタノール - 2 8 % アンモニア水にて溶出) にて精製後、得られた固体を 2 - プロパノールより再結晶し、橙色固体の 3 - [6 - (2 - ヒドロキシ - 3 - ピロリジン - 1 - イルプロポキシ) キノリン - 2 (1 H) - イリデン] インドリン - 2 - オン 9 m g を得た。 40

実施例 8 : { [2 - (2 - オキシインドリン - 3 - イリデン) - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 6 - イル] オキシ } 酢酸 (2 8 0 m g)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (7 9 m g) 及び 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (2 2 5 m g) の D M F (1 0 m l) 溶液に、モルホリン (0 . 0 8 8 m l) を加え、室温下 3 日間攪拌した。反応液を水にあけ、生じた沈殿をろ取後、水及びエタノールにて洗浄し、赤色固体の 3 - [6 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキシエトキシ) キノリン - 50

2 (1 H) - イリデン] インドリン - 2 - オン 2 5 3 m g を得た。

実施例 9 : 3 - [6 - アミノキノリン - 2 (1 H) - イリデン] インドリン - 2 - オン (1 4 2 m g) のアセトニトリル (1 0 m l) 懸濁液に T E A (0 . 3 m l) 及びプロモ酢酸プロミド (0 . 1 5 m l) を氷冷下に加え、室温にて攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液およびクロロホルムを加え室温で 3 0 分間攪拌した。沈殿物を濾取し、クロロホルムで洗浄して赤色固体 (1 9 6 m g) を得た。得られた赤色固体のアセトニトリル (2 0 m l) 懸濁液に、モルホリン (4 1 3 m g) を加え、7 0 ° にて 2 時間攪拌した。放冷後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とアセトニトリルを加え、室温で 3 0 分間攪拌した。沈殿物を濾取し、アセトニトリルで洗浄後、赤黒色固体を得た。得られた赤黒色固体を S C C (メタノール - 酢酸エチル - クロロホルム - 2 8 % 飽和アンモニア水にて溶出) にて精製し、得られた固体をエタノールで洗浄後、赤色固体の 2 - モルホリン - 4 - イル - N - [2 - (2 - オキソインドリン - 3 - イリデン) - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 6 - イル] アセトアミド 7 2 m g を得た。 10

実施例 1 0 : 3 - [6 - ニトロキノリン - 2 (1 H) - イリデン] インドリン - 2 - オン (1 . 1 3 g) の D M F (5 0 m l) 溶液に、1 0 % P d - C (5 7 m g) を加え、水素雰囲気下室温で 1 7 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。残渣を S C C (メタノール - クロロホルム - 酢酸エチル - 2 8 % アンモニア水にて溶出) にて精製し、得られた固体を沸騰エタノールで洗浄し、赤色固体の 3 - [6 - アミノキノリン - 2 (1 H) - イリデン] インドリン - 2 - オン 4 6 3 m g を得た。 20

実施例 1 1 : 3 - [6 - (2 - (チオモルホリン - 4 - イルエトキシ) キノリン - 2 (1 H) - イリデン) インドリン] - 2 - オン (6 9 0 m g) のクロロホルム (2 0 m l) 溶液に、m - クロロ過安息香酸 (4 1 4 m g) を加え、室温下 2 時間攪拌した。生じた沈殿物をろ取し、メタノールより再結晶し、橙色固体の 3 - { 6 - [2 - (1 , 4 - ジオキシチオモルホリン - 4 - イル) エトキシ] キノリン - 2 (1 H) - イリデン } インドリン - 2 - オン 1 2 m g を得た。

実施例 1 2 : 氷冷下、4 - { [2 - (2 - オキソインドリン - 3 - イリデン) - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 6 - イル] カルボニル } ピペラジン - 1 - イルカルボン酸 t e r t - ブチル (1 5 5 m g) のエタノール (1 m l) 溶液に、4 M 塩化水素 / 酢酸エチル溶液 (5 m l) を加え、同温下 2 時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣をろ取し、熱エタノールにて洗浄し、橙色固体の 3 - [6 - (ピペラジン - 1 - カルボニル) キノリン - 2 (1 H) - イリデン] インドリン - 2 - オン塩酸塩 1 2 2 m g を得た。 30

実施例 1 3 : 2 - { [6 - (2 - メトキシエトキシ) - 2 - (2 - オキソインドリン - 3 - イリデン) - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 5 - イル] メチル } イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (2 0 m g) のエタノール (1 0 m l) 溶液に、ヒドラジン塩酸塩 (6 . 5 m g) を加え、1 0 0 ° にて 5 時間攪拌した。放冷後、セライトろ過し、濾液を濃縮した。残渣をエタノール (2 m l) に溶解し、氷冷下にて 4 M 塩化水素 / 酢酸エチル溶液を加え、同温下 1 5 分間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をろ取、熱 2 - プロパノールにて洗浄し、赤色固体の 3 - [5 - アミノメチル - 6 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン - 2 (1 H) - イリデン] インドリン - 2 - オン塩酸塩 5 m g を得た。 40

実施例 1 4 : 安息香酸 2 - (2 - オキソインドリン - 3 - イリデン) - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 6 - イルメチル (2 0 0 m g) のメタノール (1 0 m l) 懸濁液に、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (4 m l) を加え、7 0 ° にて 1 5 分間加熱攪拌した。放冷後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、濃縮し、得られた残さを S C C (メタノール - 酢酸エチル - 2 8 % アンモニア水にて溶出) にて精製した。得られた固体をエタノールから再結晶し、赤色固体の 3 - (6 - ヒドロキシメチルキノリン - 2 (1 H) - イリデン) インドリン - 2 - オン 2 4 m g を得た。

実施例 1 5 : 3 - [6 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) キノリン - 2 (1 H) - イリデン] インドリン - 2 - オン塩酸塩 (1 9 0 m g) のメタノール (5 m l) / T H F (1 0 m l) 混合溶液に、3 5 % ホルマリン (0 . 0 8 m l) 、シアノ水素化ホウ素ナトリウ 50

ム (3 5 m g) を加え、室温下 3 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、生じた沈殿をろ取り、水洗した。得られた固体を S C C (クロロホルム - 酢酸エチル - メタノール - 2 8 % アンモニア水にて溶出) にて精製した。得られた固体をろ取り、熱エタノールにて洗浄し、赤色固体の 3 - { 6 - [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メトキシ] キノリン - 2 (1 H) - イリデン } インドリン - 2 - オン 3 0 m g を得た。

実施例 1 6 : 3 - [6 - アミノキノリン - 2 (1 H) - イリデン] インドリン - 2 - オン (1 0 3 m g) のキシレン (1 5 m l) 懸濁液に 3 - ピリジルイソシアナート (1 6 2 m g) を加え、1 3 0 にて加熱還流した。沈殿物を濾取り、メタノール (2 5 m l) 中で加熱還流後、熱時濾過し赤色固体の 1 - [2 - (2 - オキソインドリン - 3 - イリデン) - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 6 - イル] - 3 - (ピリジン - 3 - イル) ウレア 4 8 m g を得た。

10

実施例 1 7 : キノリン - 2 - イル酢酸エチル (8 6 0 m g) の D M F (1 0 m l) 溶液に、6 0 % N a H (3 2 0 m g) を加え、室温にて 1 0 分間攪拌した。次いで、氷冷下 4 - フルオロ - 3 - ニトロ安息香酸エチル (7 4 6 m g) を加え、同温にて 3 0 分間加攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、1 M 塩酸水溶液を加えて酸性にした後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮した。残渣に酢酸 (2 0 m l) 、鉄粉 (8 0 0 m g) を加え、1 0 0 にて 1 時間攪拌した。不溶物を濾去し、D M F にて洗浄した。母液に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水にて順次洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮した。残渣をメタノールで洗浄し、赤色固体の 3 - [キノリン - 2 (1 H) - イリデン] インドリン - 2 - オン - 6 - カルボン酸エチル 2 7 4 m g を得た。

20

実施例 1 8 : (5 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) (キノリン - 2 (1 H) - イリデン) 酢酸エチル (3 5 4 m g) のピリジン (1 5 m l) 溶液にジメチルアミン塩酸塩 (1 . 6 g) を加え、1 0 0 にて 4 時間攪拌した。放冷後、酢酸エチルにて希釈し、水、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。残渣を酢酸 (1 0 m l) に溶解し、還元鉄 (2 0 0 m g) を加え、1 0 0 にて 2 時間攪拌した。放冷後、反応液をセライトろ過し、メタノールにて洗浄した。ろ液を濃縮後、クロロホルムに溶解し、水、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。残渣を S C C (酢酸エチル - ヘキサンにて溶出) にて精製後、得られた個体をろ取り、酢酸エチルにて洗浄し、赤色固体の 5 - ジメチルアミノ - 3 - キノリン - 2 (1 H) - イリデンインドリン - 2 - オン 1 5 m g を得た。

30

実施例 1 9 : 6 - メトキシインドリン - 2 - オン (2 0 0 m g) の無水酢酸 (1 0 m l) 溶液に、キノリン 1 - オキシド (2 1 4 m g) を加え、5 0 にて 5 時間攪拌した。放冷後、氷水にあけ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。残渣を S C C (クロロホルムにて溶出) にて精製後、ジエチルエーテルより結晶化した。得られた結晶をろ取り、クロロホルムにて洗浄し、赤色固体の 6 - メトキシ - 3 - キノリン - 2 (1 H) - イリデンインドリン - 2 - オン 3 0 m g を得た。

実施例 2 0 : 氷冷下にて、キノリン - 2 - イル酢酸エチル (5 1 6 m g) 、 1 - (4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル) エタノン (4 0 0 m g) の T H F (1 0 m l) 溶液に 6 0 % N a H (9 6 m g) を加え、室温下 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水及び飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。残渣をメタノール (1 0 m l) に溶解し、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (1 6 8 m g) を加え、5 0 にて 1 8 時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣を酢酸 (2 0 m l) に溶解し、還元鉄 (6 0 0 m g) を加え、5 0 にて 1 8 時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、酢酸エチルにて洗浄した。ろ液を水、1 M 水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。残渣をろ取り、2 - プロパノールにて洗浄した。得られた粗結晶を D M F から再結晶し、赤色固体の 6 - (1 - メトキシイミノエチル) - 3 - キノリン - 2 (1 H) - イリデンインドリン - 2 - オン 2 5 0 m g を得た。

40

50

実施例 21 : 6 - アセチル - 1 - ヒドロキシ - 3 - キノリン - 2 (1 H) - イリデンインドリン - 2 - オン (96 mg) の酢酸 (5 mL) 溶液に還元鉄 (50 mg) を加え、100 にて1時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をDMFより再結晶し、橙色固体の6 - アセチル - 3 - キノリン - 2 (1 H) - イリデンインドリン - 2 - オン 35 mg を得た。

実施例 22 : 酢酸 2 - オキソ - 3 - キノリン - 2 (1 H) - イリデンインドリン - 5 - カルボン酸無水物 (234 mg) のメタノール (5 mL) 溶液に1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え、室温下10分間攪拌した。反応液に1 M 塩酸を加え酸性化した後、生じた沈殿をろ取、ジエチルエーテル、水にて洗浄した。得られた粗結晶をDMFより再結晶し、橙色固体の2 - オキソ - 3 - キノリン - 2 (1 H) - イリデンインドリン - 5 - 10
カルボン酸 65 mg を得た。

実施例 23 : 4 - (2 - オキソ - 3 - キノリン - 2 (1 H) - イリデンインドリン - 5 - イル) 酪酸エチル (350 mg) を6 M 塩酸 (15 mL) に懸濁し、還流下5時間攪拌した。放冷後、生じた沈殿をろ取し、水洗し、橙色固体の4 - (2 - オキソ - 3 - キノリン - 2 (1 H) - イリデンインドリン - 5 - イル) 酪酸 97 mg を得た。

実施例 24 : 5 - ベンジルオキシ - 3 - キノリン - 2 (1 H) - イリデンインドリン - 2 - オン (183 mg) の酢酸 (10 mL) 溶液に5 % Pd - C (100 mg) を加え、4気圧下室温にて18時間水素添加した。反応液をセライトろ過し、ろ液を濃縮した。得られた固体をろ取し、メタノールにて洗浄し、赤色固体の5 - ヒドロキシ - 3 - キノリン - 2 (1 H) - イリデンインドリン - 2 - オン 68 mg を得た。 20

実施例 25 : 2 - オキソ - 3 - キノリン - 2 (1 H) - イリデンインドリン - 6 - カルボン酸ベンジル (120 mg) のDMF (20 mL) 溶液に5 % Pd - C (50 mg) を加え、1気圧下室温にて3日間水素添加した。反応液にDMF (80 mL) を加え、熱時セライトろ過し、ろ液を濃縮した。得られた固体をろ取し、メタノールにて洗浄し、赤色固体の2 - オキソ - 3 - キノリン - 2 (1 H) - イリデンインドリン - 6 - カルボン酸 44 mg を得た。

実施例 26 : 2 - (2 - オキソ - 3 - キノリン - 2 (1 H) - イリデンインドリン - 6 - イル) - 1 H - ピロール - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (93 mg) のジクロロメタン (5 mL)、THF (5 mL) 混合溶液にTFA (5 mL) を加え、室温下18時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣にメタノールを加え、生じた結晶をろ取し、赤色固体の6 - 30
(1 H - ピロール - 2 - イル) - 3 - キノリン - 2 (1 H) - イリデンインドリン - 2 - オン 56 mg を得た。

実施例 27 : 5 - (2 - クロロアセチル) - 3 - キノリン - 2 (1 H) - イリデンインドリン - 2 - オン (337 mg) のDMF (10 mL) 溶液にチオ酢酸アミド (90 mg) を加え、100 にて1時間攪拌した。反応液を水にあけ、生じた沈殿をろ取し、水及びエタノールにて洗浄した。得られた固体をクロロホルム - メタノール混合溶液に溶解し、水及び飽和食塩水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。残渣をDMFから再結晶し、赤色固体の5 - (2 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル) - 3 - キノリン - 2 (1 H) - イリデンインドリン - 2 - オン 68 mg を得た。

実施例 28 : 5 - (4 - クロロブタノイル) - 3 - キノリン - 2 (1 H) - イリデンインドリン - 2 - オン (350 mg) のDMF (20 mL) 溶液にイミダゾール (144 mg) を加え、55 にて5日間攪拌した。放冷後、反応液を氷水にあけ、生じた沈殿をろ取、水洗した。上記の沈殿をSCC (クロロホルム - メタノールにて溶出) にて精製後、得られた固体をろ取、ジエチルエーテルにて洗浄し、橙色固体の5 - (4 - ヒドロキシブタノイル) - 3 - キノリン - 2 (1 H) - イリデンインドリン - 2 - オン 61 mg を得た。 40

実施例 29 : (4 - ホルミル - 2 - ニトロフェニル) [6 - (2 - モルホリン - 4 - イル エトキシ) キノリン - 2 (1 H) - イリデン] 酢酸エチル (354 mg) のメタノール (5 mL) 溶液にエトキシルアミン塩酸塩 (98 mg) を加え、室温下1時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣を酢酸 (10 mL) に溶解し、還元鉄 (200 mg) を加え、100 にて1時間攪拌した。放冷後、クロロホルム - 2 - プロパノール (3 : 1) 混合溶液、1 50

M水酸化ナトリウム水溶液を加え、セライトろ過し、クロロホルムにて洗浄した。ろ液を分液後、有機層を水、次いで飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。残渣をS C C (クロロホルム - メタノールにて溶出)にて精製した。得られた固体をメタノール (5 mL) に溶解し、4 M塩化水素ノ酢酸エチル溶液 (0.25 mL) を加え、室温下10分間攪拌した。生じた沈殿をろ取し、メタノールにて洗浄し、赤色固体の3 - [6 - (2 - モルホリン - 4 - イルエトキシ)キノリン - 2 (1 H) - イリデン] - 2 - オキソインドリン - 6 - カルバルデヒドO - エチルオキシム塩酸塩 58 mg を得た。

実施例30: 氷冷下にて、キノリン - 2 - イル酢酸エチル (215 mg)、1 - (4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル)エタノン (200 mg) のDMF (5 mL) 溶液に60% NaH (80 mg) を加え、同温下1時間攪拌した。反応液を水にあげ、1 M塩酸を用いて酸性化した後、生じた沈殿をろ取、水洗した。得られた固体を酢酸 (10 mL) に溶解し、5% Pd - C (50 mg) を加え、3.5気圧下室温にて18時間水素添加した。反応液をセライトろ過し、DMFにて洗浄した後、ろ液を濃縮した。残渣をろ取し、エタノールにて洗浄した。得られた粗結晶をDMFから再結晶し、6 - アセチル - 1 - ヒドロキシ - 3 - キノリン - 2 (1 H) - イリデンインドリン - 2 - オン 70 mg を得た。

上記の実施例と同様にして後記表6 ~ 20に記載の実施例化合物を得た。後記表2 ~ 5に参考例化合物の、表6 ~ 20に実施例化合物の構造式と物理化学的性状をそれぞれ示す。また、表21 ~ 22に化学構造式を掲記する化合物は、前記実施例若しくは製造法に記載の方法とほぼ同様にして、又は、それらに当業者に自明の若干の変法を適用して、容易に製造される。

表中の略号は、Rex: 参考例番号; Ex: 実施例番号; Co: 化合物番号; Str: 構造; Sal: 塩 (空欄: フリー体; Su: コハク酸塩; HCl: 塩酸塩; Sy: 製造法 (数字は前記実施例の番号を示し、当該化合物をこの前記実施例と同様の方法により製造した事を示す。); Rsy: 参考例製造法 (記号は前記参考例の記号を示し、当該化合物をこの前記参考例と同様の方法により製造した事を示す。); Dat: 物理化学的性状; Me: メチル; Et: エチル; Pr: n - プロピル; iPr: イソプロピル; cPr: シクロプロピル; Bu: n - ブチル; iBu: イソブチル; cHex: シクロヘキシル; Ph: フェニル; Bz: ベンゾイル; Bn: ベンジル; Ac: アセチル; Ms: メチルスルホニル; Thie3: 3 - チエニル; Py2: 2 - ピリジル; Py3: 3 - ピリジル; Py4: 4 - ピリジル; Thia4: 4 - チアゾリル; Pip1: 1 - ピペリジル; Pip2: 2 - ピペリジル; Pip3: 3 - ピペリジル; Pip4: 4 - ピペリジル; Morp: モルホリノ; Piper1: 1 - ピペラジニル; Pim: 4 - メチル - 1 - ピペラジニル; Im1: 1 - イミダゾリル; Im2: 2 - イミダゾリル; Fu3: 3 - フリル; Pyr2: 2 - ピロリル; Pyrim2: 2 - ピリミジニル; Pyrim5: 5 - ピリミジニル; Pyra: 2 - ピラジニル; Tet: 2H - テトラゾール - 5 - イル; Thiom: チオモルホリノ; Boc: tert - ブトキシカルボニル; 及びPhit: フタルイミド - 2 - イルをそれぞれ示す。なお、置換基の前の数字は置換位置を示し、R¹若しくはR²基が複数存在する場合は、表中に置換位置と共に列記する。例えば、4 - OMe - 5, 6 - F₂ は4位にメトキシ、5及び6位にF原子が置換していることを示す。

10

20

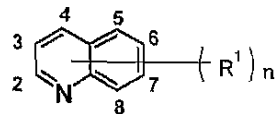
30

40

表 2

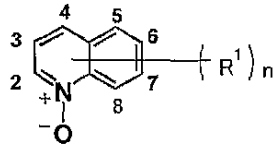
Rex Rsy	Str	Dat	Rex Rsy	Str	Dat
1 A1		F+:355	2 A1		F-:363
3 A1		F+:494	4 A1		F+:362
5 B1		F+:284	6 B1		F+:241

表 3



Rex Rsy	(R ¹) _n	Dat	Rex Rsy	(R ¹) _n	Dat
7 E2	6-O(CH ₂) ₃ CO ₂ Et	F+:260	8 E3	6-OCH ₂ -(1-Boc-Pip4)	F+:343
9 E2	6-OCH ₂ CO ₂ Et	F+:232	10 E4	6-O(CH ₂) ₃ Br	N2:2.40(2H,qui),3.66(2H,t),4.24(2H,t),7.10(1H,d),7.33-7.39(2H,m),8.01(1H,d),8.04(1H,dd),8.77(1H,dd)
11 I3	6-OMe-7-(CH ₂) ₃ OH	F+:218	12 E4	6-O(CH ₂) ₄ Br	N2:1.99-2.17(4H,m),3.53(2H,t),4.14(2H,t),7.10(1H,d),7.35-7.42(2H,m),7.97(1H,d),8.10(1H,dd),8.70(1H,dd)
13 I4	6-(CH ₂) ₃ OH-7-OMe	F+:218	14 E4	6-O(CH ₂) ₅ Br	N2:1.68(2H,qui),1.85-2.02(4H,m),3.46(2H,t),4.09(2H,t),7.05(1H,d),7.34(1H,dd),7.37(1H,dd),7.99(1H,d),8.07(1H,dd),8.76(1H,dd)
15 L	4-Cl-6-C≡CCH ₂ OH-7-OMe	F+:248	16 K	6-(CH ₂) ₃ Br-7-OMe	N2:2.23(2H,qui),2.95(2H,t),3.44(2H,t),3.98(3H,s),7.27(1H,t),7.42(1H,s),7.57(1H,s),8.04(1H,dd),8.79(1H,dd)
17 R	7-(CH ₂) ₂ CO ₂ Et	F+:230	18 K	6-OMe-7-(CH ₂) ₃ Br	F+:280,282

表 4



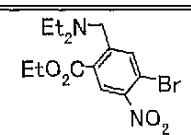
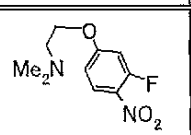
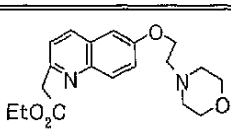
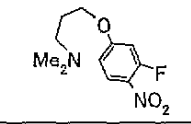
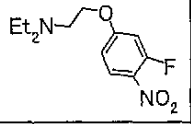
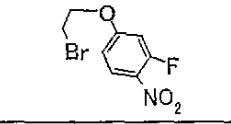
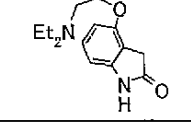
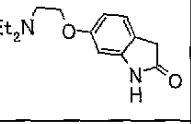
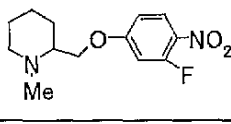
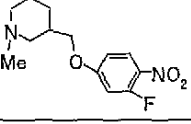
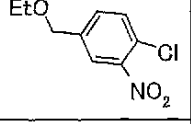
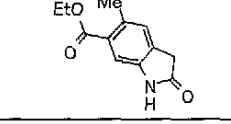
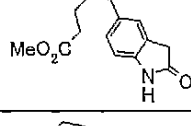
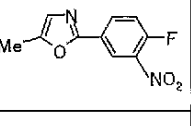
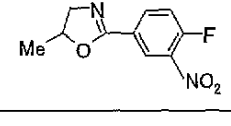
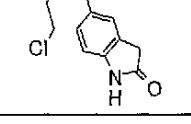
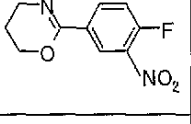
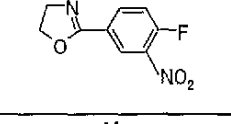
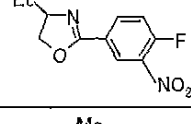
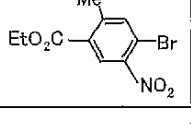
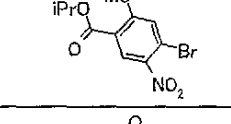
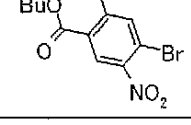
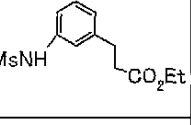
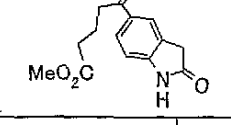
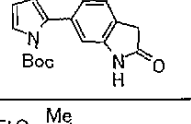
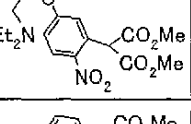
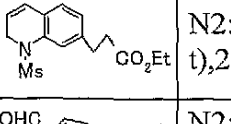
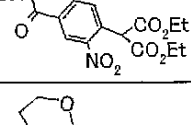
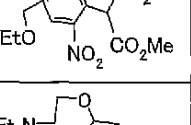
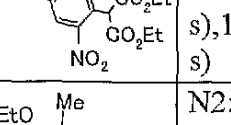
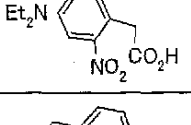
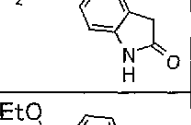
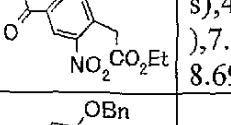
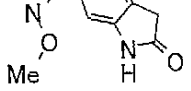
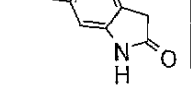
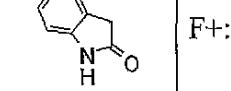
Rex Rsy	(R ¹) _n	Dat	Rex Rsy	(R ¹) _n	Dat
19 H1	6-OCH ₂ CH ₂ -N ₂	F+:257	20 H1	4-CH ₂ OBz	N2:5.77(2H,s), 8.60(1H,d), 8.85(1H,dd)
21 H1	4-(CH ₂) ₂ CO ₂ H	F+:218	22 H1	4-O(CH ₂) ₂ Br	F+:268, 270
23 H1	6-O(CH ₂) ₂ OMe	F+:220	24 C	6-O(CH ₂) ₂ NEt ₂	F+:261
25 H1	6-O(CH ₂) ₃ CO ₂ Et	F+:276	26 H1	6-O(CH ₂) ₂ Br-7-OMe	F+:298,300
27 H1	6-OCH ₂ CO ₂ Et	F+:248	28 H1	6-CH ₂ Br	F+:238, 240
29 H1	6-OCH ₂ (1-Boc-Pip4)	F+:359	30 H1	6-O(CH ₂) ₃ Br	F+:282, 284
31 H1	6-(CH ₂) ₂ CO ₂ H	F+:218	32 H1	6-O(CH ₂) ₄ Br	F+:296, 298
33 H1	6-(CH ₂) ₃ Br-7-OMe	F:296, 298	34 H1	6-O(CH ₂) ₅ Br	F+:310, 312
35 H1	6-CH ₂ OH	F+:176	36 H1	5-O(CH ₂) ₂ Br	F+:268,270
37 H1	5-CH ₂ -Pht-6-O(CH ₂) ₂ OMe	F+:379	38 H1	6-OBn	N1:5.26(2H,s), 8.43(1H,br d), 8.45(1H,d)
39 H1		F+:218	40 H1	6-(CH ₂) ₃ Br	N2:2.27(2H,qui),3.00(2H,t),3.42(2H,t),7.29(1H,dd),7.62(1H,dd),7.69(1H,s),8.58(1H,d),9.39(1H,d),9.56(1H,d)
41 H1		F+:287	42 H1	7-O(CH ₂) ₂ Br	N1:3.90(2H,t),4.54(2H,t),7.35(1H,dd),7.42(1H,dd),7.90(1H,d),7.91(1H,s),8.04(1H,d),8.57(1H,dd)
43 H1	4-(CH ₂) ₂ CO ₂ Et	F+:246	44 H3	6-CHO	N1:7.61(1H,dd),8.13-8.21(2H,m), 8.67(1H,d), 8.64-8.76(2H,m), 10.20-10.23(1H,m)

10

20

30

表 5

Rex Rsy	Str	Dat	Rex Rsy	Str	Dat	Rex Rsy	Str	Dat
45 V		F-:358, 360	46 E1		F+:229	47 C		F+:345
48 E1		F+:243	49 E1		F+:257	50 E1		E:263, 265
51 E2		F+:249	52 E2		F+:249	53 E3		F+:269
54 E3		F+:255	55 E4		F+:216	56 DD		F+:220
57 I2		F+:248	58 H2		F+:223	59 J2		F+:225
60 I2		F+:224	61 J2		F+:225	62 J2		F+:211
63 J2		F+:239	64 M1		F+:287, 289	65 M2		F+:302, 304
66 M2		F+:315, 317	67 P		F+:272	68 N		F+:262
69 O		F+:299	70 BB		F+:369	71 Q		N2:1.25(3H, t),2.69(3H,s)
72 BB		F+:368	73 BB		F+:312	74 BB		N2:5.35(1H, s),10.10(1H, s)
75 CC2		F+:297	76 DD		F+:249	77 CC1		N2:2.96(3H, s),4.03(2H,s), 7.23(1H,s), 8.69(1H,s)
78 DD		F+:191	79 DD		F+:192	80 DD		F+:240

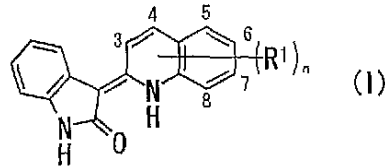
10

20

30

40

表 6



Ex	(R ¹) _n	Sal	Sy	Dat
1	6-OCH ₂ CH ₂ -N ₂ N ₂		-	N1:4.49(2H,t), 4.84(2H,t), 7.76(1H,d), 8.23(1H,d), 10.53(1H,s), 14.43(1H,s) ; F+:372
2	7-CO ₂ Et		-	F+:333
3a	4-CHO		-	N1:10.66(1H,s),12.60(1H,s),14.10(1H,s)
3b	4-CH(OEt) ₂		-	F+:363
4	6-O(CH ₂) ₂ -Morp		-	N1:2.51(4H,t), 2.78(2H,t), 3.59(4H,t), 4.16(2H,t), 10.53(1H,s), 14.46(1H,s) ; F+:390
5	6-CH ₂ NH(CH ₂) ₂ -Morp		-	N1: 3.55 (4H, t), 3.78 (2H, s), 10.56 (1H, s) ; F+: 403
6	6-CH ₂ N(Me)(CH ₂) ₂ OMe		-	N1: 2.19 (2H, s), 2.25-2.60 (4H, m), 3.53 (2H, s), 10.57 (1H, s), 14.38 (1H, s) ; F+: 361
7	6-O-CH ₂ -CH(OH)-CH ₂ -N ₂		-	N1:1.65-1.71(4H,m),2.42-2.54(5H,m),2.64(1H,dd ,3.90-4.00(2H,m),4.04-4.12(1H,m),4.93(1H,d),1 0.51(1H,s),14.47(1H,s) ; F+:404
8	6-OCH ₂ CO-Morp		-	N1: 3.40-3.73 (8H, m), 4.92 (2H, s), 10.53 (1H, s), 14.46(1H, s) ; F: 403
9	6-NHCOCH ₂ -Morp		-	F:-401
10	6-NH ₂		-	N1:5.39(2H,s), 10.43(1H,s), 14.52(1H,s) ; F:-274
11	6-O-CH ₂ -N ⁺ (S=O) ₂		-	F+:438
12	6-CO-Pipera	HCl	-	F+:373
13	5-CH ₂ NH ₂ -6-O(CH ₂) ₂ OMe	HCl	-	N1:3.35(3H,s),3.72-3.76(2H,m),4.28-4.33(2H,m), 4.34-4.41(2H,m),10.59(1H,s) ; F+:364
14	6-CH ₂ OH		-	N1:4.57(2H,s), 10.57(1H,s), 14.40(1H,s) ; F+:291
15	6-OCH ₂ (1-Me-Pip4)		-	N1:2.50(3H,s),3.90(2H,d),10.51(1H,s),14.46(1H,s) ; F+:388
16	6-NHCONH-Py3		-	N1:10.55(1H,s), 14.42(1H,s) ; F:-394
31	6-OCH ₂ CH ₂ Br		1	F+:283, 285
32	7-Me と 5-Me の 2:1 混合物		1	N2:2.44(3H×2/3,s), 2.57(3H×1/3,s), 10.57(1H,s), 14.37(1H,s) ; F+:275
33	6-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ Br		1	N1:2.30(2H,qui), 3.71(2H,t), 4.17(2H,t), 10.54(1H, s), 14.46(1H,s)
34	6-O(CH ₂) ₄ Br		1	F+:411, 413
35	6-O(CH ₂) ₅ Br		1	F+:425, 427
36	6-OBz	HCl	1	N1:10.61(1H,s), 14.39(1H,s) ; F+:381

10

20

30

40

表 7

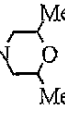

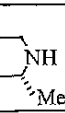

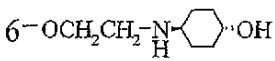
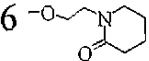
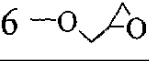
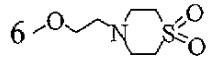
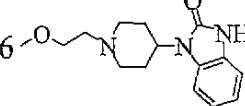
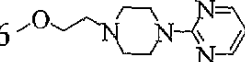
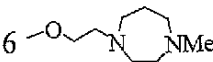
37	6-OMe	HCl	1	N1:3.85(3H,s), 10.52(1H,s), 14.47(1H,s) ; F+:291	
38	4-Me		1	N2:2.66(3H,s), 10.55(1H,s), 14.35(1H,s) ; F+:275	
39	4-CH ₂ CH ₂ CO ₂ Et		1	N2:1.17(3H,s), 2.84(2H,t), 3.32(2H,t), 4.09(2H,q), 10.55(1H,s), 14.29(1H,s) ; F+:361	
40	4-CH ₂ OBz		1	N1:5.84(2H,s), 10.60(1H,s), 14.16(1H,s) ; F:394	
41	6-O(CH ₂) ₂ -Pim		4	N1:2.15(3H,s), 2.25-2.40(4H,m), 2.45-2.55(4H,m), 2.72(2H,t), 4.15(2H,t), 10.52(1H,s), 14.46(1H,s) ; F+:403	10
42	6-O(CH ₂) ₃ -Morp		4	N1:1.92(2H,qui), 2.35-2.41(4H,m), 2.45(2H,t), 3.58(4H,t), 4.09(2H,t), 10.51(1H,s), 14.47(1H,s) ; F+:404	
43	6-CH ₂ OBz		1	N1:5.43(2H,s), 10.61(1H,s), 14.35(1H,s) ; F+:395	
44	6-OCH ₂ CH ₂ -NEt ₂	Su	1	N1:1.02(6H,t), 2.39(4H,s), 2.65(4H,q), 2.91(2H,t), 4.13(2H,t), 10.53(1H,s), 14.46(1H,s) ; F+:376	
45	6-OCH ₂ CH ₂ -N 		4	N1:1.05(6H,d), 1.74(2H,t), 2.71(2H,t), 2.84(2H,d), 3.53-3.60(2H,m), 4.16(2H,t), 10.51(1H,s), 14.46(1H,s) ; F+:418	20
46	6-OCH ₂ CH ₂ -N 		4	N1:1.62(4H,t), 2.57(4H,brt), 2.76(2H,t), 3.86(4H, s), 4.15(2H,t), 10.51(1H,s), 14.46(1H,s) ; F+:446	
47	6-O(CH ₂) ₄ -Morp		4	N1:1.56-1.63(2H,m), 1.74-1.81(2H,m), 2.32-2.35(6H,m), 3.56(4H,t), 4.07(2H,t), 10.51(1H,s), 14.46(1H,s) ; F+:418	
48	6-O(CH ₂) ₅ -Morp		4	N1:1.44-1.50(4H,m), 1.74-1.83(2H,m), 2.27-2.30(2H,m), 2.33(4H,brs), 3.56(4H,t), 4.05(2H,t), 10.51(1H,s), 14.46(1H,s) ; F+:445	30
49	6-NO ₂		1	E+:306	
50	8-Me		1	E+:275	
51	4-Cl		1	E+:295	
52	6-OBn		1	N1:5.19(2H,s), 10.53(1H,s), 14.45(1H,s) ; F+:367	
53	6-O(CH ₂) ₄ -N 	Su	4	N1:1.00(3H,d), 1.05(3H,d), 10.52(1H,s), 14.46(1H,s) ; F+:445	
54	6-CH ₂ -Morp		4	N1:2.39(4H,brs), 3.54(2H,s), 3.59(4H,t), 10.57(1H,s), 14.38(1H,s) ; F+:360	40
55	6-OCH ₂ CH ₂ -N 		4	N1:1.10(6H,d), 10.52(1H,s), 14.47(1H,s) ; F+:416	
56	6-Br		1	N1:10.63(1H,s), 14.27(1H,s) ; F+:338, 340	

表 8

57		4	N1:10.51(1H,s), 14.46(1H,s) ; F+:418
58	6-O(CH ₂) ₂ OMe	19	N1: 3.33 (3H, s), 3.65-3.74 (2H, m), 4.11-4.21 (2H, m), 10.53 (1H, s) ; F+: 335
59		19	N1: 1.60-1.80 (4H, m), 2.17-2.27 (2H, m), 10.52 (1H, s), 14.45 (1H, s) ; F+: 402
60		19	N1:2.76(1H,td),2.88(1H,t),3.38-3.43(1H,m),3.94(1H,td),4.44(1H,ddd),10.53(1H,s),14.46(1H,s)
61	6-O(CH ₂) ₃ CO ₂ Et	1	F+:391
62	6-OCH ₂ CO ₂ Et	1	F+:363
63	5-CH ₂ Pht-6-O(CH ₂) ₂ OMe	1	F+:494
64	6-OCH ₂ (1-Boc-Pip4)	1	F+:474
65	6-CO ₂ H	1	F+:305
66	6-(CH ₂) ₂ CO ₂ H	1	N1: 2.61(2H,t),2.91(2H,t),10.55(2H,s),12.23 (1H,s),14.35(1H,s) ; F+:333
67	6-(CH ₂) ₃ Br-7-OMe	1	F+:411, 413
68	6-CHO	1	N1:6.91-7.06(3H,m),7.64(1H,d),7.68(1H,d),7.78(1H,d),8.03(1H,d),8.09(1H,d),8.28(1H,s),9.98(1H,s),10.70(1H,s),14.29(1H,s)
69	4-(CH ₂) ₂ CO ₂ H	1	N1: 2.61(2H,t),2.91(2H,t),10.55(2H,s),12.23 (1H,s),14.35(1H,s) ; F+:333
70	4-CO ₂ H	1	F+:305
71	4-O(CH ₂) ₂ Br	1	F:382, 384
72	5-NO ₂	1	F:-304
73	6-O(CH ₂) ₂ Cl	1	F+:339
74	6-OMe-7-(CH ₂) ₃ Br	2	F+:411, 413
75	7-(CH ₂) ₃ Br	2	F+:381, 383
76	7-(CH ₂) ₂ CO ₂ Et	2	F+:361
77	6-OMe-7-(CH ₂) ₃ Morp	4	F+:418
78	6-O(CH ₂) ₂ (4-OH-Pip1)	4	N1: 1.35-1.44(2H,m),1.68-1.75(2H,m),2.15(2H,t), 2.70(2H,t),2.78-2.83(2H,m),3.41-3.49(1H,m),4.13 (2H,t),4.53(1H,d),10.51(1H,s),14.46(1H,s) ; F+:404
79	6-O(CH ₂) ₂ (4-CO ₂ Et-Pip1)	4	F+:460
80		4	F+:438
81		4	F+:520
82		4	N1:6.62(1H,t),8.35(2H,d),10.52(1H,s),14.46(1H,s) ; F+:467
83		4	F+:417
84	6-O(CH ₂) ₂ (4-Pip1-Pip1)	4	F+:471



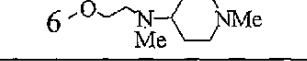
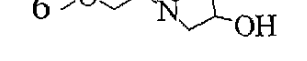
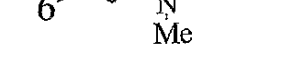
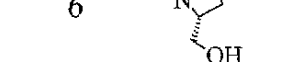
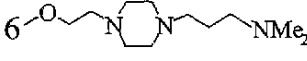
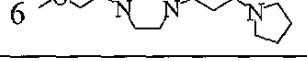
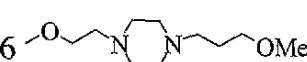
10

20

30

40

表 9

85			4	N1:2.37(2H,t),2.35-2.50(8H,m),2.72(2H,t),3.48(2H,q),4.14(2H,t),4.36(1H,t),10.52(1H,s),14.46(1H,s) ; F+:433
86			4	N1:2.14(6H,s),2.28(3H,s),2.34(2H,dd),2.48-2.53(2H,m),2.78(2H,t),4.13(2H,t),10.52(1H,s),14.46(1H,s) ; F+:405
87		HCl	4	F+:431
88			4	N1:1.5-1.6(1H, m), 1.9-2.1(1H, m), 2.4-2.5(1H, m), 2.6-2.8(4H, m), 4.1-4.3(3H, m), 4.6-4.7(1H, m), 10.51(1H, s), 14.46(1H, s) ; F+:390
89			4	N1:2.30(3H, s), 2.5-2.6(2H, m), 2.79(2H, t), 3.4-3.6(2H, m), 4.1-4.2(2H, m), 4.37(1H, t), 10.52(1H, s), 14.47(1H, s) ; F-:376
90			4	N1:1.5-1.9(4H, m), 2.3-2.4(1H, m), 2.6-2.7(1H, m), 3.1-3.5(4H, m), 4.13(2H, t), 4.39(1H, t), 10.52(1H, s), 14.47(1H, s) ; F+:404
91			4	N1:1.4-1.6(2H, m), 2.11(6H, s), 2.2-2.5(12H, m), 2.72(2H, t), 4.15(2H, t), 10.51(1H, s), 14.46(1H, s) ; F+:474
92			4	N1:1.5-1.7(6H, m), 2.2-2.5(12H, m), 2.72(2H, t), 4.15(2H, t), 10.51(1H, s), 14.46(1H, s) ; F+:500
93	6-O(CH ₂) ₂ (4-CONH ₂ -Pip1)		4	F+:431
94			4	N1:1.63(2H,qui),2.29(2H,t),2.30-2.42(8H,m),2.72(2H,t),3.21(3H,s),3.32(2H,t),4.15(2H,t),10.52(1H,s),14.46(1H,s) ; F+:461
95	6-O(CH ₂) ₂ -Thiom		4	F+:406
96	6-(CH ₂) ₃ -Morp		4	N1:1.78(2H,qui),2.30(2H,t),2.32-2.38(4H,m),2.69(2H,t),3.58(2H,t),10.55(1H,s),14.38(1H,s) ; F+:383
97	6-(CH ₂) ₃ -Morp-7-OMe		4	F+:418
98	6-(CH ₂) ₃ -Pim	HCl	4	N1:2.05-2.15(2H,m),2.76(2H,t),2.83(3H,s),3.12-3.85(10H,m),10.58(1H,s),14.34(1H,s) ; F+:401
99	6-(CH ₂) ₃ NEt ₂		4	N1:0.93(6H,t),1.73(2H,qui),2.39(2H,t),2.45(4H,q),2.66(2H,t),10.55(1H,s),14.38(1H,s) ; F+:374
100	4-O(CH ₂) ₂ -Morp		4	F-:388
101	7-(CH ₂) ₃ -Morp		4	N1: 3.58(4H,t), 10.57(1H,s), 14.36(1H,s) ; F+:388
102	7-O(CH ₂) ₂ -Morp		4	N1:2.48-2.52(4H,m),2.74(2H,t),3.60(4H,t),4.26(2H,t),10.55(1H,s),14.38(1H,s) ; F+:390
103	7-(CH ₂) ₃ NEt ₂		4	N1: 0.94(4H,t), 10.55(1H,s), 14.37(1H,s) ; F+:374
104	7-(CH ₂) ₃ -Pim		4	N1: 2.14(3H,s), 10.57(1H,s), 14.36(1H,s) ; F+:401

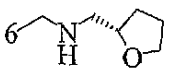
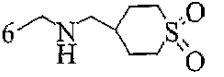
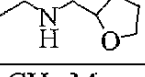
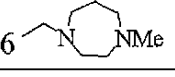
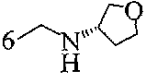
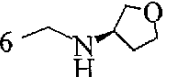
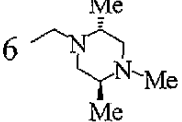
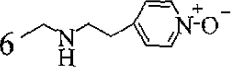
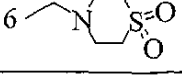
10

20

30

40

表 1 1

123			5	N1: 1.45-1.58 (1H, m), 1.70-2.00 (3H, m), 3.79 (2H, s), 10.57 (1H, s), 14.39 (1H, s) ; F+: 374
124			5	N1: 1.53-1.63(2H,m),1.69-1.73(1H,m),2.09(2H,d), 2.42(2H,d),2.98-3.14(4H,m),3.75(2H,s),10.56(1H,s),14.38(1H,s) ; F:435
125	6-CH ₂ NEt ₂		5	1.00 (6H, br), 3.59 (2H, s), 10.58 (1H, s), 14.38 (1H, s) ; F: 345
126	6-CH ₂ NHCH ₂ CO ₂ Et		5	F+: 376
127	4 		5	F:373
128	6-CH ₂ -Morp		5	F+:360
129	6 		6	N1: 1.72 (2H, qui), 2.26 (3H, s), 3.66 (2H, s), 10.56 (1H, s), 14.38 (1H, s) ; F+: 387
130	6-CH ₂ -(4-CONH ₂ -Pip1)		6	N1: 1.45-2.25 (7H, m), 3.51 (2H, s), 10.57 (1H, s), 14.38 (1H, s) ; F+: 401
131	6-CH ₂ -(4-Pyrim2-Pipera)		6	N1: 2.40-2.54 (4H, m), 3.59 (2H, s), 3.72-3.82 (4H, m), 10.58 (1H, s), 14.39 (1H, s) ; F+: 437
132	6-CH ₂ -Pim		6	N1: 2.21 (3H, s), 2.25-2.60 (4H, m), 3.53 (2H, s), 10.57 (1H, s), 14.38 (1H, s) ; F+: 373
133	6 	HCl	6	N1:2.05-2.15(1H,m),2.15-2.27(1H,m),3.68(1H,q), 3.75-3.85(2H,m),3.89-3.96(2H,m),4.18(2H,dd),10.64(1H,s),14.31(1H,s) ; F+:360
134	6-CH ₂ -(4-Et-Pipera)		6	N1:0.98(3H,t),2.20-2.60(10H,m),3.53(2H,s),10.57(1H,s),14.38(1H,s) ; F+:387
135	6 	HCl	6	N1:2.05-2.15(1H,m),2.15-2.27(1H,m),3.68(1H,q), 3.75-3.85(2H,m),3.89-3.96(2H,m),4.18(2H,dd),10.64(1H,s),14.31(1H,s) ; F:359
136	6-CH ₂ -(4-Pr-Pipera)		6	N1:0.84(3H,t),1.35-1.47(2H,m),3.52(2H,s),10.56(1H,s),14.38(1H,s) ; F+:401
137	6-CH ₂ -(3,3-F ₂ -Pip1)		6	N1:1.8-2.3(4H,m),2.7-3.3(1H,m),3.3-3.7(1H,m),3.64(2H,brs),4.41(2H,brs),10.63(1H,s),14.29(1H,s) ; F+:394
138	6 		6	N1:0.80-0.95(3H,m),1.10(3H,d),2.17(3H,s),3.32(2H,s),10.57(1H,s),14.38(1H,s) ; F+:401
139	6 		6	N1:2.7-2.8(4H,m),3.78(2H,s),7.27(2H,d),8.11(2H,d),10.57(1H,s),14.38(1H,s) ; F+:411
140	6-CH ₂ -(4-Ac-Pipera)		6	N1: 1.98 (3H, s), 3.56 (2H, s), 10.58 (1H, s), 14.38 (1H, s) ; F+: 401
141	6 		6	N1: 2.83-3.03 (4H, m), 3.05-3.20 (4H, m), 3.74 (2H, s), 10.58 (1H, s), 14.36 (1H, s) ; F+: 408
142	6-CH ₂ -(4-cHex-Pipera)		6	N1: 0.97-1.27 (6H, m), 3.51 (2H, s), 10.57 (1H, s), 14.38 (1H, s) ; F+: 441

10

20

30

40

表 1 2

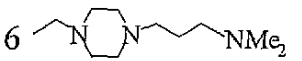

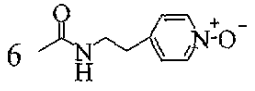
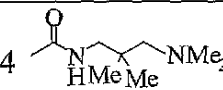
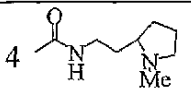
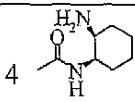
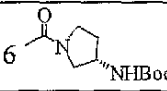
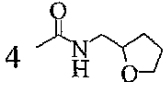
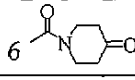
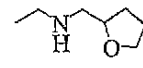
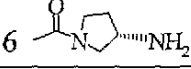
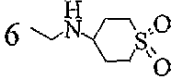
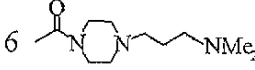
143			6	N1: 2.09 (6H, s), 3.51 (2H, s), 10.57 (1H, s), 14.38 (1H, s) ; F-: 442	
144	6-(CH ₂) ₂ CONHOCH ₂ -cPr		8	F+:402	
145	6-CONH(CH ₂) ₂ -Morp		8	F+:417	
146	6-CONHCH ₂ CO ₂ Et		8	F-:388	
147	6-CONH(CH ₂) ₂ -Py4		8	F+:409	
148	6-CO-Pim		8	N1:2.21(3H,s),2.30-2.40(4H,m),3.36-3.75(4H,m), 10.63(1H,s),14.32(1H,s) ; F+:387	
149	6-CONHMe		8	N1:2.81(3H,d),8.51(1H,q),10.64(1H,s),14.31(1H,s) ; F+:318	10
150			8	N1:2.25(3Hx1/2,s),2.29(3Hx1/2,s),10.62(1H,s),14.32(1H,s) ; F+:401	
151	6-CON(Me)(CH ₂) ₂ NEt ₂		8	N1:0.70-1.10(6H,m),2.20-2.70(6H,m),3.31(3H,s), 3.28-3.56(2H,m),10.62(1H,s),14.32(1H,s)	
152	6-CO(4-cPr-Pipera)		8	N1:0.32-0.36(1H,m),0.42-0.46(1H,m),1.64-1.70(1H,m),2.52-2.62(4H,m),3.30-3.65(4H,m),10.63(1H,s),14.32(1H,s) ; F+:413	
153	6-CO(4-Et-Pipera)		8	N1:1.01(3H,t),2.36(2H,q),2.30-2.50(4H,m),3.30-3.70(4H,m),10.63(1H,s),14.32(1H,s) ; F+:401	
154	6-CON(Me)OMe		8	N1:3.31(3H,s),3.60(3H,s),10.64(1H,s),14.31(1H,s) ; F+:348	20
155	6-CO(4-NMe ₂ -Pip1)		8	N1:1.3-1.5(2H,m),1.6-2.0(2H,m),2.21(6H,s),2.3-2.5(1H,m),3.6-3.9(1H,m),4.2-4.6(1H,m),10.63(1H,s),14.32(1H,s) ; F-:413	
156			8	N1:2.87(2H,t),3.55(2H,q),7.29(2H,d),8.12(2H,d), 8.62(1H,t),10.65(1H,s),14.30(1H,s) ; F+:425	
157	6-CO(4-Boc-Pipera)	HCl	8	F+:473	
158	6-CO(4-CO ₂ Et-Pip1)		8	F+:444	
159	4-CONH(CH ₂) ₂ -Morp		8	N1:2.56(2H,t),3.30(4H,s),3.49(2H,q),3.64(4H,t),8.92(1H,t),10.66(1H,s),14.21(1H,s) ; F+:417	30
160	4-CONH(CH ₂) ₂ NEt ₂		8	N1: 1.02 (6H, t), 2.58 (4H, q), 2.65 (2H, t), 8.88 (1H, t), 10.66 (1H, s), 14.22 (1H, s) ; F+: 403	
161			8	F+: 417	
162	4-CON(Me)(CH ₂) ₂ NEt ₂	HCl	8	F+:417	
163	4-CONH(CH ₂) ₃ -Morp		8	N1:1.77(2H,qui),2.36-2.43(6H,m),3.39(2H,q),3.58(4H,t),8.99(1H,t),10.66(1H,s),14.23(1H,s) ; F+:431	
164			8	N1:1.42-1.77 (4H, m), 2.27 (3H, s), 9.00 (1H, br), 10.67 (1H, s), 14.21 (1H, s) ; F+: 415	40
165	4-CONH(4-NH ₂ -cHex)		8	F+: 401	
166	4-CO(4-Pip1-Pip1)	HCl	8	F+:455	
167	4-CONH(3-NH ₂ -cHex)		8	F+: 401	

表 1 3

168			8	F: 400
169	4-CONHCH ₂ -Pyra		8	N1:4.7-4.8(2H,m),8.61(1H,s),8.63(1H,s),8.79(1H,s),9.54-9.70(1H,m),10.67(1H,s),14.20(1H,s) ; F+:396
170	4-CONH-Pyrim5		8	N1:9.02(1H,s),9.20(2H,s),10.70(1H,s),11.33(1H,s),14.29(1H,s) ; F+:382
171	7-CONH(CH ₂) ₂ -Morp		8	F+: 417
172	7-CON(Me)(CH ₂) ₂ -NEt ₂		8	F+: 417
173	7-CO-Pim		8	F+: 387
174			8	N1:1.23(9Hx1/2,s),1.34(9Hx1/2,s),7.22(1H,brs),10.63(1H,s),14.32(1H,s) ; F+:473
175			8	N1:1.63-1.71(1H,m),1.81-1.94(2H,m),1.95-2.05(1H,m),3.44(2H,td),3.69(1H,q),3.83(1H,q),4.07(1H,qui),9.07(1H,t),10.65(1H,s),14.21(1H,s) ; F+:388
176			8	N1:2.45-2.52(4H,m),3.32(2H,s),3.65-3.90(4H,m),10.63(1H,s),14.32(1H,s) ; F:-384
177	5-NH ₂		10	F:275
178	6-OH		10	F:276
179	6-O(CH ₂) ₂ (4-CO ₂ H-Pip1)	HCl	23	F+:432
180	6-O(CH ₂) ₃ CO ₂ H		23	F+:363
181	6-OCH ₂ CO ₂ H		23	F:-333
182	6-CONHCH ₂ CO ₂ H		23	F:-360
183	7-(CH ₂) ₂ CO ₂ H		23	F+: 333
184	6-OCH ₂ -Pip4		12	F+:374
185			12	N1:3.87(2H,s), 10.58(1H,s), 14.42(1H,s)
186		HCl	12	F+:373
187	4-CH ₂ OH		14	F+:291
188	5-NHCONH-CH ₂ CO ₂ Bu		16	F+:433
366	6-CH ₂ NHCH ₂ (2-NH ₂ -Py4)		5	N1:2.75(1H.br),3.57(2H,s),3.75(2H,s),5.79(2H,s),6.46(1H,s),6.49(1H,d),7.82(1H,d),10.57(1H,s),14.39(1H,s) ; F+:396
367			5	N1:3.88(2H,brs),10.59(1H,s),14.36(1H,s) ; F:-420
368	6-CO(4-Pim-Pip1)		6	N1:2.14(3H,s),10.63(1H,s),14.32(1H,s) ; F+:470
369			8	N1:1.55(2H,qui),2.11(6H,s),10.63(1H,s),14.32(1H,s) ; F+:458
370	6-CO(4-CO ₂ H-Pip1)		23	N1:10.62(1H,s),12.30(1H,brs),14.30(1H,s) ; F+:416
371	6-CO(4-CO ₂ Et-Pip1)		8	F+:444

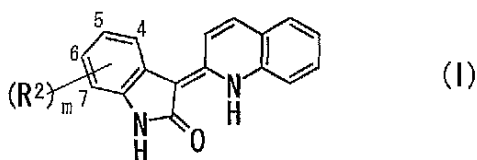
10

20

30

40

表 1 4



Ex	(R ²)m	Sy	Dat	Ex	(R ²)m	Sy	Dat
17	6-COOEt	-	F+:333	18	5-NMe ₂	-	F+:304
19	6-OMe	-	F-:279	20	6-C(Me)=N-OMe	-	F+:332
21	6-Ac	-	F+:303	22	5-COOH	-	F+:305
23	5-(CH ₂) ₃ COOH	-	F+:347	24	5-OH	-	F+:277
25	6-COOH	-	F-:303	26	6-Pyrr2	-	F+:326
27	5-(2-Me-Thia4)	-	F+:358	28	5-CO(CH ₂) ₃ OH	-	F+:347
189	6-CONEt ₂	17	F+:360	190	6-CONH(CH ₂) ₂ NEt ₂	17	F+:403
191	6-CN	17	F+:286	192	6-CH ₂ NEt ₂	17	F+:346
193	6-CHO	17	F+:289	194	6-COO(CH ₂) ₂ NMe ₂	17	F+:404
195	6-COOBn	17	F+:395	196	5-OCH ₂ COOEt	17	F+:363
197	6-CONH ₂	17	F+:304	198	5-Cl-6-CF ₃	17	F+:363
199	6-CONHEt	17	F+:332	200	5-Cl-6-COOEt	17	F+:367
201	5-Me	17	F:274	202	5-OCH ₂ Py2	17	F+:368
203	6-CF ₃	17	F:328	204	5-F-6-COOEt	17	F+:351
205	6-Br	17	F:338, 340	206	6-COPr	17	F+:331
207	5-OMe	17	F-:289	208	6-Thia4	17	F+:344
209	6-F	17	F-:277	210	5-O(CH ₂) ₂ NMe ₂	17	F+:348
211	7-F	17	F:278	212	5-O(CH ₂) ₃ NMe ₂	17	F+:362
213	5-F	17	F-:277	214	5-OCH ₂ (1-Me-Pip2)	17	F+:388
215	6-SO ₂ Me	17	F+:339	216	5-O(1-Me-Pip3)	17	F+:374
217	6-Cl	17	F:294	218	6-CONHOCH ₂ cPr	17	F+:374
219	4-Cl	17	F-:293	220	5-OMe-6-COOEt	17	F+:363
221	5-OBn	17	F+:367	222	5-Me-6-COOEt	17	F+:347
223	5-CF ₃	17	F-:327	224	5-CH ₂ NEt ₂ -6-COOEt	17	F+:418
225		17	F+:342	226		17	F+:344
227		17	F+:330	228		17	F+:344
229		17	F+:358	230		17	F+:342
231	6-CH=N-OMe	17	F+:318	232	6-CH ₂ CN	17	F-:298
233	5-O(CH ₂) ₂ Br	17	F+:383, 385	234	5-Morp	17	F+:346
235	5-Im1	18	F+:327	236	5-NH(CH ₂) ₂ NEt ₂	18	F+:375
237	5-NHBn	18	F-:364	238	5-COCH ₂ Morp	19	F+:338
239	5-COOEt	19	F+:333	240	5-COMe	19	F+:303

10

20

30

40

表 1 5

241	6-Me	19	F-:273	242	5,6-F ₂	19	F-:295
243	5-CN	19	E:285	244	6-(Thie3)	19	F+:343
245	5-(CH ₂) ₂ -Morp	19	F+:374	246	5-SO ₂ NH ₂	19	F+:340
247	6-(2-OMe-Ph)	19	F:366	248	7-O(CH ₂) ₂ NEt ₂	19	F+:376
249	4-O(CH ₂) ₂ NEt ₂	19	F+:376	250	6-O(CH ₂) ₂ NEt ₂	19	F+:376
251	5-(CH ₂) ₃ CO ₂ Et	19	F+:375	252	5-CONH(CH ₂) ₂ NEt ₂	19	F-:401
253	5-(CH ₂) ₄ CO ₂ Me	19	F+:375	254	5-CO(CH ₂) ₂ CO ₂ Et	19	F+:389
255	6-Fu3	19	F+:327	256	5-CO(CH ₂) ₃ CO ₂ Me	19	F-:387
257	6-(1-Boc-Pyrr2)	19	F+:426	258	5-NHAc-6-Cl	19	F-:350
259	6-CH ₂ OEt	19	F+:319	260	4-OBn	19	F+:367
261	5-COCH ₂ Cl	19	F+:337	262	5-CO(CH ₂) ₂ Cl	19	F+:351
263	5-CO(CH ₂) ₃ Cl	19	F+:365	264	5-(CH ₂) ₄ Cl	19	F+:351
265	6-OCOMe	19	F+:317	266	7-OCOMe	19	F+:317
267	5-COCH ₂ -Im1	4	F+:369	268	5-COCH ₂ NMe ₂	4	F+:344
269	5-COCH ₂ -Thiom	4	F+:404	270	5-COCH ₂ (4-OH-Pip1)	4	F+:402
271	5-CO(CH ₂) ₂ -Morp	4	F+:402	272	5-COCH ₂ (3-OH-Pip1)	4	F+:402
273	5-CO(CH ₂) ₂ NMe ₂	4	F+:360	274	5-CO(CH ₂) ₂ -Im1	4	F:383
275	5-(CH ₂) ₄ -Im1	4	F-:381	276	5-CO(CH ₂) ₂ N(Me)Bn	4	F:436
277	5-COCH ₂ NEt ₂	4	F+:374	278	6-CONH(CH ₂) ₂ OAc	8	F+:390
279	5-CO(CH ₂) ₃ COOH	23	F+:375	280	5-OCH ₂ COOH	23	F+:335
281	4-OH	24	E:276	282	6-OH	23	F+:277
372	6-(CH ₂) ₃ NMe ₂	10	F+:346	373	6-CH=N-O(CH ₂) ₂ NMe ₂	17	F+:375

表 1 6

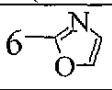
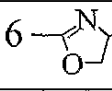
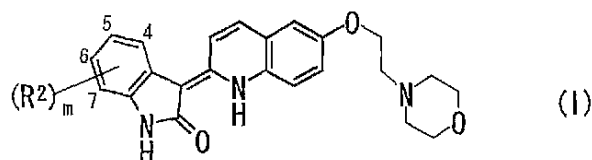
Ex	(R ²) _m	Sal	Sy	Dat
283	5-Cl		1	N2:10.72(1H,s), 14.51(1H,s) ; F+:295
284	5-NO ₂	HCl	1	N1:11.30(1H,s), 14.45(1H,s)
285	5-Br	HCl	1	N1:10.75(1H,s), 14.51(1H,s) ; F+:339, 401
286	5-O(CH ₂) ₂ NEt ₂		19	N1:1.01(6H,brs), 2.60(4H,brs), 2.80(2H,brs), 4.07(2H,brs), 10.39(1H,s), 14.46(1H,s) ; F+:376
287	6-(2-Me-Thia4)		17	N1:2.72(3H,s), 10.69(1H,s), 14.33(1H, s)
288			17	N1:7.32(1H,s),8.14(1H,s)10.83(1H,s),14.51(1H,s) ; F+:328
289			17	N1:0.94(3H,t),1.45-1.67(2H,m),3.99(1H,t),4.10-4.20(1H,m),4.45(1H,t),10.78(1H,s),14.53(1H,s) ; F+:358
290	6-CH=N-OBn		29	N1:5.15(2H, s),8.27(1H,s),10.71(1H,s),14.44(1H, s) ; F+:394
291	6-CH=N-OCH ₂ Py4		29	N1:5.47(2H,s),10.75(1H,s),14.44(1H,s) ; F+:395
292	5-COOAc		19	N1:2.41(3H,s),10.97(1H,s),14.41(1H,s)

表 1 7



Ex	(R ²) _m	Sal	Sy	Dat
29	6-CH=N-OEt	HCl	-	N1:1.25(3H, t), 4.13(2H, q), 8.17(1H, s), 10.68(1H, s), 14.53(1H, s) ; F+:461
293	5-Cl		4	N1:2.48-2.52(4H,m), 2.74(2H,t), 3.59(4H,t), 4.18(2H,t), 10.66(1H,s), 14.61(1H,s) ; F+:424
294	6-COOEt		17	N1:1.33(3H,t), 4.29(2H,q), 10.76(1H, s), 14.76(1H, s) ; F+:462
295	6-CN		17	N1:2.75(2H, m), 3.2-3.3(4H, m), 4.20(2H, t), 10.90(1H, s), 14.83(1H, s) ; F+:415
296	6-CF ₃		17	N1:2.7-2.8(2H, m), 3.5-3.6(4H, m), 4.1-4.2(2H, m), 10.85(1H, s), 14.72(1H, s) ; F+:458
297			17	N1:3.93(2H,t), 4.34(2H,t), 10.72(1H, s), 14.64(1H, s) ; F+:459
298	5-Cl-6-COOEt		17	N1:1.32(3H,t), 4.29(2H,q), 10.83(1H, s), 14.79(1H, s) ; F+:496
299	5-F-6-COOEt		17	N1:1.31(3H,t), 4.28(2H,q), 10.73(1H, s), 14.84(1H, s) ; F+:480
300	5-OMe-6-COOEt		17	F+:492
301	5-Me-6-COOEt		17	N1:1.32(3H,t), 2.61(3H,s), 4.26(2H,q), 10.59(1H, s), 14.70(1H, s) ; F+:476
302	5-Me-6-COOMe		17	N1:2.61(3H,s), 3.79(3H,s), 10.63(1H, s), 14.71(1H, s) ; F+:462
303	5-Me-6-COOiPr		17	F+:490
304	5-Me-6-COOPr		17	N1:0.99(3H,t), 1.67-1.78(2H,m), 2.62(3H,s), 10.59(1H, s), 14.71(1H, s) ; F+:490
305	5-Me-6-COOBu		17	F+:504
306	5-Me-6-(CH=N-OMe)		17	N1:2.42(3H, s), 3.82(3H, s), 8.37(1H, s), 10.50(1H, s), 14.50(1H, s) ; F+:461
307	6-CH=N-OMe		29	N1:2.73(2H, t), 3.87(3H, s), 4.17(2H, t), 8.17(1H, s), 10.67(1H, s), 14.54(1H, s) ; F+:447
308	6-CH=N-OiBu	HCl	29	F+:489
309	6-CH=N-OBn	HCl	29	N1:5.15(2H, s), 8.26(1H, s), 10.68(1H, s), 14.54(1H, s) ; F+:523
310	6-F		4	N1:2.73(2H, t), 3.5-3.6(4H, m), 4.16(2H, t), 10.66(1H, s), 14.32(1H, s) ; F+:408
311	5-F		4	N1:2.7-2.8(2H, m), 3.5-3.6(4H, m), 4.18(2H, t), 10.53(1H, s), 14.62(1H, s) ; F+:408
312	6-Cl		4	N1:2.74(2H, t), 3.2-3.4(4H, m), 3.5-3.6(4H, m), 4.18(2H, t), 10.67(1H, s), 14.44(1H, s) ; F+:424
313	6-COOH		23	F+:434

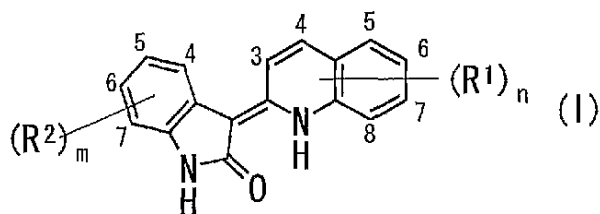
10

20

30

40

表 18



Ex	(R ²) _m	(R ¹) _n	Sal	Sy	Dat
314	5-Me-6-CO ₂ Et	6-O(CH ₂) ₂ Br		19	F+:469, 471
315	6-F	6-(CH ₂) ₃ Br		19	F:399,401
316	6-F	6-CHO		19	N1:9.97(1H, s), 10.83(1H, s), 14.12(1H, s)
317	5-Me-6-CO ₂ Et	6-CHO		19	F+:375
318	5-Me-6-CO ₂ Et	6-(CH ₂) ₃ Br		19	F+:467, 469
319	6-CH=NOMe	6-CHO		19	F+:346
320	6-CH=NOMe	6-(CH ₂) ₃ Br		19	F+:438, 440
321	5-Me-6-CO ₂ Et	6-CO ₂ H		19	N1:1.32(3H, t), 2.60(3H, s), 4.26(2H, q), 10.72(1H, s), 14.54(1H, s) ; F+:391
322	5-Cl	6-O(CH ₂) ₂ Br		1	F:418
323	6-F	6-O(CH ₂) ₂ Br		1	F:400, 402
324	5-F	6-O(CH ₂) ₂ Br		1	F:400, 402
325	6-Cl	6-O(CH ₂) ₂ Br		1	F:416, 418
326	5-NO ₂	6-O(CH ₂) ₂ Br		1	E:427, 429
327	5-CN	6-O(CH ₂) ₂ Br		1	F:407, 409
328	5,6-F ₂	6-O(CH ₂) ₂ Br		1	F+:419, 421
329	5-F	6-(CH ₂) ₂ CO ₂ H		1	F+:351
330	6-F	6-O(CH ₂) ₂ Cl		1	N1:4.00(2H, t), 4.25(2H, t), 10.68(1H, s), 14.42(1H, s)
331	6-Cl	6-O(CH ₂) ₂ Cl		1	F+:355
332	5-Me-6-CO ₂ Et	6-O(CH ₂) ₂ Pim	2HCl	4	N1:1.32(3H,t), 2.61(3H,s), 4.26(2H,q), 10.62(1H,s), 14.69(1H,s) ; F+:489
333	6-F	6-O(CH ₂) ₂ NEt ₂		4	N1:1.01(6H, t), 2.59(4H, q), 2.7-2.8(2H, m), 4.09(2H, t), 10.65(1H, s), 14.32(1H, s) ; F+:394
334	6-F	6-O(CH ₂) ₂ Pim		4	N1:2.17(3H, s), 2.3-2.5(4H, m), 2.73(2H, t), 4.15(2H, t), 10.65(1H, s), 14.32(1H, s) ; F+:421
335	5-F	6-O(CH ₂) ₂ NEt ₂		4	N1:0.99(6H, t), 2.57(4H, q), 2.82(2H, t), 4.11(2H, t), 10.54(1H, s), 14.63(1H, s) ; F+:394
336	5-F	6-O(CH ₂) ₂ Pim		4	N1:2.15(3H, s), 2.3-2.4(2H, m), 2.73(2H, t), 4.15(2H, t), 10.54(1H, s), 14.62(1H, s) ; F+:421
337	6-Cl	6-O(CH ₂) ₂ NEt ₂		4	N1:1.00(6H, t), 2.5-2.7(4H, m), 2.8-2.9(2H, m), 4.11(2H, t), 10.67(1H, s), 14.45(1H, s) ; F+:410

10

20

30

40

表 19

338	6-Cl	6-O(CH ₂) ₂ Pim		4	N1:2.17(3H, s), 2.3-2.5(4H, m), 2.73(2H, t), 4.17(2H, t), 10.68(1H, s), 14.44(1H, s) ; F+:437
339	5-NO ₂	6-O(CH ₂) ₂ Morp		4	F+:435
340	5-CN	6-O(CH ₂) ₂ Morp		4	F+:415
341	5,6-F ₂	6-O(CH ₂) ₂ Morp		4	N1:2.73(2H, t), 3.59(4H, t), 4.17(2H, t), 10.63(1H, s), 14.50(1H, s) ; F+:426
342	5-Me-6-CO ₂ Et	6-O(CH ₂) ₂ NEt ₂	HCl	4	N1:1.27(6H,t), 1.32(3H, t), 2.61(3H,s), 4.26(2H,q), 10.62(1H,s), 14.70(1H,s) ; F+:462
343	6-F	6-(CH ₂) ₃ NEt ₂		4	N1:0.93(6H, t), 1.6-1.8(2H, m), 2.3-2.5(6H, m), 2.67(2H, t), 10.69(1H, s), 14.24(1H, s) ; F+:392
344	6-F	6-(CH ₂) ₃ Morp		4	N1:1.7-1.9(2H, m), 2.2-2.4(6H, m), 2.6-2.7(2H, m), 3.4-3.6(2H, m), 10.69(1H, s), 14.23(1H, s) ; F-:404
345	6-F	6-(CH ₂) ₃ Pim		4	N1:1.7-1.8(2H, m), 2.15(3H, s), 2.2-2.4(8H, m), 2.67(2H, t), 10.68(1H, s), 14.23(1H, s) ; F-:417
346	5-Me-6-CO ₂ Et	6-(CH ₂) ₃ Morp		4	N1:1.32(3H, t), 2.61(3H, s), 4.26(2H, q), 10.63(1H, s), 14.61(1H, s) ; F+:474
347	6-CH=NOMe	6-(CH ₂) ₃ Morp		4	N1:3.87(3H, s), 8.18(1H, s), 10.70(1H, s), 14.46(1H, s) ; F+:445
348	5-Me-6-CO ₂ Et	6-(CH ₂) ₃ Pim		4	N1:1.32(3H, t), 2.15(3H, s), 2.61(3H, s), 4.26(2H, q), 10.62(1H, s), 14.62(1H, s) ; F+:487
349	6-CH=NOMe	6-(CH ₂) ₃ Pim		4	N1:2.15(3H, s), 3.87(3H, s), 8.18(1H, s), 10.70(1H, s), 14.46(1H, s) ; F+:458
350	6-F	6-CH ₂ Pim		5	N1: 2.15(3H, s), 2.2-2.6(8H, m), 3.32(2H, s), 10.71(1H, s), 14.24(1H, s) ; F+:391
351	5-Me-6-CO ₂ Et	6-CH ₂ Pim		5	N1:1.33(3H, t), 2.62(3H, s), 2.87(3H, s), 4.26(2H, s), 4.29(2H, q), 10.70(1H, s), 14.55(1H, s) ; F+:459
352	6-CH=NOMe	6-CH ₂ Pim		5	N1:3.87(3H, s), 8.18(1H, s), 10.72(1H, s), 14.46(1H, s) ; F+:429
353	5-Me-6-CO ₂ Et	6-COPim		8	N1:1.32(3H, t), 2.24(3H, s), 2.62(3H, s), 4.26(2H, q), 10.70(1H, s), 14.56(1H, s) ; F+:473

10

20

30

表 20

Ex	Str	Sy	Dat	Ex	Str	Sy	Dat
30		-	F+:319	354		18	F+:389
355		17	F+:262	356		18	F+:306
357		30	F+:277	358		18	F+:446, 448
359		30	F+:348	360		19	F+:262
361		17	F+:297	362		19	F+:262
363		18	F+:377	364		19	F+:262
365		18	F+:348	374		19	F+:380, 382
375		29	N1:5.22(2H,s),8.35(1H,s),10.70(1H,s),14.44(1H,s) ; F+:395				
376		29	N1:5.19(2H,s),8.28(1H,s),10.71(1H,s),14.45(1H,s) ; F+:395				
377		17	N1:2.18(6H,s),3.18(2H,d),5.62(1H,dt),6.52(1H,d),1 0.60(1H,s), 14.30(1H,s) ; F+:344				
378		17	N1:2.23(6H,s),3.09(2H,d),6.13(1H,dt),6.54(1H,d),1 0.60(1H,s),14.28(1H,s) ; F+:344				
379		5	N1:2.43-2.50(1H,m),2.98(1H,qui),3.79(2H,s),10.56 (1H,s),14.38(1H,s) ; F+:397				

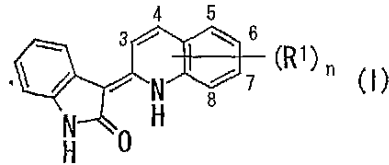
10

20

30

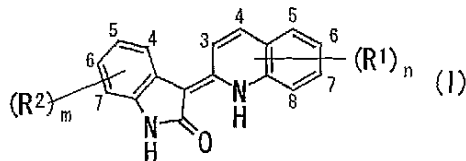
40

表 2 1



Co	(R ¹) _n	Co	(R ¹) _n	Co	(R ¹) _n
1	5-Me-6-O(CH ₂) ₃ CO ₂ H	16	4-CONH(CH ₂) ₂ OMe-6-CH ₂ -Pim	31	5-NHCO-Pim
2	5-NHSO ₂ (CH ₂) ₂ -Morp	17	5-CN-6-O(CH ₂) ₃ CO ₂ H	32	5-CH ₂ -Pim
3	5-NHCOCH ₂ -Morp	18	5-CH=NOMe-6-O(CH ₂) ₃ CO ₂ H	33	5-(CH ₂) ₃ -Pim
4	5-NH(CH ₂) ₂ OMe	19	6-CH=CHCO ₂ H	34	5-CO-Pim
5	5-C≡C-CH ₂ NEt ₂	20	5-CH ₂ OH-6-O(CH ₂) ₃ CO ₂ H	35	6-(CH ₂) ₂ -Pim
6	5-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	21	6-NHSO ₂ (CH ₂) ₂ -Morp	36	6-NHCO-Pim
7	4-Cl-6-O(CH ₂) ₃ CO ₂ H	22	6-NH(CH ₂) ₂ OMe	37	6-SO ₂ -Pim
8	6-O(CH ₂) ₂ NHSO ₂ Me	23	6-CH=CHCH ₂ NEt ₂	38	6-C≡C-CO ₂ H
9	6-N(Me)CO-Pim	24	5-CONMe ₂ -6-O(CH ₂) ₃ CO ₂ H	39	6-C≡C-CH ₂ NEt ₂
10	6-CH ₂ (4-CH ₂ CO ₂ H-Pip1)	25	6-CON(CH ₂ CO ₂ H) ₂	40	6-(4-CO ₂ H-Pip1)
11	6-CH ₂ (4-iPr-Pipera)	26	6-CO(4-(CH ₂) ₂ CO ₂ H-Pip1)	41	6-CH ₂ (4-CN-Pip1)
12	6-CH ₂ (4-iBu-Pipera)	27	6-CH ₂ (4-CH ₂ C(CH ₃) ₃ -Pipera)	42	6-(CH ₂) ₃ -Tet
13	6-CH ₂ NHCH ₂ (4-Me-Py3)	28	6-CH ₂ NHCH ₂ (4-CN-cHex)	43	6-N(CH ₂ CO ₂ H) ₂
14		29		44	
15		30	6-O(CH ₂) ₂ (4-(CH ₂) ₂ CO ₂ H-Pip1)		

表 2 2



Co	(R ²) _m	(R ¹) _n	Co	(R ²) _m	(R ¹) _n
45	6-F	5-CH ₂ OH-6-O(CH ₂) ₃ CO ₂ H	51	6-CH=N-OCH ₂ -Tet	-(n=0)
46	6-CH=N-OMe	5-CH ₂ OH-6-O(CH ₂) ₃ CO ₂ H	52	6-CH=N-OCH ₂ -Im2	-(n=0)
47	5-Me-6-CO ₂ Et	6-(CH ₂) ₂ CO ₂ H	53	6-CH=N-OCH ₂ (6-NMe ₂ -Py2)	-(n=0)
48	5-Me-6-CO ₂ Et	6-O(CH ₂) ₃ CO ₂ H	54	6-CH=N-OCH ₂ (6-Pim-Py2)	-(n=0)
49	6-CH=N-OMe	6-(CH ₂) ₂ CO ₂ H	55	6-CH=N-OCH ₂ CO ₂ H	-(n=0)
50	6-CH=N-OMe	6-O(CH ₂) ₃ CO ₂ H			

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP02/05014
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl. ⁷ C07D401/04, 14, 405/14, 409/14, 413/14, 417/14, 471/04, 487/04, 491/113, A61K31/4709, 31/496, 31/501, 31/506, A61K31/5355, 5377, 551, A61P27/02, 35/00, 43/00 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) Int.Cl. ⁷ C07D401/04, 14, 405/14, 409/14, 413/14, 417/14, 471/04, 487/04, 491/113, A61K31/4709, 31/496, 31/501, 31/506, A61K31/5355, 5377, 551, A61P27/02, 35/00, 43/00 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 practicable, search terms used) CAPLUS, REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/08202 A1 (Sugen Inc.), 17 February, 2000 (17.02.00), & AU 9954684 A	1-8
A	WO 99/61422 A (Sugen Inc.), 02 December, 1999 (02.12.99), & AU 9944102 A & EP 1082305 A1 & NO 200005916 A & BR 9910792 A & CZ 200004412 A & SK 200001806 A & CN 1311775 A & KR 2001083039 A & HU 200103617 A & JP 2002-516310 A & US 6395734 B	1-8
A	WO 99/40868 A2 (Sugen Inc.), 30 September, 1999 (30.09.99), & AU 9933635 A & EP 1066257 A2 & US 6316635 B & JP 2002-507598 A & US 20020028840 A	1-8
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family 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 25 July, 2002 (25.07.02)	Date of mailing of the international search report 06 August, 2002 (06.08.02)	
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer	
Facsimile No.	Telephone No.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP02/05014
C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99/15500 A1 (Glaxo Group, Ltd.), 01 April, 1999 (01.04.99), & AU 9897407 A & ZA 9808078 A & EP 1009738 A1 & CZ 200000798 A & BR 9812048 A & CN 1278794 A & HU 200004490 A & KR 2001023695 A & JP 2001517652 A & US 6369086 B & US 6387919 B	1-8
A	WO 99/10349 A1 (Zeneca, Ltd.), 04 March, 1999 (04.03.99), & AU 9888162 A & EP 1005470 A1 & US 6294532 B & JP 2001-514182 A	1-8
A	WO 97/42187 A1 (Zeneca, Ltd.), 13 November, 1997 (13.11.97), & ZA 9703844 A & AU 9726475 A & EP 912557 A1 & JP 2000-510115 A & US 6265411 B	1-8
A	Chem. Pharm. Bull., (1970), 18(9), pages 1822-30	1
A	Chem. Pharm. Bull., (1971), 19(8), pages 1669-80	1
A	Chemical Abstracts, Vol.92, abs. No.76408	1

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP02/05014	
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. C07D401/04, 14, 405/14, 409/14, 413/14, 417/14, 471/04, 487/04, 491/113, A61K31/4709, 31/496, 31/501, 31/506, A61K31/5355, 5377, 551, A61P27/02, 35/00, 43/00			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. C07D401/04, 14, 405/14, 409/14, 413/14, 417/14, 471/04, 487/04, 491/113, A61K31/4709, 31/496, 31/501, 31/506, A61K31/5355, 5377, 551, A61P27/02, 35/00, 43/00			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの			
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS, REGISTRY (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
A	WO 00/08202 A1 (SUGEN INC.) 2000.02.17 & AU 9954684 A	1-8	
A	WO 99/61422 A (SUGEN INC.) 1999.12.02 & AU 9944102 A & EP 1082305 A1 & NO 200005916 A & BR 9910792 A & CZ 200004412 A SK 200001806 A & CN 1311775 A & KR 2001083039 A & HU 200103617 A & JP 2002-516310 A & US 6395734 B	1-8	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 25.07.02		国際調査報告の発送日 06.08.02	
国際調査機関の名称及び先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 富永 保	4 P 9159
		電話番号 03-3581-1101	内線 3490

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP02/05014
C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 99/48868 A2 (SUGEN INC.) 1999.09.30 & AU 9933635 A & EP 1066257 A2 & US 6316635 B & JP 2002-507598 A & US 20020028840 A	1-8
A	WO 99/15500 A1 (GLAXO GROUP LTD.) 1999.04.01 & AU 9897407 A & ZA 9808078 A & EP 1009738 A1 & CZ 200000798 A & BR 9812048 A & CN 1278794 A & HU 200004490 A & KR 2001023695 A & JP 2001517652 A & US 6369086 B & US 6387919 B	1-8
A	WO 99/10349 A1 (ZENECA LTD.) 1999.03.04 & AU 9888162 A & EP 1005470 A1 & US 6294532 B & JP 2001-514182 A	1-8
A	WO 97/42187 A1 (ZENECA LTD.) 1997.11.13 & ZA 9703844 A & AU 9726475 A & EP 912557 A1 & JP 2000-510115 A & US 6265411 B	1-8
A	Chem. Pharm. Bull., (1970), 18(9), p. 1822-30	1
A	Chem. Pharm. Bull., (1971), 19(8), p. 1669-80	1
A	Chemical Abstracts, vol. 92, abs. no. 76408	1

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷			
A 6 1 K 31/506		A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/519		A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/5355		A 6 1 K 31/5355	
A 6 1 K 31/5377		A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/541		A 6 1 K 31/541	
A 6 1 K 31/551		A 6 1 K 31/551	
A 6 1 P 9/10		A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/14		A 6 1 P 9/14	
A 6 1 P 17/00		A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/06		A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 27/06		A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 29/00		A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 35/00		A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00		A 6 1 P 43/00	1 0 5
C 0 7 D 401/14		A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 405/14		C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 413/14		C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 417/14		C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 471/04		C 0 7 D 417/14	
C 0 7 D 487/04		C 0 7 D 471/04	1 0 4
C 0 7 D 491/113		C 0 7 D 487/04	1 4 0
		C 0 7 D 491/113	

- (72) 発明者 松久 彰
茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内
- (72) 発明者 木野山 功
茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内
- (72) 発明者 早川 昌彦
茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内
- (72) 発明者 谷口 伸明
茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内
- (72) 発明者 出山 行孝
茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内
- (72) 発明者 黒光 貞夫
茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内
- (72) 発明者 八尋 清
茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内
- (72) 発明者 岡田 稔
茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内

(注) この公表は、国際事務局 (W I P O) により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願 (日本語実用新案登録出願) の国際公開の効果は、特許法第 1 8 4 条の 1 0 第 1 項 (実用新案法第 4 8 条の 1 3 第 2 項) により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。