

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成28年6月23日 (2016.6.23)

【公開番号】特開2016-28032(P2016-28032A)

【公開日】平成28年2月25日 (2016.2.25)

【年通号数】公開・登録公報2016-012

【出願番号】特願2015-157760(P2015-157760)

【国際特許分類】

C 0 7 D 215/233 (2006.01)

C 0 7 F 9/60 (2006.01)

C 0 7 D 491/056 (2006.01)

C 0 7 D 405/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/47 (2006.01)

A 6 1 K 31/4741 (2006.01)

A 6 1 K 31/661 (2006.01)

A 6 1 K 31/6615 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 215/233 C S P

C 0 7 F 9/60

C 0 7 D 491/056

C 0 7 D 405/04

A 6 1 K 31/47

A 6 1 K 31/4741

A 6 1 K 31/661

A 6 1 K 31/6615

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

【手続補正書】

【提出日】平成28年5月6日 (2016.5.6)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 4

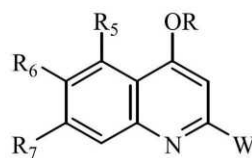
【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 0 0 4 】

発明の要約

一つの態様では、本発明は、化学式 I :



化学式 I

の化合物又はその医薬的に許容可能な塩に関するものであって、

(i)

Rは、水素、 $\text{PO}(\text{OH})_2$ 、 $\text{P}(=\text{O})(\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_{18})\text{アルキレンフェニル}(\text{alkylenephenyl}))_2$ 、 $\text{P}(=\text{O})(\text{OH})(\text{OM})$ 又は $\text{P}(=\text{O})(\text{OM})_2$ であり、

Wは、2-ハロフェニル、3-ハロフェニル又は4-ハロフェニルであり、

R_5 は、 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ アルコキシ、ヒドロキシル又は OR_8 であり、

R_6 は、ヒドロキシル又は $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ アルコキシであり、

R_7 は、水素、ヒドロキシル又は $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_{18})\text{アルキレンフェニル}$ であり、

R_8 は、 $\text{PO}(\text{OH})_2$ 、 $\text{P}(=\text{O})(\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_{18})\text{アルキレンフェニル})_2$ 、 $\text{P}(=\text{O})(\text{OH})(\text{OM})$ 又は $\text{P}(=\text{O})(\text{OM})_2$ であり、そして、

Mは、一価又は二価金属イオン又はアルキルアンモニウムイオンである、又は、

(ii)

Rは、水素、 $\text{PO}(\text{OH})_2$ 、 $\text{P}(=\text{O})(\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_{18})\text{アルキレンフェニル})_2$ 、 $\text{P}(=\text{O})(\text{OH})(\text{OM})$ 又は $\text{P}(=\text{O})(\text{OM})_2$ であり、

Wは、2-ハロフェニル、3-ハロフェニル又は4-ハロフェニルであり、

R_5 は、水素、 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ アルコキシ、ヒドロキシル又は OR_8 であり、

R_6 は、 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ アルコキシであり、

R_7 は、ヒドロキシル又は $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_{18})\text{アルキレンフェニル}$ であり、

R_8 は、 $\text{PO}(\text{OH})_2$ 、 $\text{P}(=\text{O})(\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_{18})\text{アルキレンフェニル})_2$ 、 $\text{P}(=\text{O})(\text{OH})(\text{OM})$ 又は $\text{P}(=\text{O})(\text{OM})_2$ であり、そして、

Mは、一価又は二価金属イオン又はアルキルアンモニウムイオンである。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

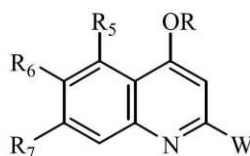
【補正対象項目名】0007

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0007】

別の態様においては、本発明は、化学式I



化学式 I

の化合物又はその医薬的に許容可能な塩に関するものであって、

Rは、水素、 $\text{PO}(\text{OH})_2$ 、 $\text{P}(=\text{O})(\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_{18})\text{アルキレンフェニル})_2$ 、 $\text{P}(=\text{O})(\text{OH})(\text{OM})$ 又は $\text{P}(=\text{O})(\text{OM})_2$ であり、

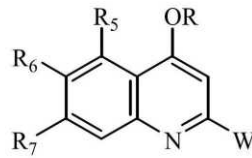
Wは、ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル、2,3-di $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ アルコキシフェニル、2,5-ジ $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ アルコキシフェニル、2- $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ アルコキシフェニル、4- $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ アルコキシフェニル、2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシ-3- $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ アルコキシフェニル、5-ヒドロキシ-2- $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ アルコキシフェニル、3-(O-ジ $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ アルキレンフェニル)フェニル、3-(O-二水素ホスファート)フェニル又は2,5-ジヒドロキシフェニルであり、

R_5 は、水素であり、

R_6 は、ヒドロキシル、N,N-ジ $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ アルキルアミノ又はN- $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ シクロアルキルアミノであり、そして、

R_7 は、水素である。

更に別の態様においては、本発明は、化学式I



化学式 I

の化合物又はその医薬的に許容可能な塩に関するものであり、

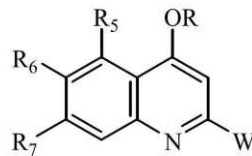
Rは、水素であり、

Wは、2-ハロフェニル、3-ハロフェニル又は4-ハロフェニルであり、

R₅及びR₆は、(C₁-C₁₈)アルキレンジオキシであり、そして、

R₇は水素である。

更に別の態様においては、発明は、化学式I



化学式 I

の化合物又はその医薬的に許容可能な塩に関するものであり、

Rは、水素、P(=O)(OH)₂、P(=O)(O-(C₁-C₁₈)アルキレンフェニル)₂であり、

Wは、3-([ビス-[(C₁-C₁₈)アルキレンフェニル]オキシ])ホスホリル)オキシ-5-(C₁-C₁₈)アルコキシフェニル、又は3-(二水素)ホスファート-5-(C₁-C₁₈)アルコキシフェニルであり、

R₆及びR₇は(C₁-C₁₈)アルキレンジオキシであり、そして、

R₅は水素である。

別の態様においては、本発明は、前述の化合物と医薬的に許容可能な担体を含む組成物に関する。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0008

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0008】

更に別の態様においては、本発明は、前述の化合物の効果的な量を含む、癌の治療を必要とする対象における上記癌を治療するのに用いられる組成物に関する。一実施形態において、対象は、哺乳動物である。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

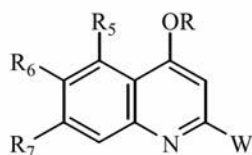
【補正対象項目名】0009

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0009】

更に、別の態様においては、本発明は、化学式I

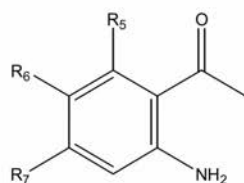


化学式 I

の化合物又はその医薬的に許容可能な塩を調製する工程であって、上記工程は、

(a)

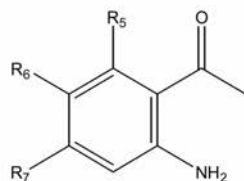
(ai) の化学式 II



化学式 II

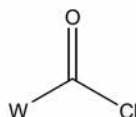
又は

(a ii) の化学式 II



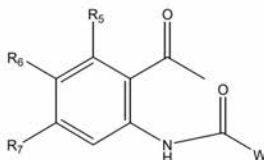
化学式 II

と化学式 III



化学式 III

の化合物を塩基の存在下で反応させて化学式 IV



化学式 IV

の化合物を得るステップと、

(b)

化学式 IV の化合物を塩基と反応させて化学式 I の化合物を得るステップと、を含み、
化学式 I において、

(i)

R は、水素であり、

W は、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル、2,3-ジメトキシフェニル、2,5-ジメトキシフェニル、2-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、2-ベンジルオキシフェニル、3-ベンジルオキシフェニル、4-ベンジルオキシフェニル、4-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル、3-ベンジルオキシ-5-メトキシフェニル、4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル、5-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル又は2,5-

ジヒドロキシフェニルであり、

R₅は、メトキシ又はヒドロキシルであるか、

R₅及びR₆はメチレンジオキシ(但し、R₇が水素の場合)であり、

R₆は、N,N-ジメチルアミノ、ヒドロキシル、メトキシ、N-モルホリノ又はN-ピロリジノであり、そして、

R₇は、水素、ヒドロキシル又はO-ベンジルである、

又は、

(ii)

Rは、水素であり、

Wは、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル、2,3-ジメトキシフェニル、2,5-ジメトキシフェニル、2-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、2-ベンジルオキシフェニル、3-ベンジルオキシフェニル、4-ベンジルオキシフェニル、4-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル、3-ベンジルオキシ-5-メトキシフェニル、4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル、5-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル又は2,5-ジヒドロキシフェニルであり、

R₅は、水素、メトキシ、ヒドロキシル又はOR₈であり、

R₆は、ヒドロキシル、N,N-ジメチルアミノ、メトキシ、N-モルホリノ又はN-ピロリジノであり、

R₇は、ヒドロキシル又はO-ベンジルであるか、

R₆及びR₇はメチレンジオキシ(但し、R₅が水素の場合)であり、そして、

R₈は、水素であり、

(ai)の化学式IIにおいて、

R₅は、ヒドロキシル又はメトキシであるか、

R₅及びR₆はメチレンジオキシ(但し、R₇が水素の場合)であり、

R₆は、ヒドロキシル、N,N-ジメチルアミノ、メトキシ、N-モルホリノ又はN-ピロリジノであり、そして、

R₇は、水素、ヒドロキシル又はO-ベンジルであり、

(aii)の化学式IIにおいて、

R₅は、水素、ヒドロキシル又はメトキシであり、

R₆は、N,N-ジメチルアミノ、メトキシ、N-モルホリノ又はN-ピロリジノであり、そして

、

R₇は、ハロ、OR₈、ヒドロキシル又はO-ベンジルであるか、

R₆及びR₇はメチレンジオキシ(但し、R₅が水素の場合)であり、

化学式IIIにおいて、

Wは、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル、2,3-ジメトキシフェニル、2,5-ジメトキシフェニル、2-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、2-ベンジルオキシフェニル、3-ベンジルオキシフェニル、4-ベンジルオキシフェニル、4-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル、3-ベンジルオキシ-5-メトキシフェニル、4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル、5-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル、2,5-ジヒドロキシフェニルであり、

化学式IVにおいて、

(1)

Wは、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル、2,3-ジメトキシフェニル、2,5-ジメトキシフェニル、2-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、2-ベンジルオキシフェニル、3-ベンジルオキシフェニル、4-ベンジルオキシフェニル、4-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル、3-ベンジルオキシ-5-メトキシフェニル、4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル、5-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル又は2,5-

ジヒドロキシフェニルであり、

R₅は、メトキシ、ヒドロキシルであるか、

R₅及びR₆はメチレンジオキシ(但し、R₇が水素の場合)であり、

R₆は、N,N-ジメチルアミノ、ヒドロキシル、メトキシ、N-モルホリノ又はN-ピロリジノ
であり、そして、

R₇は、水素、ヒドロキシル又はO-ベンジルである、

又は、

(2)

Rは、水素であり、

Wは、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル
、2,3-ジメトキシフェニル、2,5-ジメトキシフェニル、2-メトキシフェニル、4-メトキシ
フェニル、2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、2-ベン
ンジルオキシフェニル、3-ベンジルオキシフェニル、4-ベンジルオキシフェニル、4-ベン
ンジルオキシ-3-メトキシフェニル、3-ベンジルオキシ-5-メトキシフェニル、4-ヒドロキシ
-3-メトキシフェニル、5-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル又は2,5-ジヒドロキシフェニル
であり、

R₅は、水素、メトキシ又はヒドロキシルであり、

R₆は、N,N-ジメチルアミノ、メトキシ、N-モルホリノ又はN-ピロリジノであり、そして

、

R₇は、ヒドロキシル又はO-ベンジルであるか、

R₆及びR₇はメチレンジオキシ(但し、R₅が水素の場合)である。

【**手続補正5**】

【**補正対象書類名**】明細書

【**補正対象項目名**】0013

【**補正方法**】変更

【**補正の内容**】

【0013】

【**図1**】図1は、置換2-フェニルキノリン-4-オン(2-PQ)、CHM-2133及びCHM-2133-P-Naの構造を示す。

【**図2**】図2は、標的化合物16-21及び37-45の構造を示す。

【**図3**】図3A-3Cは、60のヒト癌細胞株に対する化合物38の活性パターンの差異を示す。M
 G-MID: logX値(X = GI₅₀、TGI及びLC₅₀)の平均値。デルタ: MG-MIDと最も感受性が高い細胞株のlogXとの間の差の対数。範囲: 最も抵抗性がある細胞株のlogXと最も感受性が高い細胞株のlogXとの間の差の対数。

【**図4**】図4A-4Fは、4週連続で週5日、7.5、15及び30mg/kgの化合物49(bid)と、5mg/kgのドキソルビシン(qd)をiv投与した後のHep3B異種移植ヌードマウス(n = 11)に関する(A)平均腫瘍体積-時間プロファイル、(B)平均腫瘍重量-時間プロファイル及び(C)平均体重-時間プロファイル; 4週連続で週5日、7.5、15及び30mg/kgの化合物49(bid)と、10mg/kgのドキソルビシン(qd)を経口投与した後のHep3B異種移植ヌードマウス(n = 11)に関する(D)平均腫瘍体積-時間プロファイル、(E)平均腫瘍重量-時間プロファイル、及び(F)平均体重-時間プロファイルを示す。

【**図5**】図5A-5Fは、4週連続で週5日、7.5、15及び30mg/kgの52(qd)と、5mg/kgのドキソルビシン(qd)を経口投与した後のHep3B異種移植ヌードマウス(n = 11)に関する(A)平均腫瘍体積-時間プロファイル、(B)平均腫瘍重量-時間プロファイル、(C)平均体重-時間プロファイル; 4週連続で週5日、7.5、15及び30mg/kgの52(qd)と、10mg/kgのドキソルビシン(qd)を静脈内投与した後、Hep3B異種移植ヌードマウス(n = 11)に関する(D)平均腫瘍体積-時間プロファイル、(E)平均腫瘍重量-時間プロファイル、(F)平均体重-時間プロファイルを示す。

【**図6**】図6A-6Cは、4週連続で週5日、7.5、15及び30mg/kgの147と、10mg/kgのドキソルビシンをpo投与した後のHep3B異種移植ヌードマウス(n = 6)に関する(A)平均腫瘍体積-時

間プロファイル、(B)平均腫瘍重量-時間プロファイル、(C)平均体重-時間プロファイルを示す。

【図7】図7A-7Cは、4週連続で週5日、7.5、15及び30mg/kgの147と、10mg/kgのドキソルビシンをiv投薬した後のHep3B異種移植ヌードマウス(n = 6)の、(A)平均腫瘍体積-時間プロファイル、(B)平均腫瘍重量-時間プロファイル、(C)平均体重-時間プロファイルを示す。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0026

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0026】

アルキルは、1又は複数のアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、シクロアルキル、アルカノイル、アルコキシカルボニル、アミノ、イミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、カルボキシ、カルボキシアルキル、ケト、チオキソ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、シアノ、アセトアミド、アセトキシ、アセチル、ベンズアミド、ベンゼンスルフィニル、ベンゼンスルホンアミド、ベンゼンスルホニル、ベンゼンスルホニルアミノ、ベンゾイル、ベンゾイルアミノ、ベンゾイルオキシ、ベンジル、ベンジルオキシ、ベンジルオキシカルボニル、ベンジルチオ、カルバモイル、カルバメート、イソシアナート(isocyanato)、スルファモイル、スルフィナモイル、スルフィノ、スルホ、スルホアミノ、チオスルホ、NR^xR^y及び/又はCOOR^x(各R^x及びR^yは、互いに独立して、H、アルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、シクロアルキル又はヒドロキシのいずれかである。)によって任意に置換することができる。

アルキルは、1又は複数の非ペルオキシドオキシ(-O-)、チオ(-S-)、アミン(-N(H)-)、メチレンジオキシ(-OCH₂O-)、カルボニル(-C(=O)-)、カルボキシ(-C(=O)O-)、カルボニルジオキシ(-OC(=O)O-)、カルボキシラト(-OC(=O)-)、イミノ(C=NH)、スルフィニル(SO)又はスルホニル(SO₂)を任意に割り込ませることができる。加えて、アルキルは、任意に少なくとも部分的に不飽和であってもよく、それによって、アルケニルがもたらされる。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0028

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0028】

アルキレンは、1又は複数のアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、シクロアルキル、アルカノイル、アルコキシカルボニル、アミノ、イミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、カルボキシ、カルボキシアルキル、ケト、チオキソ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、シアノ、アセトアミド、アセトキシ、アセチル、ベンズアミド、ベンゼンスルフィニル、ベンゼンスルホンアミド、ベンゼンスルホニル、ベンゼンスルホニルアミノ、ベンゾイル、ベンゾイルアミノ、ベンゾイルオキシ、ベンジル、ベンジルオキシ、ベンジルオキシカルボニル、ベンジルチオ、カルバモイル、カルバメート、イソシアナート(isocyanato)、スルファモイル、スルフィナモイル、スルフィノ、スルホ、スルホアミノ、チオスルホ、NR^xR^y及び/又はCOOR^x(各R^x及びR^yは、互いに独立して、H、アルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、シクロアルキル又はヒドロキシのいずれかである。)によって任意に置換することができる。

加えて、アルキレンは、1又は複数の非ペルオキシドオキシ(-O-)、チオ(-S-)、アミン(

-N(H)-)、メチレンジオキシ(-OCH₂O-)、カルボニル(-C(=O)-)、カルボキシ(-C(=O)O-)、カルボニルジオキシ(-OC(=O)O-)、カルボキシラト(-OC(=O)-)、イミン(C=NH)、スルフィニル(SO)又はスルホニル(SO₂)を任意に割り込ませることができる。更に、アルキレンは、任意に少なくとも部分的に不飽和であってもよく、それによって、アルケニレンがもたらされる。

【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0030

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0030】

アルケニレンは、1又は複数のアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、シクロアルキル、アルカノイル、アルコキシカルボニル、アミノ、イミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、カルボキシ、カルボキシアルキル、ケト、チオキソ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、シアノ、アセトアミド、アセトキシ、アセチル、ベンズアミド、ベンゼンスルフィニル、ベンゼンスルホンアミド、ベンゼンスルホニル、ベンゼンスルホニルアミノ、ベンゾイル、ベンゾイルアミノ、ベンゾイルオキシ、ベンジル、ベンジルオキシ、ベンジルオキシカルボニル、ベンジルチオ、カルバモイル、カルバメート、イソシアナート(isocyanato)、スルファモイル、スルフィナモイル、スルフィノ、スルホ、スルホアミノ、チオスルホ、NR^xR^y及び/又はCOOR^x(各R^x及びR^yは、互いに独立して、H、アルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、シクロアルキル又はヒドロキシのいずれかである)によって任意に置換することができる。

加えて、アルケニレンは、1又は複数の非ペルオキシドオキシ(-O-)、チオ(-S-)、アミン(-N(H)-)、メチレンジオキシ(-OCH₂O-)、カルボニル(-C(=O)-)、カルボキシ(-C(=O)O-)、カルボニルジオキシ(-OC(=O)O-)、カルボキシラト(-OC(=O)-)、イミン(C=NH)、スルフィニル(SO)又はスルホニル(SO₂)を任意に割り込ませることができる。

【手続補正 9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0046

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0046】

「交換された」という用語は、用語「割り込まれた」を使用する表現にて示される、2以上の隣接する炭素原子及びそれらに接続する水素原子(例えば、メチル(CH₃)、メチレン(CH₂)又はメチン(CH))の間に、1又は複数の明示された基から選択されたものを挿入することを意図する。ただし、明示された原子の各々の通常の原子価を超えず、そして、割り込みの結果、安定化合物になる。かかる適切な明示された基には、例えば、1又は複数の非ペルオキシドオキシ(-O-) (チオ(-S-))、アミン(-N(H)-)、メチレンジオキシ(-OCH₂O-)、カルボニル(-C(=O)-)、カルボキシ(-C(=O)O-)、カルボニルジオキシ(-OC(=O)O-)、カルボキシラト(-OC(=O)-)、イミノ(C=NH)、スルフィニル(SO)及びスルホニル(SO₂)が含まれる。

【手続補正 10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0050

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0050】

ヘテロアリール基の例として、2H-ピロリル、3H-インドリル、4H-キノリジニル、4H-カ

ルバゾリル、アクリジニル、ベンゾ[b]チエニル、ベンゾチアゾリル、(-カルボリニル、カルバゾリル、クロメニル、シンナオリニル(cinnaolinyll)、ジベンゾ[b,d]フラニル、フラザニル、フリル、イミダゾリル、イミジゾリル(imidizolyll)、インダゾリル、インドリシニル(indolisinyll)、インドリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、ナフト[2,3-b]、オキサゾリル、ペリミジニル(perimidinyll)、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナルサジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニル、チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル及びキサンテニルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。一実施形態として、「ヘテロアリアル」という用語は、非ペルオキシド酸素、硫黄及びN(Z)の群から独立して選択される1、2、3又は4つのヘテロ原子と炭素を含む5又は6個の環原子を含む単環化学式芳香族環を意味するものであって、Zは、無しか、H、O、アルキル、フェニル又はベンジルである。他の実施形態において、ヘテロアリアルは、オルト縮合二環化学式ヘテロ環であって約8～10個の環原子から誘導されたもの、特にベンズ-誘導体かプロピレン縮合によって誘導されたもの、又はそのテトラメチレンジラジカルを意味する。

【手続補正 1 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 5 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 5 7】

「割り込まれた」という用語は、他の基が特定の炭素鎖における2つの隣接炭素原子(及び、それらに結合した水素原子(例えば、メチル(CH₃)、メチレン(CH₂)又はメチン(CH)))の間に挿入されることを示すものであり、用語「割り込まれた」を使用する表現にて示される。ただし、明示された原子の各々の通常の原子価を超えず、そして、割り込みの結果、安定化合物になる。炭素鎖に割り込むことができる適切な基には、例えば、1又は複数の非ペルオキシドオキシ(-O-)、チオ(-S-)、アミン(-N(H)-)、メチレンジオキシ(-OCH₂O-)、カルボニル(-C(=O)-)、カルボキシ(-C(=O)O-)、カルボニルジオキシ(-OC(=O)O-)、カルボキシラト(-OC(=O)-)、イミン(C=NH)、スルフィニル(SO)及びスルホニル(SO₂)が含まれる。アルキル基は、1又は複数(one ore more)(例えば、1、2、3、4、5又は約6)の上述した適切な基によって割り込まれてもよい。割り込みの場所は、アルキル基の炭素原子と上記アルキル基が結合している炭素原子との間とすることもできる。

【手続補正 1 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 5 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 5 1】

結果

5,6-(6,7-)二置換2-(フルオロフェニル)キノリン-4-オン(16=21、37=45)及びCHM-2133の細胞毒性は、HL-60、HCT-116、Hep3B、H-460及びデトロイト551正常ヒト細胞に対してスクリーニングし、結果を表1にまとめた。5、6-ジメトキシ誘導体(16-18)の中においては、3-フルオロ誘導体(17)が最も強い細胞毒性を示したが、我々のポジティブコントロールCHM-2133の細胞毒性よりは、比較的弱かった。一方、化合物19及び20とも、それらのキノリン環の5,6-位に架橋しているメチレンジオキシ種を有し、重大な細胞毒性を示したが、CHM-2133よりは弱かった。そして、3つの5-ヒドロキシ-6メトキシ誘導体(37-39)の全てが著しい細胞毒性を示す一方で、2-フェニル基に2'-又は3'-フルオロ置換基をもつ化合物37及び38は、より重大な細胞毒性を示したが、CHM-2133よりもデトロイト551正常ヒト細胞

胞に対する毒性が低いことを示した。同様の傾向として、5,6-ジヒドロキシ(40-42)及び7-ヒドロキシ-6-メトキシ(43-45)誘導体の中では、2'-フルオロ(40,43)及び3'-フルオロ基(41,44)を有するそれらは、より大きな細胞毒性を示すことが明らかになった。一般的に、4'-フルオロフェニル誘導体(18、21、39、42及び45)の細胞毒性は、2'-フルオロフェニル誘導体(16、19、37、40及び43)及び3'-フルオロフェニル誘導体(17、20、38、41及び44)より弱いことが分かった。それらの中で、化合物37及び38は、最も見込みがある抗癌剤と考えられる。試験化合物のいずれも、デトロイト551正常ヒト細胞に対して目立った細胞毒性を示さなかった。下記及び表1は、CHM-2133及び標的化合物16-21及び37-45の構造及び細胞毒性を示している。図3A-3Cは、60のヒト癌細胞株に対する化合物38の活性パターンの差異を示す。

【表 1】

表 1

化合物	R ₂	R ₃	R ₄	IC ₅₀ ^a (μ M)					
				HL-60	HCT116	Hep3B	H460	デトロイト 551	HT29/5FuR
CHM-21	F	H	H	0.08	0.15	0.13	0.14	8.2	NA ^b
33									
16	F	H	H	3.7	> 20	> 20	> 20	> 20	2.03
17	H	F	H	1.3	1.2	2.6	3.5	100	1.96
18	H	H	F	2.0	> 20	> 20	> 20	> 20	2.02
19	F	H	H	1.0	2.1	1.9	4.5	> 10	0.69
20	H	F	H	0.7	2.5	2.4	3.2	> 5	0.82
21	H	H	F	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	0.53
37	F	H	H	0.067	0.05	0.05	0.11	10	0.20
38	H	F	H	0.039	0.073	0.078	0.088	> 50	0.26
39	H	H	F	1.8	2.4	11.0	8.8	> 25	0.33
40	F	H	H	0.5	0.6	3.9	4.1	> 100	1.63
41	H	F	H	0.3	8.2	6.9	6.1	> 100	0.53
42	H	H	F	38.6	> 100	100	100	> 100	NA ^b
43	F	H	H	1.3	5.8	5.3	4.4	29.7	0.29
44	H	F	H	0.9	1.1	5.3	4.8	10	0.30
45	H	H	F	38.2	> 100	> 100	> 100	> 100	0.37

ヒト腫瘍細胞を種々の濃度のサンプルで 48 時間処理した。

^a データは、IC₅₀(μ M、50%増殖-阻害作用の濃度)として表した。

^b NA=未評価。

【手続補正 1 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 5 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 5 2】

インビボ抗腫瘍活性アッセイ。

Hep-3B腫瘍細胞株は、米国菌培養収集所(ATCC= HB-8064、ヒト肝細胞癌細胞)から購入した。培地には、90%DMEM; 10%ウシ胎児血清及び1%ペニシリン-ストレプトマイシンが含まれている。腫瘍細胞は、5%CO₂を含む雰囲気において37℃でインキュベートした。

【手続補正 1 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 5 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 5 4】

オスBalb/cヌードマウスのヒト肝細胞癌細胞株(Hep-3B, ATCC HB-8064)の異種移植腫瘍モデルにおいて、7.5、15及び30mg/kg(i.v.又はp.o., bid)の投薬での化合物49を、i.v.

又はp.o.によって週に5日、4週連続で投与して、28日目に終了した。7.5、15及び30mg/kg (i.v.又はp.o., qd)の投薬での化合物52を、週に5日、4週連続で投与して、28日目に終了した。腫瘍サイズ、体重は、28日間モニターして、記録した。0.1ml中に 2×10^6 の細胞を有するヒト肝細胞癌細胞(HEP-3B、ATCC HB-8064)をマウスの右脇腹に皮下的に注射した。腫瘍成長が体積で $>100 \text{ mm}^3$ に到達すると(これを0日目とみなす)、担癌動物を研究のためにいくつかグループ(各グループに8匹の動物)に割り当てた。

【手続補正 1 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 5 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 5 6】

結果

化合物49及び52のインビボ抗腫瘍活性。38の水溶性ジホスフェート(49)は、p.o.及びi.v.ルートによって投与されたHep3B異種移植ヌードマウスモデルにおいて評価した。図4(A-F)の結果は、化合物49の抗腫瘍活性が用量依存的及び時間依存的に従うこと、そして、7.5mg/kg(i.v.又はp.o., bid)においてその抗腫瘍活性は、ドキソルビシン(5 mg/kg, i.v., qd; 10 mg/kg, p.o., qd)のものを超えることを示している。抗腫瘍評価中に、有意な体重変化は、試験又はコントロールマウスのいずれにも検出されなかった(図4C及び4F)。同時に、化合物38のーリン酸塩誘導体(52)の抗腫瘍活性は、7.5、15、30mg/kg/日の投薬での経口ルートによって同じ動物モデルで評価した(図5A-5F)。図5Aの結果で示すように、化合物52は、Hep3B腫瘍成長に対して用量依存的及び時間依存的阻害を誘導した。ドキソルビシンの10mg/kg/日の経口投薬後に観察されるものを超える程度の有意な腫瘍成長抑制は、化合物52の7.5mg/kg/日の経口投薬後に検出された。ほぼ完全な腫瘍抑制は、30mg/kg/日の経口投薬後に観察された。また抗腫瘍評価中に、有意な体重変化は、試験又はコントロールマウスのいずれにおいても検出されなかった。同様に、i.v.投与による用量依存的及び時間依存的抗腫瘍試験結果は、図5Bにまとめられており、p.o.ルートによる投与に似ており、全体的にわずかに良好な抗腫瘍活性を示している。

【手続補正 1 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 5 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 5 2】

インビボ抗腫瘍活性アッセイ

Hep-3B腫瘍細胞株を米国菌培養収集所(ATCC HB-8064、ヒト肝細胞癌細胞)から購入した。1%ペニシリン-ストレプトマイシンを補充した90%DMEM、10%ウシ胎児血清の培地を使用した。腫瘍細胞を5% CO₂を含む雰囲気下の37 °Cでインキュベートした。

【手続補正 1 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 5 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 5 4】

オスBalb/cヌードマウスのヒト肝細胞癌細胞株(Hep-3B, ATCC HB-8064)の異種移植腫瘍モデルにおいて、9 % (w/v) NaHCO₃溶液中に調製した化合物147を、7.5、15及び30mg/kg (i.v.又はp.o., qd)の投薬で、週に5日、4週連続で投与して、28日目に終了した。腫瘍サイズ及び体重は、28日間モニターして、記録した。0.1mL中に 2×10^6 の細胞を有するヒト肝細胞癌細胞(HEP-3B、ATCC HB-8064)をマウスの右脇腹に皮下的に注射した。腫瘍成長が体積で $>100 \text{ mm}^3$ に到達すると(これを0日目とみなす)、担癌動物を研究のためにいくつか

グループ(各グループに6匹の動物)に割り当てた。

【手続補正18】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0296

【補正方法】変更

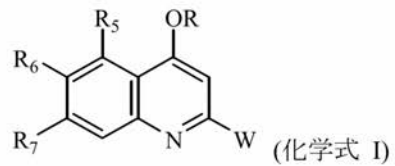
【補正の内容】

【0296】

本発明の代表的な化合物を下記の表7に示している。

【表7】

表 7

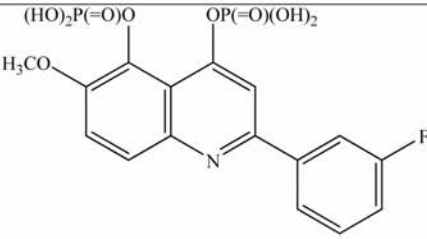
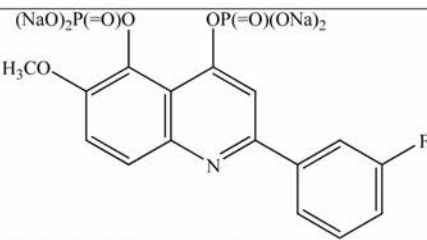
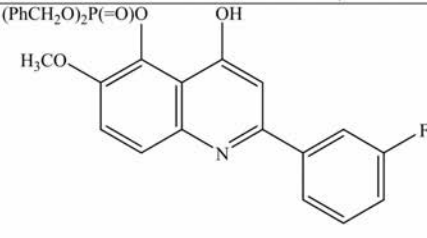
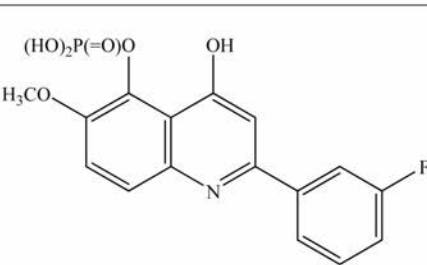
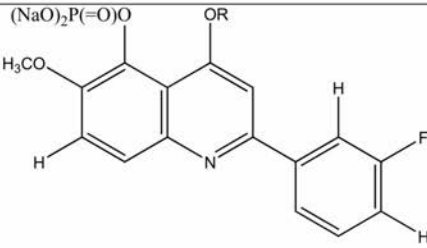


化合物	構造	名前	化学式 I の置換基
16		2-(2-フルオロフェニル)-5,6-ジメトキシキノリン-4-オン	R = H
			W = 2-フルオロフェニル
			R5 = メトキシ
			R6 = メトキシ
			R7 = 水素

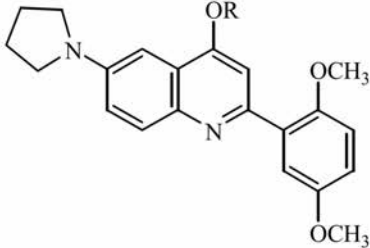
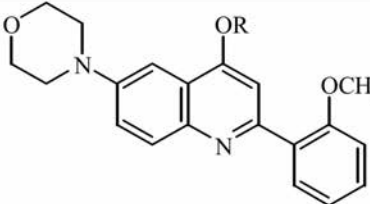
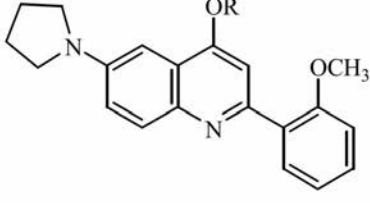
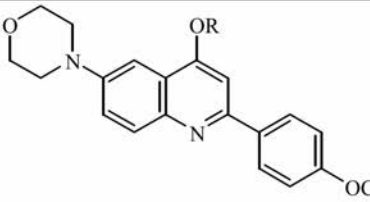
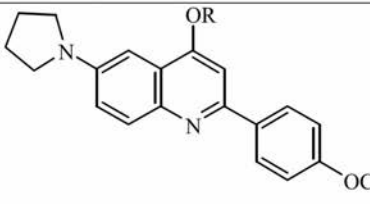
17		2-(3-フルオロフェニル)-5,6-ジメトキシキノリン-4-オン	R = H
			W = 3-フルオロフェニル
			R5 = メトキシ
			R6 = メトキシ
			R7 = 水素
18		2-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジメトキシキノリン-4-オン	R = H
			W = 4-フルオロフェニル
			R5 = メトキシ
			R6 = メトキシ
			R7 = 水素
19		2-(2-フルオロフェニル)-5,6-メチレンジオキシキノリン-4-オン	R = H
			W = 2-フルオロフェニル
			R5, R6 = メチレンジオキシ
			R7 = 水素
20		2-(3-フルオロフェニル)-5,6-メチレンジオキシキノリン-4-オン	R = H
			W = 3-フルオロフェニル
			R5, R6 = メチレンジオキシ
			R7 = 水素
21		2-(4-フルオロフェニル)-5,6-メチレンジオキシキノリン-4-オン	R = H
			W = 4-フルオロフェニル
			R5, R6 = メチレンジオキシ
			R7 = 水素
22		7-ベンジルオキシ-2-(2-フルオロフェニル)-6-メトキシキノリン-4-オン	R = H
			W = 2-フルオロフェニル
			R5 = 水素
			R6 = メトキシ
			R7 = O-ベンジル

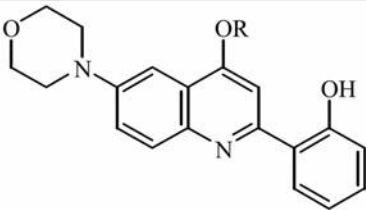
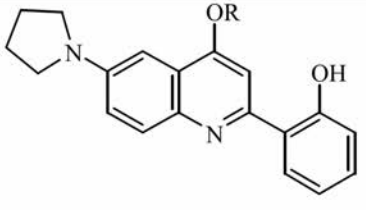
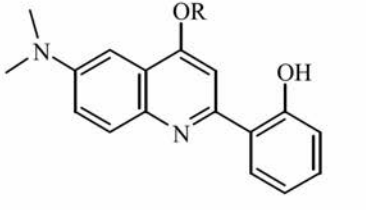
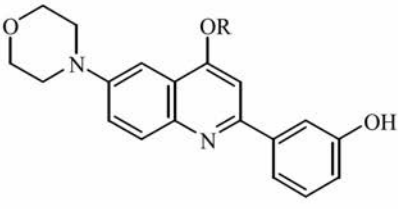
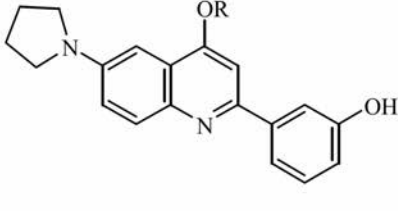
23		7-ベンジルオキシ -2-(3-フルオロフェニ ル)-6-メトキシキノリ ン-4-オン	R = H
			W = 3-フルオロフェ ニル
			R5 = 水素
			R6 = メトキシ
24		7-ベンジルオキシ -2-(4-フルオロフェニ ル)-6-メトキシキノリ ン-4-オン	R = H
			W = 4-フルオロフェ ニル
			R5 = 水素
			R6 = メトキシ
37		2-(2-フルオロフェ ニル)-5-ヒドロキシ -6-メトキシキノリ ン-4-オン	R = H
			W = 2-フルオロフェ ニル
			R5 = ヒドロキシル
			R6 = メトキシ
38		2-(3-フルオロフェ ニル)-5-ヒドロキシ -6-メトキシキノリ ン-4-オン	R = H
			W = 3-フルオロフェ ニル
			R5 = ヒドロキシル
			R6 = メトキシ
39		2-(4-フルオロフェ ニル)-5-ヒドロキシ -6-メトキシキノリ ン-4-オン	R = H
			W = 4-フルオロフェ ニル
			R5 = ヒドロキシル
			R6 = メトキシ
40		2-(2-フルオロフェ ニル)-5,6-ジヒドロ キシキノリン-4-オ ン	R = H
			W = 2-フルオロフェ ニル
			R5 = ヒドロキシル
			R6 = ヒドロキシル
40		2-(2-フルオロフェ ニル)-5,6-ジヒドロ キシキノリン-4-オ ン	R7 = 水素

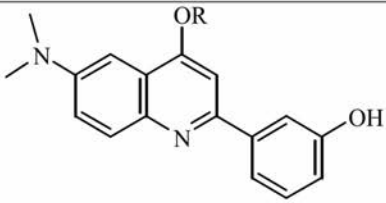
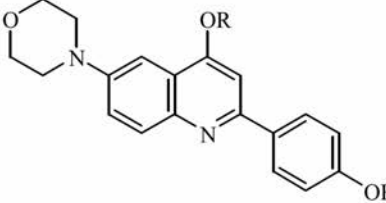
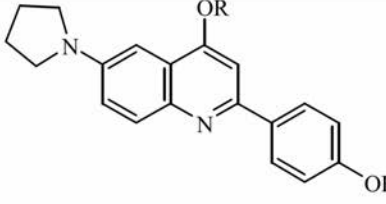
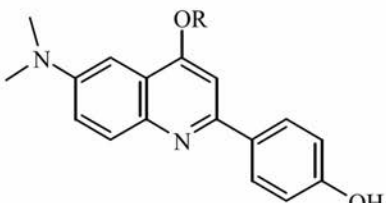
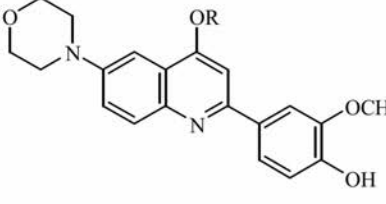
41		2-(3-フルオロフェニル)-5,6-ジヒドロキシキノリン-4-オン	R = H
			W = 3-フルオロフェニル
			R5 = ヒドロキシル
			R6 = ヒドロキシル
			R7 = 水素
42		2-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジヒドロキシキノリン-4-オン	R = H
			W = 4-フルオロフェニル
			R5 = ヒドロキシル
			R6 = ヒドロキシル
			R7 = 水素
43		2-(2-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-6-メトキシキノリン-4-オン	R = H
			W = 2-フルオロフェニル
			R5 = 水素
			R6 = メトキシ
			R7 = ヒドロキシル
44		2-(3-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-6-メトキシキノリン-4-オン	R = H
			W = 3-フルオロフェニル
			R5 = 水素
			R6 = メトキシ
			R7 = ヒドロキシル
45		2-(4-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-6-メトキシキノリン-4-オン	R = H
			W = 4-フルオロフェニル
			R5 = 水素
			R6 = メトキシ
			R7 = ヒドロキシル
48		2-(3-フルオロフェニル)-6-メトキシキノリン e-4,5-ジイルビス (ジベンジルホスフェート)	R = PO(O-ベンジル)2
			W = 3-フルオロフェニル
			R5 = OR8
			R6 = メトキシ
			R7 = 水素
			R8 = P(=O)(O-ベンジル)2

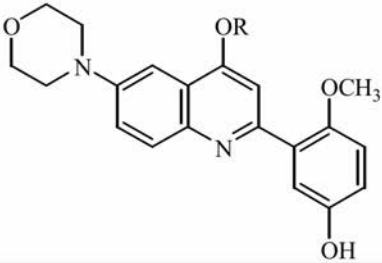
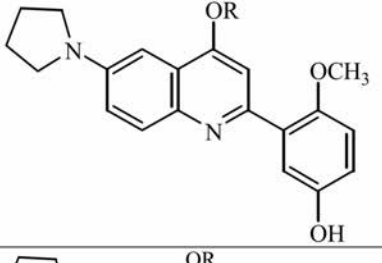
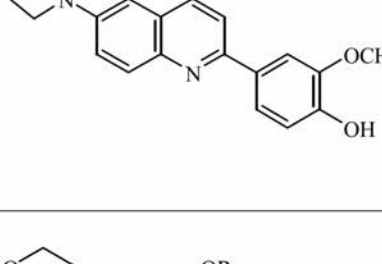
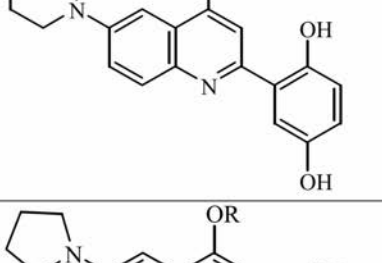
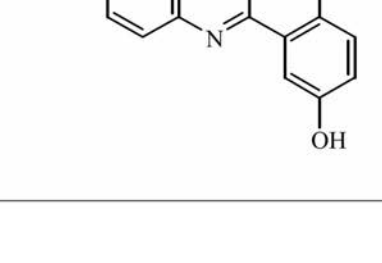
49	 <p>(HO)₂P(=O)O H₃CO OP(=O)(OH)₂ F</p>	2-(3-フルオロフェニル)-6-メトキシキノリン e-4,5-ジイルビス (ジハイドロジェンホスフェート)	R = PO(OH) ₂ W = 3-フルオロフェニル R ₅ = OR ₈ R ₆ = メトキシ R ₇ = 水素 R ₈ = -P(=O)(OH) ₂
50	 <p>(NaO)₂P(=O)O H₃CO OP(=O)(ONa)₂ F</p>	2-(3-フルオロフェニル)-6-メトキシキノリン e-4,5-ジイルビス (ジナトリウムホスフェート)	R = PO(ONa) ₂ W = 3-フルオロフェニル R ₅ = OR ₈ R ₆ = メトキシ R ₇ = 水素 R ₈ = P(=O)(ONa) ₂
51	 <p>(PhCH₂O)₂P(=O)O H₃CO OH F</p>	ジベンジル 2-(3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-5-イルホスフェート	R = H W = 3-フルオロフェニル R ₅ = OR ₈ R ₆ = メトキシ R ₇ = 水素 R ₈ = P(=O)(O-ベンジル) ₂
52	 <p>(HO)₂P(=O)O H₃CO OH F</p>	2-(3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-5-イルジハイドロジェンホスフェート	R = H W = 3-フルオロフェニル R ₅ = OR ₈ R ₆ = メトキシ R ₇ = 水素 R ₈ = P(=O)(OH) ₂
53	 <p>(NaO)₂P(=O)O H₃CO OR F</p>	ナトリウム 2-(3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-5-イルホスフェート	R = H W = 3-フルオロフェニル R ₅ = OR ₈ R ₆ = メトキシ R ₇ = 水素 R ₈ = P(=O)(ONa) ₂

124		2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-6-イル)-6-モルホリノキノリン-4-オン	R = H
			W = ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル,
			R5 = 水素
			R6 = N-モルホリノ
			R7 = 水素
125		2-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)-6-ピロリジノキノリン-4-オン	R = H
			W = ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル,
			R5 = 水素
			R6 = N-ピロリジノ
126		2-(2,3-ジメトキシフェニル)-6-モルホリノキノリン-4-オン	R = H
			W = 2,3-ジメトキシフェニル
			R5 = 水素
			R6 = N-モルホリノ
127		2-(2,3-ジメトキシフェニル)-6-ピロリジノキノリン-4-オン	R = H
			W = 2,3-ジメトキシフェニル
			R5 = 水素
			R6 = N-ピロリジノ
128		2-(2,5-ジメトキシフェニル)-6-モルホリノキノリン-4-オン	R = H
			W = 2,5-ジメトキシフェニル
			R5 = 水素
			R6 = N-モルホリノ
128		2-(2,5-ジメトキシフェニル)-6-モルホリノキノリン-4-オン	R7 = 水素

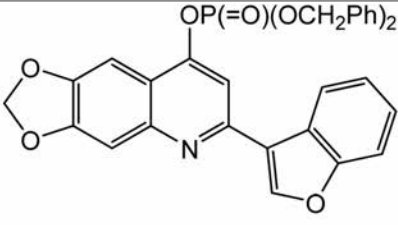
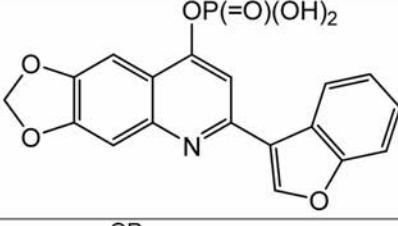
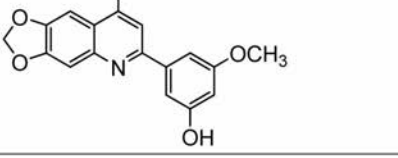
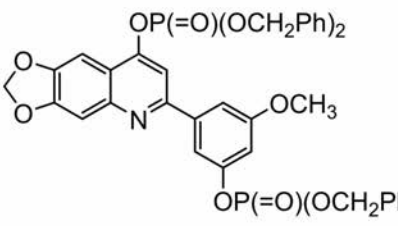
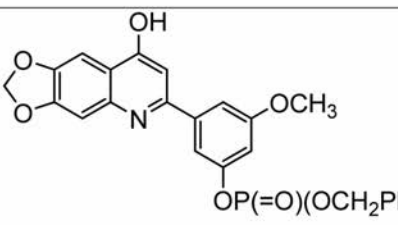
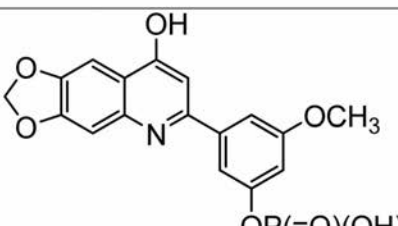
129		2-(2,5-ジメトキシフェニル)-6-ピロリジノキノリン-4-オン	R = H
			W = 2,5-ジメトキシフェニル
			R5 = 水素
			R6 = N-ピロリジノ
			R7 = 水素
130		2-(2-メトキシフェニル)-6-モルホリノキノリン-4-オン	R = H
			W = 2-メトキシフェニル
			R5 = 水素
			R6 = N-モルホリノ
			R7 = 水素
131		2-(2-メトキシフェニル)-6-ピロリジノキノリン-4-オン	R = H
			W = 2-メトキシフェニル
			R5 = 水素
			R6 = N-ピロリジノ
			R7 = 水素
132		2-(4-メトキシフェニル)-6-モルホリノキノリン-4-オン	R = H
			W = 4-メトキシフェニル
			R5 = 水素
			R6 = N-モルホリノ
			R7 = 水素
133		2-(4-メトキシフェニル)-6-ピロリジノキノリン-4-オン	R = H
			W = 4-メトキシフェニル
			R5 = 水素
			R6 = N-ピロリジノ
			R7 = 水素

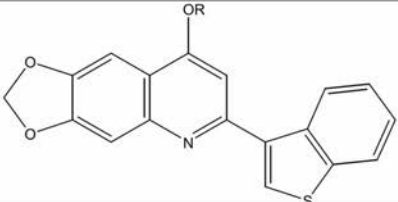
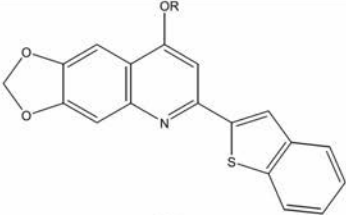
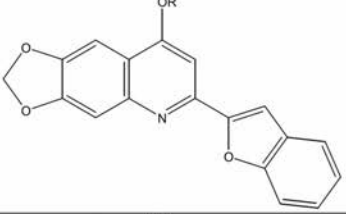
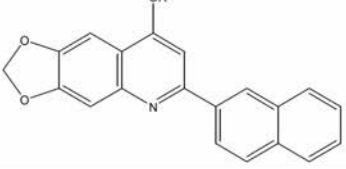
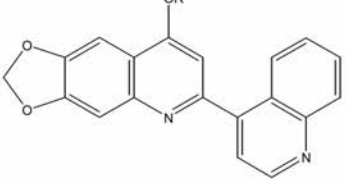
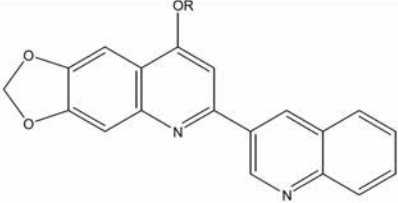
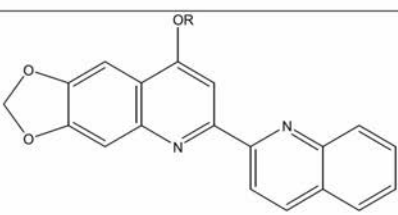
134		2-(2-ヒドロキシフェニル)-6-モルホリノキノリン-4-オン	R = H
			W = 2-ヒドロキシフェニル
			R5 = 水素
			R6 = N-モルホリノ
135		2-(2-ヒドロキシフェニル)-6-ピロリジノキノリン-4-オン	R = H
			W = 2-ヒドロキシフェニル
			R5 = 水素
			R6 = N-ピロリジノ
136		2-(2-ヒドロキシフェニル)-6-ジメチルアミノキノリン-4-オン	R = H
			W = 2-ヒドロキシフェニル
			R5 = 水素
			R6 = N,N-ジメチルアミノ
137		2-(3-ヒドロキシフェニル)-6-モルホリノキノリン-4-オン	R = H
			W = 3-ヒドロキシフェニル
			R5 = 水素
			R6 = N-モルホリノ
138		2-(3-ヒドロキシフェニル)-6-ピロリジノキノリン-4-オン	R = H
			W = 3-ヒドロキシフェニル
			R5 = 水素
			R6 = N-ピロリジノ
			R7 = 水素

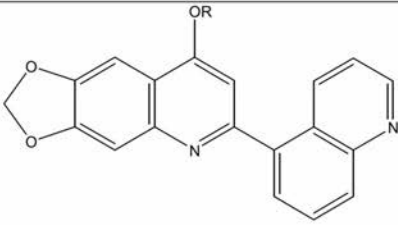
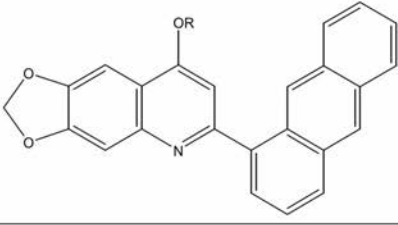
139		2-(3-ヒドロキシフェニル)-6-ジメチルアミノキノリン-4-オン	R = H
			W = 3-ヒドロキシフェニル
			R5 = 水素
			R6 = N,N-ジメチルアミノ
			R7 = 水素
140		2-(4-ヒドロキシフェニル)-6-モルホリノキノリン-4-オン	R = H
			W = 4-ヒドロキシフェニル
			R5 = 水素
			R6 = N-モルホリノ
			R7 = 水素
141		2-(4-ヒドロキシフェニル)-6-ピロリジノキノリン-4-オン	R = H
			W = 4-ヒドロキシフェニル
			R5 = 水素
			R6 = N-ピロリジノ
			R7 = 水素
142		2-(4-ヒドロキシフェニル)-6-ジメチルアミノキノリン-4-オン	R = H
			W = 4-ヒドロキシフェニル
			R5 = 水素
			R6 = N,N-ジメチルアミノ
			R7 = 水素
143		2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-6-モルホリノキノリン-4-オン	R = H
			W = 4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル
			R5 = 水素
			R6 = N-モルホリノ
			R7 = 水素

143a		2-(5-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)-6-モルホリノキノリン-4-オン	R = H
			W = 5-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル
			R5 = 水素
			R6 = N-モルホリノ
143b		2-(5-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)-6-ピロリジノキノリン-4-オン	R = H
			W = 5-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル
			R5 = 水素
			R6 = N-ピロリジノ
144		2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-6-ピロリジノキノリン-4-オン	R = H
			W = 4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル
			R5 = 水素
			R6 = N-ピロリジノ
144a		2-(2,5-ジヒドロキシフェニル)-6-モルホリノキノリン-4-オン	R, R5 及び R7 = H
			W = 2,5-ジヒドロキシフェニル
			R6 = N-モルホリノ
144b		2-(2,5-ジヒドロキシフェニル)-6-ピロリジノキノリン-4-オン	R, R5 及び R7 = H
			W = 2,5-ジヒドロキシフェニル
			R6 = N-ピロリジノ

146		ジベンジル 3-(4-オキ ソ-6-(ピロリジン-1-イ ル)-1,4-ジヒドロキノ リン-2-イル)フェニル ホスフェート	R = H W = 3-OR8-フェニル R5 = 水素 R6 = N-ピロリジノ R8 = P(=O)(O-ベンジ ル)2
147		3-(4-オキソ-6-(ピロリ ジン-1-イル)-1,4-ジヒ ドロキノリン-2-イル) フェニルジハイドロ ジェンホスフェート	R = H W = 3-OR8-フェニル R5 = 水素 R6 = N-ピロリジノ R8 = P(=O)(OH)2
151 (JMC-3 9)		2-(1-ナフタレニ ル)-6,7-メチレンジオ キシキノリン-4-オン	R = H W = ナフサ-1-イル R5 = 水素 R6 及び R7 = メチ レンジオキシ
152		ジベンジル 2-(1-ナフ タレニル)-6,7-メチレ ンジオキシキノリン -4-イルホスフェート	R = P(=O)(O-ベンジ ル)2 W = ナフサ-1-イル R5 = 水素 R6 及び R7 = メチ レンジオキシ
153		2-(1-ナフタレニ ル)-6,7-メチレンジオ キシキノリン-4-イル ジハイドロジェンホ スフェート	R = P(=O)(OH)2 W = ナフサ-1-イル R5 = 水素 R6 及び R7 = メチ レンジオキシ
156 (JMC-3 7)		2-(3-ベンゾ[b]フリ ル)-6,7-メチレンジオ キシキノリン-4-オン	R = H W = ベンゾ[b]フラン -3-イル R5 = 水素 R6 及び R7 = メチ レンジオキシ

157		ジベンジル 2-(3-ベンゾ[b]フリル)-6,7-メチレンジオキシキノリン-4-イルホスフェート	$R = P(=O)(O\text{-ベンジル})_2$ $W = \text{ベンゾ}[b]\text{フラン-3-イル}$ $R5 = \text{水素}$ $R6 \text{ 及び } R7 = \text{メチレンジオキシ}$
158		2-(3-ベンゾ[b]フリル)-6,7-メチレンジオキシキノリン-4-イルジハイドロジェンホスフェート	$R = P(=O)(OH)_2$ $W = \text{ベンゾ}[b]\text{フラン-3-イル}$ $R5 = \text{水素}$ $R6 \text{ 及び } R7 = \text{メチレンジオキシ}$
166		2-(3-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)-6,7-メチレンジオキシキノリン-4-オン	$R, R5 \text{ 及び } R8 = H$ $W = 3\text{-OR8-5-メトキシフェニル}$ $R6 \text{ 及び } R7 = \text{メチレンジオキシ}$
167		ジベンジル 2-(3-([ビス-[(ベンジル)オキシ]]ホスホリル)オキシ-5-メトキシフェニル)-6,7-メチレンジオキシキノリン-4-イルホスフェート	$R \text{ 及び } R8 = P(=O)(O\text{-ベンジル})_2$ $W = 3\text{-OR8-5-メトキシフェニル}$ $R5 = \text{水素}$ $R6 \text{ 及び } R7 = \text{メチレンジオキシ}$
168		2-(3-([ビス-[(ベンジル)オキシ]]ホスホリル)オキシ-5-メトキシフェニル)-6,7-メチレンジオキシキノリン-4-オン	$R \text{ 及び } R5 = H$ $W = 3\text{-OR8-5-メトキシフェニル}$ $R6 \text{ 及び } R7 = \text{メチレンジオキシ}$ $R8 = P(=O)(O\text{-ベンジル})_2$
169		2-(3-(ジハイドロジェンホスフェート-5-メトキシフェニル)-6,7-メチレンジオキシキノリン-4-オン	$R \text{ 及び } R5 = H$ $W = 3\text{-OR8-5-メトキシフェニル}$ $R6 \text{ 及び } R7 = \text{メチレンジオキシ}$ $R8 = P(=O)(OH)_2$

JMC-1		2-(3-ベンゾ[b]チエニル)-6,7-メチレンジオキシキノリン-4-オン	R 及び R5 = H
			W= ベンゾ[b]チオフェン-3-イル
			R6 及び R7 = メチレンジオキシ
JMC-36		2-(2-ベンゾ[b]チエニル)-6,7-メチレンジオキシキノリン-4-オン	R 及び R5 = H
			W= ベンゾ[b]チオフェン-2-イル
			R6 及び R7 = メチレンジオキシ
JMC-38		2-(2-ベンゾ[b]フリル)-6,7-メチレンジオキシキノリン-4-オン	R 及び R5 = H
			W= ベンゾ[b]フラン-2-イル
			R6 及び R7 = メチレンジオキシ
JMC-40		2-(2-ナフタレニル)-6,7-メチレンジオキシキノリン-4-オン	R 及び R5 = H
			W= ナフサ-2-イル
			R6 及び R7 = メチレンジオキシ
JMC-41		2-(4-キノリニル)-6,7-メチレンジオキシキノリン-4-オン	R 及び R5 = H
			W= キノリン-4-イル
			R6 及び R7 = メチレンジオキシ
JMC-42		2-(3-キノリニル)-6,7-メチレンジオキシキノリン-4-オン	R 及び R5 = H
			W= キノリン-3-イル
			R6 及び R7 = メチレンジオキシ
JMC-43		2-(2-キノリニル)-6,7-メチレンジオキシキノリン-4-オン	R 及び R5 = H
			W= キノリン-2-イル
			R6 及び R7 = メチレンジオキシ

JMC-44		2-(5-キノリニル)-6,7-メチレンジオキシキノリン-4-オン	R = H
			W = キノリン-5-イル
			R5 = 水素
			R6 及び R7 = メチレンジオキシ
JMC-45		2-(1-アントラセニル)-6,7-メチレンジオキシキノリン-4-オン	R = H
			W = アントラセン-1-イル
			R5 = 水素
			R6 及び R7 = メチレンジオキシ