

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4369229号  
(P4369229)

(45) 発行日 平成21年11月18日(2009.11.18)

(24) 登録日 平成21年9月4日(2009.9.4)

(51) Int. Cl. F I  
**C 0 7 D 4 7 1 / 0 4 (2006. 01)** C O 7 D 4 7 1 / 0 4 1 1 2 Z  
**A 6 1 K 3 1 / 4 3 7 5 (2006. 01)** A 6 1 K 3 1 / 4 3 7 5  
**A 6 1 K 3 1 / 4 5 4 5 (2006. 01)** A 6 1 K 3 1 / 4 5 4 5  
**A 6 1 K 3 1 / 4 9 6 (2006. 01)** A 6 1 K 3 1 / 4 9 6  
**A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7 (2006. 01)** A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7

請求項の数 33 (全 46 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-534427 (P2003-534427)  
 (86) (22) 出願日 平成14年9月25日(2002.9.25)  
 (65) 公表番号 特表2005-504846 (P2005-504846A)  
 (43) 公表日 平成17年2月17日(2005.2.17)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2002/010722  
 (87) 国際公開番号 W02003/031444  
 (87) 国際公開日 平成15年4月17日(2003.4.17)  
 審査請求日 平成16年4月2日(2004.4.2)  
 (31) 優先権主張番号 01123908.4  
 (32) 優先日 平成13年10月5日(2001.10.5)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 591003013  
 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー  
 F. HOFFMANN-LA ROCH  
 E AKTIENGESELLSCHAFT  
 スイス・シーエイチ-4070バーゼル・  
 グレンツアーヘルストラツセ124  
 (74) 代理人 100099759  
 弁理士 青木 篤  
 (74) 代理人 100077517  
 弁理士 石田 敬  
 (74) 代理人 100087871  
 弁理士 福本 積  
 (74) 代理人 100087413  
 弁理士 古賀 哲次

最終頁に続く

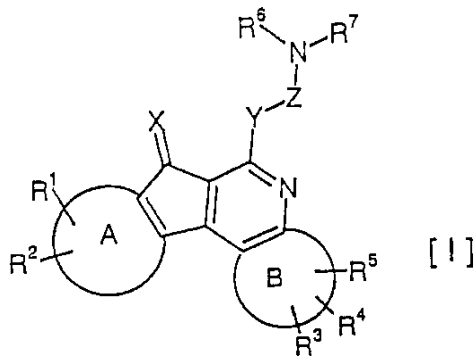
(54) 【発明の名称】 抗腫瘍活性を有する多環式化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式 [ I ] :

【化1】



[式中、環Aは、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>により置換されていてもよい、ピリジン、ピラジン、ピリダジン又はピリミジン環であり；

$R^1$ 及び $R^2$ は独立して、水素、ハロゲン、 $(C_1 - C_5)$  - アルキル、ヒドロキシ、メルカプト、 $(C_1 - C_5)$  - アルコキシ、 $(C_4 - C_7)$  - シクロアルキルオキシ、 $(C_3 - C_7)$  - シクロアルキル -  $(C_1 - C_5)$  - アルキルオキシ、 $(C_1 - C_5)$  - アルキルチオ、 $(C_1 - C_5)$  - アルキルスルフィニル、 $(C_1 - C_5)$  - アルキルスルホニル、アミノ、モノ -  $(C_1 - C_5)$  - アルキルアミノ、ジ -  $(C_1 - C_5)$  - アルキルアミノ又は -  $Y' - Z' - N(R^6')$  ( $R^7'$ ) であり；ここで

$Y'$  は、O、S又は $N(R^9')$ であり、ここで $R^9'$ は水素又は $(C_1 - C_5)$  - アルキルであり；又は $Y'$ が $N(R^9')$ である場合、 $N(R^9')$ は、 $N(R^6')$ 及び $Z'$ と共に脂肪族環を形成し；

$Z'$  は $(C_2 - C_5)$  - アルキレンであり；又は $Z'$ は $N(R^6')$ 及び $(NR^9')$ と共に脂肪族環を形成し；又は $Z'$ は $N(R^6')$ と共に脂肪族環を形成し；

$R^6'$ 及び $R^7'$ は独立して、水素、 $(C_1 - C_5)$  - アルキル、 $(C_3 - C_5)$  - アルケニル、 $(C_3 - C_7)$  - シクロアルキル、 $(C_3 - C_7)$  - シクロアルキル -  $(C_1 - C_5)$  - アルキル又はアリール $(C_1 - C_5)$  - アルキル(ヒドロキシ、 $(C_1 - C_5)$  - アルコキシ、アミノ、モノ -  $(C_1 - C_5)$  - アルキルアミノ及び/又はジ -  $(C_1 - C_5)$  - アルキルアミノから成る群から選択された1~3個の置換基により任意に置換される)であり；又は

$R^6'$ 及び $R^7'$ は、酸素、窒素及び/又は硫黄から選択された1~3個のヘテロ原子を任意には含んでいてもよい脂肪族環を、隣接する窒素と共に形成し；又は $R^6'$ は、隣接する窒素及び $Z'$ と共に脂肪族環を形成し；又は $R^6'$ は、隣接する窒素、 $N(R^9')$ 及び $Z'$ と共に脂肪族環を形成し；

環Bは、ベンゼン環、ナフタレン環、又は $(C_1 - C_5)$ アルキレンジオキシ基により置換されたベンゼン環であり、これらは、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ により任意に置換されていてもよく；

$R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ は独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、 $(C_1 - C_5)$  - アルキル、 $(C_1 - C_5)$  - ハロゲン - アルキル、 $(C_1 - C_5)$  - アルコキシ、 $(C_1 - C_5)$  - ハロゲン - アルコキシ、 $(C_3 - C_5)$  - アルケニルオキシ、 $(C_4 - C_7)$  - シクロアルキルオキシ、 $(C_3 - C_7)$  - シクロアルキル -  $(C_1 - C_5)$  - アルキルオキシ、アリール $(C_1 - C_5)$  - アルキルオキシ、 $(C_1 - C_5)$  - アルキルチオ、 $(C_1 - C_5)$  - アルキルスルフィニル、 $(C_1 - C_5)$  - アルキルスルホニル、アミノ、モノ -  $(C_1 - C_5)$  - アルキルアミノ又はジ -  $(C_1 - C_5)$  - アルキルアミノであり；

XはO又は $N - O - R^8$ であり、ここで $R^8$ は水素、 $(C_1 - C_5)$  - アルキル、 $(C_3 - C_5)$  - アルケニル、 $(C_4 - C_7)$  - シクロアルキル、 $(C_3 - C_7)$  - シクロアルキル -  $(C_1 - C_5)$  - アルキル、アリール又はアリール $(C_1 - C_5)$ アルキルであり；

Yは、O、S又は $N(R^9)$ であり、ここで $R^9$ は水素又は $(C_1 - C_5)$  - アルキルであり；又はYが $N(R^9)$ である場合、 $N(R^9)$ は $N(R^6)$ 及び $Z$ と共に脂肪族環を形成し；

Zは、 $(C_1 - C_5)$  - アルキル基により任意に置換された $(C_2 - C_5)$  - アルキレンであり；又はZは $N(R^6)$ 及び $N(R^9)$ と共に脂肪族環を形成し；又はZは $N(R^6)$ と共に脂肪族環を形成し；

$R^6$ 及び $R^7$ は独立して、水素、 $(C_1 - C_5)$  - アルキル、 $(C_3 - C_5)$  - アルケニル、 $(C_4 - C_7)$  - シクロアルキル、 $(C_3 - C_7)$  - シクロアルキル -  $(C_1 - C_5)$  - アルキル又はアリール $(C_1 - C_5)$  - アルキル(ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノ -  $(C_1 - C_5)$  - アルキルアミノ及び/又はジ -  $(C_1 - C_5)$  - アルキルアミノにより任意に置換される)であり；あるいは

$R^6$ 及び $R^7$ は、酸素、窒素及び/又は硫黄から選択された1~3個のヘテロ原子を任意には含んでいてもよい脂肪族環を、隣接する窒素と共に形成し；又は $R^6$ は、隣接する窒素及び $Z$ と共に脂肪族環を形成し；又は $R^6$ は、隣接する窒素、 $N(R^9)$ 及び $Z$ と共に脂肪族環を形成する]

で表される多環式化合物、及び医薬的に許容できるその塩。

【請求項2】

環Aが、ピリジン環である請求項1記載の多環式化合物。

【請求項3】

環Bが、ベンゼン、ナフタレン又はベンゾ[1,3]ジオキサロ環である請求項1~2の

10

20

30

40

50

いずれか 1 項記載の多環式化合物。

【請求項 4】

環Bが、ベンゼン環である請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の多環式化合物。

【請求項 5】

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の 1 つが、水素、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル又は -NHCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>である請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項記載の多環式化合物。

【請求項 6】

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の 1 つが、水素、-CH<sub>3</sub>又は -NHCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>である請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の多環式化合物。

【請求項 7】

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の 1 つが、水素である請求項 5 記載の多環式化合物。

【請求項 8】

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の 1 つが、-CH<sub>3</sub>である請求項 5 記載の多環式化合物。

【請求項 9】

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の 1 つが、-NHCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>である請求項 5 記載の多環式化合物。

【請求項 10】

R<sup>1</sup>が水素であり、そしてR<sup>2</sup>が -CH<sub>3</sub>である請求項 5 記載の多環式化合物。

【請求項 11】

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が水素である請求項 5 記載の多環式化合物。

【請求項 12】

Xが、O、NOH又はNOCH<sub>3</sub>である請求項 1 ~ 11のいずれか 1 項記載の多環式化合物。

【請求項 13】

XがOである請求項12記載の多環式化合物。

【請求項 14】

XがNOCH<sub>3</sub>である請求項12記載の多環式化合物。

【請求項 15】

XがNOHである請求項12記載の多環式化合物。

【請求項 16】

-Y-Z-N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>) が、-NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 又は -NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(ピロリジン-1-イル)である請求項 1 ~ 15のいずれか 1 項記載の多環式化合物。

【請求項 17】

-Y-Z-N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>) が、-NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>である請求項16記載の多環式化合物。

【請求項 18】

-Y-Z-N(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>) が、-NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(ピロリジン-1-イル)である請求項16記載の多環式化合物。

【請求項 19】

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>に関して、

a) すべて水素であり、

b) 1 つがフルオロであり、そして他の 2 種が水素であり、

c) 1 つがヒドロキシであり、そして他の 2 種が水素であり、

d) 1 つがOCH<sub>3</sub>であり、そして他の 2 種が水素であり、又は

e) 1 つが水素であり、そして 1 つがヒドロキシであり、そして第 3 番目がCH<sub>3</sub>である

請求項 1 ~ 18のいずれか 1 項記載の多環式化合物。

【請求項 20】

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>に関して、

a) すべて水素であり、

b) R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>が水素であり、そしてR<sup>5</sup>がヒドロキシであり、

c) R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>が水素であり、そしてR<sup>5</sup>がOCH<sub>3</sub>であり、又は

d) R<sup>3</sup>が水素であり、R<sup>4</sup>がメチルであり、そしてR<sup>5</sup>がヒドロキシである請求項 1 ~ 19の

いずれか 1 項記載の多環式化合物。

10

20

30

40

50

## 【請求項 2 1】

- a) 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - メトキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、
- b) 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - ヒドロキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、
- c) 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、
- d) 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、
- e) 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、
- f) 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - エトキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、
- g) 3 - アリルオキシ - 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、
- h) 3 - クロロ - 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、
- i) 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 1 , 3 - ジメトキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、
- j) 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 5 , 9 - ジアザ - インデノ[1,2 - a]フェナントレン - 7 - オン、
- k) 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 1 , 3 - ジオキサ - 5 , 9 - ジアザ - インデノ[5,6 - c]フルオレン - 7 - オン、
- l) 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - メトキシ - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、
- m) 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - ヒドロキシ - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、
- n) 3 - ヒドロキシ - 6 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチルアミノ ) - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、
- o) 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、
- p) 3 - メトキシ - 4 - メチル - 6 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチルアミノ ) - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、
- q) 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチルアミノ ) - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、
- r) 3 - メトキシ - 6 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチルアミノ ) - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、
- s) 3 - メトキシ - 6 - ( 2 - メチルアミノ - エチルアミノ ) - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、
- t) 3 - メトキシ - 6 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、
- u) 3 - ヒドロキシ - 6 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチルアミノ ) - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、
- v) 3 - ヒドロキシ - 6 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エチルアミノ ) - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、
- w) 6 - [ ( 2 - ジメチルアミノ - エチル ) - メチル - アミノ ] - 3 - ヒドロキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、
- x) 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エトキシ ) - 3 - ヒドロキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、
- y) 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - メトキシ - 9 - メチル - 5 , 10

- ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、  
 z ) 6,11 - ビス - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - メトキシ - 5 , 10 -  
 ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、  
 a a ) 11 - ( 3 - ジメチルアミノ - 2, 2 - ジメチル - プロピルアミノ ) - 6 - ( 2 -  
 ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - メトキシ - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレ  
 ン - 7 - オン、  
 b b ) 11 - ( 3 - ジメチルアミノ - 2, 2 - ジメチル - プロピルアミノ ) - 6 - ( 2 -  
 ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - メトキシ - 4 - メチル - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ  
 [c]フルオレン - 7 - オン、  
 c c ) 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - ヒドロキシ - 9 - メチル - 5 10  
 , 10 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、  
 d d ) 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 5  
 , 9 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、  
 e e ) 11 - ( 3 - ジメチルアミノ - 2, 2 - ジメチル - プロピルアミノ ) - 6 - ( 2 -  
 ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 5 , 10 - ジアザ - ベン  
 ゾ[c]フルオレン - 7 - オン、  
 f f ) 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - ヒドロキシ - 5 , 9 - ジアザ  
 - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、  
 g g ) 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - ヒドロキシ - 5 , 9 - ジアザ  
 - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン O - メチル - オキシム、及び 20  
 h h ) 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 5  
 , 9 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン O - メチル - オキシムからなる群から選  
 択される請求項 1 ~ 20のいずれか 1 項記載の多環式化合物。

## 【請求項 2 2】

- a ) 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - メトキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベ  
 ンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、  
 b ) 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - ヒドロキシ - 5 , 9 - ジアザ -  
 ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、  
 c ) 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオ  
 レン - 7 - オン、 30  
 d ) 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - ヒドロキシ - 5 , 10 - ジアザ -  
 ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、  
 e ) 3 - ヒドロキシ - 6 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチルアミノ ) - 5 , 10 - ジ  
 アザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、  
 f ) 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 5 ,  
 10 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、  
 g ) 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチルアミノ )  
 - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、  
 h ) 3 - ヒドロキシ - 6 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチルアミノ ) - 5 , 9 - ジ  
 アザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、 40  
 i ) 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - ヒドロキシ - 9 - メチル - 5 ,  
 10 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、及び  
 j ) 11 - ( 3 - ジメチルアミノ - 2, 2 - ジメチル - プロピルアミノ ) - 6 - ( 2 - ジ  
 メチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ  
 [c]フルオレン - 7 - オンからなる群から選択される請求項 1 ~ 21のいずれか 1 項記載の  
 多環式化合物。

## 【請求項 2 3】

活性成分としての請求項 1 ~ 22のいずれか 1 項記載の多環式化合物、及び医薬的に許容  
 できるキャリアーを含んで成る医薬組成物。

## 【請求項 2 4】

経口又は非経口投与のために適切である請求項23記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

薬剤の調製のためへの請求項 1 ~ 22のいずれか 1 項記載の多環式化合物の使用。

【請求項 2 6】

細胞増殖障害の処理のための薬物の調製のためへの請求項 1 ~ 22のいずれか 1 項記載の多環式化合物の使用。

【請求項 2 7】

癌の処理のための薬剤の調製のためへの請求項 1 ~ 22のいずれか 1 項記載の多環式化合物の使用。

【請求項 2 8】

細胞増殖障害の処理のための、請求項23又は24に記載の医薬組成物。

10

【請求項 2 9】

前記細胞増殖障害が癌である請求項28記載の医薬組成物。

【請求項 3 0】

前記癌が固形腫瘍である請求項28又は29記載の医薬組成物。

【請求項 3 1】

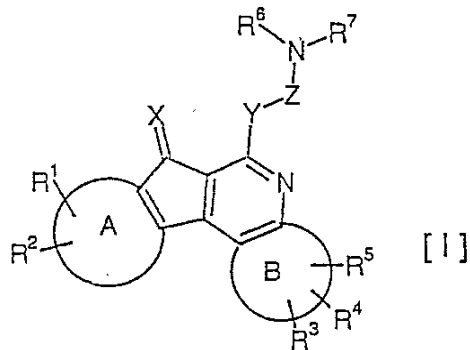
前記癌が、結腸直腸癌、肺癌、乳癌、胃癌、頸部癌及び膀胱癌である請求項28 ~ 30のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

【請求項 3 2】

下記式 [ I ]

20

【化 2】



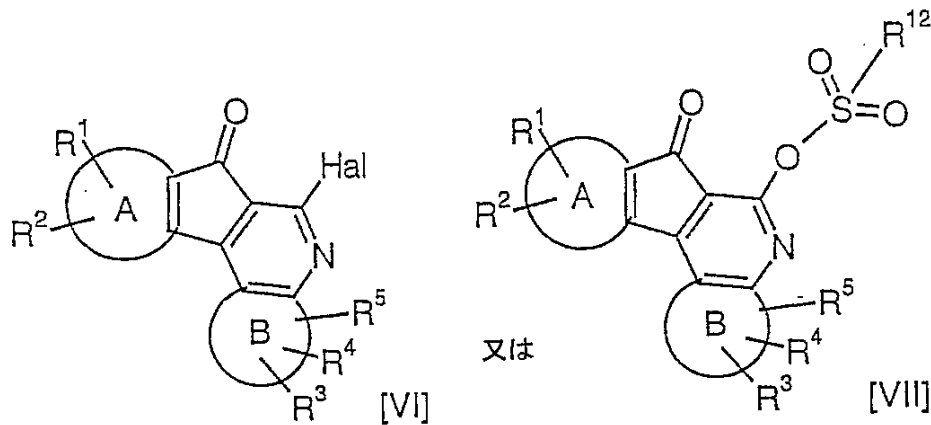
30

[式中、環A、環B、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、Y及びZは請求項 1 に記載されるのと同じであり、そしてXが0である]

で表される多環式化合物の生成方法であって、

下記式 [ VI ] 又は [ VII ] :

## 【化3】



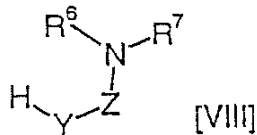
10

[式中、環A、環B、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ は請求項1に記載されるのと同じであり；Halはハロゲンであり；そして $R^{12}$ は $(C_1 - C_5)$ -アルキル、 $(C_1 - C_5)$ -ハロゲンアルキル又はアリールである]

で表される化合物と、下記式[VIII]：

20

## 【化4】



[式中、 $R^6$ 、 $R^7$ 、Y及びZは請求項1に記載されるのと同じである]

30

で表される化合物とを反応せしめることによってもたらされる、式[VI]の化合物の-Hal、又は式[VII]の化合物の $-OS(O_2)R^{12}$ の-Y-Z-N( $R^6$ )( $R^7$ )による置換を含んで成る方法。

## 【請求項33】

治療への使用のための請求項1~22のいずれか1項記載の化合物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、抗腫瘍活性を有する新規多環式化合物類、それらの化合物を含む医薬組成物、医学的治療へのそれらの化合物の使用、及びそれらの化合物の調製方法に関する。

40

## 【背景技術】

## 【0002】

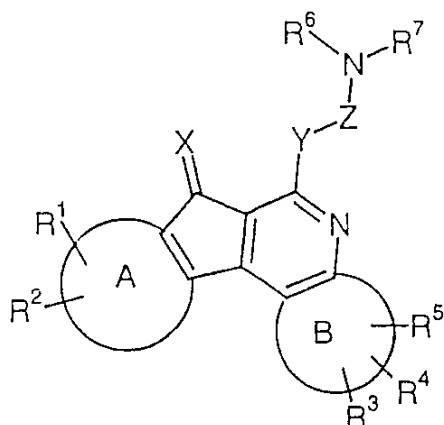
側鎖として置換されたアミノアルキルアミノ基を有するインデノ[2,1-c]キノリン-7-オン誘導体は、抗腫瘍活性を有することが知られている。例えば6-(2-ジメチル-アミノ-エチルアミノ)-3-ヒドロキシ-7H-インデノ[2,1-c]キノリン-7-オン及びその誘導体は、前記活性を有することがTaiho Pharmaceutical Co. Ltd. [Ep 0713870号(1996)]により開示されている。しかしながら、その抗腫瘍活性は、腫瘍の処理のためには十分ではなく、そして従って、より有能な抗腫瘍化合物が所望される。

腫瘍の処理のためのより有能な化合物を供給することが本発明の目的である。特に、本発明は、下記式[I]：

50

【 0 0 0 3 】

【 化 1 】



[ 1 ]

10

【 0 0 0 4 】

〔式中、環Aは、 $R^1$ 及び $R^2$ により置換されていてもよい、窒素含有の5又は6員の複素芳香族環であり；

$R^1$ 及び $R^2$ は独立して、水素、ハロゲン、(C1 - C5)アルキル、ヒドロキシ、メルカプト、(C1 - C5)アルコキシ、(C4 - C7)シクロアルキルオキシ、(C3 - C7)シクロアルキル(C1 - C5)アルキルオキシ、(C1 - C5)アルキルチオ、(C1 - C5)アルキルスルフィニル、(C1 - C5)アルキルスルホニル、アミノ、モノ - (C1 - C5) - アルキルアミノ、ジ - (C1 - C5) - アルキルアミノ又は $-Y'-Z'-N(R^{6'})$ ( $R^{7'}$ )であり；ここで

$Y'$ は、O、S又は $N(R^{9'})$ であり、ここで $R^{9'}$ は水素又は(C1 - C5)アルキルであり；又は $Y'$ が $N(R^{9'})$ である場合、 $N(R^{9'})$ は、 $N(R^{6'})$ 及び $Z'$ と共に脂肪族環を形成し；

【 0 0 0 5 】

$Z'$ は(C2 - C5)アルキレンであり；又は $Z'$ は $N(R^{6'})$ 及び $(NR^{9'})$ と共に脂肪族環を形成し；又は $Z'$ は $N(R^{6'})$ と共に脂肪族環を形成し；

$R^{6'}$ 及び $R^{7'}$ は独立して、水素、(C1 - C5)アルキル、(C3 - C5)アルケニル、(C3 - C7)シクロアルキル、(C4 - C7)シクロアルキル、(C3 - C7)シクロアルキル(C1 - C5)アルキル又はアリール(C1 - C5)アルキル(ヒドロキシ、(C1 - C5)アルコキシ、アミノ、モノ - (C1 - C5) - アルキルアミノ及び/又はジ - (C1 - C5) - アルキルアミノから成る群から選択された1 ~ 3個の置換基により任意に置換される)であり；又は

$R^{6'}$ 及び $R^{7'}$ は、酸素、窒素及び/又は硫黄から選択された1 ~ 3個のヘテロ原子を任意には含んでいてもよい脂肪族環を、隣接する窒素と共に形成し；又は $R^{6'}$ は、隣接する窒素及び $Z'$ と共に脂肪族環を形成し；又は $R^{6'}$ は、隣接する窒素、 $N(R^{9'})$ 及び $Z'$ と共に脂肪族環を形成し；

【 0 0 0 6 】

環Bは、ベンゼン環、ナフチレン環、又は(C1 - C5)アルキレンジオキシ基により置換されたベンゼン環であり、これらは、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ により任意に置換されていてもよく；

$R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ は独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、(C1 - C5)アルキル、(C1 - C5)ハロゲン - アルキル、(C1 - C5)アルコキシ、(C1 - C5)ハロゲン - アルコキシ、(C3 - C5)アルケニルオキシ、(C4 - C7)シクロアルキルオキシ、(C3 - C7)シクロアルキル(C1 - C5)アルキルオキシ、アリール(C1 - C5)アルキルオキシ、(C1 - C5)アルキルチオ、(C1 - C5)アルキルスルフィニル、(C1 - C5)アルキルスルホニル、アミノ、モノ - (C1 - C5) - アルキルアミノ又はジ - (C1 - C5) - アルキルアミノであり

20

30

40

50

;

## 【0007】

XはO又はN-O-R<sup>8</sup>であり、ここでR<sup>8</sup>は水素、(C1-C5)アルキル、(C3-C5)アルケニル、(C4-C7)シクロアルキル、(C3-C7)シクロアルキル(C1-C5)アルキル、アリール又はアリール(C1-C5)アルキルであり；

Yは、O、S又はN(R<sup>9</sup>)であり、ここでR<sup>9</sup>は水素又は(C1-C5)アルキルであり；又はYがN(R<sup>9</sup>)である場合、N(R<sup>9</sup>)はN(R<sup>6</sup>)及びZと共に脂肪族環を形成し；

Zは、(C1-C5)アルキル基により任意に置換された(C2-C5)アルキレンであり；又はZはN(R<sup>6</sup>)及びN(R<sup>9</sup>)と共に脂肪族環を形成し；又はZはN(R<sup>6</sup>)と共に脂肪族環を形成し；

;

## 【0008】

R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は独立して、水素、(C1-C5)アルキル、(C3-C5)アルケニル、(C4-C7)シクロアルキル、(C3-C7)シクロアルキル(C1-C5)アルキル又はアリール(C1-C5)アルキル(ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノ(C1-C5)-アルキルアミノ及び/又はジ-(C1-C5)-アルキルアミノにより任意に置換される)であり；又は

R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は、酸素、窒素及び/又は硫黄から選択された1~3個のヘテロ原子を任意には含んでいてもよい脂肪族環を、隣接する窒素と共に形成し；又はR<sup>6</sup>は、隣接する窒素及びZと共に脂肪族環を形成し；又はR<sup>6</sup>は、隣接する窒素、N(R<sup>9</sup>)及びZと共に脂肪族環を形成する]で表される多環式化合物、及び医薬的に許容できるその塩に関する。

## 【0009】

それらの化合物を含む医薬組成物、及び医学的治療、特に腫瘍の処理へのそれらの化合物の使用を提供することが、本発明のもう1つの目的である。

本発明のさらにもう1つの目的は、それらの化合物の調製方法を提供することである。

特にことわらない限り、次の定義は、本発明を記載するために使用される種々の用語の意味及び範囲を例示し、そして定義するために示される。

## 【0010】

本明細書においては、用語“窒素含有の5又は6員の複素芳香族環”とは、少なくとも1つの窒素原子を含み、そしてさらにN、S及びOから選択された1又は複数のヘテロ原子をさらに含むことができる、5~6員の芳香族環の基を意味する。好ましくは、“窒素含有の5又は6員の複素芳香族環”とは、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジン、オキサゾール、チアゾール、イソキサゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピロール、チアゾール及び同様のもの、より好ましくはピリジンを意味する。

## 【0011】

用語“アルキル”とは、単独で又は組合して、本明細書において使用される場合、最大12個、好ましくは最大5個の炭素原子を含む、直鎖又は枝分かれ鎖の炭化水素基、例えばメチル、エチル、n-プロピル、2-メチルプロピル(イソ-ブチル)、1-メチルエチル(イソ-プロピル)、n-ブチル及び1,1-ジメチルエチル(t-ブチル)を意味する。アルキル基は、置換されていないか、又は1又は複数の置換基、好ましくは1~3個の置換基、最も好ましくは1つの置換基により置換され得る。前記置換基は、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノ-又はジ-アルキルアミノ、アセトキシ、アルキルカルボニルオキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル又はハロゲンから成る群から選択される。

## 【0012】

用語“アルケニル”とは、単独で又は組合して、本明細書において使用される場合、少なくとも1つのオレフィン性二重結合(例えば、ビニル、アリル及びブテニル)を有し、そして一般式C<sub>m</sub>H<sub>2m-1</sub>(ここで、mは2以上の整数であり、好ましくはmは3~7、より好ましくは3~5の整数である)を有するアルキルについて定義されるような炭化水素鎖を言及する。

## 【0013】

用語“アルキレン”とは、1~5個の炭素原子を含む、枝分かれ鎖又は枝なしのピラジ

10

20

30

40

50

カル炭化水素鎖、例えばメチレン(-CH<sub>2</sub>-)、エチレン、プロピレン、トリメチレン及びテトラメチレンを言及する。アルキレン基は、非置換性であり得るか、又は1又はそれ以上の置換基、好ましくは1~3個の置換基、最も好ましくは1つの置換基により置換され得る。置換基は、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、モノ-又はジ-アルキルアミノ、アセトキシ、アルキルカルボニルオキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル及び/又はハロゲンから成る群から選択される。

【0014】

用語“アリール”とは、芳香族炭素環式基、すなわち6又は10員の芳香族又は部分的芳香族環、例えばフェニル(すなわち、“Ph”)、ナフチル又はテトラヒドロナフチル、好ましくはフェニル又はナフチル、及び最も好ましくはフェニルを言及する。アリール成分は任意には、ハロゲン、好ましくは弗素、塩素、アルコキシカルボニル(例えば、メトキシカルボニル)、アルキルカルボニルオキシ(例えば、アセトキシ)、シアノ、アルキル、アルコキシ、フェニル、フェノキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アルキルチオ、ヒドロキシ、アルキルカルボニルアミノ、ヘテロシクリル、スルファモイル(すなわち、H<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>-)、アミノ、1,3-ジオキソリル又は1,4-ジオキソリルから成る群から選択された、1又は複数の置換基、好ましくは1~3個、最も好ましくは1つの置換基により置換される。特に好ましくは置換基は、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、スルファモイル、ベンジル又はヘテロシクリルである。

【0015】

用語“アリール(C1-C5)アルキル”とは、上記で定義されたようなアリールにより置換された、上記で定義されたようなアルキル基を言及する。アリール(C1-C5)アルキルのアリール基は、ハロゲン、好ましくは弗素、塩素、アルコキシカルボニル(例えば、メトキシカルボニル)、アルキルカルボニル(例えば、アセトキシ)、シアノ、アルキル、アルコキシ、フェニル、フェノキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アルキルチオ、ヒドロキシ、アルキルカルボニルアミノ、ヘテロシクリル、スルファモイル、アミノ、1,3-ジオキソリル及び/又は1,4-ジオキソリルから成る群から選択された、1又はそれ以上の置換基、好ましくは1~3個の置換基、最も好ましくは1つの置換基により置換され得る。アリール(C1-C5)アルキルの特に好ましい置換基は、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、モノ-又はジ-アルキルアミノ又はアルキルチオである。

【0016】

用語“アルコキシ”とは、基-O-R'(ここで、R'は上記で定義されたようなアルキルである)を言及する。

用語“シクロアルキル”とは、3~7個の炭素原子、好ましくは4~7個の炭素原子、より好ましくは4~6個の炭素原子を有する飽和環状炭化水素基、すなわちシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及び同様のものを意味する。シクロアルキル基は置換されても又置換されなくても良い。置換基は、アルキル、フェニル、アミノ、ヒドロキシ及び/又はハロゲンから選択される。

【0017】

用語“シクロアルキルアルキル”とは、3~7個の炭素原子、好ましくは3~6個の炭素原子の一価炭素環式基を有する、1~5個の炭素原子、好ましくは1~3個の炭素原子の枝分かれ鎖又は直鎖の一価飽和脂肪炭素基を言及する。

用語“脂肪族環”とは、3~7個の炭素原子、好ましくは3~6個の炭素原子の一価の炭素環式基、例えば1~3個のヘテロ原子、好ましくは炭素、窒素及び硫黄から選択された1~2個のヘテロ原子を含むことができる、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン及びシクロヘキサンを言及する。ヘテロ原子を含む脂肪族環の例は、モルホリン環、チオモルホリン環、ピロリジン環、ピペリジン環及びピペラジン環である。

【0018】

用語“アルキルチオ”とは、基R'-S-(ここで、R'は上記で定義されたようなアル

10

20

30

40

50

キル基である)を言及する。

用語“アミノ”とは、基 - NH<sub>2</sub>を言及し、そして当業界において知られている基、例えばベンジルオキシカルボニル基、アセチル基、アルコキシカルボニル基又はベンジル基及び同様のものにより保護されるアミノ基を包含する。

用語“ハロゲン”とは、フルオロ、クロロ、ブロモ及びヨードを言及する。

用語“ヘテロ原子”とは、酸素、窒素及び硫黄を言及する。

用語“ヒドロキシ”とは、基 - OHを言及する。

用語“シアノ”とは、基 - CNを言及する。

【0019】

用語“メルカプト”とは、基 - SHを言及する。

10

用語“シクロアルキルアルキルオキシ”とは、基R' - O - (ここで、R' は上記において定義されたようなシクロアルキルアルキル基である)を意味する。

用語“アルキルスルフィニル”とは、基R' - SO - (ここで、R' は上記において定義されたようなアルキル基である)を意味する。

用語“アルキルスルホニル”とは、基R' - SO<sub>2</sub> - (ここで、R' は上記において定義されたようなアルキル基である)を意味する。

用語“ハロゲノアルキル”とは、1又はそれ以上のハロゲン原子により置換されたアルキルを意味する。

【0020】

用語“アルケニルオキシ”とは、基R' - O - (ここで、R' は上記において定義されたようなアルケニル基である)を意味する。

20

用語“シクロアルキルオキシ”とは、基R' - O - (ここで、R' は上記で定義されたようなシクロアルキル基である)を意味する。

用語“モノ-及びジ-アルキルアミノ”とは、上記において定義されたようなアルキル基又はジ-アルキル基により置換されたアミノ基、すなわちアルキル - NH - 及びジアルキル - N - を意味する。

【0021】

用語“(C1 - C5)アルキレンジオキシ基を有するベンゼン環”とは好ましくは、ベンゾ [1, 3]ジオキソール及び2, 3 - ジヒドロベンゾ [1, 4]ジオキシン、及び最も好ましくはベンゾ [1, 3]ジオキソールを意味する。

30

本発明において、用語“~により任意に置換される”とは、置換が1又は複数の位置、好ましくは1~3個の位置で生じることができ、そして特にことわらない限り、置換が特定されるオプションから独立して選択されることを意味する。

【0022】

“医薬的に許容できる塩”とは、式Iの化合物の生物学的有効性及び性質を保持し、そして適切な非毒性有機又は無機酸又は有機又は無機塩基から形成される、通常の酸付加塩又は塩基付加塩を言及する。酸付加塩は、無機酸、例えば塩酸、臭酸、ヨウ酸、硫酸、スルファミド酸、リン酸及び硝酸に由来するそれらの塩、及び有機酸、例えばp - トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、修酸、琥珀酸、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、フマル酸、及び同様のものに由来するそれらの塩を包含する。塩基付加塩は、カリウム、ナトリウム、アンモニウム及び第四アンモニウム水酸化物、例えばテトラメチルアンモニウム水酸化物に由来するそれらの塩化を包含する。用語“医薬的に許容できる塩”とはまた、式 [I] の多環式化合物又はその対応する塩のプロドラッグも含んで成る。

40

【0023】

“医薬的に許容できる”例えば医薬的に許容できるキャリアー、賦形剤、プロドラッグ、等は、特定の化合物が投与される対象に対して薬理的に許容でき、且つ実質的に非毒性であることを意味する。

“医薬的活性代謝物”とは、医薬的に許容でき、且つ効果的である、式 [I] の化合物の代謝生成物を意味する。

用語“プロドラッグ”とは、生理学的条件下で、又は加溶媒分解により、式 [I] の化

50

化合物のいずれか、又は式 [ 1 ] の化合物の医薬的に許容できる塩に転換され得る、式 [ 1 ] の化合物を言及する。プロドラッグは、対象に投与される場合、不活性であるが、しかしインビボで、式 [ 1 ] の活性化化合物に転換される。

【 0 0 2 4 】

好ましい態様においては、本発明は、環Aが、 $R^1$ 及び $R^2$ により置換され得る、窒素含有の5又は6員の複素芳香族環である式 [ 1 ] の化合物を含んで成る。好ましくは、環Aは、ピリジン、ピラジン、ピリダジン又はピリミジン環、及びより好ましくはピリジン環である。

好ましい態様においては、環Bは、ベンゼン環、ナフタレン環、又は(C1 - C5)アルキレンジオキシ基を有するベンゼン環であり、これらは任意には $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ により置換されている。

10

さらに好ましい態様においては、本発明は、環Bがベンゼン環、ナフタレン環又は(C1 - C5)アルキレンジオキシ基を有するベンゼン環である、式 [ 1 ] の化合物を含んで成る。最も好ましくは、環Bはベンゼン環である。

【 0 0 2 5 】

好ましい態様においては、本発明は、 $R^1$ 及び $R^2$ の1つが、水素、(C1-C5)アルキル又は $-NHCH_2C(CH_3)_2CH_2N(CH_3)_2$ である、式 [ 1 ] の化合物を含んで成る。より好ましくは、 $R^1$ 及び $R^2$ の1つが、水素、 $-CH_3$ 又は $-NHCH_2C(CH_3)_2CH_2N(CH_3)_2$ である。

もう1つの好ましい態様においては、本発明は、 $R^1$ が水素であり、そして $R^2$ が $-CH_3$ である、式 [ 1 ] の化合物を含んで成る。

20

もう1つの好ましい態様においては、本発明は、 $R^1$ 及び $R^2$ が水素である式 [ 1 ] の化合物を含んで成る。

さらなる好ましい態様においては、本発明は、XがO、N - OH又はN - OCH<sub>3</sub>である、式 [ 1 ] の化合物を含んで成る。

【 0 0 2 6 】

さらなる好ましい態様においては、 $-Y-Z-N(R^6)(R^7)$ が、 $-NH-CH_2CH_2-N(CH_3)_2$ 又は $-NH-CH_2CH_2-$ (ピロリジン-1-イル)である、式 [ 1 ] の化合物を含んで成る。

好ましい態様においては、本発明は、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ が、水素であり、1つがフルオロであり、そして他の2種が水素であり、1つがヒドロキシであり、そして他の2種が水素であり、1つがOCH<sub>3</sub>であり、そして他の2種が水素であり、又は1つが水素であり、そして1つがヒドロキシであり、そして第3番目がCH<sub>3</sub>である、式 [ 1 ] の化合物を含んで成る。

30

最も好ましくは、本発明は、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ が、水素であり、 $R^3$ 、 $R^4$ が水素であり、そして $R^5$ がヒドロキシであり、 $R^3$ 、 $R^4$ が水素であり、そして $R^5$ がOCH<sub>3</sub>であり、又は $R^3$ が水素であり、 $R^4$ がメチルであり、そして $R^5$ がヒドロキシである、式 [ 1 ] の多環式化合物を含んで成る。

【 0 0 2 7 】

本発明に従っての好ましい多環式化合物は次の通りである：

a) 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - メトキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オン、

b) 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - ヒドロキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オン、

40

c) 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オン、

d) 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オン、

e) 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オン、

【 0 0 2 8 】

f) 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - エトキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オン、

50

- g) 3 - アリルオキシ - 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、
- h) 3 - クロロ - 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、
- i) 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 1 , 3 - ジメトキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、
- j) 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 5 , 9 - ジアザ - インデノ[1, 2 - a]フェナントレン - 7 - オン、
- 【 0 0 2 9 】
- k) 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 1 , 3 - ジオキサ - 5 , 9 - ジアザ - インデノ[5, 6 - c]フルオレン - 7 - オン、
- l) 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - メトキシ - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、
- m) 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - ヒドロキシ - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、
- n) 3 - ヒドロキシ - 6 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチルアミノ ) - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、
- o) 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、
- 【 0 0 3 0 】
- p) 3 - メトキシ - 4 - メチル - 6 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチルアミノ ) - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、
- q) 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチルアミノ ) - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、
- r) 3 - メトキシ - 6 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチルアミノ ) - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、
- s) 3 - メトキシ - 6 - ( 2 - メチルアミノ - エチルアミノ ) - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、
- t) 3 - メトキシ - 6 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、
- 【 0 0 3 1 】
- u) 3 - ヒドロキシ - 6 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチルアミノ ) - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、
- v) 3 - ヒドロキシ - 6 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エチルアミノ ) - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、
- w) 6 - [ ( 2 - ジメチルアミノ - エチル ) - メチル - アミノ ] - 3 - ヒドロキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、
- x) 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エトキシ ) - 3 - ヒドロキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、
- y) 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - メトキシ - 9 - メチル - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、
- 【 0 0 3 2 】
- z) 6 , 11 - ビス - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - メトキシ - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、
- aa) 11 - ( 3 - ジメチルアミノ - 2 , 2 - ジメチル - プロピルアミノ ) - 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - メトキシ - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、
- bb) 11 - ( 3 - ジメチルアミノ - 2 , 2 - ジメチル - プロピルアミノ ) - 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - メトキシ - 4 - メチル - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、

10

20

30

40

50

c c) 6 - (2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 9 - メチル - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、

【0033】

d d) 6 - (2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、

e e) 11 - (3 - ジメチルアミノ - 2, 2 - ジメチル - プロピルアミノ) - 6 - (2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、

f f) 6 - (2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、

g g) 6 - (2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン O - メチル - オキシム、及び

h h) 6 - (2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン O - メチル - オキシム。

【0034】

本発明に従ってのさらなる好ましい多環式化合物は、次の通りである：

a) 6 - (2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ) - 3 - メトキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、

b) 6 - (2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、

c) 6 - (2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ) - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、

d) 6 - (2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、

e) 3 - ヒドロキシ - 6 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、

【0035】

f) 6 - (2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、

g) 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、

h) 3 - ヒドロキシ - 6 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチルアミノ) - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、

i) 6 - (2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 9 - メチル - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン、及び

j) 11 - (3 - ジメチルアミノ - 2, 2 - ジメチル - プロピルアミノ) - 6 - (2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン。

【0036】

本発明の式 [1] の多環式化合物は、次の方法を通して生成され得る：

下記式 [1]

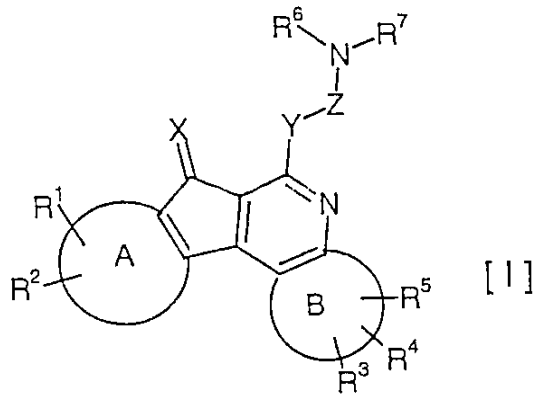
10

20

30

40

## 【化2】



10

## 【0037】

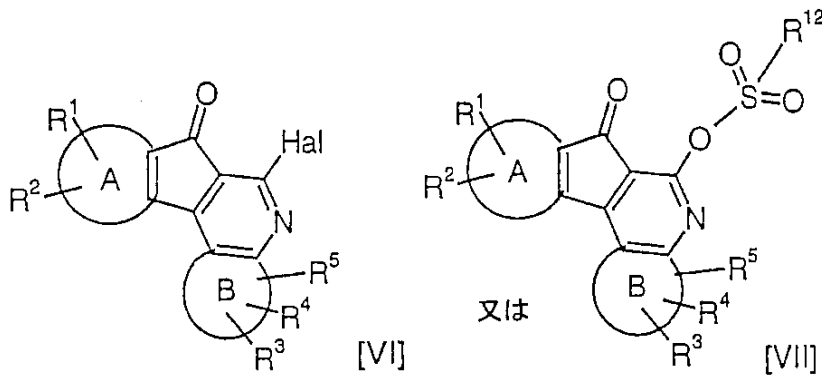
[式中、環A、環B、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、Y及びZは上記に定義されるのと同じであり、そしてXがOである]で表される多環式化合物の生成方法に関し、

20

下記式 [VI] 又は [VII] :

## 【0038】

## 【化3】



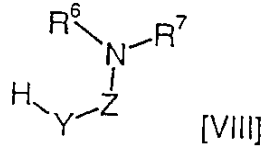
30

## 【0039】

[式中、環A、環B、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は上記に定義されるのと同じであり；Halはハロゲンであり；そしてR<sup>12</sup>は(C1 - C5)アルキル、(C1 - C5)ハロゲンアルキル又はアリールである]で表される化合物と、下記式 [VIII] :

40

## 【化4】



10

[式中、 $R^6$ ,  $R^7$ , Y及びZは上記に定義されるのと同じである]で表される化合物とを反応せしめることによってもたらされる、式[VI]の化合物の -Hal、又は式[VII]の化合物の  $-OS(O_2)R^{12}$  の -Y-Z-N( $R^6$ )( $R^7$ )による置換を含んで成る方法。

さらなる詳細においては、本発明の化合物は次の通りにして調製され得る：

## 工程1：

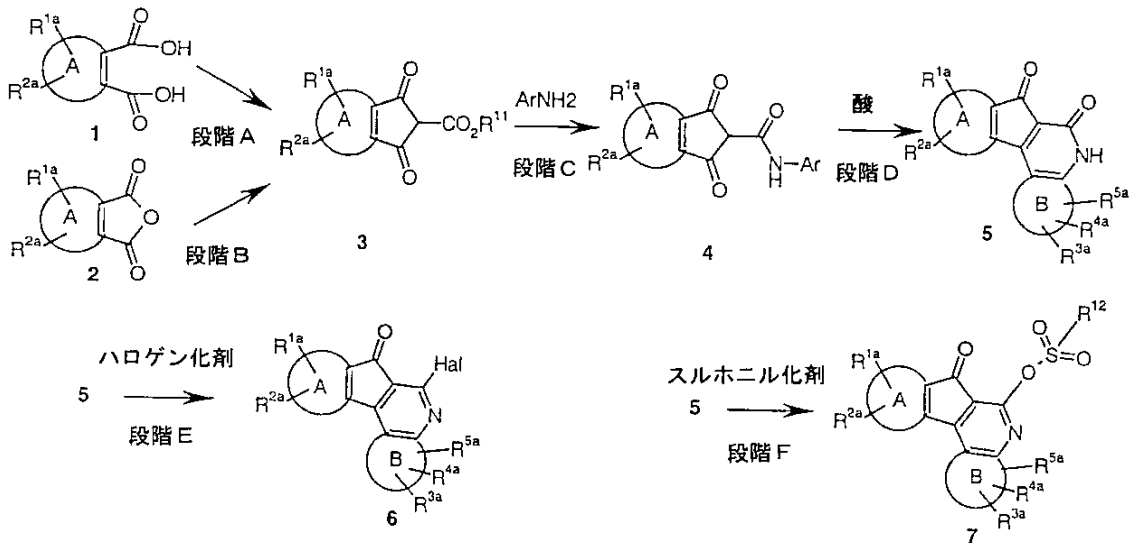
基本的中間体、すなわち化合物6及び7は、次のフローチャートに従って調製され得る：

## 【0040】

フローチャート1：基本的中間体の調製：

## 【化5】

20



30

40

## 【0041】

フローチャート1における記号の定義は次の通りである。Halはハロゲンである。 $R^{11}$ は(C1 - C5)アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル及びブチルである。 $R^{1a}$ 及び $R^{2a}$ はそれぞれ $R^1$ 及び $R^2$ 、又はそれ自体知られている方法により、それぞれ $R^1$ 及び $R^2$ に転換され得る、保護された $R^1$ 及び保護された $R^2$ である。 $R^{12}$ は、(C1 - C5)アルキル、例えばメチル、(C1 - C5)ハロゲノアルキル、例えばトリフルオロメチル又はアリール、例えばp-メチルフェニル及びフェニルである。 $R^{3a}$ ,  $R^{4a}$ 及び $R^{5a}$ はそれぞれ、上記で定義される $R^3$ ,  $R^4$ 及び $R^5$ ；又はそれ自体知られている方法により、それぞれ $R^3$ ,  $R^4$ 及び $R^5$ に容易に転換され得る、保護された $R^3$ 、保護された $R^4$ 及び保護された $R^5$ である。 $ArNH_2$ は、 $R^{3a}$ ,  $R^{4a}$ 及

50

び $R^{5a}$ により任意には、置換されるアニリン誘導体である。環A及び環Bの定義は、上記に定義されるのと同じである。

【0042】

例えば、典型的には、ジカルボン酸1は、1)無水酢酸下で化合物1を還流し、そして次に、2)室温で無水酢酸下で、塩基、例えばトリエチルアミンの存在下でアセト酢酸エステルにより、得られる酸無水物を処理することによって、化合物3に転換される(Robin D. Allan and Joyce Fong, Aust. J. Chem., Vol. 36, pp. 1221-1226, 1983)。化合物3はまた、室温で無水酢酸下でのアセト酢酸エステル及び塩基、例えばトリエチルアミンによる処理により無水ジカルボン酸から調製され得る(Binder, D., Monatshefte für Chemie, Vol. 105, pp. 179-186, 1974)。

10

【0043】

化合物4は、不活性溶媒、例えばトルエン下で、 $ArNH_2$ により化合物3を加熱することによって得られる。反応温度は、40 ~ 160、好ましくは80 ~ 110である。アミド4は、酸、例えばポリリン酸、トリフルオロメタンスルホン酸及びスルホン酸において化合物4を加熱することによって、多環式ラクタム5を得るために環化され得る。化合物5は、ハロゲン化試薬、例えば塩化チオニル、臭化チオニル、オキシ塩化リン、塩化リン及び臭化リンによりハロゲン化され得る。この反応のための好ましい温度は、室温 ~ 還流温度、及び最も好ましくは、50 ~ 110の範囲である。従って、基本的中間体6が合成され得る。

【0044】

20

化合物5は、スルホニル化剤、例えば塩化メタンスルホニル、塩化ベンゼンスルホニル、塩化p-トルエンスルホニル及び無水トリフルオロメタンスルホン酸により5を処理することによってスルホニル化され得る。典型的には、化合物5、スルホニル化剤及び相トランスファー触媒、例えば臭化テトラブチルアンモニウムが、塩基、例えば水酸化ナトリウムを含む、有機溶媒、例えばジクロロメタン及び水の混合物に懸濁され、そしてその混合物が数時間 ~ 数日間、典型的には一晩、激しく攪拌される。

【0045】

化合物6の $R^{1a}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{4a}$ 及び $R^{5a}$ の1つがアルコキシ、例えばメトキシである場合、このメトキシ基は、ヒドロキシ誘導体を得るために、160で硫酸により分解され得る。得られるフェノール基は、それ自体知られている方法により、さらに変性され得る。例えば、一般式6を有するフェノールが(C1 - C5)アルキルハロゲン化物、アリール(C1 - C5)アルキルハロゲン化物、(C3 - C5)アルケニルハロゲン化物、(C4 - C7)シクロアルキルハロゲン化物及び(C3 - C7)シクロアルキル(C1 - C5)アルキルハロゲン化物により処理される場合、それぞれ(C1 - C5)アルコキシ、アリール(C1 - C5)アルキルオキシ、(C3 - C5)アルケニルオキシ、(C4 - C7)シクロアルキルオキシ及び(C3 - C7)シクロアルキル、(C1 - C5)アルキルオキシ誘導体が調製され得る。

30

【0046】

活性多環式化合物は、フローチャート2に示されるように、 $HY-Z(R^{6a})(R^{7a})$ (種々のアミン、アルコール及びチオール)と6又は7とを反応せしめることによって、基本的中間体6又は7から合成され得る。Y及びZの定義は、上記で定義されたのと同じであり、そして $R^{6a}$ 及び $R^{7a}$ は下記の通りに定義される。

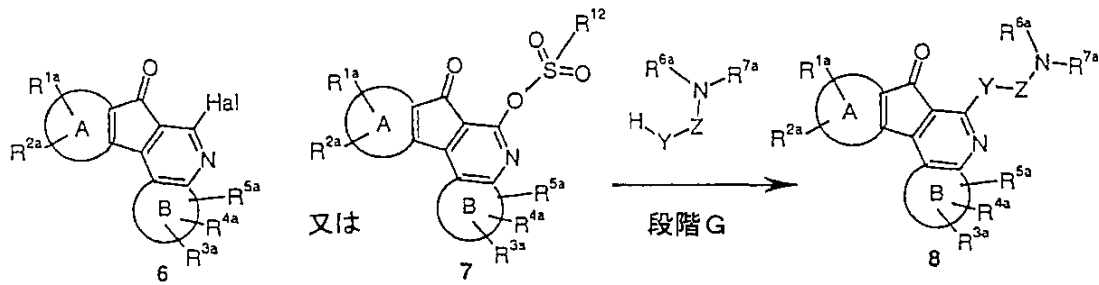
40

工程2:

フローチャート2: 基本的中間体の変性:

【0047】

## 【化6】



10

## 【0048】

フローチャート2における記号の定義は次の通りである。Halはハロゲンである。R<sup>12</sup>は、(C1 - C5)アルキル、例えばメチル、(C1 - C5)ハロゲンアルキル、例えばトリフルオロメチル又はアリール、例えばp - メチルフェニル及びフェニルである。R<sup>3a</sup>、R<sup>4a</sup>及びR<sup>5a</sup>は上記に定義されるR<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>；又はそれ自体知られている方法により、それぞれR<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>に容易に転換され得る、保護されたR<sup>3</sup>、保護されたR<sup>4</sup>及び保護されたR<sup>5</sup>と同じである。R<sup>6a</sup>及びR<sup>7a</sup>は、それぞれ上記に定義されたR<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>と同じであるか；又はそれ自体知られている方法により、それぞれR<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>に容易に転換され得る、保護されたR<sup>6</sup>及び保護されたR<sup>7</sup>と同じである。環A、環B、Y及びZの定義は、上記に定義されるのと同じである。

20

## 【0049】

YがN(R<sup>9</sup>)（ここで、R<sup>9</sup>は上記に定義されたのと同じ意味を有する）である場合、基本的な中間体6及び7は、溶媒、例えばピリジン及びN、N - ジメチルホルムアミド（DMF）下で又は溶媒を伴わないで、アミン、すなわちHN(R<sup>9</sup>) - Z - N(R<sup>6a</sup>)(R<sup>7a</sup>)により6又は7を処理することによってアミノ化され得る。この段階のための反応温度は、好ましくは0 ~ 115、及び最も好ましくは、室温 ~ 100 である。

30

YがO又はSである場合、基本的な中間体6及び7は、溶媒、例えばDMF下で、塩基、例えばNaHの存在下でHY - Z - N(R<sup>6a</sup>)(R<sup>7a</sup>)と6又は7とを反応せしめることによって合成され得る。この段階のための反応温度は、好ましくは - 20 ~ 50、及び最も好ましくは0 ~ 室温である。

## 【0050】

得られる活性多環式化合物は、フローチャート3及び/又はフローチャート4に示されるような方法により、さらに変性され得る。

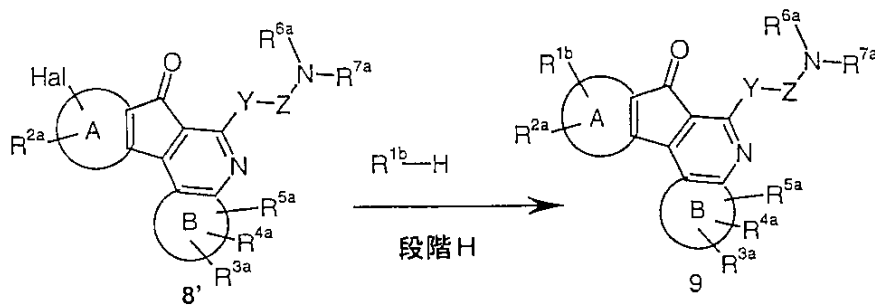
工程3：

フローチャート3：環Aのさらなる変性：

## 【0051】

40

## 【化7】



10

## 【0052】

フローチャート3における記号の定義は次の通りである。化合物8'は、 $R^{1a}$ がハロゲンであるフローチャート2における化合物8と同じである。Halはハロゲンである。 $R^{1b}$ は、ヒドロキシ、(C1-C5)アルコキシ、アミノ、モノ-(C1-C5)-アルキル-アミノ、ジ-(C1-C5)-アルキル-アミノ又は $-Y'-Z'-N(R^{6a'}) (R^{7a'})$ 基であり、ここで $Y'$ 及び $Z'$ は上記に記載されるとの同じ定義を有し； $R^{6a'}$ 及び $R^{7a'}$ はそれぞれ、 $R^6$ 及び $R^7$ 、又はそれ自体知られている方法により、それぞれ $R^6$ 及び $R^7$ に転換され得る、保護された $R^6$ 及び保護された $R^7$ である。

20

## 【0053】

$R^{2a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{4a}$ 及び $R^{5a}$ は、それぞれ、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ 、又はそれ自体知られている方法により、それぞれ $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ に転換され得る、保護された $R^2$ 、保護された $R^3$ 、保護された $R^4$ 及び保護された $R^5$ と同じである。 $R^{6a}$ 及び $R^{7a}$ は、それぞれ $R^6$ 及び $R^7$ 、又はそれ自体知られている方法により、それぞれ $R^6$ 及び $R^7$ に転換され得る、保護された $R^6$ 及び保護された $R^7$ と同じである。環A、環B、Y及びZは、上記に定義されるのと同じ定義を有する。

## 【0054】

環Aにおける環窒素の位置がハロゲン、例えばClにより置換される場合、このハロゲンはまた、フローチャート2における段階Gと実質的に同じ方法により、フローチャート3に示されるような種々の置換基、例えばヒドロキシ、(C1-C5)アルコキシ、アミノ、モノ-(C1-C5)-アルキルアミン、ジ-(C1-C5)-アルキルアミン又は $-Y'-Z'-N(R^{6a'}) (R^{7a'})$ により置換され得る。

30

## 【0055】

工程4：

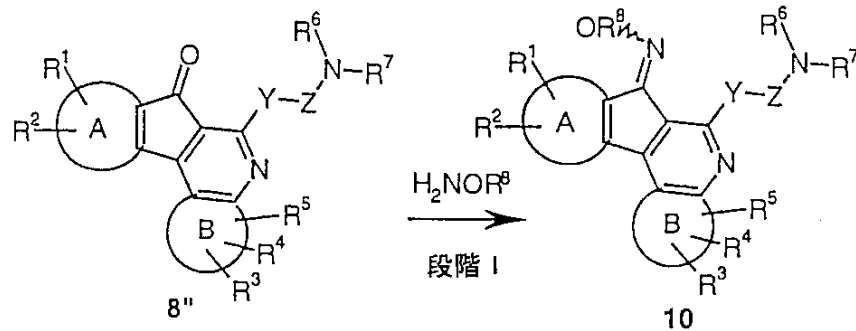
多環式化合物のシクロペンタジエン成分は、フローチャート4における方法によりさらに、変性され得る。

フローチャート4：シクロペンタジエン環の変性：

## 【0056】

40

## 【化 8】



10

## 【0057】

環A、環B、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、Y及びZは、上記に定義されたのと同じ定義を有する。

シクロペンタジエン成分のケトン基は、高温、典型的には約80 で、適切な溶媒、例えばピリジン中、酸、例えば塩酸、臭酸及び酢酸の不在又は存在下でのオキシム又は種々のオキシム - エテル ( $\text{H}_2\text{N} - \text{O} - \text{R}^8$ ) との反応により変性され得る。

20

工程1～3に使用され得る保護基は典型的には、次の通りに分解され得る：1) フェノール基がメチル又はベンジルエーテルにより保護される場合、保護基は、フェノール基を得るために、 $\text{BBr}_3$  処理、又は臭酸又は硫酸を用いての酸加水分解により分解され得、そして2) アミノ基が *t*-ブトキシカルボニル (Boc) により保護される場合、保護基が、アミノ基を得るために、酸、例えばトリフルオロ酢酸により分解され得る。

## 【0058】

式[1]の化合物の医薬的に許容できる酸付加塩の製造は、塩形成についてそれ自体知られている方法を用いて、式[1]により表される化合物の遊離塩基を酸により処理することによって行われ得る。上記工程において有用な治療的に許容できる酸の例は、無機酸 (例えば、塩酸、臭酸、リン酸、硝酸、硫酸) 及び有機酸 (例えば、シュウ酸、酢酸、蟻酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、琥珀酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、サリチル酸、ソルビン酸、乳酸、メタンスルホン酸) である。さらに、式[1]の化合物は、当業者に知られている種々の方法により、水和物又は溶媒化合物及びその塩に転換され得る。

30

式[1]の多環式化合物は、種々の腫瘍細胞系に対して強い抗腫瘍活性を示す。この抗腫瘍活性は、式[1]の化合物及び医薬的に許容できるその塩が抗腫瘍剤であることを示す。

## 【0059】

式[1]の多環式化合物及び医薬的に許容できるその塩は、非常に強い細胞毒性剤である。それらは種々の細胞系、例えば結腸癌細胞系、非小細胞肺癌細胞系、膵臓癌細胞系及び胃癌細胞系、等に対して活性的である。

40

従って、本発明の多環式化合物は、癌の処理のために有用である。従って、本発明は、癌の処理のための薬剤のためへの上記化合物の使用、及び上記に定義されるような多環式化合物及び医薬的に許容できるキャリアーを含んで成るその対応する医薬組成物にも関する。

## 【0060】

例えば、それらは、白血病、リンパ腫、骨髄腫、前立腺癌、乳癌、肝癌、グリア芽腫、卵巣癌、メラーマ、肺癌、結腸直腸癌、膵癌、胃癌及び同様のものの処理において有用である。

50

本発明の多環式化合物の抗腫瘍活性は、次の通りに示され得る：

【0061】

抗腫瘍活性の決定：

抗 - 増殖活性アッセイ：

腫瘍細胞の単一懸濁液が、連続的に希釈された96 - ウェルマイクロテストプレートに接種された。次に、テストプレートが、5%CO<sub>2</sub>雰囲気下で、37 °Cで4日間インキュベートされた(2 - 3 × 10<sup>3</sup>個の細胞/ウェル)。単層における細胞増殖の程度が、WST - 8 (Dojindo, Japan) により測定された。腫瘍細胞に関係する多環式化合物のIC<sub>50</sub>値が、対照増殖の50%ODを生成する薬物の濃度として計算された。

HCT116細胞系(直腸直腸癌)のインビトロ増殖に対する式[1]の多環式化合物の抗腫瘍活性が表1に要約される。

【0062】

【表1】

表1. インビトロでの抗腫瘍活性：

化合物 (ng/ml)	HCT116 (直腸直腸癌) IC <sub>50</sub>
例41：R0-79-2657、6 - (2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 5, 9 - ジアザベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン	0.35
例46：R0-79-4398、6 - (2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 5, 9 - ジアザベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン	2.2
例45：R0-79-4400、6 - (2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 5, 10 - ジアザベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン	3.9
例47：R0-79-3533、6 - (2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 9 - メチル - 5, 10 - ジアザベンゾ[c]フルオレン - 7 - オン	3.9
参照化合物：6 - (2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ) - 3 - ヒドロキシ - 7H - インデノ[2,1-c]キノリン - 7 - オン	12

【0063】

参照化合物は、抗腫瘍剤としてEP0713870号に開示されている。

本発明の多環式化合物の急性毒性(LD<sub>50</sub>)が、マウスにおける静脈内投与により試験された。前記化合物のLD<sub>50</sub>値は、90mg/kg以上であった。

臨床学的使用においては、式[1]の多環式化合物類、それらのプロドラッグ又はそれらの塩形及び同様のものは、単独で投与され得るが、しかし一般的には、賦形剤、結合剤、滑剤、砕解剤、被覆材料、乳化剤、沈殿防止剤、溶媒、安定剤、吸収増強剤及び/又は軟膏基材を混合することによって、所望する特定の使用及び目的のために配合される医薬混合物において投与されるであろう。前記混合物は、経口、注射、直腸又は局部投与のために使用され得る。

【0064】

さらなる詳細においては、前述のように、式[1]の化合物又はそのプロドラッグを含む薬物、及び1又はそれ以上の式[1]の化合物及び所望には、1又はそれ以上の他の治療的に価値ある物質を生薬投与形にすることを含んで成る、そのような薬物の製造方法がまた、本発明の目的である。

10

20

30

40

50

医薬組成物は、例えば、錠剤、被覆された錠剤、糖剤、ハード又はソフトゼラチンカプセル、溶液、エマルジョン又は懸濁液の形で経口投与され得る。投与はまた、例えば坐剤を用いて直腸的に；軟膏、クリーム、ゲル又は溶液を用いて局部的又は皮下的に；又は例えば注射用溶液を用いて非経口的に行われ得る。

【0065】

錠剤、被覆された錠剤、糖剤又はハードゼラチンカプセルの調製に関しては、本発明の化合物は、医薬的に不活性の無機又は有機賦形剤と共に混合され得る。錠剤、糖剤又はハードゼラチンカプセルのため適切な賦形剤の例は、ラクトース、トウモロコシ澱粉又はその誘導体、タルク又はステアリン酸又はその塩を包含する。

ソフトゼラチンカプセルと共に使用するための適切な賦形剤は、例えば植物油、ワックス、脂肪、半固体又は液体ポリオール、等を包含し；しかしながら、活性成分の性質によれば、それは、賦形剤がソフトゼラチンカプセルのためにまったく必要とされない場合であり得る。

【0066】

溶液及びシロップの調製に関しては、使用され得る賦形剤は、例えば水、ポリオール、サッカロース、転化糖及びグルコースを包含する。

注射用溶液に関しては、使用され得る賦形剤は、例えば水、アルコール、ポリオール、グリセリン及び植物油を包含する。

坐剤、及び局部又は皮下適用に関しては、使用され得る賦形剤は、例えば天然又は硬化された油、ワックス、脂肪及び半固体又は液体ポリオールを包含する。

医薬組成物はまた、保存剤、溶解剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味剤、着色剤、付臭剤、浸透圧の変動のための塩、緩衝液、被覆剤又は抗酸化剤を含むことができる。それらはまた、治療的に価値ある剤も含むことができる。

【0067】

要約すると、経口投与のための医薬製剤は、顆粒、錠剤、糖被覆された錠剤、カプセル、ピル、懸濁液又はエマルジョンであり得、そして非経口、例えば静脈内、筋肉内又は皮下的投与のための製剤は、他の物質、例えば溶液を等張によるための塩又はグルコースを含むことができる無菌水溶液の形で使用され得る。抗腫瘍剤はまた、坐剤又はペッサの形でも投与され得、又はそれらは、ローション、溶液、クリーム、軟膏又は散布剤の形で局部的に適用され得る。

【0068】

式[1]の多環式化合物の毎日の用量レベルは、経口又は非経口路により投与される場合、5~2,000mg/m<sup>2</sup>である。従って、錠剤又はカプセルは、適切な場合、一回で又は複数回での投与のために、5mg~1,000mgの活性化合物を含むことができる。いずれにせよ、実際の用量は、特定の患者の体重及び応答に依存する。

次の例は、本発明の化合物の好ましい調製方法を例示するものであって、それらは本発明を制限するものではない。

【実施例】

【0069】

例1. 6-(2-ジメチルアミノ-エチルアミノ)-3-メトキシ-5,10-ジアザベンゾ[c]フルオレン-7-オンの調製:

a) 5,7-ジオキソ-6,7-ジヒドロ-5H-[2]ピリンジン-6-カルボン酸(3-メトキシ-フェニル)-アミドの調製:

5,7-ジオキソ-6,7-ジヒドロ-5H-[2]ピリンジン-6-カルボン酸エチルエステル(18g)(Robin D. Alland and Joyce Fong, Aust. J. Chem., Vol. 36, pp.1221-1226, 1983)、m-アニシジン(17.7ml)及び酢酸(9ml)を、トルエン(1,000ml)に懸濁した。この混合物を、窒素下で110分間、還流した。この混合物を室温に冷却し、そしてpptを吸引により集めた。pptを、トルエン及びジクロロメタンにより洗浄し、そして減圧下で乾燥し、褐色の粉末(21.6g)を得た。ESI-MS: m/z 297 (MH); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):

3.74 (3H, s), 6.54 (1H, dd, J=8.5 Hz, J=2.5 Hz), 7.00 (1H, bd, J=8.5 Hz), 7.1

10

20

30

40

50

7 (1H, t, J=8.5 Hz), 7.42 (1H, t-like, J=ca 2.5 Hz), 7.73 (1H, d, 5 Hz), 8.71 (1H, s), 8.91 (1H, d, J=5 Hz), 10.65 (1H, brs)。

【 0 0 7 0 】

b) 3 - メトキシ - 5H - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 6 , 7 - ジオン及び 3 - メトキシ - 5H - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 6 , 7 - ジオンの混合物の調製 :

上記で得られた 5 , 7 - ジオキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - [ 2 ] ピリンジン - 6 - カルボン酸 ( 3 - メトキシフェニル ) - アミド ( 11g ) を、ポリリン酸 ( Merck : 150g ) において粉碎し、そしてその混合物を 110 で Ar 下で 2 時間、攪拌した。冷却された混合物に、氷 ( 400g ) 及びアンモニア水を添加し、pH を 7 に調節した。暗褐色 ppt を、吸引により集め、そして水により洗浄し、3 - メトキシ - 5H - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 6 , 7 - ジオン及び 3 - メトキシ - 5H - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 6 , 7 - ジオンの混合物 ( 9.85g ) を得た。ESI - MS : m/z 279 ( MH<sup>+</sup> )。

10

【 0 0 7 1 】

c) 6 - クロロ - 3 - メトキシ - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オン ( 例 1c - 1 ) 及び 6 - クロロ - 3 - メトキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オン ( 例 1c - 2 ) の調製 :

上記で得られた 3 - メトキシ - 5H - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 6 , 7 - ジオン及び 3 - メトキシ - 5H - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 6 , 7 - ジオンの混合物 ( 8,77g ) を、オキシ塩化リン ( 359g ) に懸濁し、そして 60 で 3 日間、攪拌した。過剰のオキシ塩化リンを減圧下で蒸発した。残留物を氷水及び飽和炭酸水素カリウムにより処理し、pH を約 7 に調節した。

20

【 0 0 7 2 】

黒色 ppt を吸引により集め、そして水により洗浄した。ppt を、ジクロロメタン - メタノール - トリフルオロ酢酸 ( 200 : 2 : 1 ) 及びジクロロメタン - メタノール - トリフルオロ酢酸 ( 200 : 4 : 1 ) により展開されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。このクロマトグラフィー処理は、2つの黄色のバンドを与えた。第 1 のバンドを集め、そして蒸発せしめた。残留物をメタノールにより処理し、黄色の粉末として、低い極性の異性体 ( 1.72g ) 、すなわち 6 - クロロ - 3 - メトキシ - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オン ( 例 1c - 1 ) を得た。残留物をメタノールにより処理し、より極性の異性体 ( 1.86g ) 、すなわち 6 - クロロ - メトキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オン ( 例 1c - 2 ) を、黄色の粉末として得た。

30

【 0 0 7 3 】

6 - クロロ - 3 - メトキシ - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オン ( 例 1c - 1 ) : ESI - MS : m/z 297 ( MH<sup>+</sup> ) ; <sup>1</sup>H - NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) : 4.03 ( 3H , s ) , 7.47 ( 1H , dd , J = 9 Hz , 2.5 Hz ) , 7.54 ( 1H , d , J = 2.5 Hz ) , 7.74 ( 1H , d , J = 4.5 Hz ) , 8.78 ( 1H , d , J = 9 Hz ) , 8.96 ( 1H , d , 4.5 Hz ) , 9.73 ( 1H , s ) 。

6 - クロロ - メトキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オン ( 例 1c - 2 ) : ESI - MS : m/z 297 ( MH<sup>+</sup> ) ; <sup>1</sup>H - NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) : 4.02 ( 3H , s ) , 7.51 ( 1H , dd , J = 9 Hz , 2.5 Hz ) , 7.55 ( 1H , d , J = 2.5 Hz ) , 8.50 ( 1H , d , J = 4.5 Hz ) , 8.73 ( 1H , d , J = 9 Hz ) , 8.93 ( 1H , s ) , 9.00 ( 1H , d , 4.5 Hz ) 。

40

【 0 0 7 4 】

d) 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - メトキシ - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンの調製 :

6 - クロロ - 3 - メトキシ - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オン ( 例 1c - 1 ) ( 120mg ) を、N , N - ジメチルエチレンジアミン ( 50ml ) に懸濁し、そしてその混合物を 55 で 4 時間、Ar 下で攪拌した。N , N - ジメチルエチレンジアミンを蒸発し、そしてジクロロメタンに溶解した。その溶液を水により洗浄し、そして無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。

【 0 0 7 5 】

50

ジクロロメタンを蒸発乾燥した。残留物を、ジクロロメタン - メタノール - アンモニア水 (28%) = 400 : 20 : 1 及びジクロロメタン - メタノール - アンモニア水 (25%) = 300 : 20 : 1 により展開されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。所望する生成物を赤みがかった粉末として得た。ESI-MS: m/z 349 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

2.41 (6H, s), 2.72 (2H, t, J=6 Hz), 3.82 (2H, q-like, J=ca 6 Hz), 3.97 (3H, s), 7.00 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 7.07 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.34 (1H, brt, J=ca 5 Hz), 7.55 (1H, dd, J=4.5 Hz, 1 Hz), 8.05 (1H, d, J=9 Hz), 8.81 (1H, d, 4.5 Hz), 9.27 (1H, d, J=1 Hz)。

【 0 0 7 6 】

例 2 . 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - メトキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [c]フルオレン - 7 - オンの調製 :

例 1 d に類似する態様で、6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - メトキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [c]フルオレン - 7 - オンを、例 1 c - 2 の化合物及び N , N - ジメチルエチレンジアミンから出発して得た。所望する生成物を、赤みがかった粉末として得た。EI-MS: m/z 348 (M<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.44 (6H, s), 2.77 (2H, t, J=6 Hz), 3.83 (2H, q-like, J=ca 6 Hz), 3.97 (3H, s), 6.98 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 7.08 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.32 (1H, brt, J=ca 5 Hz), 7.86 (1H, dd, J=4.5 Hz, 1 Hz), 8.04 (1H, d, J=9 Hz), 8.85 (1H, d, 4.5 Hz), 8.86 (1H, d, J=1 Hz)。

【 0 0 7 7 】

例 3 . 3 - メトキシ - 6 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチルアミノ ) - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [c]フルオレン - 7 - オンの調製 :

例 1 d に類似する態様で、3 - メトキシ - 6 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチルアミノ ) - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [c]フルオレン - 7 - オンを、例 1 c - 2 の化合物及び 1 - ( 2 - アミノエチル ) ピロリジンから出発して得た。所望する生成物を、オレンジ色の粉末として得た。EI-MS: m/z 348 (M<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.85 (4H, m), 2.67 (4H, m), 2.84 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.81 (2H, q-like, J=ca 6 Hz), 3.96 (3H, s), 6.95 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 7.01 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.32 (1H, brt, J=約 5 Hz), 7.53 (1H, dd, J=4.5 Hz, 1 Hz), 7.99 (1H, d, J=9 Hz), 8.79 (1H, d, 4.5 Hz), 9.23 (1H, br s)。

例 4 ~ 例 12 に記載される次の化合物を、例 1 d に類似する態様で、例 1 c - 2 の化合物及び適切なアミンから調製した。

【 0 0 7 8 】

例 4 . 6 - ( 3 - ジメチルアミノ - プロピルアミノ ) - 3 - メトキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [c]フルオレン - 7 - オンの調製 :

この化合物を、例 1 c - 2 の化合物及び N , N - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミンから調製した。所望する生成物を蠟状固体として得た。ESI-MS: m/z 363 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.89 (2H, quintet, J=7.0 Hz), 2.30 (6H, s), 2.46 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.71 (2H, dt, J=5.5 Hz, 7.0 Hz), 3.94 (3H, s), 6.91 (1H, dd, J=9.5 Hz, 2.5 Hz), 7.00 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.35 (1H, brt, J=5.5 Hz), 7.78 (1H, dd, J=4.5 Hz, 1 Hz), 7.94 (1H, d, J=9.5 Hz), 8.82 (1H, d, 4.5 Hz), 8.83 (1H, d, J=1 Hz)。

【 0 0 7 9 】

例 5 . 6 - ( 2 - ジエチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - メトキシ - 5 , 9 - ベンゾ [c]フルオレン - 7 - オンの調製 :

この化合物を、例 1 c - 2 の化合物及び N , N - ジエチル - 1 , 2 - エチレンジアミンから調製した。所望する生成物を赤みがかった粉末として得た。EI-MS: m/z 376 (M<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.12 (6H, t, J=7 Hz), 2.64 (4H, q, J=7 Hz), 2.76 (2H, t, J=6 Hz), 3.69 (2H, q-like, J=ca 6 Hz), 3.94 (3H, s), 6.91 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 7.00 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.41 (1H, brt, J=約 5 Hz), 7.78 (1H, dd, J=4.5 Hz, 1 Hz), 7.94 (1H, d, J=9 Hz), 8.79 (1H, d, 4.5 Hz), 8.83 (1H, d, J=1 Hz)。

【 0 0 8 0 】

10

20

30

40

50

例 6 . 3 - メトキシ - 6 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチルアミノ ) - 5 , 9 - ジ  
アザ - ベンゾ [c]フルオレン - 7 - オンの調製 :

この化合物を、例 1 c - 2 の化合物及び 1 - ( 2 - アミノエチル ) ピロリジンから調製した。所望する生成物を赤色の固体として得た。EI-MS: m/z 374 (M<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.85 (4H, m), 2.67 (4H, m), 2.85 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.84 (2H, q-like, J=ca 6 Hz), 3.97 (3H, s), 6.98 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 7.10 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.35 (1H, brt, J=ca 5 Hz), 7.88 (1H, dd, J=5 Hz, 1 Hz), 8.06 (1H, d, J=9 Hz), 8.84 (1H, d, 5 Hz), 8.87 (1H, d, J=1 Hz)。

【 0 0 8 1 】

例 7 . 3 - メトキシ - 6 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エチルアミノ ) - 5 , 9 - ジ  
アザ - ベンゾ [c]フルオレン - 7 - オンの調製 :

この化合物を、例 1 c - 2 の化合物及び N - ( 2 - アミノエチル ) モルホリンから調製した。所望する生成物を赤色の固体として得た。EI-MS: m/z 390 (M<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.58 (4H, m), 2.72 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.81 (6H, m), 3.97 (3H, s), 6.99 (1H, d, J=9 Hz, 2.5 Hz), 7.09 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.48 (1H, brt, J=ca 5 Hz), 7.89 (1H, dd, J=4.5 Hz, 1 Hz), 8.07 (1H, d, J=9 Hz), 8.85 (1H, d, 4.5 Hz), 8.89 (1H, d, J=1 Hz)。

【 0 0 8 2 】

例 8 . 6 - [ ( 2 - ジメチルアミノ - エチル ) - メチル - アミノ ] - 3 - メトキシ - 5  
, 9 - ジアザ - ベンゾ [c]フルオレン - 7 - オンの調製 :

この化合物を、例 1 c - 2 の化合物及び N, N, N' - トリメチルエチレンジアミンから調製した。所望する生成物を赤色のペーストとして得た。EI-MS: m/z 362 (M<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.34 (6H, s), 2.72 (2H, t-like, J=ca 7 Hz), 3.27 (3H, s), 3.85 (2H, t-like J=ca 7 Hz), 3.96 (3H, s), 6.99 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 7.04 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.87 (1H, dd, J=5 Hz, 1 Hz), 8.12 (1H, d, J=9 Hz), 8.81 (1H, d, 5 Hz), 8.86 (1H, d, J=1 Hz)。

【 0 0 8 3 】

例 9 . 3 - メトキシ - 6 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - 5 , 9 - ジアザ -  
ベンゾ [c]フルオレン - 7 - オンの調製 :

この化合物を、例 1 c - 2 の化合物及び 1 - メチルピペラジンから調製した。所望する生成物を赤色の固体として得た。EI-MS: m/z 360 (M<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.40 (3H, s), 2.69 (2H, t-like, J=ca 5 Hz), 3.75 (2H, t-like J=ca 5 Hz), 3.98 (3H, s), 7.08 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 7.14 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.93 (1H, dd, J=5 Hz, 1 Hz), 8.18 (1H, d, J=9 Hz), 8.85 (1H, d, 5 Hz), 8.89 (1H, d, J=1 Hz)。

【 0 0 8 4 】

例 10 . 6 - ( 3 - ジメチルアミノ - 2 , 2 - ジメチル - プロピルアミノ ) - 3 - メトキシ  
シ - 5 , 9 - ベンゾ [c]フルオレン - 7 - オンの調製 :

この化合物を、例 1 c - 2 の化合物及び N, N, 2, 2 - テトラメチル - 1 , 3 - プロピレンジアミンから調製した。所望する生成物を赤色の固体として得た。ESI-MS: m/z 390 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.04 (6H, s), 2.33 (2H, s), 2.41 (6H, s), 3.61 (2H, d, J=5 Hz), 3.96 (3H, s), 6.93 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 7.06 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.85 (1H, dd, J=5 Hz, 1 Hz), 8.01 (1H, d, J=9 Hz), 8.29 (1H, brt, J=5 Hz), 8.82 (1H, d, 5 Hz), 8.86 (1H, d, J=1 Hz)。

【 0 0 8 5 】

例 11 . 6 - [ 2 - ( 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ ) - エチルアミノ ] - 3 - メトキシ  
シ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [c]フルオレン - 7 - オンの調製 :

この化合物を、例 1 c - 2 の化合物及び 2 - ( 2 - アミノエチルアミノ ) エタノールから調製した。所望する生成物を赤みがかった粉末として得た。ESI-MS: m/z 365 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (MeOH-d<sub>4</sub>): 3.08 (2H, t, J=5.5 Hz), 3.21 (2H, m), 3.72 (2H, t, J=5.5 Hz), 3.80 (2H, m), 3.84 (3H, s), 6.90 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 7.03 (1H, d, J=2.5 Hz)

10

20

30

40

50

), 7.95 (1H, d, J=5 Hz), 8.03 (1H, d, J=9 Hz), 8.59 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5 Hz)。

【 0 0 8 6 】

例12. 3 - メトキシ - 6 - ( 2 - メチルアミノ - エチルアミノ ) - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [c]フルオレン - 7 - オンの調製 :

この化合物を、例 1 c - 2 の化合物及びN - メチルエチレンジアミンから調製した。所望する生成物を赤色の固体として得た。EI-MS: m/z 334 (M<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.51 (3H, s), 2.94 (2H, t, J=6 Hz), 3.82 (2H, d, J=6 Hz), 3.97 (3H, s), 6.98 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 7.10 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.88 (1H, dd, J=5 Hz, 1 Hz), 8.05 (1H, d, J=9 Hz), 8.84 (1H, d, 5 Hz), 8.87 (1H, d, J=1 Hz)。

10

【 0 0 8 7 】

例13. 3 - メトキシ - 6 - [ ( ピペリジン - 2 - イルメチル ) - アミノ ] - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [c]フルオレン - 7 - オンの調製 :

a) 2 - [ ( 3 - メトキシ - 7 - オキソ - 7H - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [c]フルオレン - 6 - イルアミノ ) - メチル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステルの調製 :

この化合物を、例 1 c - 2 の化合物及び2 - ( アミノメチル ) - 1 - N - Bec - ピペリジンから調製した。所望する生成物を赤色の蠟状固体として得た。ESI-MS: m/z 475 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.39 (9H, s), ca 1.7 (6H, m), 2.99 (1H, m), 3.75 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.05 (2H, br), ca 4.6 (1H, br), 6.95 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 7.04 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.06 (1H, br), 7.83 (1H, dd, J=5 Hz, 1 Hz), 7.99 (1H, d, J=9 Hz), 8.80 (1H, d, 5 Hz), 8.83 (1H, d, J=1 Hz)。

20

【 0 0 8 8 】

b) 3 - メトキシ - 6 - [ ( ピペリジン - 2 - イルメチル ) - アミノ ] - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [c]フルオレン - 7 - オンの調製 :

上記で得られた2 - [ ( 3 - メトキシ - 7 - オキソ - 7H - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [c]フルオレン - 6 - イルアミノ ) - メチル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (45mg) を、ジクロロメタン (1ml) 及びトリフルオロ酢酸 (1ml) の混合物において85分間、攪拌した。前記混合物を、ジクロロメタンにより希釈し、そして炭酸水素ナトリウム溶液及び水により洗浄した。有機層を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして蒸発し、赤みかかった固体 (32mg) を得た。ESI-MS: m/z 375 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

30

1.2-1.7 (4H, m), 約 1.85 (2H, m), 約 2.4 (1H, br), 約 2.65 (1H, m), 約 2.9 (1H, m), 3.16 (1H, m), 約 3.65 (2H, m), 3.95 (3H, s), 6.92 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 7.02 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.21 (1H, brt, J=5.5 Hz), 7.76 (1H, dd, J=5 Hz, 1 Hz), 7.93 (1H, d, J=9 Hz), 8.79 (1H, d, 5 Hz), 8.82 (1H, d, J=1 Hz)。

【 0 0 8 9 】

例14. 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - メトキシ - 5 , 11 - ジアザ - ベンゾ [c]フルオレン - 7 - オンの調製 :

a) 5 , 7 - ジオキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - [ 1 ] ピリンジン - 6 - カルボン酸 ( 3 - メトキシ - フェニル ) - アミドの調製 :

40

5 , 7 - ジオキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - [ 1 ] ピリンジン - 6 - カルボン酸エチルエステル (100mg) (D. Binder, Monatshefte für Chemie, Vol. 105, Pp. 179-186, 1974)、m - アニシジン (0.124ml) 及び酢酸 (0.052ml) を、トルエン (5ml) に懸濁した。この混合物を、窒素下で2時間、還流した。この混合物を室温に冷却し、そしてpptを吸引により集めた。pptを、トルエン及びジクロロメタンにより洗浄し、そして減圧下で乾燥し、褐色の粉末 (112mg) 得た。ESI-MS: m/z 297 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 3.74 (3H, s), 6.54 (1H, dd, J=8.5 Hz, J=2.5 Hz), 7.04 (1H, bd, J=8.5 Hz), 7.16 (1H, t, J=8.5 Hz), 7.38 (1H, dd, J=7.0 Hz, 4.5 Hz), 7.44 (1H, t-like, 2.5 Hz), 7.70 (1H, dd, J=7.0 Hz, 1.5 Hz), 8.57 (1H, dd, J=4.5 Hz, 1.5 Hz), 10.79 (1H, s)。

【 0 0 9 0 】

50

b) 3 - メトキシ - 5H - 5 , 8 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 6 , 7 - ジオン及び3 - メトキシ - 5H - 5 , 11 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 6 , 7 - ジオンの混合物の調製 :

上記で得られた 5 , 7 - ジオキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - [ 1 ] ピリンジン - 6 - カルボン酸 ( 3 - メトキシウエニル ) - アミド ( 87mg ) を、ポリリン酸 ( Merck : 2.5g ) において粉碎し、そしてその混合物を 120 °C で Ar 下で 2 時間、攪拌した。冷却された混合物に、氷水 ( 25ml ) 及び炭酸水素ナトリウムを添加し、pH を 7 に調節した。暗褐色 ppt を、吸引により集め、そして水により洗浄し、3 - メトキシ - 5H - 5 , 8 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 6 , 7 - ジオン及び 3 - メトキシ - 5H - 5 , 11 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 6 , 7 - ジオンの混合物 ( 51mg ) を得た。ESI - MS : m/z 279 ( MH<sup>+</sup> )。

10

【 0 0 9 1 】

c) 6 - クロロ - 3 - メトキシ - 5 , 11 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オン ( 例 14c - 1 ) 及び 6 - クロロ - 3 - メトキシ - 5 , 8 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オン ( 例 14c - 2 ) の調製 :

上記で得られた 4 - メトキシ - 5H - 5 , 8 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 6 , 7 - ジオン及び 4 - メトキシ - 5H - 5 , 11 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 6 , 7 - ジオンの混合物 ( 54mg ) 及び DMF ( 0.1ml ) を、オキシ塩化リン ( 2ml ) に懸濁し、そして 3 時間、還流した。過剰のオキシ塩化リンを減圧下で蒸発した。残留物を水及び飽和炭酸水素ナトリウムにより処理し、pH を約 7 に調節した。オレンジ色の ppt を吸引により集め、そして水により洗浄した。

20

【 0 0 9 2 】

ppt を、ジクロロメタン - メタノール ( 200 : 1 ) 及びジクロロメタン - メタノール ( 20 : 2 ) により展開されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。このクロマトグラフィー処理は、2つの黄色のバンドを与えた。第1のバンドを集め、そして蒸発せしめ、低い極性の異性体 ( 11.3mg ) 、すなわち 6 - クロロ - 3 - メトキシ - 5 , 11 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オン ( 例 14c - 1 ) を、黄色の粉末として得た。第2のバンドを集め、そして蒸発せしめ、より極性の異性体 ( 20.3mg ) 、すなわち 6 - クロロ - 3 - メトキシ - 5 , 8 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オン ( 例 14c - 2 ) を、黄色の粉末として得た。

【 0 0 9 3 】

6 - クロロ - 3 - メトキシ - 5 , 11 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オン ( 例 14c - 1 ) : ESI - MS : m/z 297 ( MH<sup>+</sup> ) ; <sup>1</sup>H - NMR ( CDCl<sub>3</sub> - MeOH - d<sub>4</sub> = 2 : 1 ) : 4.04 ( 3H , s ) , 約 7.4 ( 2H , m ) , 7.48 ( 1H , dd , J = 7.0 Hz , 5.0 Hz ) , 8.06 ( 1H , dd , J = 7.0 Hz , 2.0 Hz ) , 8.84 ( 1H , dd , J = 7.0 Hz , 2.0 Hz ) , 9.34 ( 1H , m ) 。

6 - クロロ - メトキシ - 5 , 8 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オン ( 例 14c - 2 ) : ESI - MS : m/z 297 ( MH<sup>+</sup> ) ; <sup>1</sup>H - NMR ( CDCl<sub>3</sub> - MeOH - d<sub>4</sub> = 2 : 1 ) : 4.05 ( 3H , s ) , 約 7.45 ( 2H , m ) , 7.63 ( 1H , dd , J = 8.0 Hz , 5.0 Hz ) , 8.41 ( 1H , m ) , 8.61 ( 1H , dd , J = 8.0 Hz , 2.0 Hz ) , 8.77 ( 1H , dd , J = 5.0 Hz , 2.0 Hz ) 。

【 0 0 9 4 】

d) 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - メトキシ - 5 , 11 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンの調製 :

40

例 1 - d に類似して、所望する生成物を、6 - クロロ - 3 - メトキシ - 5 , 11 - 5 , 11 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オン ( 例 14c - 1 ) 及び N , N - ジメチルエチレンジアミンから出発して調製した。生成物オレンジ色の固体として得た。ESI - MS : m/z 349 ( MH<sup>+</sup> ) ; <sup>1</sup>H - NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 2.37 ( 6H , s ) , 2.67 ( 2H , t , J = 6.5 Hz ) , 3.79 ( 2H , dt , J = 5.5 Hz , 6.5 Hz ) , 3.96 ( 3H , s ) , 6.96 ( 1H , dd , J = 9 Hz , 2.5 Hz ) , 7.04 ( 1H , d , J = 2.5 Hz ) , 7.25 ( 1H , brt , J = ca 5.5 Hz ) , 7.28 ( 1H , dd , J = 4.5 Hz , 7.5 Hz ) , 7.85 ( 1H , dd , J = 7.5 Hz , 1.5 Hz ) , 8.67 ( 1H , dd , 4.5 Hz , 1.5 Hz ) , 8.96 ( 1H , d , J = 9 Hz ) 。

【 0 0 9 5 】

例 15 . 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - メトキシ - 5 , 8 - ジアザ -

50

ベンゾ[c]フルオレン - 7 - オンの調製 :

例 1 d に類似する態様で、6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - メトキシ - 5 , 8 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンを、例 14 c - 2 の化合物及び N , N - ジメチルエチレンジアミンから出発して得た。所望する生成物を、オレンジ色の固体として得た。ESI-MS: m/z 349 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.37 (6H, s), 2.68 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.81 (2H, dt, J=5.5 Hz, 6.5 Hz), 3.97 (3H, s), 6.95 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 7.06 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.32 (1H, brt, J=ca 5.5 Hz), 7.37 (1H, dd, J=5.0 Hz, 8.0 Hz), 7.99 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.25 (1H, dd, 8.0 Hz, 1.5 Hz), 8.67 (1H, d, J=1.5 Hz)。

【 0 0 9 6 】

10

例 16 . 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンの調製 :

a ) 6 - クロロ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンの調製 :

例 1 a - 1 c に類似する態様で、6 - クロロ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンを、5 , 7 - ジオキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - [ 2 ] ピリンジン - 6 - カルボン酸エチルエステル ( Robin D. Allan and Joyce Fong, Aust. J. Chem., Vol. 36, pp. 1221-1226, 1983 ) 及び 4 - フルオロ - 3 - メトキシアニリンから出発して得た。所望する生成物を、褐色の粉末として得た。ESI-MS: m/z 315 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 4.11 (3H, s), 7.58 (1H, d, J=8 Hz), 8.01 (1H, d, J=5 Hz), 8.05 (1H, d, J=11 Hz), 9.01 (1H, brs), 9.06 (1H, brs)。

20

【 0 0 9 7 】

b ) 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 5 , 9 - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンの調製 :

この化合物を、上記で得られた 6 - クロロ - 2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オン及び N , N - ジメチルエチレンジアミンから、例 1 d に類似する態様で調製した。所望する生成物を、赤みがかった粉末として得た。ESI-MS: m/z 375 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.36 (6H, s), 2.65 (2H, t, J=6 Hz), 3.76 (2H, quartet like, J=ca 6 Hz), 4.05 (3H, s), 7.16 (1H, d, J=8 Hz), 7.31 (1H, brt, J=ca 5 Hz), 7.74 (1H, d, J=11.5 Hz), 7.80 (1H, dd, J=5 Hz, 1 Hz), 8.86 (1H, d, J=5 Hz), 8.87 (1H, d, J=1 Hz)。

30

【 0 0 9 8 】

例 17 . 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 1 , 3 - ジメトキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンの調製 :

a ) 6 - クロロ - 1 , 3 - ジメトキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンの調製 :

例 1 a - 1 c に類似する態様で、6 - クロロ - 1 , 3 - ジメトキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンを、5 , 7 - ジオキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - [ 2 ] ピリンジン - 6 - カルボン酸エチルエステル ( Robin D. Allan and Joyce Fong, Aust. J. Chem., Vol. 36, pp. 1221-1226, 1983 ) 及び 3 , 5 - ジメトキシアニリンから出発して得た。所望する生成物を、褐色の粉末として得た。ESI-MS: m/z 327 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 4.01 (3H, s), 4.14 (3H, s), 6.72 (1H, d, J=2 Hz), 7.10 (1H, d, J=2 Hz), 8.54 (1H, d, J=5.5 Hz), 8.96 (1H, brs), 8.99 (1H, d, J=5.5 Hz)。

40

【 0 0 9 9 】

b ) 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 1 , 3 - ジメトキシ - 5 , 9 - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンの調製 :

この化合物を、上記で得られた 6 - クロロ - 1 , 3 - ジメトキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オン及び N , N - ジメチルエチレンジアミンから、例 1 d に類似する態様で調製した。所望する生成物を、赤みがかった粉末として得た。ESI-MS: m/z 379 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.34 (6H, s), 2.63 (2H, t, J=6 Hz), 3.75 (2H, quarte

50

t like,  $J=ca$  6 Hz), 3.94 (3H, s), 4.02 (3H, s), 6.28 (1H, d,  $J=2$  Hz), 6.71 (1H, d,  $J=2$  Hz), 7.62 (1H, brt,  $J=ca$  6 Hz), 8.17 (1H, dd,  $J=5$  Hz, 1 Hz), 8.77 (1H, d,  $J=5$  Hz), 8.80 (1H, d,  $J=1$  Hz)。

【 0 1 0 0 】

例18. 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - メトキシ - 4 - メチル - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンの調製 :

a ) 5 , 7 - ジオキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - [ 2 ] ピリンジン - 6 - カルボン酸 ( 3 - メトキシ - 4 - メチル - フェニル ) - アミドの調製 :

5 , 7 - ジオキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - [ 2 ] ピリンジン - 6 - カルボン酸エチルエステル ( 975mg ) ( Robin D. Alland and Joyce Fong, Aust. J. Chem., Vol. 36, pp.1 221-1226, 1983 )、3 - メトキシ - 2 - メチル - フェニルアミン ( 750mg ) 及び酢酸 ( 0.4 ml ) を、トルエン ( 30ml ) に懸濁した。この混合物を、窒素下で1時間、還流した。この混合物を室温に冷却し、そしてpptを吸引により集めた。pptを、トルエン及びジクロロメタンにより洗浄し、そして減圧下で乾燥し、オレンジ色の粉末 ( 1.1g ) 得た。ESI-MS:  $m/z$  311 ( $MH^+$ );  $^1H$ -NMR ( DMSO- $d_6$ +トリエチルアミン ( 1 等量 ) ): 2.18 ( 3H, s ), 3.77 ( 3 H, s ), 6.60 ( 1H, d,  $J=8$  Hz ), 7.05 ( 1H, t,  $J=8$  Hz ), 7.32 ( 1H, dd,  $J=4.5$  Hz,  $J=1$  Hz ), 7.99 ( 1H, d,  $J=8$  Hz ), 8.50 ( 1H, d,  $J=1$  Hz ), 8.71 ( 1H, d,  $J=4.5$  Hz ), 10.6 ( 1H, s )。

【 0 1 0 1 】

b ) 3 - メトキシ - 4 - メチル - 5H - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 6 , 7 - ジオン及び3 - メトキシ - 4 - メチル - 5H - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 6 , 7 - ジオンの混合物の調製 :

上記で得られた5 , 7 - ジオキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - [ 2 ] ピリンジン - 6 - カルボン酸 ( 3 - メトキシ - 4 - メチル - フェニル ) - アミド ( 1g ) を、ポリリン酸 ( Merk : 10g ) において粉碎し、そしてその混合物を120 °CでAr下で2時間、攪拌した。冷却された混合物に、氷 ( 400g ) 及びアンモニア水を添加し、pHを7に調節した。暗褐色pptを、吸引により集め、そして水により洗浄し、3 - メトキシ - 4 - メチル - 5H - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 6 , 7 - ジオン及び3 - メトキシ - 4 - メチル - 5H - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 6 , 7 - ジオンの混合物 ( 860mg ) を得た。ESI - MS :  $m/z$  293 ( $MH^+$ )。

【 0 1 0 2 】

c ) トルエン - 4 - スルホン酸3 - メトキシ - 4 - メチル - 7 - オキソ - 7H - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 6 - イルエステル ( 例18c - 1 ) 及びトルエン - 4 - スルホン酸3 - メトキシ - 4 - メチル - 7 - オキソ - 7H - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 6 - イルエステル ( 例18c - 2 ) の調製 :

上記で得られた3 - メトキシ - 4 - メチル - 5H - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 6 , 7 - ジオン及び3 - メトキシ - 4 - メチル - 5H - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 6 , 7 - ジオンの混合物 ( 688mg )、p - トルエンスルホニル塩化物 ( 718 mg )、テトラブチルアンモニウム臭化物 ( 1.38g )、0.025モルの水酸化ナトリウム溶液 ( 140mg ) 及びジクロロメタン ( 280mg ) の混合物を、室温で22時間、激しく攪拌した。有機層を分離し、そして水性層をジクロロメタン ( 80ml ) により抽出した。組合された有機層を減圧下で蒸発した。残留物を、メタノール ( 150mg ) により粉碎し、褐色の粉末を得た。

【 0 1 0 3 】

粉末を、ジクロロメタン - メタノール - トリフルオロ酢酸 ( 300 : 1 ) により展開されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。このクロマトグラフィー処理は、2つの黄色のバンドを与えた。第1のバンドを集め、そして蒸発せしめた。残留物をメタノールにより処理し、黄色の粉末として、低い極性の異性体 ( 300mg )、すなわちトルエン - 4 - スルホン酸3 - メトキシ - 4 - メチル - 7 - オキソ - 7H - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 6 - イルエステル ( 例18c - 1 ) を得た。第2のバンドを集め、そ

10

20

30

40

50

して蒸発せしめた。残留物をメタノールにより処理し、より極性の異性体 (250mg)、すなわちトルエン - 4 - スルホン酸 3 - メトキシ - 4 - メチル - 7 - オキソ - 7H - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [c] フルオレン - 6 - イルエステル (例18c - 2) を、黄色の粉末として得た。

【 0 1 0 4 】

トルエン - 4 - スルホン酸 3 - メトキシ - 4 - メチル - 7 - オキソ - 7H - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [c] フルオレン - 6 - イルエステル (例18c - 1) : ESI-MS: m/z 447 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.40 (3H, s), 2.47 (3H, s), 4.06 (3H, s), 7.39 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.47 (1H, d, J=9 Hz), 7.66 (1H, dd, J=4.5 Hz, 1 Hz), 8.09 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.32 (1H, d, J=9 Hz), 8.90 (1H, d, J=4.5 Hz), 9.42 (1H, d, J=1 Hz)。

10

トルエン - 4 - スルホン酸 3 - メトキシ - 4 - メチル - 7 - オキソ - 7H - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [c] フルオレン - 6 - イルエステル (例18c - 2) : ESI-MS: m/z 447 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.43 (3H, s), 2.48 (3H, s), 4.06 (3H, s), 7.40 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.46 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.98 (1H, dd, J=5 Hz, 1 Hz), 8.09 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.32 (1H, d, J=9.5 Hz), 8.93 (1H, d, J=5 Hz), 8.99 (1H, d, J=1 Hz)。

【 0 1 0 5 】

d) 6 - (2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ) - 3 - メトキシ - 4 - メチル - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [c] フルオレン - 7 - オンの調製。

トルエン - 4 - スルホン酸 3 - メトキシ - 4 - メチル - 7 - オキソ - 7H - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [c] フルオレン - 6 - イルエステル (例18c - 1) (25mg) を、N, N - ジメチルエチレンジアミン (0.5ml) に懸濁し、そしてその混合物を80 °C で1時間、攪拌した。その混合物をジクロロメタンにより希釈し、そして飽和塩化アンモニウム溶液及び水により洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして蒸発乾燥した。

20

【 0 1 0 6 】

残留物を、ジクロロメタン : メタノール (50 : 1) 及びジクロロメタン : メタノール (10 : 1) により展開されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。所望する生成物を赤みがかった粉末 (21mg) として得た。ESI-MS: m/z 363 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.36 (6H, s), 2.51 (3H, s), 2.66 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.82 (2H, quartet like, J=約 6.5 Hz), 4.02 (3H, s), 7.12 (1H, d, J=9 Hz), 7.18 (1H, brt, J=ca 5.5 Hz), 7.54 (1H, dd, J=4.5 Hz, 1 Hz), 8.05 (1H, d, J=9 Hz), 8.80 (1H, d, J=4.5 Hz), 9.27 (1H, d, J=1 Hz)。

30

【 0 1 0 7 】

例19 . 6 - (2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ) - 3 - メトキシ - 4 - メトキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [c] フルオレン - 7 - オンの調製 :

例18dに類似する態様で、6 - (2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ) - 3 - メトキシ - 4 - メチル - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [c] フルオレン - 7 - オンを、例18c - 2 の化合物及びN, N - ジメチルエチレンジアミンから出発して得た。所望する生成物を、赤みがかった粉末として得た。ESI-MS: m/z 363 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.35 (6H, s), 2.52 (3H, s), 2.66 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.81 (2H, quartet like, J=約 6.5 Hz), 4.01 (3H, s), 7.11 (1H, d, J=9 Hz), 7.20 (1H, brt, J=ca 6 Hz), 7.88 (1H, dd, J=5 Hz, 1 Hz), 8.05 (1H, d, J=9 Hz), 8.84 (1H, d, J=5 Hz), 8.85 (1H, d, J=1 Hz)。

40

【 0 1 0 8 】

例20 . 6 - (2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ) - 1, 2, 3 - トリメトキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [c] フルオレン - 7 - オンの調製 :

a) トルエン - 4 - スルホン酸 1, 2, 3 - トリメトキシ - 7 - オキソ - 7H - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [c] フルオレン - 6 - イルエステルの調製 :

例18a - 18c に類似する態様で、トルエン - 4 - スルホン酸 1, 2, 3 - トリメトキシ - 7 - オキソ - 7H - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [c] フルオレン - 6 - イルエステルを、5 , 7 - ジオキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - [ 2 ] ピリンジン - 6 - カルボン酸エチルエステル (Robin D. Allan and Joyce Fong, Aust. J. Chem., Vol. 36, pp. 1221-1226, 1983)

50

及び3, 4, 5 - トリメトキシアニリンから出発して得た。所望する生成物を、オレンジ色の粉末として得た。ESI-MS: m/z 493 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.50 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.08 (3H, s), 7.27 (1H, s), 7.43 (2H, d, J=8 Hz), 8.13 (2H, d, J=8 Hz), 8.46 (1H, dd, J=5 Hz, 1 Hz), 8.90 (1H, d, J=5 Hz), 8.94 (1H, d, J=1 Hz)。

【0109】

b) 6 - (2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ) - 1, 2, 3 - トリメトキシ - 5, 9 - ジアザ - ベンゾ [c] フルオレン - 7 - オンの調製:

この化合物を、上記で得られたトルエン - 4 - スルホン酸 1, 2, 3 - トリメトキシ - 7 - オキシ - 7H - 5, 9 - ジアザ - ベンゾ [c] フルオレン - 6 - イルエステル及びN, N - ジメチルエチレンジアミンから、例18dに類似する態様で調製した。所望する生成物を、赤みがかった粉末として得た。ESI-MS: m/z 409 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.36 (6H, s), 2.64 (2H, t, J=6 Hz), 3.76 (2H, quartet like, J=ca 6 Hz), 3.90 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.02 (3H, s), 6.94 (1H, s), 7.55 (1H, brt, J=約 6 Hz), 8.38 (1H, dd, J=5 Hz, 1 Hz), 8.82 (1H, d, J=5 Hz), 8.83 (1H, s)。

10

【0110】

例21. 6 - (2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ) - 5, 9 - ジアザ - インデノ [1, 2 - a] フェナントレン - 7 - オンの調製:

a) 5, 7 - ジオキシ - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - [2] ピリンジン - 6 - カルボン酸ナフタレン - 1 - イルアミドの調製:

20

例1aに類似する態様で、5, 7 - ジオキシ - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - [2] ピリンジン - 6 - カルボン酸ナフタレン - 1 - イルアミドを、5, 7 - ジオキシ - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - [2] ピリンジン - 6 - カルボン酸エチルエステル及びナフタレン - 1 - イルアミンから出発して得た。所望する生成物を、淡褐色の粉末として得た。ESI-MS: m/z 317 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 7.38-7.67 (5H, m), 7.91 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.38 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.54 (1H, dd, J=1.1 Hz, 7.6 Hz), 8.57 (1H, d, J=1.1 Hz), 8.75 (1H, d, J=4.9 Hz), 11.61 (1H, brs)。

【0111】

b) 5H - 5, 9 - ジアザ - インデノ [1, 2 - a] フェナントレン - 6, 7 - ジオン及び5H - 5, 10 - ジアザ - インデノ [1, 2 - a] フェナントレン - 6, 7 - ジオンの混合物の調製:

30

例1bに類似する態様で、5H - 5, 9 - ジアザ - インデノ [1, 2 - a] フェナントレン - 6, 7 - ジオン及び5H - 5, 10 - ジアザ - インデノ [1, 2 - a] フェナントレン - 6, 7 - ジオンの混合物を、例21aの混合物から出発して、暗褐色の固体として得た。ESI-MS: m/z 299 (MH<sup>+</sup>)。

【0112】

c) トルエン - 4 - スルホン酸 7 - オキシ - 7H - 5, 9 - ジアザ - インデノ [1, 2 - a] フェナントレン - 6 - イルエステルの調製:

例18cに類似する態様で、トルエン - 4 - スルホン酸 7 - オキシ - 7H - 5, 9 - ジアザ - インデノ [1, 2 - a] フェナントレン - 6 - イルエステルを、例21bの化合物から出発して、黄色の粉末として得た。ESI-MS: m/z 453 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 7.59 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.75-7.93 (2H, m), 8.06 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.17 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.21 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.42 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.61 (1H, d, J=4.9 Hz), 8.64 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.99 (1H, s), 9.04 (1H, d, J=4.9 Hz)。DMSO - d<sub>6</sub>においては、メチルのピークは、溶媒のピークとオーバーラップした。

40

【0113】

d) 6 - (2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ) - 5, 9 - ジアザ - インデノ [1, 2 - a] フェナントレン - 7 - オンの調製:

例18dに類似する態様で、6 - (2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ) - 5, 9 - ジアザ - インデノ [1, 2 - a] フェナントレン - 7 - オンを、例21cの化合物及びN, N - ジメ

50

チルチルレンジアミンから出発して得た。所望する生成物を、赤みがかった粉末として得た。ESI-MS: m/z 369 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.41 (6H, s), 2.74 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.95 (2H, q-like J=6.3 Hz), 7.42 (1H, brt, J=6.3 Hz), 7.58-7.84 (4H, m), 7.95 (1H, d, J=4.9 Hz), 8.01 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.85 (1H, d, J=4.9 Hz), 8.90 (1H, d, J=0.7 Hz), 9.13 (1H, d, J=7.9 Hz)。

【 0 1 1 4 】

例22 . 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 1 , 3 - ジオキサ - 5 , 9 - ジアザ - インデノ [ 5 - 6 c ] フルオレン - 7 - オンの調製 :

a ) トルエン - 4 - スルホン酸 7 - オキシ - 7H - 1 , 3 - ジオキサ - 5 , 9 - ジアザ - インデノ [ 5 - 6 c ] フルオレン - 6 - イルエステルの調製 :

例18a - 18c に類似する態様で、トルエン - 4 - スルホン酸 7 - オキシ - 7H - 1 , 3 - ジオキサ - 5 , 9 - ジアザ - インデノ [ 5 - 6 c ] フルオレン - 6 - イルエステルを、5 , 7 - ジオキシ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - [ 2 ] ピリンジン - 6 - カルボン酸エチルエステル (Robin D. Allan and Joyce Fong, Aust. J. Chem., Vol. 36, pp. 1221-1226, 1983) 及び 3 , 4 - (メチレンジオキシ) アニリンから出発して得た。所望する生成物を、黄色の粉末として得た。ESI-MS: m/z 447 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.49 (3H, s), 6.26 (2H, s), 7.42 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.66 (2H, s), 7.92 (1H, d, J=5 Hz), 8.11 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.93 (1H, d, J=5 Hz), 8.99 (1H, brs)。

【 0 1 1 5 】

b ) 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 1 , 3 - ジオキサ - 5 , 9 - ジアザ - インデノ [ 5 - 6 c ] フルオレン - 7 - オンの調製 :

この化合物を、上記で得られたトルエン - 4 - スルホン酸 7 - オキシ - 7H - 1 , 3 - ジオキサ - 5 , 9 - ジアザ - インデノ [ 5 - 6 c ] フルオレン - 6 - イルエステル及び N , N - ジメチルエチレンジアミンから、例18d に類似する態様で調製した。所望する生成物を、赤みがかった粉末として得た。ESI-MS: m/z 363 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.39 (6H, s), 2.68 (2H, t, J=6 Hz), 3.78 (2H, quartet like, J=約 6 Hz), 6.12 (2H, s), 7.08 (1H, s), 7.23 (1H, brt, J=ca 6 Hz), 7.41 (1H, s), 7.80 (1H, d, J=5 Hz), 8.83 (1H, d, J=5 Hz), 8.86 (1H, s)。

【 0 1 1 6 】

例23 . 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - メチルスルファニル - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンの調製 :

a ) トルエン - 4 - スルホン酸 3 - メチルスルファニル - 7 - オキシ - 7H - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 6 - イルエステルの調製 :

例18a - 18c に類似する態様で、トルエン - 4 - スルホン酸 3 - メチルスルファニル - 7 - オキシ - 7H - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 6 - イルエステルを、5 , 7 - ジオキシ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - [ 2 ] ピリンジン - 6 - カルボン酸エチルエステル (Robin D. Allan and Joyce Fong, Aust. J. Chem., Vol. 36, pp. 1221-1226, 1983) 及び 3 - (メチルチオ) アニリンから出発して得た。所望する生成物を、黄色の粉末として得た。ESI MS: m/z 449 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.50 (3H, s), 2.66 (3H, s), 7.43 (2H, d, J=8 Hz), 7.55 (1H, dd, J=9 Hz, 2 Hz), 7.72 (1H, d, J=2 Hz), 7.98 (1H, dd, J=5 Hz, 1 Hz), 8.14 (2H, d, J=8 Hz), 8.26 (1H, d, J=9 Hz), 8.94 (1H, d, J=5 Hz), 8.99 (1H, d, J=1 Hz)。

【 0 1 1 7 】

b ) 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - メチルスルファニル - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンの調製 :

この化合物を、上記で得られたトルエン - 4 - スルホン酸 3 - メチルスルファニル - 7 - オキシ - 7H - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 6 - イルエステル及び N , N - ジメチルエチレンジアミンから、例18d に類似する態様で調製した。所望する生成物を、赤みがかった粉末として得た。ESI-MS: m/z 365 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.37 (6H, s), 2.62 (3H, s), 2.66 (2H, t, J=6 Hz), 3.78 (2H, quartet like, J=ca 6 Hz), 7.16

10

20

30

40

50

(1H, dd, J=9 Hz, 2 Hz), 7.35 (1H, brt, J=ca 5 Hz), 7.41 (1H, d, J=2 Hz), 7.88 (1H, dd, J=5 Hz, 1 Hz), 8.00 (1H, d, J=9 Hz), 8.85 (1H, d, J=5 Hz), 8.87 (1H, d, J=1 Hz)。

【 0 1 1 8 】

例24. 3 - メトキシ - 4 - メチル - 6 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチルアミノ ) - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンの調製 :

この化合物を、トルエン - 4 - スルホン酸 3 - メトキシ - 4 - メチル - 7 - オキシ - 7H - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 6 - イルエステル ( 例18c - 1 ) 及び 1 - ( 2 - アミノエチル ) ピロリジンから、例18dに類似する態様で調製した。所望する生成物を、赤みがあった粉末として得た。ESI-MS: m/z 389 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.86 (4H, m), 2.50 (3H, s), 2.72 (4H, m), 2.90 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.89 (2H, quartet like, J=ca 6.5 Hz), 4.02 (3H, s), 7.12 (1H, d, J=9 Hz), 7.18 (1H, brt, J=ca 5 Hz), 7.54 (1H, dd, J=4.5 Hz, 1 Hz), 8.04 (1H, d, J=9 Hz), 8.80 (1H, d, J=4.5 Hz), 9.27 (1H, brs)。

10

【 0 1 1 9 】

例25. 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - メトキシ - 9 - メチル - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンの調製 :

a ) 3 - メチル - 5 , 7 - ジオキシ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - [ 2 ] ピリンジン - 6 - カルボン酸エチルエステルの調製 :

6 - メチル - ピリジン - 3 , 4 - ジカルボン酸 ( 440mg ) ( Emil J. Moriconi and Francis A. Spano, J. Am. Chem. Soc., Vol. 86, pp. 38-46, 1964 ) を、無水酢酸 ( 10ml ) に懸濁し、そしてその混合物を10分間、還流した。エチルアセトアセテート ( 0.325ml ) 及びトリエチルアミン ( 0.745ml ) を、前記混合物に室温で添加し、そしてその混合物を一晩、攪拌した。その混合物を濃縮乾燥し、そしてジクロロメタン、及びクロロメタン - メタノール ( 15 : 1 ) により展開されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。所望する化合物を暗赤色の油状物として得、これは1等量のトリエチルアミンを含んだ。ESI-MS: m/z 234 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.26-1.38 (15H, m), 2.63 (3H, s), 3.28 (6H, q, J=3.3 Hz), 4.22 (2H, q, J=4.2 Hz), 7.29 (1H, s), 8.58 (1H, s)。

20

【 0 1 2 0 】

b ) 3 - メチル - 5 , 7 - ジオキシ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - [ 2 ] ピリンジン - 6 - カルボン酸 ( 3 - メトキシ - フェニル ) - アミドの調製 :

30

例1aに類似する態様で、3 - メチル - 5 , 7 - ジオキシ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - [ 2 ] ピリンジン - 6 - カルボン酸 ( 3 - メトキシ - フェニル ) - アミドを、例25aの化合物から出発して得た。所望する生成物を、黄赤色の粉末として得た。ESI-MS: m/z 311 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.54 (3H, s), 3.74 (3H, s), 6.51 (1H, ddd, J=8.3 Hz, 2.3 Hz, 1.0 Hz), 6.99 (1H, ddd, J=7.9 Hz, 1.98 Hz, 1.0 Hz), 7.13 (1H, t-like, J=7.9 Hz), 7.18 (1H, d, J=1 Hz), 7.41 (1H, t-like, J=2.3 Hz), 8.35 (1H, d, J=1.0 Hz), 10.80 (1H, s)。

【 0 1 2 1 】

c ) 3 - メトキシ - 9 - メチル - 5H - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 6 , 7 - ジオン及び 3 - メトキシ - 10 - メチル - 5H - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 6 , 7 - ジオンの混合物の調製 :

40

例1bに類似する態様で、3 - メトキシ - 9 - メチル - 5H - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 6 , 7 - ジオン及び 3 - メトキシ - 10 - メチル - 5H - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 6 , 7 - ジオンの混合物を、例25bの化合物から出発して、暗褐色の固体として得た : ESI - MS : m/z 293 (MH<sup>+</sup>)。

【 0 1 2 2 】

d ) トルエン - 4 - スルホン酸 3 - メトキシ - 9 - メチル - 7 - オキシ - 7H - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 6 - イルエステルの調製 :

例18cに類似する態様で、トルエン - 4 - スルホン酸 3 - メトキシ - 9 - メチル - 7 -

50

オキソ - 7H - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 6 - イルエステルを、例18cの化合物から出発して得た。所望する生物を、黄色の粉末として得た。ESI-MS: m/z 447 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.48 (3H, s), 2.71 (3H, s), 4.02 (3H, s), 7.35-7.38 (2H, m), 7.44 (2H, d, J=5.9 Hz), 7.49 (1H, s), 8.13 (2H, d, J=5.9 Hz), 8.29 (1H, d, J=6.8 Hz), 9.24 (1H, s)。

## 【 0 1 2 3 】

e) 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - メトキシ - 9 - メチル - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンの調製 :

例18dに類似する態様で、6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - メトキシ - 9 - メチル - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンを、例25dの化合物及びN, N - ジメチルエチレンジアミンから出発して得た。所望する生成物を、赤みがかった粉末として得た。ESI-MS: m/z 363 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.35 (6H, s), 2.64 (2H, t, J=6.3 Hz), 2.68 (3H, s), 3.77 (2H, q-like, J=6.3 Hz), 3.97 (3H, s), 6.98 (1H, dd, J=2.6 Hz, 8.9 Hz), 7.06 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.31 (1H, brt, J=ca 6 Hz), 7.40 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=8.9 Hz), 9.10 (1H, s)。

## 【 0 1 2 4 】

例26 . 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - メトキシ - 8 - メチル - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンの調製 :

a) 1 - メチル - 5 , 7 - ジオキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - [ 2 ] ピリンジン - 6 - カルボン酸エチルエステルの調製 :

例25aに類似する態様で、1 - メチル - 5 , 7 - ジオキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - [ 2 ] ピリンジン - 6 - カルボン酸エチルエステルを、2 - メチル - ピリジン - 3 , 4 - ジカルボン酸 ( Emil J. Moriconi and Francis A. Spano, J. Am. Chem. Soc., Vol. 86, p. 38-46, 1964 ) から出発して得た。所望する生成物を、赤オレンジ色の粉末として得た。ESI-MS: m/z 234 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.35 (3H, t, J=7.3 Hz), 2.81 (3H, s), 4.21 (2H, q, J=7.3 Hz), 7.29 (1H, d, J=4.6 Hz), 8.53 (1H, d, J=4.6 Hz)。

## 【 0 1 2 5 】

b) 1 - メチル - 5 , 7 - ジオキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - [ 2 ] ピリンジン - 6 - カルボン酸 ( 3 - メトキシ - フェニル ) - アミドの調製 :

例1aに類似する態様で、1 - メチル - 5 , 7 - ジオキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - [ 2 ] ピリンジン - 6 - カルボン酸 ( 3 - メトキシ - フェニル ) - アミドを、例26aの化合物から出発して得た。所望する生成物を、オレンジ色の粉末として得た。ESI-MS: m/z 311 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.88 (3H, s), 3.74 (3H, s), 6.54 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.02 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.16 (1H, dd, J=7.9 Hz, 8.3 Hz), 7.41 (1H, brs), 7.70 (1H, d, J=5.3 Hz), 8.85 (1H, d, J=5.3 Hz), 10.62 (1H, s)。

## 【 0 1 2 6 】

c) 3 - メトキシ - 8 - メチル - 5H - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 6 , 7 - ジオン及び3 - メトキシ - 11 - メチル - 5H - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 6 , 7 - ジオンの混合物の調製 :

例1bに類似する態様で、3 - メトキシ - 8 - メチル - 5H - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 6 , 7 - ジオン及び3 - メトキシ - 11 - メチル - 5H - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 6 , 7 - ジオンの混合物を、暗褐色の固体として得た: ESI - MS : m/z 293 (MH<sup>+</sup>)。

## 【 0 1 2 7 】

d) トルエン - 4 - スルホン酸 3 - メトキシ - 8 - メチル - 7 - オキソ - 7H - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 6 - イルエステルの調製 :

例18cに類似する態様で、トルエン - 4 - スルホン酸 3 - メトキシ - 8 - メチル - 7 - オキソ - 7H - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 6 - イルエステルを、例26cの化合物から出発して得た。所望する生物を、黄色の粉末として得た。ESI-MS: m/z 447 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.49 (3H, s), 2.90 (3H, s), 4.01 (3H, s), 7.00-7.38 (2H, m

10

20

30

40

50

), 7.43 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.85 (1H, d, J=4.9 Hz), 8.15 (2H, d, J=7.9 Hz), 8.33 (1H, d, J=9.9 Hz), 8.79 (1H, d, J=4.9 Hz)。

【 0 1 2 8 】

e) 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - メトキシ - 8 - メチル - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンの調製 :

例18dに類似する態様で、6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - メトキシ - 8 - メチル - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンを、例26dの化合物及びN, N - ジメチルエチレンジアミンから出発して得た。所望する生成物を、赤みがかった粉末として得た。ESI-MS: m/z 363 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.36 (6H, s), 2.64 (2H, t, J=6.3 Hz), 2.87 (3H, s), 3.78 (2H, q-like, J=6.3 Hz), 3.96 (3H, s), 6.97 (1H, dd, J=2.6 Hz, 9.2 Hz), 7.09 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.39 (1H, brt, J=ca 6 Hz), 7.75 (1H, d, J=4.9 Hz), 8.07 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.71 (1H, d, J=4.9 Hz)。

10

【 0 1 2 9 】

例27 . 11 - クロロ - 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - メトキシ - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンの調製 :

a) 1 - クロロ - 5 , 7 - ジオキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - [ 2 ] ピリンジン - 6 - カルボン酸エチルエステルの調製 :

例25aに類似する態様で、1 - クロロ - 5 , 7 - ジオキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - [ 2 ] ピリンジン - 6 - カルボン酸エチルエステルを、2 - クロロ - ピリジン - 3 , 4 - ジカルボン酸 (Florence Mongin, Francois Trecourt and Guy Queguiner, Tetrahedron Lett., Vol. 40, Pp. 5483-5486, 1999) から出発して得た。所望する生成物を、黄色の粉末として得た。ESI-MS: m/z 254 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.18 (3H, t, J=6.9 Hz), 4.02 (2H, q, J=6.9 Hz), 7.33 (1H, d, J=4.3 Hz), 8.49 (1H, d, J=4.3 Hz)。

20

【 0 1 3 0 】

b) 1 - クロロ - 5 , 7 - ジオキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - [ 2 ] ピリンジン - 6 - カルボン酸 ( 3 - メトキシ - フェニル ) - アミドの調製 :

例1aに類似する態様で、1 - クロロ - 5 , 7 - ジオキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - [ 2 ] ピリンジン - 6 - カルボン酸 ( 3 - メトキシ - フェニル ) - アミドを、例27aの化合物から出発して得た。所望する生成物を、黄色がかった粉末として得た。ESI-MS: m/z 331 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 3.74 (3H, s), 6.52 (1H, dd, J=1.7 Hz, 7.9 Hz), 7.03 (1H, brd, J=8.9 Hz), 7.15 (1H, t-like, J=7.9 Hz), 7.37 (1H, d, J=4.6 Hz), 7.41 (1H, t-like, J=1.7 Hz), 8.53 (1H, d, J=4.3 Hz), 10.70 (1H, s)。

30

【 0 1 3 1 】

c) 11 - クロロ - 3 - メトキシ - 5H - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 6 , 7 - ジオン及び8 - クロロ - 3 - メトキシ - 5H - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 6 , 7 - ジオンの混合物の調製 :

例1bに類似する態様で、11 - クロロ - 3 - メトキシ - 5H - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 6 , 7 - ジオン及び8 - クロロ - 3 - メトキシ - 5H - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 6 , 7 - ジオンの混合物を、例27bの化合物から出発して暗褐色の固体として得た : ESI - MS : m/z 313 (MH<sup>+</sup>)。

40

【 0 1 3 2 】

d) トルエン - 4 - スルホン酸11 - クロロ - 3 - メトキシ - 7 - オキソ - 7H - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 6 - イルエステルの調製 :

例18cに類似する態様で、トルエン - 4 - スルホン酸11 - クロロ - 3 - メトキシ - 7 - オキソ - 7H - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 6 - イルエステルを、例27cの化合物から出発して得た。所望する生物を、黄色の粉末として得た。ESI-MS: m/z 467 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.49 (3H, s), 4.02 (3H, s), 7.32 (1H, dd, J=2.3 Hz, 9.2 Hz), 7.36 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.43 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.63 (1H, d, J=4.3 Hz), 8.12 (2H, d, J=7.9 Hz), 8.68 (1H, d, J=4.3 Hz), 9.20 (1H, d, J=9.2 Hz)。

【 0 1 3 3 】

50

e) 11 - クロロ - 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - メトキシ - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンの調製 :

ジクロロメタン ( 4ml ) 中、N, N - ジメチルエチレンジアミン ( 1ml ) の溶液に、トルエン - 4 - スルホン酸 11 - クロロ - 3 - メトキシ - 7 - オキソ - 7H - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 6 - イルエステル ( 例 27d ) ( 100mg ) を添加し、そしてその混合物を N<sub>2</sub> 下で一晩、攪拌した。その溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液により洗浄し、そして無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして蒸発乾燥した。残留物を、ジクロロメタン - メタノール ( 50 : 1 ) 及びジクロロメタン - メタノール ( 9 : 1 ) により展開されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。所望する生成物を暗赤色の粉末として得た。ESI-MS: m/z 383 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.36 (6H, s), 2.65 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.78 (2H, q-like, J=6.3 Hz), 3.97 (3H, s), 6.93 (1H, dd, J=2.6 Hz, 9.6 Hz), 7.05 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.54 (2H, d, J=4.3 Hz), 及び 8.60 (2H, d, J=4.3 Hz), 8.98 (1H, d, J=9.6 Hz)。

10

【 0 1 3 4 】

例 28 . 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - メトキシ - 11 - メチルアミノ - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンの調製 :

ジクロロメタン ( 1ml ) 中、メチルアミン ( 1ml、メタノール中、40% ) の溶液に、11 - クロロ - 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - メトキシ - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オン ( 例 27e ) ( 5.7mg ) を添加し、そしてその混合物を密封された冠において 50 ° で 2 日間、攪拌した。その溶液を、ジクロロメタンにより希釈し、そして飽和塩化アンモニウム水溶液により洗浄し、そして無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして蒸発乾燥した。残留物を、ジクロロメタン - メタノール ( 4 : 1 ) により展開されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。所望する生成物を暗赤色の粉末 ( 1.8mg ) として得た。ESI-MS: m/z 378 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.44 (6H, s), 2.77 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.14 (3H, d, J=4.9 Hz), 3.82 (2H, q-like, J=6.3 Hz), 3.96 (3H, s), 4.85 (1H, brq, J=ca 5 Hz), 6.89-6.95 (2H, m), 7.04 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.30 (1H, brt, J=約 6 Hz), 8.34 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.41 (1H, d, J=4.3 Hz)。

20

【 0 1 3 5 】

例 29 . 6 , 11 - ビス - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - メトキシ - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンの調製 :

11 - クロロ - 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - メトキシ - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オン ( 例 27e ) ( 23mg ) を、N, N - ジメチルエチレンジアミン ( 2.0ml ) に懸濁し、そしてその混合物を 60 ° で一晩、窒素下で攪拌した。その溶液を、ジクロロメタンにより希釈し、そして飽和塩化アンモニウム水溶液により洗浄し、そして無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして蒸発乾燥した。

30

【 0 1 3 6 】

残留物を、ジクロロメタン - メタノール - 25% アンモニア溶液 ( 100 : 5 : 1 ) により展開されるシリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製した。所望する生成物を暗赤色の粉末 ( 17mg ) として得た。ESI-MS: m/z 435 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.27 (6H, s), 2.34 (6H, s), 2.60-2.66 (4H, m), 3.60 (2H, q-like, J=6.6 Hz), 3.75 (2H, q-like, J=6.3 Hz), 3.96 (3H, s), 5.76 (1H, brt, J=約 6 Hz), 6.84 (1H, dd, J=2.6 Hz, 9.6 Hz), 6.92 (1H, d, J=4.6 Hz), 7.04 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.36 (1H, brt, J=ca 6 Hz), 8.37 (1H, d, J=4.6 Hz), 8.49 (1H, d, 9.6 Hz)。

40

【 0 1 3 7 】

例 30 . 11 - ( 3 - ジメチルアミノ - 2 , 2 - ジメチル - プロピルアミノ ) - 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - メトキシ - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンの調製 :

例 29 に類似する態様で、11 - ( 3 - ジメチルアミノ - 2 , 2 - ジメチル - プロピルアミノ ) - 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - メトキシ - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンを、例 27e の化合物から出発して、暗赤色の粉末として得

50

た。ESI-MS: m/z 477 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.10 (6H, s), 1.85 (6H, s), 2.24 (2H, s), 2.36 (6H, s), 2.65 (2H, t, J=5.6 Hz), 3.42 (2H, d, J=4.0 Hz), 3.77 (2H, q-like, J=5.6 Hz), 3.95 (3H, s), 6.85-6.89 (2H, m), 7.03 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.32 (1H, brt, J=5.6 Hz), 7.99 (1H, brt, J=4.0 Hz), 8.38 (1H, d, J=4.6 Hz), 8.61 (1H, d, J=9.2 Hz)。

【 0 1 3 8 】

例31.11 - ( 3 - ジメチルアミノ - 2 , 2 - ジメチル - プロピルアミノ ) - 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - メトキシ - 4 - メチル - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンの調製 :

a ) トルエン - 4 - スルホン酸11 - クロロ - 3 - メトキシ - 4 - メチル - 7 - オキシ - 7 H - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 6 - イルエステルの調製 : 10

例18a - 18c に類似する態様で、トルエン - 4 - スルホン酸11 - クロロ - 3 - メトキシ - 4 - メチル - 7 - オキシ - 7H - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 6 - イルエステルを、1 - クロロ - 5 , 7 - ジオキシ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - [ 2 ] ピリンジン - 6 - カルボン酸エチルエステル ( 27 a ) 及び 3 - メトキシ - 2 - メチル - フェニルアミンから出発して得た。所望する生成物を、オレンジ色の粉末として得た。ESI-MS: m/z 481 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.40 (3H, s), 2.47 (3H, s), 4.06 (3H, s), 7.39 (2H, d, J=8 Hz), 7.41 (1H, d, J=10 Hz), 7.64 (1H, d, J=4.5 Hz), 8.07 (2H, d, J=8 Hz), 8.67 (1H, d, J=4.5 Hz), 9.17 (1H, d, J=10 Hz)。

【 0 1 3 9 】

b ) 11 - クロロ - 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - メトキシ - 4 - メチル - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンの調製 :

この化合物を、上記で得られたトルエン - 4 - スルホン酸11 - クロロ - 3 - メトキシ - 4 - メチル - 7 - オキシ - 7H - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 6 - イルエステル及びN, N - ジメチルエチレンジアミンから、例27e に類似する態様で調製した。所望する生成物を、褐色の粉末として得た。ESI-MS: m/z 397 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 2.36 (6H, s), 2.51 (3H, s), 2.67 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.82 (2H, quartet like, J=約 6 Hz), 4.02 (3H, s), 7.08 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.37 (1H, brt, J=ca 5 Hz), 7.52 (1H, d, J=4.5 Hz), 8.58 (1H, d, J=4.5 Hz), 8.95 (1H, d, J=9.5 Hz)。

【 0 1 4 0 】

c ) 11 - ( 3 - ジメチルアミノ - 2 , 2 - ジメチル - プロピルアミノ ) - 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - メトキシ - 4 - メチル - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンの調製 :

この化合物を、上記で得られた11 - ( 3 - ジメチルアミノ - 2 , 2 - ジメチル - プロピルアミノ ) - 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - メトキシ - 4 - メチル - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オン及びN, N - 2 , 2 - テトラメチル - 1 , 3 - プロパンジアミンから、例29に類似する態様で調製した。所望する生成物を、赤みがかった粉末として得た。ESI-MS: m/z 491 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.12 (6H, s), 1.85 (6H, s), 2.24 (2H, s), 2.37 (6H, s), 2.51 (3H, s), 2.68 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.42 (2H, d, J=4 Hz), 3.82 (2H, quartet like, J=ca 6 Hz), 3.98 (3H, s), 6.87 (1H, d, J=4.5 Hz), 6.99 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.15 (1H, brt, J=約5.5 Hz), 7.86 (1H, brt, J=ca 4 Hz), 8.37 (1H, d, J=4.5 Hz), 8.59 (1H, d, J=9.5 Hz)。

【 0 1 4 1 】

例32.6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンの調製 :

a ) 5 , 7 - ジオキシ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - [ 2 ] ピリンジン - 6 - カルボン酸フェニルアミドの調製 :

例1aに類似する態様で、5 , 7 - ジオキシ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - [ 2 ] ピリンジン - 6 - カルボン酸フェニルアミドを、5 , 7 - ジオキシ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - [ 2 ] ピリンジン - 6 - カルボン酸エチルエステル及びアニリンから出発して得た。所望する生 50

成物を、褐色がかかったオレンジ色の粉末として得た。ESI-MS: m/z 267 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 6.93 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.26 (2H, t-like, 7.3 Hz), 7.33 (1H, dd, J=1.4 Hz, 4.6 Hz), 7.59 (2H, d, J=7.3 Hz), 8.51 (1H, d, J=1.4 Hz), 8.72 (1H, d, J=4.6 Hz), 10.78 (1H, brs)。

【 0 1 4 2 】

b) 5H - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 6 , 7 - ジオン及び 3 - メトキシ - 11 - メチル - 5H - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 6 , 7 - ジオンの混合物の調製 :

上記で得られた 5 , 7 - ジオキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - [ 2 ] ピリンジン - 6 - カルボン酸フェニルアミド (1.33 g) を、トリフルオロメタンスルホン酸 (7ml) に溶解した。その混合物を、100 で 2 時間、攪拌した。その冷却された混合物に、氷 (40g) を添加した。暗褐色のpptを吸引により集め、そして炭酸水素ナトリウム及び水により洗浄し、5H - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 6 , 7 - ジオン及び 3 - メトキシ - 11 - メチル - 5H - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 6 , 7 - ジオンの混合物を得た。ESI - MS : m/z 249 (MH<sup>+</sup>)。 10

【 0 1 4 3 】

c) トルエン - 4 特異的、 7 - オキソ - 7H - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 6 - イルエステルの調製 :

例18cに類似する態様で、トルエン - 4 - スルホン酸 7 - オキソ - 7H - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 6 - イルエステルを、例32bの化合物から出発して、黄色の粉末として得た。ESI-MS: m/z 403 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.49 (3H, s), 7.43 (2H, d, 8.4 Hz), 7.76 (1H, ddd, J=1.4 Hz, 7.0 Hz, 8.6 Hz), 7.92 (1H, ddd, J=1.4 Hz, 7.0 Hz, 8.1 Hz), 8.04-8.09 (2H, m), 8.14 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.46 (1H, dd, J=8.6 Hz, 1.4 Hz), 8.96 (1H, d, J=4.9 Hz), 9.01 (1H, d, J=0.5 Hz)。 20

【 0 1 4 4 】

d) 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンの調製 :

例 1 d に類似する態様で、6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンを、例32cの化合物及びN, N - ジメチルチルレンジアミンから出発して得た。所望する生成物を、赤みがかかった粉末として得た。ESI-MS: m/z 319 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.38 (6H, s), 2.68 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.81 (2H, q-like J=6.3 Hz), 7.27-7.37 (2H, m), 7.65-7.77 (2H, m), 7.95 (1H, dd, J=1.0 Hz, 5.0 Hz), 8.18 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.86-8.88 (2H, m)。 30

【 0 1 4 5 】

例33 . 3 - クロロ - 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンの調製 :

a) 5 , 7 - ジオキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - [ 2 ] ピリンジン - 6 - カルボン酸 ( 3 - クロロ - フェニル ) - アミドの調製 :

例1aに類似する態様で、5 , 7 - ジオキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - [ 2 ] ピリンジン - 6 - カルボン酸 ( 3 - クロロ - フェニル ) - アミドを、5 , 7 - ジオキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 5H - [ 2 ] ピリンジン - 6 - カルボン酸エチルエステル及び 3 - クロロ - フェニルアミンから出発して得た。所望する生成物を、褐色がかかったオレンジ色の粉末として得た。ESI-MS: m/z 301 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 6.96-7.00 (1H, m), 7.27-7.29 (2H, m), 7.35 (1H, dd, J=1.3 Hz, 4.6 Hz), 7.98-7.99 (1H, m), 8.53 (1H, d, J=1.0 Hz), 8.74 (1H, d, J=4.6 Hz), 10.92 (1H, brs)。 40

【 0 1 4 6 】

b) 3 - クロロ - 5H - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 6 , 7 - ジオン及び 3 - クロロ - 5H - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 6 , 7 - ジオンの混合物の調製 :

例32 b に類似する態様で、上記で得られた 3 - クロロ - 5H - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ 50

c) フルオレン - 6 , 7 - ジオン及び 3 - クロロ - 5H - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 6 , 7 - ジオンの混合物を、例33aの化合物から出発して暗褐色の固体として得た。ESI - MS : m/z 283 (MH<sup>+</sup>)。

【 0 1 4 7 】

c) トルエン - 4 - スルホン酸 3 - クロロ - 7 - オキシ - 7H - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 6 - イルエステルの調製 :

例18cに類似する態様で、トルエン - 4 - スルホン酸 3 - クロロ - 7 - オキシ - 7H - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 6 - イルエステルを、例33bの化合物から出発して、黄色の粉末として得た。ESI-MS: m/z 437 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.50 (3H, s), 7.44 (2H, d, 8.1 Hz), 7.68 (1H, dd, J=2.4 Hz, 9.2 Hz), 7.97-8.00 (2H, m), 8.13 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.35 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.96 (1H, d, J=4.9 Hz), 8.99 (1H, s)。

10

【 0 1 4 8 】

d) 3 - クロロ - 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンの調製 :

例1dに類似する態様で、3 - クロロ - 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンを、例33cの化合物及びN, N - ジメチルピペリジンから出発して得た。所望する生成物を、赤みがあった粉末として得た。ESI-MS: m/z 353 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.43 (6H, s), 2.65 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.75 (2H, q-like J=6.3 Hz), 7.25 (1H, dd, J=2.0 Hz, 8.9 Hz), 7.35 (1H, brt, J=6.3 Hz), 7.72 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.85 (1H, dd, J=1.1 Hz, 4.9 Hz), 8.04 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.86-8.87 (2H, m)。

20

【 0 1 4 9 】

例34 . 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - エトキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンの調製 :

a) 6 - クロロ - 3 - ヒドロキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンの調製 :

6 - クロロ - 3 - メトキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オン (例1c - 2) (100mg) 及び濃硫酸の混合物を160 で6時間、攪拌した。その反応混合物を、氷水 (50ml) 中に注ぎ、そしてアンモニア水 (28%) により中和した。オレンジ色のpptを吸引により集め、そして水により洗浄した。pptを、ジクロロメタン - メタノール (50 : 1) により展開されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、6 - クロロ - 3 - ヒドロキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オン (76mg) をオレンジ色の粉末として得た。ESI-MS: m/z 283 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 7.26 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.38 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 8.42 (1H, d, J=5.5 Hz), 8.64 (1H, d, J=9 Hz), 8.88 (1H, s), 8.96 (1H, d, J=5.5 Hz), 11.30 (1H, brs)。

30

【 0 1 5 0 】

b) 6 - クロロ - 3 - エトキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンの調製 :

N, N - ジメチルホルムアミド (0.5ml) 中、6 - クロロ - 3 - ヒドロキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オン (30mg) 及び炭酸カリウム (60mg) の懸濁液に、ヨードエタン (25mg) を添加し、そしてその混合物を90 で1.5時間、攪拌した。反応混合物をジクロロメタンにより希釈し、そして水及びブラインにより洗浄した。有機溶媒を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして蒸発乾燥した。残留物を、ジクロロメタン - メタノール (100 : 1) により展開されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色の粉末として6 - クロロ - 3 - エトキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オン (18mg) を得た。ESI-MS: m/z 311 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.54 (3H, t, J=7 Hz), 4.25 (2H, q, J=7 Hz), 7.39 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 7.43 (1H, d, J=2.5 Hz), 8.10 (1H, d, J=5.5 Hz), 8.35 (1H, d, J=9 Hz), 8.95 (1H, d, J=5.5 Hz), 9.04 (1H, s)。

40

50

## 【 0 1 5 1 】

c) 6 - ( 2 - ジメチルアミン - エチルアミノ ) - 3 - エトキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンの調製 :

6 - クロロ - 3 - エトキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オン ( 例34b ) ( 14mg ) を、N, N - ジメチルエチレンジアミン ( 0.3ml ) に懸濁し、そしてその混合物を70 で30分間、攪拌した。反応混合物を、ジクロロメタンにより希釈し、そして飽和塩化アンモニウム溶液及びブラインにより洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして蒸発乾燥した。残留物を、ジクロロメタン - メタノール - アンモニア水 ( 28 % ) ( 15 : 1 : 0.1 ) により展開される分離用薄層クロマトグラフィーにより精製した。所望する生成物を、赤みがかった粉末 ( 16mg ) として得た。ESI-MS: m/z 363 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.50 (3H, t, J=7 Hz), 2.36 (6H, s), 2.65 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.78 (2H, quartet like, J=ca 6 Hz), 4.20 (2H, q, J=7 Hz), 6.97 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 7.06 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.34 (1H, brt, J=約 5 Hz), 7.87 (1H, dd, J=5 Hz, 1 Hz), 8.04 (1H, d, J=9 Hz), 8.83 (1H, d, J=5 Hz), 8.86 (1H, d; J=1 Hz)。

10

## 【 0 1 5 2 】

例35 . 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - イソプロポキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] - フルオレン - 7 - オンの調製 :

a) 6 - クロロ - 3 - イソプロポキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンの調製 :

この化合物を、6 - クロロ - 3 - ヒドロキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オン ( 例34a ) 及び2 - プロモプロパンから、例34bに類似する態様で調製した。

20

所望する生成物を、黄色の粉末として得た。ESI-MS: m/z 325 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

1.47 (6H, d, J=6 Hz), 4.80 (1H, quintet like, J=約6 Hz), 7.36 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 7.43 (1H, d, J=2.5 Hz), 8.01 (1H, dd, J=5.5 Hz, J=1 Hz), 8.34 (1H, d, J=9 Hz), 8.95 (1H, d, J=5.5 Hz), 9.03 (1H, d, J=1 Hz)。

## 【 0 1 5 3 】

b) 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - イソプロポキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] - フルオレン - 7 - オンの調製 :

この化合物を、上記で得られた6 - クロロ - 3 - イソプロポキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オン及びN, N - ジメチルエチレンジアミンから、例34cに類似する態様で調製した。所望する生成物を、赤みがかった粉末として得た。ESI-MS: m/z 377 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.44 (6H, d, J=6 Hz), 2.36 (6H, s), 2.65 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.78 (2H, quartet like, J=ca 6 Hz), 4.78 (1H, quintet like, J=約 6 Hz), 6.94 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 7.06 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.32 (1H, brt, J=約 5 Hz), 7.87 (1H, dd, J=5 Hz, 1 Hz), 8.04 (1H, d, J=9 Hz), 8.83 (1H, d, J=5 Hz), 8.86 (1H, d, J=1 Hz)。

30

## 【 0 1 5 4 】

例36 . 3 - アリルオキシ - 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンの調製 :

a) 3 - アリルオキシ - 6 - クロロ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンの調製 :

40

この化合物を、6 - クロロ - 3 - ヒドロキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オン ( 例34a ) 及びアリルブロミドから、例34bに類似する態様で調製した。所望する生成物を、黄色の粉末として得た。ESI-MS: m/z 323 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 4.75 (2H, dt, J=5 Hz, 1 Hz), 5.41 (1H, dq, J=11 Hz, 1 Hz), 5.52 (1H, dq, J=17 Hz, 1 Hz), 6.12 (1H, ddt, J=17 Hz, 11 Hz, 5 Hz), 7.43 (1H, dd, J=8 Hz, 1.5 Hz), 7.45 (1H, s), 8.01 (1H, dd, J=5 Hz, 1 Hz), 8.36 (1H, dd, J=8 Hz, 1.5 Hz), 8.96 (1H, d, J=5 Hz), 9.04 (1H, d, J=1 Hz)。

## 【 0 1 5 5 】

b) 3 - アリルオキシ - 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 5 , 9 - ジアザ

50

- ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンの調製 :

この化合物を、上記で得られた 3 - アリルオキシ - 6 - クロロ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オン及び N , N - ジメチルエチレンジアミンから、例 34c に類似する態様で調製した。所望する生成物を、赤みがあった粉末として得た。ESI-MS: m/z 375 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.37 (6H, s), 2.66 (2H, t, J=6 Hz), 3.78 (2H, quartet like, J=ca 6 Hz), 4.70 (2H, dt, J=5 Hz, 1 Hz), 5.37 (1H, dq, J=10 Hz, 1 Hz), 5.50 (1H, dq, J=17 Hz, 1 Hz), 6.13 (1H, ddt, J=17 Hz, 10 Hz, 5 Hz), 7.01 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 7.09 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.34 (1H, brt, J=約 5 Hz), 7.88 (1H, dd, J=5 Hz, 1 Hz), 8.06 (1H, d, J=9 Hz), 8.84 (1H, d, J=5 Hz), 8.86 (1H, d, J=1 Hz)。

10

【 0 1 5 6 】

例 37 . 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルスルファニル ) - 3 - メトキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンの調製 :

6 - クロロ - 3 - メトキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オン ( 例 1c - 2 ) ( 20mg ) を、DMF ( 2ml ) に溶解した。この溶液に、2 - ジメチルアミノ - エタノール塩酸塩 ( 21mg )、トリエチルアミン ( 0.04ml ) 及びパラフィン液体中、60%NaH ( Kanto Chemical Co. Inc.; 15mg ) を添加した。この混合物を室温で 5 時間、攪拌した。その反応混合物をジクロロメタンに溶解し、そしてその混合物を水により洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして蒸発乾燥した。残留物を、ジクロロメタン - MeOH - アンモニア水 ( 25% ) ( 100 : 10 : 1 ) により展開されるシリカゲル TLC により精製した。所望する生成物 ( 19mg ) を黄色の固体として得た。ESI-MS: m/z 366 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.41 (6H, s), 2.75 (2H, m), 3.51 (2H, m), 3.99 (3H, s), 7.20 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 7.25 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.86 (1H, dd, J=5 Hz, 1 Hz), 8.13 (1H, d, J=9 Hz), 8.85 (1H, d, 5 Hz), 8.90 (1H, d, J=1 Hz)。

20

【 0 1 5 7 】

例 38 . 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エトキシ ) - 3 - ヒドロキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンの調製 :

a ) 3 - ベンジルオキシ - 6 - クロロ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンの調製 :

6 - クロロ - 3 - ヒドロキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オン ( 例 34c ) ( 27mg ) を、DMF ( 2ml ) に溶解した。この溶液に、塩化ベンジル ( 0.016ml ) 及び炭酸カリウム ( 29mg ) を添加した。この混合物を 90 ° で 2 時間、攪拌した。その反応混合物をジクロロメタンに溶解し、そしてその混合物を水により洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして蒸発乾燥した。残留物を、ジクロロメタン及びジクロロメタン - MeOH ( 50 : 1 ) により展開されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。所望する生成物 ( 19mg ) を黄色の固体として得た。EI-MS: m/z 372 (M<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 5.25 (2H, s), 7.30-7.55 (7H, m), 8.00 (1H, dd, J=5 Hz, 1 Hz), 8.36 (1H, d, J=9 Hz), 8.95 (1H, d, 5 Hz), 9.03 (1H, d, J=1 Hz)。

30

【 0 1 5 8 】

b ) 3 - ベンジルオキシ - 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エトキシ ) - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンの調製 :

例 38 の化合物 ( 30mg ) を、DMF ( 2ml ) に溶解した。この溶液に、2 - ジメチルアミノエタノール ( 0.041ml ) 及びパラフィン液体中、60%NaH ( Kanto Chemical Co. Inc.; 4.9mg ) を添加した。この混合物を室温で 10 分間、攪拌した。その反応混合物をジクロロメタンに溶解し、そしてその混合物を水により洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして蒸発乾燥した。残留物を、ジクロロメタン及びジクロロメタン - MeOH ( 20 : 1 ) により展開されるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。所望する生成物 ( 17mg ) を黄色の固体として得た。ESI-MS: m/z 426 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.44 (6H, s), 2.91 (2H, t, J=6 Hz), 4.75 (2H, t, J=6 Hz), 5.24 (2H, s), 7.20-7.55 (7H, m), 7.93 (1H, dd, J=5 Hz, 1 Hz), 8.24 (1H, d, J=9 Hz), 8.88 (1H, d, 5 Hz)

40

50

, 8.93 (1H, d, J=1 Hz)。

【 0 1 5 9 】

c) 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エトキシ ) - 3 - ヒドロキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンの調製 :

例38bの化合物 ( 12mg ) を、95% 硫酸 ( 2ml ) に溶解し、そしてその溶液を室温で30分間、攪拌した。その反応混合物を水により希釈し、そしてMega Bond Elut SCX (Varian) に通した。カラムを水及びメタノールにより洗浄した。そして生成物をアンモニア水 ( 25% ; Wako Pure Chemical Industries Ltd. ) - メタノール ( 2 : 95 ) により溶出した。溶出液を、ジクロロメタン - MeOH - アンモニア水 ( 25% ) ( 50 : 10 : 1 ) により展開されるシリカゲルTLCにより精製した。所望する生成物を、赤みがかった固体として得た。ESI-MS: m/z 336 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (MeOH-d<sub>4</sub>): 2.71 (6H, s), 3.21 (2H, t, J=5.5 Hz), 4.69 (2H, t, J=5.5 Hz), 6.96 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.04 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 8.02 (1H, d, J=5 Hz), 8.14 (1H, d, J=9 Hz), 8.67 (1H, s), 8.74 (1H, d, J=5 Hz)。

10

【 0 1 6 0 】

例39 . 3 - ヒドロキシ - 6 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチルアミノ ) - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンの調製 :

例3の化合物 ( 11.8mg ) を、酢酸 ( 0.5ml ) ( Wako Pure Chemical Industries Ltd. ) 及び47% 臭酸 ( 0.5ml ) ( Wako Pure Chemical Industries Ltd. ) の混合物に溶解し、そして23時間、還流した。その反応混合物をメタノールにより希釈し、そしてMega Bond Elut SCX (Varian) に通した。カラムをメタノールにより洗浄し、そして生成物をアンモニア水 ( 25% ; Wako Pure Chemical Industries Ltd. ) - メタノール ( 3 : 97 ) により溶出した。溶出液を、ジクロロメタン - MeOH - アンモニア水 ( 25% ) ( 100 : 10 : 1 ) により展開されるシリカゲルTLCにより精製した。所望する生成物を、赤みがかった固体として得た。EI-MS: m/z 360 (M<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (MeOH-d<sub>4</sub>): 2.08 (4H, m), 3.26 (6H, m), 3.78 (2H, t, 5.5 Hz), 6.57 (1H, d, J=2.5 Hz), 6.78 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 7.42 (1H, dd, J=4.5 Hz, 0.5 Hz), 7.81 (1H, d, J=9 Hz), 8.65 (1H, d, 4.5 Hz), 8.99 (1H, brs)。

20

例39に類似する態様で、例40~50の次の化合物を調製した。

【 0 1 6 1 】

例40 . 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - ヒドロキシ - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンの調製 :

30

この化合物を、赤の固体として、例1dの化合物から得た。EI-MS: m/z 334 (M<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (MeOH-d<sub>4</sub>): 2.52 (6H, s), 2.84 (2H, t, 6 Hz), 3.78 (2H, t, J=6 Hz), 6.82 (1H, d, J=2.5 Hz), 6.92 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 7.59 (1H, brd, J=4.5 Hz), 8.11 (1H, d, J=9 Hz), 8.75 (1H, d, 4.5 Hz), 9.27 (1H, brs)。

【 0 1 6 2 】

例41 . 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - ヒドロキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンの調製 :

この化合物を、赤の固体として、例2の化合物から得た。EI-MS: m/z 334 (M<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (MeOH-d<sub>4</sub>): 2.49 (6H, s), 2.82 (2H, t, 6.5 Hz), 3.78 (2H, t, J=6.5 Hz), 6.86 (1H, d, J=2.5 Hz), 6.92 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 8.12 (1H, brd, J=5 Hz), 8.15 (1H, d, J=9 Hz), 8.70 (1H, brs), 8.77 (1H, d, J=5 Hz)。

40

【 0 1 6 3 】

例42 . 3 - ヒドロキシ - 6 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチルアミノ ) - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンの調製 :

この化合物を、赤の固体として、例6の化合物から得た。ESI-MS: m/z 361 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (MeOH-d<sub>4</sub>): 1.99 (4H, m), ca 3.25 (6H, m), 3.82 (2H, t, J=5.5 Hz), 6.76 (1H, d, J=2.5 Hz), 6.88 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 8.03 (1H, dd, J=5 Hz, 0.5 Hz), 8.08 (1H, d, J=9 Hz), 8.62 (1H, d, 0.5 Hz), 8.69 (1H, d, J=5 Hz)。

【 0 1 6 4 】

50

例43. 3 - ヒドロキシ - 6 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エチルアミノ ) - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンの調製 :

この化合物を、赤の固体として、例7の化合物から得た。EI-MS: m/z 376 (M<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (MeOH-d<sub>4</sub>): 2.59 (4H, m), 2.71 (2H, t, J=6 Hz), 3.75 (6H, m), 6.95 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 6.98 (1H, brs), 8.19 (1H, brd, J=5 Hz), 8.23 (1H, d, J=9 Hz), 8.73 (1H, brs), 8.80 (1H, d, J=5 Hz)。

【 0 1 6 5 】

例44. 6 - [ ( 2 - ジメチルアミノ - エチル ) - メチル - アミノ ] - 3 - ヒドロキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンの調製 :

この化合物を、赤の固体として、例8の化合物から得た。EI-MS: m/z 348 (M<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (MeOH-d<sub>4</sub>): 2.60 (6H, s), 3.00 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.18 (3H, s), 3.77 (2H, t, J=6.5 Hz), 6.71 (1H, d, J=2.5 Hz), 6.89 (1H, dd, J=9 Hz, 2.5 Hz), 8.01 (1H, brd, J=5 Hz), 8.09 (1H, d, J=9 Hz), 8.63 (1H, brs), 8.69 (1H, d, J=5 Hz)。

【 0 1 6 6 】

例45. 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンの調製 :

この化合物を、例18の化合物から調製した。所望する生成物を、赤みがかった粉末として得た。ESI-MS: m/z 349 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (MeOH-d<sub>4</sub>:CDCl<sub>3</sub>=1:1): 2.44 (6H, s), 2.48 (3H, s), 2.81 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.89 (2H, t, J=6.5 Hz), 7.03 (1H, d, J=9 Hz), 7.62 (1H, d, J=4.5 Hz), 7.97 (1H, d, J=9 Hz), 8.76 (1H, d, J=4.5 Hz), 9.24 (1H, brs)。

【 0 1 6 7 】

例46. 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンの調製 :

この化合物を、例19の化合物から調製した。所望する生成物を、赤みがかった粉末として得た。ESI-MS: m/z 349 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (MeOH-d<sub>4</sub>:CDCl<sub>3</sub>=1:1): 2.41 (6H, s), 2.47 (3H, s), 2.77 (2H, t, J=7 Hz), 3.86 (2H, t, J=7 Hz), 6.99 (1H, d, J=9 Hz), 7.94 (1H, d, J=9 Hz), 8.00 (1H, dd, J=5 Hz, 1 Hz), 8.74 (1H, d, J=1 Hz), 8.76 (1H, d, J=5 Hz)。

【 0 1 6 8 】

例47. 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - ヒドロキシ - 9 - メチル - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンの調製 :

6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - ヒドロキシ - 9 - メチル - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンを、例25 e の化合物から調製した。所望する生成物を、赤みがかった粉末として得た。ESI-MS: m/z 349 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD 5:2): 2.44 (6H, s), 2.70 (3H, s), 2.75 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.77 (2H, t, J=6.3 Hz), 6.91 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.98 (1H, dd, J=9.2 Hz, 2.3 Hz), 7.45 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=9.2 Hz), 9.07 (1H, s)。

【 0 1 6 9 】

例48. 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンの調製 :

6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンを、例26 e の化合物から調製した。所望する生成物を、赤みがかった粉末として得た。ESI-MS: m/z 349 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD 2:1): 2.42 (6H, s), 2.74 (2H, t, J=6.3 Hz), 2.86 (3H, s), 3.77 (2H, t, J=6.3 Hz), 6.95-6.99 (2H, m), 7.86 (1H, d, J=5.3 Hz), 8.09 (1H, d, J=9.9 Hz), 8.64 (1H, d, J=5.3 Hz)。

【 0 1 7 0 】

例49. 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6 - ( 2 - ピロリジン - 1 - イル - エチルアミノ ) - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンの調製 :

10

20

30

40

50

この化合物を、例24の化合物から調製した。所望する生成物を、赤みがかった粉末として得た。ESI-MS: m/z 375 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (MeOH-d<sub>4</sub>:CDCl<sub>3</sub>=1:1): 1.88 (4H, m), 2.47 (3H, s), 2.77 (4H, m), 2.95 (2H, t, J=7 Hz), 3.90 (2H, t, J=7 Hz), 7.01 (1H, d, J=9 Hz), 7.61 (1H, d, J=4.5 Hz), 7.93 (1H, d, J=9 Hz), 8.75 (1H, d, J=4.5 Hz), 9.20 (1H, s)。

## 【 0 1 7 1 】

例50 . 11 - ( 3 - ジメチルアミノ - 2 , 2 - ジメチル - プロピルアミノ ) - 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 5 , 10 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンの調製 :

この化合物を、例31の化合物から調製した。所望する生成物を、赤みがかった粉末として得た。ESI-MS: m/z 477 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.07 (6H, s), 1.86 (6H, s), 2.21 (2H, s), 2.41 (6H, s), 2.44 (3H, s), 2.72 (2H, t, J=6 Hz), 3.36 (2H, d, J=4 Hz), 3.76 (2H, quartet like, J=ca 6 Hz), 6.72 (1H, d, J=9 Hz), 6.85 (1H, d, J=4.5 Hz), 7.84 (1H, brs), 8.30 (1H, d, J=9 Hz), 8.34 (1H, d, J=4.5 Hz)。

10

## 【 0 1 7 2 】

例51 . 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - ヒドロキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オンオキシムの調製 :

例41の化合物 ( 18.0mg ) 及びヒドロキシルアンモニウム塩酸塩 ( 20.0mg ) ( Tokyo Kasei Ltd. ) を、ピリジン ( 0.5ml ) ( Wako Pure Chemical Industries Ltd. ) に溶解し、そしてその溶液を80 で10時間、攪拌した。反応混合物をジクロロメタンにより希釈し、そしてガラスフィルターを通して濾過した。得られる固体をメタノールに溶解し、そして Mega Bond Elut SCX ( Varian ) に通した。

20

## 【 0 1 7 3 】

カラムをメタノールにより洗浄し、そして生成物をアンモニア水 ( 25% ; Wako Pure Chemical Industries Ltd. ) - メタノール ( 5 : 95 ) により希釈した。溶媒を蒸発乾燥した。所望する生成物をオレンジ色の固体として得た。ESI-MS: m/z 350 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (MeOH-d<sub>4</sub>): 2.45 (6H, s), 2.74 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.63 (2H, t, J=6.3 Hz), 6.81 (1H, dd, J=6.6 Hz, 2.3 Hz), 6.93 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.77 (1H, d, J=5.3 Hz), 7.83 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.42 (1H, d, J=5.3 Hz), 9.16 (1H, s)。

例52及び53に記載される次の化合物を、例41の化合物及び適切なヒドロキシルアミン誘導体から、例51に類似する態様で調製した。

30

## 【 0 1 7 4 】

例52 . 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - ヒドロキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オン - 0 - メチル - オキシムの調製 :

0 - メチルヒドロキシルアミン塩酸塩を、塩化ヒドロキシルアンモニウムのために使用した。この化合物を、オレンジ色の固体として得た。ESI-MS: m/z 364 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.35 (6H, s), 2.63 (2H, m), 3.67 (2H, m), 4.34 (3H, s), 6.74 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.26-7.49 (3H, m), 8.41 (1H, d, J=5.0 Hz), 9.28 (1H, s)。

## 【 0 1 7 5 】

例53 . 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - ヒドロキシ - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オン - 0 - アリル - オキシムの調製 :

40

0 - アリルヒドロキシルアミン塩酸塩を、塩化ヒドロキシルアンモニウムのために使用した。この化合物を、オレンジ色の固体として得た。ESI-MS: m/z 390 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (MeOH-d<sub>4</sub>): 2.44 (6H, s), 2.74 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.72 (2H, t, J=6.3 Hz), 4.96 (2H, d, J=6.6 Hz), 5.37-5.54 (2H, m), 6.17-6.31 (1H, m), 6.90 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.00 (1H, d, J=3.0 Hz), 8.05 (1H, d, J=5.3 Hz), 8.08 (1H, brs), 8.61 (1H, d, J=5.3 Hz), 9.23 (1H, s)。

## 【 0 1 7 6 】

例54 . 6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オン - 0 - メチル - オキシムの調製 :

50

この化合物を、6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 5 , 9 - ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オン ( 例46 ) の化合物及び0 - メチルヒドロキシルアミンから、例52に類似する態様で調製した。所望する生成物を、オレンジ色の粉末として得た。ESI-MS: m/z 378 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.45 (6H, s), 2.56 (3H, s), 2.79 (2H, t, J=6 Hz), 3.86 (2H, quartet like, J=ca 6 Hz), 4.31 (3H, s), 6.78 (1H, d, J=9 Hz), 7.10 (1H, brt, J=約 6 Hz), 7.72 (1H, d, J=9 Hz), 7.76 (1H, d, J=5 Hz), 8.66 (1H, d, J=5 Hz), 9.41 (1H, s)。

## 【 0 1 7 7 】

## 例A :

次の成分をそれぞれ含むハードゼラチンカプセルを、それ自体既知の態様で製造した : 10

6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - メトキシ - 5 , 9 -	100mg	
ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オン		
ラクトース	56mg	
結晶性セルロース	30mg	
珪酸、軽い無水性	10mg	
タルク	3mg	
ステアリン酸マグネシウム	1mg	
合計	200mg	

## 【 0 1 7 8 】

## 例 B :

次の成分をそれぞれ含む錠剤を、それ自体既知の態様で製造した : 20

6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - メトキシ - 5 , 9 -	100mg	
ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オン		
ラクトース	60mg	
コーンスターチ	20mg	
グリコール酸ナトリウムスターチ	10mg	
ポリビニルピロリドン	6mg	
タルク	3mg	
ステアリン酸マグネシウム	1mg	
合計	200mg	30

## 【 0 1 7 9 】

## 例C :

次の成分をそれぞれ含む注射溶液/エマルジョンを、それ自体既知の態様で製造した :

6 - ( 2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ ) - 3 - メトキシ - 5 , 9 -	50mg	
ジアザ - ベンゾ [ c ] フルオレン - 7 - オン		
PEG400	50 - 250mg	
レシチン	100 - 250mg	
大豆油	7.5mg	
グリセロール	40 - 60mg	
水	1mg	40
合計 十分な量	5mg	

## フロントページの続き

- (51) Int.Cl. F I  
**A 6 1 P 35/00 (2006.01)** A 6 1 P 35/00  
**A 6 1 P 43/00 (2006.01)** A 6 1 P 43/00 1 0 5
- (74)代理人 100082898  
 弁理士 西山 雅也
- (72)発明者 青山 恒久  
 神奈川県藤沢市湘南台 5 - 2 5 - 2 ベル - ニュー湘南台 2 0 5
- (72)発明者 川崎 建一  
 神奈川県藤沢市藤沢 9 6 8 - 1 ライオンズプラザ湘南藤沢 5 0 6
- (72)発明者 増淵 みや子  
 神奈川県横浜市栄区長沼町 1 9 1 - 1 パロス - 戸塚 4 0 6
- (72)発明者 大塚 達男  
 神奈川県鎌倉市上町屋 6 1 5
- (72)発明者 坂田 清明  
 神奈川県相模原市上鶴間 5 2 - 1 5 - 2 0 2

審査官 新留 素子

(56)参考文献 国際公開第 9 5 / 0 3 2 1 8 7 ( W O , A 1 )

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D 471/04  
 A61K 31/4375  
 A61K 31/4545  
 A61K 31/496  
 A61K 31/5377  
 A61P 35/00  
 A61P 43/00  
 CAplus(STN)  
 REGISTRY(STN)