

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載  
 【部門区分】第3部門第2区分  
 【発行日】平成18年1月5日(2006.1.5)

【公表番号】特表2005-511643(P2005-511643A)

【公表日】平成17年4月28日(2005.4.28)

【年通号数】公開・登録公報2005-017

【出願番号】特願2003-547402(P2003-547402)

【国際特許分類】

C 0 7 D 491/22	(2006.01)
A 6 1 K 31/519	(2006.01)
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)
A 6 1 P 35/00	(2006.01)
A 6 1 P 43/00	(2006.01)

【F I】

C 0 7 D 491/22	
A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00	1 0 5

【手続補正書】

【提出日】平成17年6月29日(2005.6.29)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

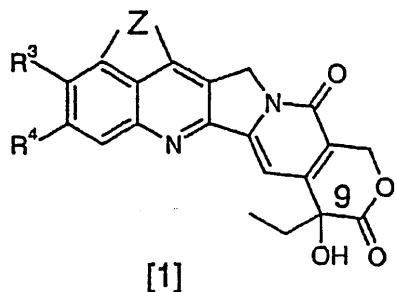
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式[1]



(式中、

Zは-NH-C(=X)-N(R<sup>1</sup>)・または-N=C(R<sup>2</sup>)-N(R<sup>1</sup>)・であり；

R<sup>1</sup>は水素；

(C1～C5)アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、モノ(C1～C5)アルキルアミノ、ジ(C1～C5)アルキルアミノおよび(C3～C7)シクロアルキル、複素環およびアリール(ただしアリール環はヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、アミノ、モノ(C1～C5)アルキルアミノおよびジ(C1～C5)アルキルアミノからなる群より独立に選択される1から3個の部分で置換されていてもよい)からなる群より独立に選択される1から3個の部分で置換されていてもよい(C1～C10)アルキルであり；

R<sup>2</sup>は水素；アミノ；(C1～C5)アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、(C3～C7)シ

クロアルキル、複素環またはアリール（ただしアリール環はヒドロキシ、(C1～C5)アルコキシ、アミノ、モノ(C1～C5)アルキルアミノまたはジ(C1～C5)アルキルアミノからなる群より独立に選択される1から3個の部分で置換されていてもよい）からなる群より独立に選択される1から3個の部分で置換されていてもよい(C1～C5)アルキル、(C1～C5)アルコキシ、(C1～C5)アルキルチオ、モノ(C1～C5)アルキルアミノ、ジ(C1～C5)アルキルアミノであり；

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は独立に水素、ハロゲンまたは(C1～C5)アルキルであり；

Xは酸素または硫黄である）

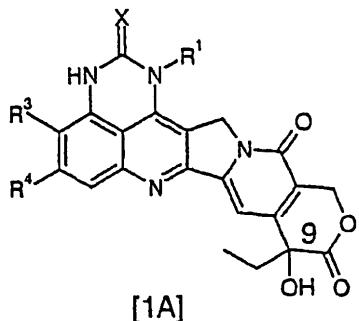
の六環式化合物およびその薬学的に許容される塩。

#### 【請求項2】

式[1]の化合物の9位の立体化学がS立体配置である、請求項1記載の化合物。

#### 【請求項3】

式[1A]



(式中、Xは酸素であり、かつR<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は請求項1に定義のとおりである)で表される、請求項1または2記載の化合物およびその薬学的に許容される塩。

#### 【請求項4】

R<sup>1</sup>が水素；または

(C1～C3)アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、モノ(C1～C3)アルキルアミノ、ジ(C1～C3)アルキルアミノ、(C3～C7)シクロアルキル、複素環およびアリール（ただしアリール環はヒドロキシ、アルコキシ、およびハロゲンからなる群より独立に選択される1から3個の部分で置換されていてもよい）からなる群より独立に選択される1もしくは3個の部分で置換されていてもよい(C1～C8)アルキルであり；かつ

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は水素である、請求項3記載の化合物。

#### 【請求項5】

R<sup>1</sup>が(C1～C8)アルキル、フェニル-(C1～C8)アルキル、複素環-(C1～C8)アルキル、アルコキシフェニル(C1～C8)アルキルまたはハロゲンフェニル(C1～C8)アルキルである、請求項4記載の化合物。

#### 【請求項6】

R<sup>1</sup>がメチル、エチル、n-ブロピル、1-メチルエチル、n-ブチル、1,1-ジメチルエチル、2-メチルプロピル、2,2-ジメチルプロピル、n-ペンチル、3-メチルブチル、2-n-ヘキシリル、3,3-ジメチルブチル、n-ヘプチル、n-オクチル、ベンジル、フェネチル、2-(ジメチルアミノ)エチル、2-(4-モルホリノ)エチル、3-(ジメチルアミノ)プロピル、2-(ピリジン-2-イル)エチル、2-(ピリジン-3-イル)エチル、2-(4-メトキシフェニル)エチル、2-(4-クロロフェニル)エチル、2-(4-フルオロフェニル)エチルまたは3-フェニルプロピルである、請求項5記載の化合物。

#### 【請求項7】

下記からなる群より選択される、請求項3～6のいずれか一項記載の化合物

- a) (9S)-1-ブチル-9-エチル-9-ヒドロキシ-1H,12H-ピラノ[3'',4'':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-2,10,13(3H,9H,15H)-トリオン；
- b) (9S)-9-エチル-9-ヒドロキシ-1-[2-(4-モルホリノ)エチル]-1H,12H-ピラノ[3'',4'':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-2,10,13(3H,9H,15H)-トリ

オン塩酸塩；

- c) (9S)-1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-9-エチル-9-ヒドロキシ-1H,12H-ピラノ[3'',4''':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-2,10,13(3H,9H,15H)-トリオン塩酸塩；
- d) (9S)-9-エチル-9-ヒドロキシ-1-フェネチル-1H,12H-ピラノ[3'',4''':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-2,10,13(3H,9H,15H)-トリオン；
- e) (9S)-9-エチル-9-ヒドロキシ-1-[2-(ピリジン-2-イル)エチル]-1H,12H-ピラノ[3'',4''':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-2,10,13(3H,9H,15H)-トリオン塩酸塩；
- f) (9S)-9-エチル-1-ヘプチル-9-ヒドロキシ-1H,12H-ピラノ[3'',4''':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-2,10,13(3H,9H,15H)-トリオン；
- g) (9S)-9-エチル-9-ヒドロキシ-1-プロピル-1H,12H-ピラノ[3'',4''':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-2,10,13(3H,9H,15H)-トリオン；
- h) (9S)-9-エチル-9-ヒドロキシ-1-[2-(ピリジン-3-イル)エチル]-1H,12H-ピラノ[3'',4''':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-2,10,13(3H,9H,15H)-トリオン塩酸塩；
- i) (9S)-9-エチル-9-ヒドロキシ-1-(3-フェニルプロピル)-1H,12H-ピラノ[3'',4''':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-2,10,13(3H,9H,15H)-トリオン；
- j) (9S)-9-エチル-9-ヒドロキシ-1-(2-メチルプロピル)-1H,12H-ピラノ[3'',4''':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-2,10,13(3H,9H,15H)-トリオン；
- k) (9S)-9-エチル-1-ヘキシル-9-ヒドロキシ-1H,12H-ピラノ[3'',4''':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-2,10,13(3H,9H,15H)-トリオン；
- l) (9S)-9-エチル-9-ヒドロキシ-1-ペンチル-1H,12H-ピラノ[3'',4''':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-2,10,13(3H,9H,15H)-トリオン；
- m) (9S)-9-エチル-9-ヒドロキシ-1-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-1H,12H-ピラノ[3'',4''':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-2,10,13(3H,9H,15H)-トリオン；
- n) (9S)-1-ベンジル-9-エチル-9-ヒドロキシ-1H,12H-ピラノ[3'',4''':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-2,10,13(3H,9H,15H)-トリオン；
- o) (9S)-9-エチル-9-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-1H,12H-ピラノ[3'',4''':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-2,10,13(3H,9H,15H)-トリオン；
- p) (9S)-1,9-ジエチル-9-ヒドロキシ-1H,12H-ピラノ[3'',4''':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-2,10,13(3H,9H,15H)-トリオン；
- q) (9S)-1-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-9-エチル-9-ヒドロキシ-1H,12H-ピラノ[3'',4''':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-2,10,13(3H,9H,15H)-トリオン；
- r) (9S)-9-エチル-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-9-ヒドロキシ-1H,12H-ピラノ[3'',4''':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-2,10,13(3H,9H,15H)-トリオン；
- s) (9S)-9-エチル-9-ヒドロキシ-1-(1-メチルエチル)-1H,12H-ピラノ[3'',4''':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-2,10,13(3H,9H,15H)-トリオン；  
および
- t) (9S)-1-(3,3-ジメチルブチル)-9-エチル-9-ヒドロキシ-1H,12H-ピラノ[3'',4''':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-2,10,13(3H,9H,15H)-トリオン。

#### 【請求項 8】

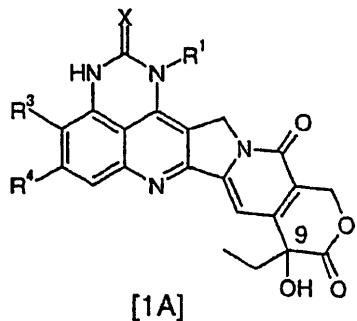
下記からなる群より選択される、請求項7記載の化合物

- a) (9S)-1-ブチル-9-エチル-9-ヒドロキシ-1H,12H-ピラノ[3'',4''':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-2,10,13(3H,9H,15H)-トリオン；

- b) (9S)-9-エチル-9-ヒドロキシ-1-フェネチル-1H,12H-ピラノ[3'',4'':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-2,10,13(3H,9H,15H)-トリオン；  
 c) (9S)-9-エチル-9-ヒドロキシ-1-(2-メチルプロピル)-1H,12H-ピラノ[3'',4'':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-2,10,13(3H,9H,15H)-トリオン；  
 d) (9S)-9-エチル-1-ヘキシリル-9-ヒドロキシ-1H,12H-ピラノ[3'',4'':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-2,10,13(3H,9H,15H)-トリオン；  
 e) (9S)-9-エチル-9-ヒドロキシ-1-ペンチル-1H,12H-ピラノ[3'',4'':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-2,10,13(3H,9H,15H)-トリオン；  
 f) (9S)-9-エチル-9-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-1H,12H-ピラノ[3'',4'':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-2,10,13(3H,9H,15H)-トリオン；  
 g) (9S)-1-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-9-エチル-9-ヒドロキシ-1H,12H-ピラノ[3'',4'':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-2,10,13(3H,9H,15H)-トリオン；  
 h) (9S)-9-エチル-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-9-ヒドロキシ-1H,12H-ピラノ[3'',4'':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-2,10,13(3H,9H,15H)-トリオン；および  
 i) (9S)-1-(3,3-ジメチルブチル)-9-エチル-9-ヒドロキシ-1H,12H-ピラノ[3'',4'':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-2,10,13(3H,9H,15H)-トリオン。

### 【請求項 9】

式 [1A]



(式中、Xは硫黄であり、かつR<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は請求項1の定義と同じである)の請求項1または2記載の化合物およびその薬学的に許容される塩。

### 【請求項 10】

R<sup>1</sup>が水素；(C1～C3)アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、モノ(C1～C3)アルキルアミノ、ジ(C1～C3)アルキルアミノ、(C3～C7)シクロアルキル、複素環またはアリール(ただしアリール環はヒドロキシ、アルコキシまたはハロゲンからなる群より独立に選択される1から3個の部分で置換されていてもよい)からなる群より独立に選択される1から3個の部分で置換されていてもよい(C1～C8)アルキルであり；かつ

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が水素である、請求項9記載の化合物。

### 【請求項 11】

R<sup>1</sup>が1個のフェニルを置換基に有する(C1～C8)アルキルまたは(C1～C8)アルキルである、請求項10記載の化合物。

### 【請求項 12】

R<sup>1</sup>がフェネチル、3-メチルブチルまたはn-ペンチルである、請求項11記載の化合物。

### 【請求項 13】

下記からなる群より選択される、請求項9～12のいずれか一項記載の化合物

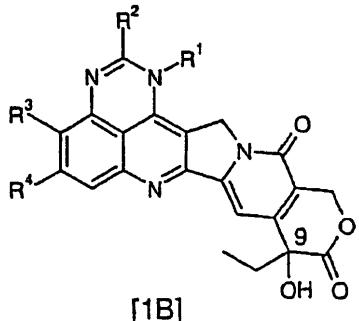
- a) (9S)-9-エチル-9-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-1H,12H-ピラノ[3'',4'':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-2(3H)-チオン-10,13(9H,15H)-ジオン；  
 b) (9S)-9-エチル-9-ヒドロキシ-1-フェネチル-1H,12H-ピラノ[3'',4'':6',7']インド

リジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-2(3H)-チオン-10,13(9H,15H)-ジオン；  
および

c) (9S)-9-エチル-9-ヒドロキシ-1-ペンチル-1H,12H-ピラノ[3'',4'':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-2(3H)-チオン-10,13(9H,15H)-ジオン。

【請求項 14】

式 [1B]



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は請求項1に定義のとおりである)の請求項1または2記載の化合物およびその薬学的に許容される塩。

【請求項 15】

R<sup>1</sup>が水素；

(C1～C3)アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、モノ(C1～C3)アルキルアミノ、ジ(C1～C3)アルキルアミノ、(C3～C7)シクロアルキル、複素環およびアリール(ただしアリール環はヒドロキシ、アルコキシおよびハロゲンからなる群より独立に選択される1から3個の部分で置換されていてもよい)からなる群より独立に選択される1から3個の部分で置換されていてもよい(C1～C8)アルキルであり；

R<sup>2</sup>が水素；

アミノ；

(C1～C5)アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、モノ(C1～C5)アルキルアミノ、ジ(C1～C5)アルキルアミノ、(C3～C7)シクロアルキル、複素環およびアリールからなる群より独立に選択される1から3個の部分で置換されていてもよい(C1～C5)アルキル；(C1～C5)アルキルチオ；(C1～C5)アルコキシ；モノ(C1～C5)アルキルアミノ；およびジ(C1～C5)アルキルアミノであり；

R<sup>3</sup>が水素または(C1～C3)アルキルであり；かつ

R<sup>4</sup>が水素である、請求項14記載の化合物。

【請求項 16】

R<sup>1</sup>がメチル、エチル、n-プロピル、1-メチルエチル、n-ブチル、1,1-ジメチルエチル、2-メチルプロピル、2,2-ジメチルプロピル、n-ペンチル、3-メチルブチル、2-n-ヘキシリル、3,3-ジメチルブチル、n-ヘプチル、n-オクチル、ベンジル、フェネチル、2-(ジメチルアミノ)エチル、2-(4-モルホリノ)エチル、3-(ジメチルアミノ)プロピル、2-(ピリジン-2-イル)エチル、2-(ピリジン-3-イル)エチル、2-(4-メトキシフェニル)エチル、2-(4-クロロフェニル)エチルまたは2-(4-フルオロフェニル)エチル、3-フェニルプロピルであり；

R<sup>2</sup>が水素、メチル、エチル、プロピル、ヒドロキシメチル、アミノメチル、(メチルアミノ)メチル、(ジメチルアミノ)メチル、クロロメチル、トリフルオロメチル、フェニル、2-ピリジル、メトキシ、エトキシ、メチルチオ、エチルチオ、メチルアミノ、ブチルアミノまたはジメチルアミノであり；

R<sup>3</sup>が水素またはメチルであり；かつ

R<sup>4</sup>が水素である、請求項15記載の化合物。

【請求項 17】

下記からなる群より選択される、請求項14～16のいずれか一項記載の化合物

a) (9S)-1-ブチル-9-エチル-9-ヒドロキシ-1H,12H-ピラノ[3'',4'':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-10,13(9H,15H)-ジオン；

b) (9S)-9-エチル-9-ヒドロキシ-1-[2-(4-モルホリノ)エチル]-1H,12H-ピラノ[3'',4'';6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-10,13(9H,15H)-ジオン塩酸塩；

c) (9S)-9-エチル-9-ヒドロキシ-1-プロピル-1H,12H-ピラノ[3'',4'';6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-10,13(9H,15H)-ジオン；

d) (9S)-1-ベンジル-9-エチル-9-ヒドロキシ-1H,12H-ピラノ[3'',4'';6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-10,13(9H,15H)-ジオン；

e) (9S)-9-エチル-9-ヒドロキシ-1-フェネチル-1H,12H-ピラノ[3'',4'';6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-10,13(9H,15H)-ジオン；

f) (9S)-2,9-ジエチル-9-ヒドロキシ-1-フェネチル-1H,12H-ピラノ[3'',4'';6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-10,13(9H,15H)-ジオン；

g) (9S)-9-エチル-9-ヒドロキシ-1-(3-フェニルプロピル)-1H,12H-ピラノ[3'',4'';6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-10,13(9H,15H)-ジオン；

h) (9S)-9-エチル-9-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-1H,12H-ピラノ[3'',4'';6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-10,13(9H,15H)-ジオン；

i) (9S)-2,9-ジエチル-9-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-1H,12H-ピラノ[3'',4'';6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-10,13(9H,15H)-ジオン；

j) (9S)-2,9-ジエチル-9-ヒドロキシ-1-(2-メチルプロピル)-1H,12H-ピラノ[3'',4'';6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-10,13(9H,15H)-ジオン；

k) (9S)-9-エチル-1-ヘプチル-9-ヒドロキシ-1H,12H-ピラノ[3'',4'';6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-10,13(9H,15H)-ジオン；

l) (9S)-9-エチル-9-ヒドロキシ-1-メチル-1H,12H-ピラノ[3'',4'';6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-10,13(9H,15H)-ジオン；

m) (9S)-9-エチル-9-ヒドロキシ-1-(2-メチルプロピル)-1H,12H-ピラノ[3'',4'';6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-10,13(9H,15H)-ジオン；

n) (9S)-9-エチル-1-ヘキシル-9-ヒドロキシ-1H,12H-ピラノ[3'',4'';6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-10,13(9H,15H)-ジオン；

o) (9S)-9-エチル-9-ヒドロキシ-1-ペンチル-1H,12H-ピラノ[3'',4'';6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-10,13(9H,15H)-ジオン；

p) (9S)-1,9-ジエチル-9-ヒドロキシ-1H,12H-ピラノ[3'',4'';6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-10,13(9H,15H)-ジオン；

q) (9S)-9-エチル-9-ヒドロキシ-1-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-1H,12H-ピラノ[3'',4'';6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-10,13(9H,15H)-ジオン；

r) (9S)-1-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-9-エチル-9-ヒドロキシ-1H,12H-ピラノ[3'',4'';6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-10,13(9H,15H)-ジオン；

s) (9S)-9-エチル-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-9-ヒドロキシ-1H,12H-ピラノ[3'',4'';6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-10,13(9H,15H)-ジオン；

t) (9S)-9-エチル-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-9-ヒドロキシ-2-メチル-1H,12H-ピラノ[3'',4'';6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-10,13(9H,15H)-ジオン；

u) (9S)-9-エチル-9-ヒドロキシ-1-(1-メチルエチル)-1H,12H-ピラノ[3'',4'';6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-10,13(9H,15H)-ジオン；

v) (9S)-1-(3,3-ジメチルブチル)-9-エチル-9-ヒドロキシ-1H,12H-ピラノ[3'',4'';6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-10,13(9H,15H)-ジオン；

w) (9S)-9-エチル-9-ヒドロキシ-2-メトキシ-1-(3-メチルブチル)-1H,12H-ピラノ[3'',4'';6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-10,13(9H,15H)-ジオン；

- x) (9S)-2,9-ジエチル-9-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-1H,12H-ピラノ[3'',4'':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-10,13(9H,15H)-ジオン；  
y) (9RS)-9-エチル-9-ヒドロキシ-4-メチル-1-ペンチル-1H,12H-ピラノ[3'',4'':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-10,13(9H,15H)-ジオン；  
z) (9S)-9-エチル-9-ヒドロキシ-1-(2-ヒドロキシエチル)-1H,12H-ピラノ[3'',4'':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-10,13(9H,15H)-ジオン；  
aa) (9S)-9-エチル-9-ヒドロキシ-1-(2-ヒドロキシエチル)-2-メチル-1H,12H-ピラノ[3'',4'':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-10,13(9H,15H)-ジオン；  
bb) (9S)-9-エチル-9-ヒドロキシ-2-メチル-1-ペンチル-1H,12H-ピラノ[3'',4'':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-10,13(9H,15H)-ジオン；  
cc) (9S)-2,9-ジエチル-9-ヒドロキシ-1-ペンチル-1H,12H-ピラノ[3'',4'':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-10,13(9H,15H)-ジオン；  
dd) (9S)-9-エチル-9-ヒドロキシ-1-ペンチル-2-プロピル-1H,12H-ピラノ[3'',4'':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-10,13(9H,15H)-ジオン；  
ee) (9S)-9-エチル-9-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-1-ペンチル-1H,12H-ピラノ[3'',4'':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-10,13(9H,15H)-ジオン；  
ff) (9S)-9-エチル-9-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-1-(2-メチルプロピル)-1H,12H-ピラノ[3'',4'':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-10,13(9H,15H)-ジオン；  
gg) (9S)-9-エチル-9-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-1-(3-メチルブチル)-1H,12H-ピラノ[3'',4'':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-10,13(9H,15H)-ジオン；  
hh) (9S)-2-クロロメチル-9-エチル-9-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-1H,12H-ピラノ[3'',4'':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-10,13(9H,15H)-ジオン；  
ii) (9S)-2-アミノメチル-9-エチル-9-ヒドロキシ-1-ペンチル-1H,12H-ピラノ[3'',4'':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-10,13(9H,15H)-ジオン；  
jj) (9S)-9-エチル-9-ヒドロキシ-1-ペンチル-2-トリフルオロメチル-1H,12H-ピラノ[3'',4'':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-10,13(9H,15H)-ジオン；  
kk) (9S)-9-エチル-9-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-2-メチルチオ-1H,12H-ピラノ[3'',4'':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-10,13(9H,15H)-ジオン；  
ll) (9S)-9-エチル-2-エチルチオ-9-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-1H,12H-ピラノ[3'',4'':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-10,13(9H,15H)-ジオン；  
mm) (9S)-2-(ジメチルアミノ)-9-エチル-9-ヒドロキシ-1-(2-メチルプロピル)-1H,12H-ピラノ[3'',4'':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-10,13(9H,15H)-ジオン塩酸塩；および  
nn) (9S)-2-(ブチルアミノ)-9-エチル-9-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-1H,12H-ピラノ[3'',4'':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-10,13(9H,15H)-ジオン塩酸塩。

### 【請求項 18】

下記からなる群より選択される、請求項17記載の化合物

- a) (9S)-1-ブチル-9-エチル-9-ヒドロキシ-1H,12H-ピラノ[3'',4'':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-10,13(9H,15H)-ジオン；  
b) (9S)-9-エチル-9-ヒドロキシ-1-フェネチル-1H,12H-ピラノ[3'',4'':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-10,13(9H,15H)-ジオン；

c) (9S)-9-エチル-9-ヒドロキシ-1-(3-メチルブチル)-1H,12H-ピラノ[3'',4'':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-10,13(9H,15H)-ジオン；  
d) (9S)-9-エチル-9-ヒドロキシ-1-(2-メチルプロピル)-1H,12H-ピラノ[3'',4'':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-10,13(9H,15H)-ジオン；  
e) (9S)-9-エチル-9-ヒドロキシ-1-ペンチル-1H,12H-ピラノ[3'',4'':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-10,13(9H,15H)-ジオン；  
f) (9S)-9-エチル-1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-9-ヒドロキシ-1H,12H-ピラノ[3'',4'':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-10,13(9H,15H)-ジオン；  
g) (9S)-1-(3,3-ジメチルブチル)-9-エチル-9-ヒドロキシ-1H,12H-ピラノ[3'',4'':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-10,13(9H,15H)-ジオン；  
h) (9S)-9-エチル-9-ヒドロキシ-2-メチル-1-ペンチル-1H,12H-ピラノ[3'',4'':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-10,13(9H,15H)-ジオン；  
i) (9S)-9-エチル-9-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-1-ペンチル-1H,12H-ピラノ[3'',4'':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-10,13(9H,15H)-ジオン；および  
j) (9S)-2-アミノメチル-9-エチル-9-ヒドロキシ-1-ペンチル-1H,12H-ピラノ[3'',4'':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-10,13(9H,15H)-ジオン。

【請求項 19】

活性成分として請求項1～18のいずれか一項記載の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。

【請求項 20】

経口または非経口投与に適した、請求項19記載の医薬組成物。

【請求項 21】

医薬品調製のための、請求項1～18のいずれか一項記載の化合物の使用。

【請求項 22】

細胞増殖性障害治療用の医薬品を調製するための、請求項1～18のいずれか一項記載の化合物の使用。

【請求項 23】

癌治療用の医薬品を調製するための、請求項1～18のいずれか一項記載の化合物の使用。

【請求項 24】

細胞増殖性障害の治療法であって、それを必要とする患者に治療上有効量の請求項1～18のいずれか一項記載の化合物を投与する段階を含む方法。

【請求項 25】

細胞増殖性障害が癌である、請求項24記載の方法。

【請求項 26】

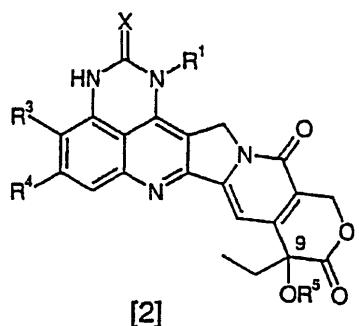
癌が固形腫瘍である、請求項25記載の方法。

【請求項 27】

癌が結腸直腸癌、肺癌、乳癌、胃癌、子宮頸癌および膀胱癌である、請求項24～25のいずれか一項記載の方法。

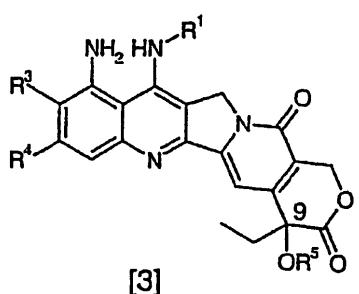
【請求項 28】

式 [2]

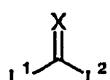


(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびXは請求項1に定義のとおりであり、かつR<sup>5</sup>は(C1～C5)アルカノイルである)の化合物の製造法であって、

式 [3]



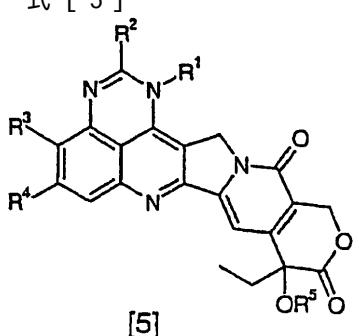
(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は上記定義と同じである)の化合物またはその塩を、式 [4]



(式中、Xは酸素または硫黄であり、かつL<sup>1</sup>およびL<sup>2</sup>は脱離基である)の化合物と塩基存在下で反応させる段階を含む方法。

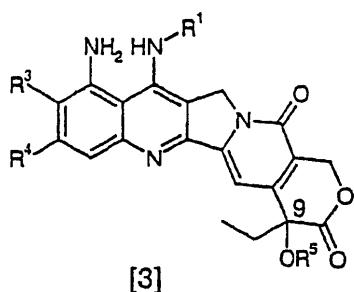
【請求項 2 9】

式 [5]

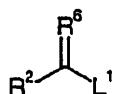


(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は請求項1の定義と同じであり、かつR<sup>5</sup>は(C1～C5)アルカノイルである)の化合物の製造法であって、

式 [3]



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は上記定義と同じである)の化合物またはその塩を、式[6]



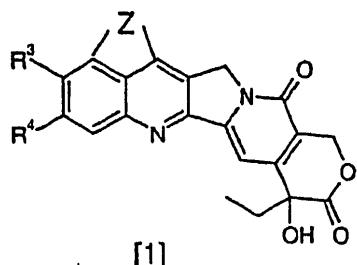
[6]

(式中

R<sup>2</sup>は請求項1に定義のとおりであり；R<sup>6</sup>は酸素；硫黄；=(OR<sup>7</sup>)<sub>2</sub>（ただしR<sup>7</sup>は(C1～C3)アルキルである）；=NR<sup>8</sup>（ただしR<sup>8</sup>は水素、(C1～C3)アルキル、(C1～C3)アルカノイル、アルコキシカルボニルである）；=N<sup>+</sup>R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>（ただしR<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は独立に(C1～C3)アルキルである）；またはハロゲンであり；かつL<sup>1</sup>は脱離基である）の化合物と反応させる段階を含む方法。

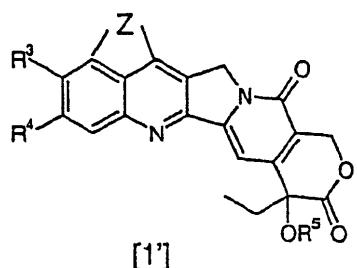
#### 【請求項30】

請求項1に定義のとおりの式[1]



(式中、Z、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は請求項1に定義のとおりである)の化合物またはその薬学的に許容される塩の製造法であって、

式[1']



(式中、Z、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>は上記定義のとおりであり；かつR<sup>5</sup>は(C1～C5)アルカノイルである)の化合物を、ヒドラジンまたはその誘導体による脱アシリル化に供する段階を含む方法。

#### 【請求項31】

請求項1～18のいずれかに記載の六環式化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、細胞増殖性障害の治療剤。

#### 【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 2 8 0

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【0 2 8 0】

(a) (9S)-9-アセトキシ-2-アセトキシメチル-9-エチル-1-ペンチル-1H,12H-ピラノ[3'',4'':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-10,13(9H,15H)-ジオン

参考実施例5.14の(20S)-9-アミノ-7-(ペンチルアミノ)カンプトテシン20-アセテート塩酸塩(1.61g、3.07mmol)の無水ジクロロメタン(120ml)溶液を氷浴中で冷却し、これに塩化アセトキシアセチル(4.3ml)およびジイソプロピルエチルアミン(1.07ml)を逐次加えた。添加後、混合物を室温まで加温し終夜攪拌した。水(50ml)を加え、混合物をジクロロメタン(100ml)で抽出した。ジクロロメタン層を食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィ(溶離剤：酢酸エチル/ヘキサン=8/1)で精製して、純粹な生成物を得た(1.72g、98%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) (CDCl<sub>3</sub>) 0.91 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.31-1.48 (m, 4H), 1.70-1.82 (m, 2H), 2.08-2.30 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 3.86 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 5.39 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 2.0および6.6 Hz, 1H), 7.63-7.73 (m, 2H); MS (ES) m/z 573(M<sup>+</sup>+1)。