

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4697679号
(P4697679)

(45) 発行日 平成23年6月8日 (2011.6.8)

(24) 登録日 平成23年3月11日 (2011.3.11)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 215/12 (2006.01)

C O 7 D 215/12

C O 7 D 215/24 (2006.01)

C O 7 D 215/24

C O 7 D 215/48 (2006.01)

C O 7 D 215/48

A 6 1 K 31/47 (2006.01)

A 6 1 K 31/47

A 6 1 P 31/18 (2006.01)

A 6 1 P 31/18

請求項の数 11 (全 16 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平10-542459
 (86) (22) 出願日 平成10年4月7日 (1998.4.7)
 (65) 公表番号 特表2001-518890 (P2001-518890A)
 (43) 公表日 平成13年10月16日 (2001.10.16)
 (86) 国際出願番号 PCT/FR1998/000701
 (87) 国際公開番号 W01998/045269
 (87) 国際公開日 平成10年10月15日 (1998.10.15)
 審査請求日 平成17年3月24日 (2005.3.24)
 (31) 優先権主張番号 97/04289
 (32) 優先日 平成9年4月8日 (1997.4.8)
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

(73) 特許権者 507199975
 サークトウル ナショナル ドゥ ラル
 シェルシュ シャーンティフィク セエン
 エールエス
 フランス国 16 セデクス パリー リ
 ュ ミケランジュ 3
 (73) 特許権者 504144840
 アンスティテュ ギュスターブ ルシィ
 フランス国 セデクス ヴィルジュイフ
 リュ カミーユ デムーラン 39
 (74) 代理人 100083149
 弁理士 日比 紀彦
 (74) 代理人 100060874
 弁理士 岸本 瑛之助

最終頁に続く

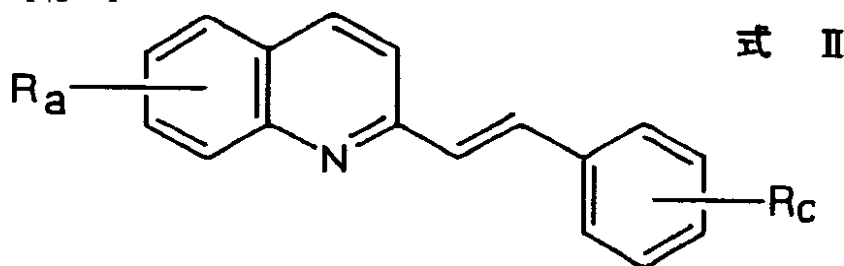
(54) 【発明の名称】 H I V インテグラーゼの阻害剤としてのキノリン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式IIで示されるキノリン誘導体、それらの薬理学上許容される塩、ジアステレオアイ
ソマーまたはエナンチオマー

【化 1】



(式中、

R a は 2 個の置換基を表し、一方は - O H 基であり、他方は O H および C O O H から選ば
れ、

R c は 2 または 3 個の - O H 置換基を表す)。

【請求項 2】

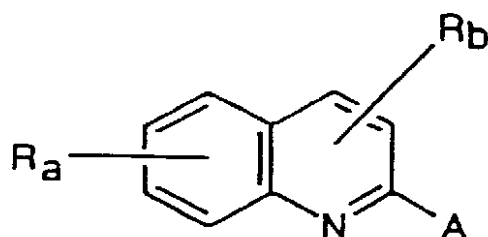
8 - ヒドロキシ - 2 - [2 - [(3 , 4 - ジヒドロキシフェニル) エテニル]] 7 - キノ
リンカルボン酸、8 - ヒドロキシ - 2 - [2 - [(3 , 4 - ジヒドロキシフェニル) エテ
ニル]] 7 - キノリンカルボン酸のナトリウム塩、7 - シアノ - 8 - ヒドロキシ - 2 - [

2 - [(3 , 4 - ジヒドロキシフェニル) エテニル]] キノリン、または 8 - ヒドロキシ - 2 - [2 - [(3 , 4 , 5 - トリヒドロキシフェニル) エテニル]] 7 - キノリンカルボン酸であることを特徴とする、キノリンの誘導体。

【請求項 3】

- 式 III のキナルジンと、保護基としてのアセトキシ基を有している式 IV の芳香族誘導体との反応、

【化 2】



式 III

10

B-Z(R_c)

式 IV

(これら二つの式の中で、A はメチルを表し、B は H C (= O) - を表し、R a は 2 個の置換基を表し、一方は - O H 基であり他方は O H および C O O H から選ばれ、R c は 2 または 3 個の - O H 置換基を表すが、これらの O H が保護された結果としてアセトキシ基を有し、R b は H であり、Z = フェニルである)、および

20

- 保護基の除去

の工程を有することを特徴とする、請求項 1 記載の誘導体の合成方法。

【請求項 4】

薬理学上許容される担持体と共に、請求項 1 または 2 に記載された式 II のキノリンの少なくとも一つの誘導体の有効量を含むことを特徴とする、薬理学組成物。

【請求項 5】

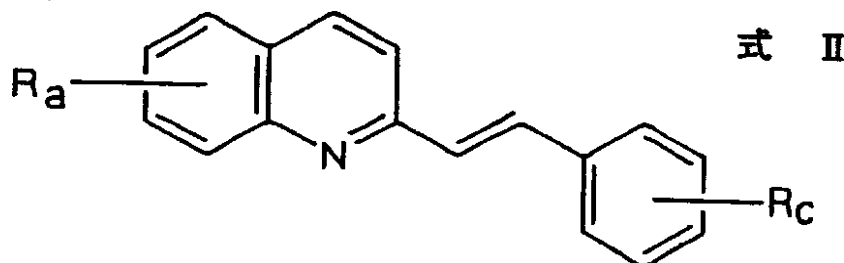
請求項 1 または 2 に記載の式 II の化合物の、インビトロの生物学的試薬としての使用。

【請求項 6】

抗ウイルス医薬を調製するための式 II の化合物、それらの薬理学上許容される塩、ジアステレオアイソマーまたはエナンチオマーの使用。

30

【化 3】



式 II

40

(式中、

R a は 2 個の置換基を表し、一方は - O H 基であり、他方は O H および C O O H から選ばれ、

R c は、2 または 3 個の - O H 置換基を表す)

【請求項 7】

前記医薬は、H I V インテグラーゼを阻害する、請求項 6 に記載の使用。

【請求項 8】

前記医薬は、H I V を予防または治療する、請求項 6 に記載の使用。

【請求項 9】

式 II の化合物は、8 - ヒドロキシ - 2 - [2 - [(3 , 4 - ジヒドロキシフェニル) エテ

50

ニル〕〕 7 - キノリンカルボン酸、 8 - ヒドロキシ - 2 - [2 - [(3 , 4 - ジヒドロキシフェニル) エテニル]] 7 - キノリンカルボン酸のナトリウム塩、または 8 - ヒドロキシ - 2 - [2 - [(3 , 4 , 5 - トリヒドロキシフェニル) エテニル]] 7 - キノリンカルボン酸である、請求項 6 ~ 8 のいずれか 1 つに記載の使用。

【請求項 10】

他の抗 HIV 薬剤と共に請求項 1 または 2 に記載の化合物を含む組合せ医薬。

【請求項 11】

前記他の抗 HIV 薬剤は、逆転写酵素および / またはプロテアーゼの阻害剤である、請求項 10 に記載の組合せ医薬。

【発明の詳細な説明】

本発明は、特に、ヒト免疫不全ウイルスのインテグラーゼを阻害する特性を持ったキノリン誘導体に関する。

また本発明は、これら誘導体の合成方法およびそれらの生物学的適用に関する。

ウイルスの複製には、感染した細胞の染色体中に HIV の遺伝子 DNA を組み込むことがどうしても必要である。宿主の染色体中にウイルスの DNA を組み込ませる働きをするウイルス酵素がインテグラーゼである。したがって、インテグラーゼ阻害剤は必然的に、HIV による感染を阻止する働きをするはずであり、場合によっては有望な特効薬となる可能性がある。HIV の複製を条件づける 3 種類のウイルス酵素、すなわち逆転写酵素、プロテアーゼ、インテグラーゼのうち、インテグラーゼは治療薬の標的としてもっとも有力である。短時間に進化するウイルスに、現在有効に対抗できる唯一の方法であると思われる多重治療の現状において、組み込み酵素 (インテグラーゼ) の阻害剤の獲得は不可欠な課題となっている。

世界中のさまざまな研究グループがインテグラーゼ阻害剤の開発を行っており、これら分子の中には、ケルセタジェン (quercetagenine) のような生体外阻害活性を有するものもある。その他、カフェー酸のフェニルエチルエステル、コサレーン (cosalane)、5,8-ジヒドロキシ-1,4-ナフトキノン、ククルミン (cucurmine)、1,10-フェナントロリン、プリマキン (primaquine)、クロロキン、ポドフィロトキシシンまたはビス・没食子エステルといったいくつかの誘導体のように、期待される活性を有する化合物がある。しかし、これらさまざまな生成物の活性は生体外でしか報告されていないものであり、生体内での活性は明らかになっていない。

最近、キナ酸のビス・カフェー酸エステルが生体内で活性であるという報告がされたが、これはあらかじめ薬剤とウイルスを接触させる手順をとったものである。

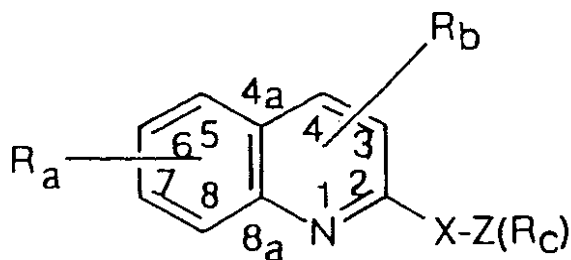
この分野における専門家はキノリン誘導体の研究に取り組むようになり、生体外と同様生体内でも抗インテグラーゼ特性があること、またこの特性はまったく無害であることを明らかにした。

したがって、本発明は、とりわけ、生体外および生体内で HIV のインテグラーゼ活性を阻止することができる、新たなキノリン誘導体の提供を対象としている。

同様に、本発明は、産業レベルにおいて容易に実施できる、これら誘導体の合成方法を対象とする。

さらに本発明は、薬品の製造にこれら誘導体の抗インテグラーゼ特性を有効利用することを対象とする。

本発明による誘導体は、一般式 I に対応するキノリン誘導体、これら誘導体の薬理学上許容される塩類、それらのジアステレオアイソマー形態およびエナンチオマー形態であることを特徴とする。



式 I

この式において、

- R_a 、 R_b および R_c は、互いに同一または異なっており、各環の任意の位置を占め、それ自体同一または異なっている一つまたは複数の置換基を表しており、これら一つまたは複数の置換基は、 $-(CH_2)_n-Y$ または $-CH=CH-Y$ 基（ここでYはハロゲン原子）、 $-OH$ 、 $-OR$ 、 $-COH$ 、 $-COR$ 、 $-COOH$ 、 $COOR$ 、 $-COH$ 、 $-COR$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CON(R_x, R_y)$ 、 $-CH=NOH$ 、 $-CO-CH=NOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R_x, R_y)$ 、 $-NO_2$ 、 $-PO(OR)_2$ 、 SH_2 、 $-SR$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2NHR$ 、 CN 、または $Z(R_c)$ （ここでRは、炭素原子1~8個のアルキル基、またはアリール基または複素環基を表し、 R_x および R_y は、同一または異なっており、炭素原子1~5個のアルキル基を表し、Zはアリール基または複素環基を表し、nは0または1~5の整数である）の各基から選ばれ、 R_b はさらに水素原子を表してもよく、

かつ、Yが $-R_c$ において（または R_c が） $-COOH$ または $-COOR$ 基を表すこともできる。この場合、Zは、もしそれがアリール基を表すならば、少なくとも3個の置換基を有するか、またはキノリン核がトリ置換（すなわち3つの位置で置換）されている、

- Xはエチレン二重結合を表すか、または $-(CH_2)_n$ （ここでnは1~5の整数）、 $-CH(R_d)$ 、 $-CH(R_e)$ （ここで R_d および R_e は、同一または異なっており、水素原子、ハロゲン原子、水酸基またはエポキシ基を表す）、または $-(CH_2)_{n'}-O-C(O)-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_{n'}-C(O)-O-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_{n'}-O-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_{n'}-N(Q)-(CH_2)_m-$ または $-(CH_2)_{n'}-S(O)_t-(CH_2)_m-$ （ここで n' は0~8の整数、mは0~8の整数、tは0または1または2の整数、かつQは水素原子、またはアルキル基またはアリール基である）から選ばれる基を表す。

Yは、 $-OH$ 、 $-OR$ 、 $-COH$ 、 $-COR$ 、 $-COOH$ 、 $COOR$ 、 $-COH$ 、 $-COR$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CON(R_x, R_y)$ 、 $-CH=NOH$ 、 $-CO-CH=NOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R_x, R_y)$ 、 $-NO_2$ 、 $-PO(OR)_2$ 、 SH_2 、 $-SR$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SO_2NHR$ 、 CN 、または $Z(R_c)$ であってもよい。

「アリール基」とは、フェニル基またはナフチル基である。「複素環」は、N、SまたはOから選ばれる1、2、3または4個のヘテロ原子を含む5または6個の元素を有する環を意味する。「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素または、トリハロゲノメチル、特にトリクロロメチル基を意味する。「アルキル」は、他の詳細な説明がなければ、炭素原子1~5個の基を意味する。

本発明による誘導体の好ましい族系統（family）は、少なくとも一つのエチレン二重結合を有している。

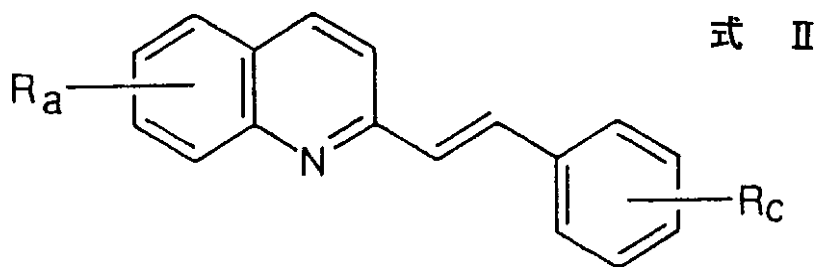
これは特に、 R_a および/またはXがエチレン系の不飽和基を表す誘導体である。

この族系統の好ましい基において、Xはエチレン二重結合を表し、 R_a は $-CH=CH-COOH$ 、 $-CH=CH-COOR$ 、 $-CH=CH-COH$ 、 $-CH=CH-COR$ 、 $-CH=CH-CONH_2$ 、 $-CON(R_x, R_y)$ および $-CH=CH-Z(R_c)$ から選ばれる基を表す。

この族系統の別の基では、Xは $-CH(R_d)-CH(R_e)-$ または $-(CH_2)_n-$ 基を表し、 R_a は、上記の基と関連して与えられた一定の意義を持つ。

さらに別の基では、Xはエチレン二重結合を表し、 R_a は、 $-OH$ 、 $-COOH$ または薬理学上許容される塩から選ばれる基、または $-CN$ である。

この基のこれら物質は以下の式を有する。



この式で、

- R_A は、-OH、-COOH基または薬理学上許容される塩から選ばれる少なくとも一つの置換基、または-CN、好ましくは2個の置換基（そのうちの一つは-OH基であり、他方は上記意義の一つを示す）を表し、

- R_C は、2または3個の置換基-OHを表す。

本発明の別の好ましい族系統では、キノリン誘導体はエチレン二重結合を含まない。

この族系統の好ましい基は、 R_A が $-(CH_2)_n-Y$ 基を表し、X が $-CH(R_d)-CH(R_e)$ または $-(CH_2)_n-$ である誘導体で構成されている。

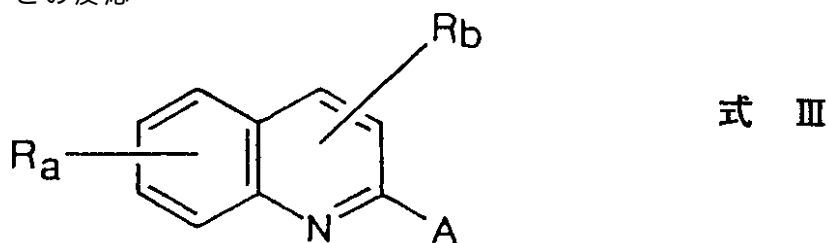
この族系統のもう一つの好ましい基では、Xはヘテロ原子を有している。これは特に、Xが、 $-(CH_2)_n'-O-C(=O)-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_n'-C(=O)-O-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_n'-$ 、 $-O-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_n'-N(Q)-(CH_2)_m-$ 、または $-(CH_2)_n'-S(O)_t-(CH_2)_m$ （ここで n' は0~8の整数、 m は0~8の整数、 t は0、1または2の整数、Qは水素原子、アルキル基またはアリール基を表す）から選ばれる基であるような物質である。

本発明の特に有利な物質は、2-[2-[(3,4-ジヒドロキシフェニル)エテニル]]キノリン、8-ヒドロキシ-2-[2-[(3,4-ジヒドロキシフェニル)エテニル]]キノリン、8-ヒドロキシ-2-[2-[(3,4-ジヒドロキシフェニル)エテニル]]7-キノリンカルボン酸、8-ヒドロキシ-2-[2-[(3,4-ジヒドロキシフェニル)エテニル]]7-キノリンカルボン酸のナトリウム塩、7-シアノ-8-ヒドロキシ-2-[2-[(3,4-ジヒドロキシフェニル)エテニル]]キノリン、8-ヒドロキシ-2-[2-[(3,4,5-トリヒドロキシフェニル)エテニル]]7-キノリンカルボン酸、および2-[2-[(3,4-ジヒドロキシフェニル)エテニル]]5,7-キノリンジカルボン酸を含む。

本発明は、また、上記で定義した誘導体の合成方法も対象とする。

本方法は、以下の2つの工程を含むことを特徴とする。

- 式IIIのキノリンと、適切な阻害基を有する式IVの芳香族またはヘテロ芳香族誘導体との反応



B-Z(R_C)

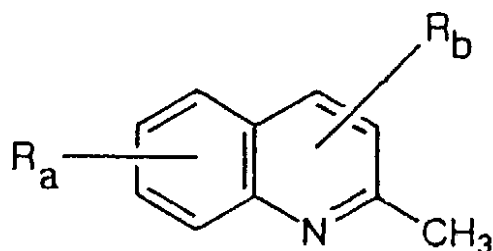
式 IV

（これらの式において、AおよびBは、上記で定義したようなX基を生成することのできる反応基を表し、 R_A 、 R_B 、 R_C およびZは、式Iに関連した一定の意義を示すが、結果として障害(blocking)基すなわち保護基を有する)

- 保護基の除去

本発明の実施態様により、Xがヘテロ原子を表さないキノリン誘導体を得るために、

- 式Vのキナルジンと、適切な障害基を有する式VIの芳香族またはヘテロ芳香族誘導体との間で、パーキン型縮合を行う、



式 V

OHC-Z(R_c)

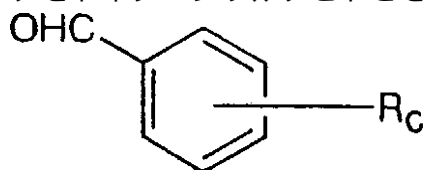
式 VI

(これらの式において、さまざまな置換基は、式 I に関連した一定の意義を持つが、結果として障害基を含む)、

- 保護基を除去する。

ピリジン・水の混合物中で、およそ2時間～3日間、還流を行う。

たとえば、式 II に対応する誘導体を調製するには、R_aが、-OH基また-COOH基、またはオキシム、かつ好ましくは2個の置換基(一つは-OH基、もう一つは上記の意義の一つを有する)の中から選ばれる少なくとも一つの置換基を表すような式 V のキナルジンと、式 VII のアセトキシベンザルデヒドとを反応させるのが有利である。



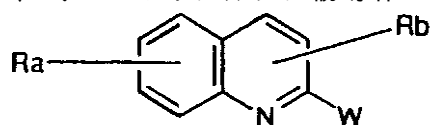
式 VII

(ここでR_cは、保護基によってブロックされた少なくとも二つの-OH基を表す。)

縮合工程で、式 I においてXで表される二重結合を含んだキノリン誘導体を形成し、もし希望するのであれば、従来の技術に従って処理を行って、所望の置換基R_dおよびR_eを導入してもよい。

障害基を加水分解により除去する。

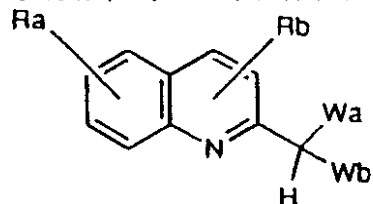
本発明のもう一つの実施態様により、Xがヘテロ原子を含むキノリン誘導体を得るために、式 VIII のキナルジン誘導体



VIII

(ここで、Wは、-NH₂、-NH(Q)、-OH、-PO₃H₂、-Cl、-Br、-CO₂Hまたは-CHOを表し、Qは水素原子、アルキル基またはアリール基を表す。)

または、式 IX のキナルジン誘導体



IX

(ここで、W_aは、-Cl、-Br、-NH₂、-OHまたは-NH(Q)(Qは水素原子、またはアルキル基またはアリール基を表す)を表し、W_bは-Hを表す)

を活用する。

さらに特別に、以下の各々の反応を行う。

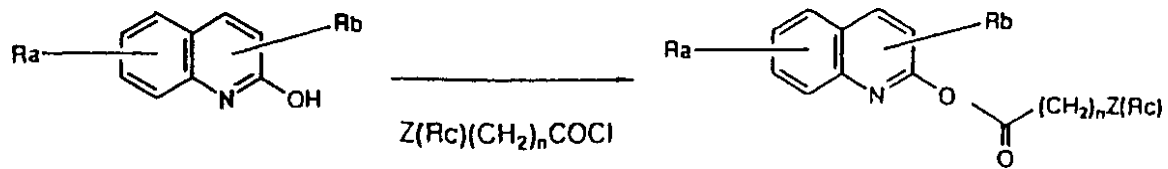
- W=OHの式 VIII のキナルジン誘導体と、式 X : Z(R_c)(CH₂)_nCOCl との反応、反応を以下の図に示す。

10

20

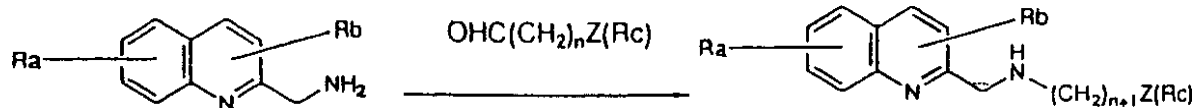
30

40



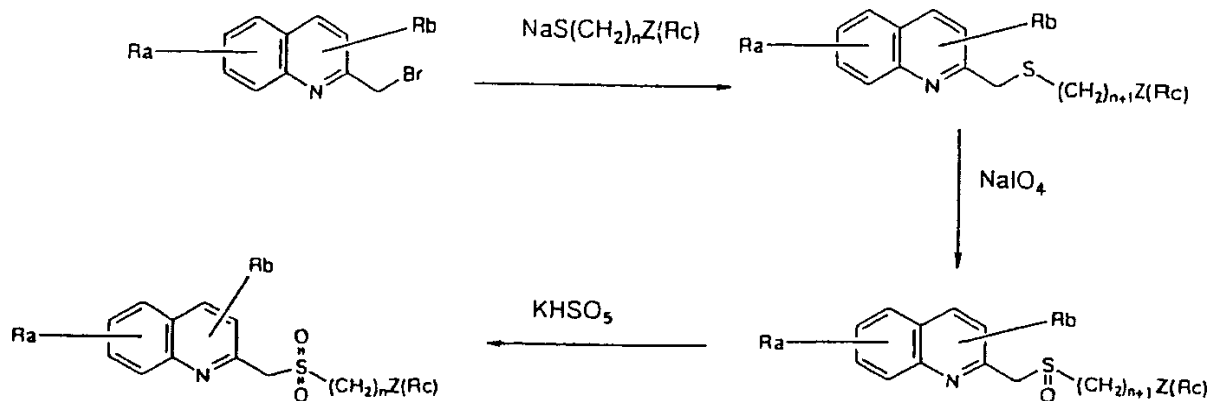
この反応は、ピリジン媒質において行うのが有利である。

- $-\text{CH}(\text{W}_{a,b})$ 基が $-\text{CH}_2\text{-NH}_2$ を表す式 IX のキナルジン誘導体と、式 X I : $\text{OHC}(\text{CH}_2)_n\text{Z}(\text{R}_c)$ の誘導体との反応、
反応を以下の図に示す。



この反応は、酢酸媒質において、 NaBH_2CN の存在下に行うのが有利である。

- $-\text{CH}(\text{W}_a, \text{B}_b)$ 基が、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 基を表す式 IX のキナルジン誘導体と、式 X II : $\text{NaS}(\text{CH}_2)_n\text{Z}(\text{R}_c)$ 誘導体との、ジクロロメタンの存在下に有利に行われる反応。結合反応の後に過ヨウ化ナトリウムとの反応が続き、対応するスルホキシドが得られる。望ましくは、スルホキシドと KHSO_5 を反応させることで、対応するスルホンが得られる。反応を以下の図に示す。



これらの合成で出発物質として使用するキナルジン誘導体は市販されており、または当業者にとっては合成により容易に得ることができるものである。

したがって、たとえば、W が $-\text{NH}_2$ を表す式 VIII の誘導体は、以下の工程を含む方法により得ることができる。

- デーブナー・ミラー (Doebner-Miller) 反応による、酸性媒質 (たとえば 6N の HCl) における処理および加熱によって、芳香族アミン (1) アルデヒド (2) との縮合、
- ジクロロメタン媒質における、メタクロロ過安息香酸 (mcpba) によるキナルジン (3) の酸化を、室温でおよそ 14 時間行い、N-オキシド (4) を得る。
- クロロホルム媒質において、塩化トシル (TsCl) による N-オキシド (4) の活性化を、室温でおよそ 3 時間行い、その後アンモニア水で処理をして、2-アミノキノリン (5) を得る。

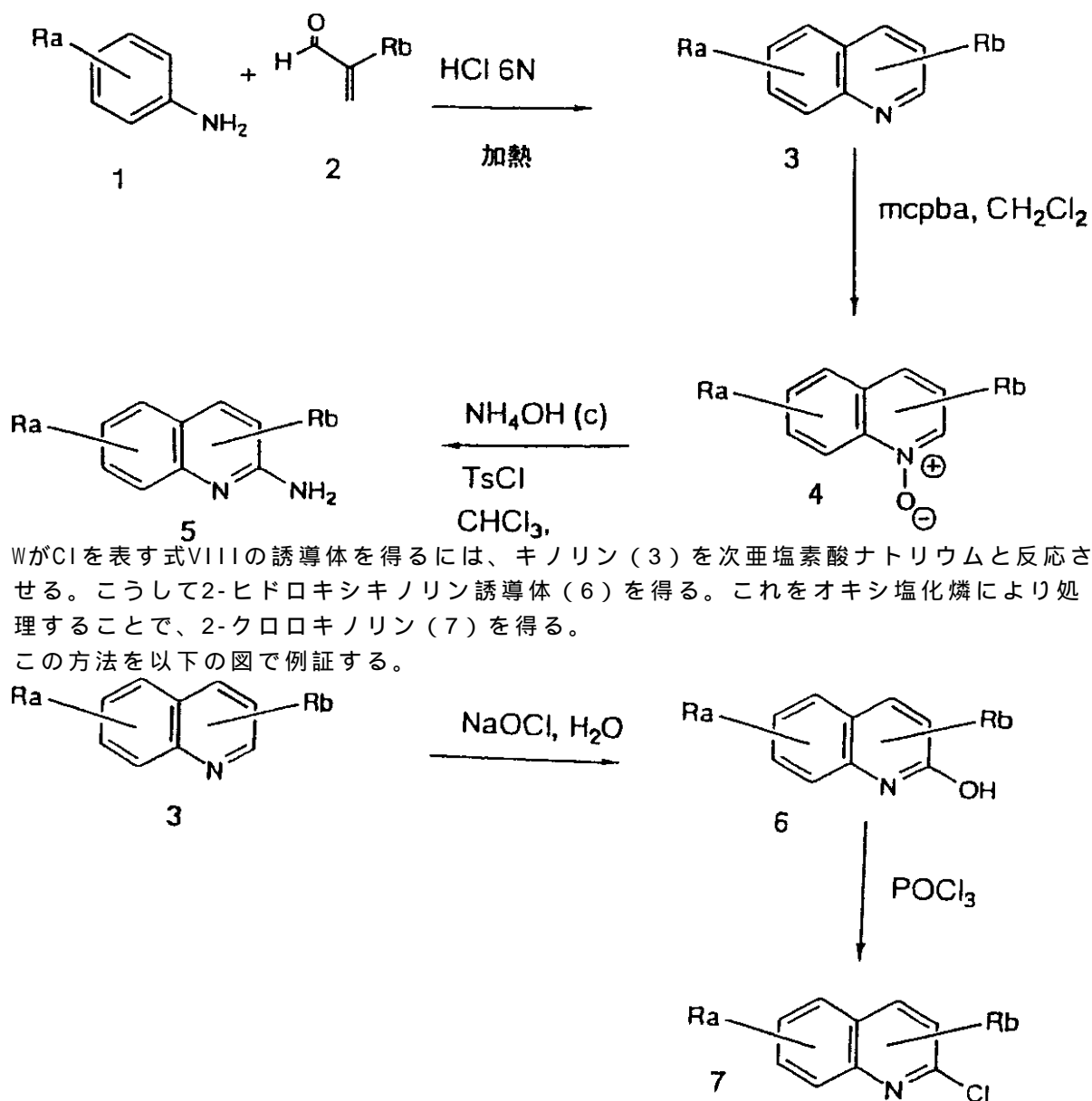
この方法を以下の図で例証する。

10

20

30

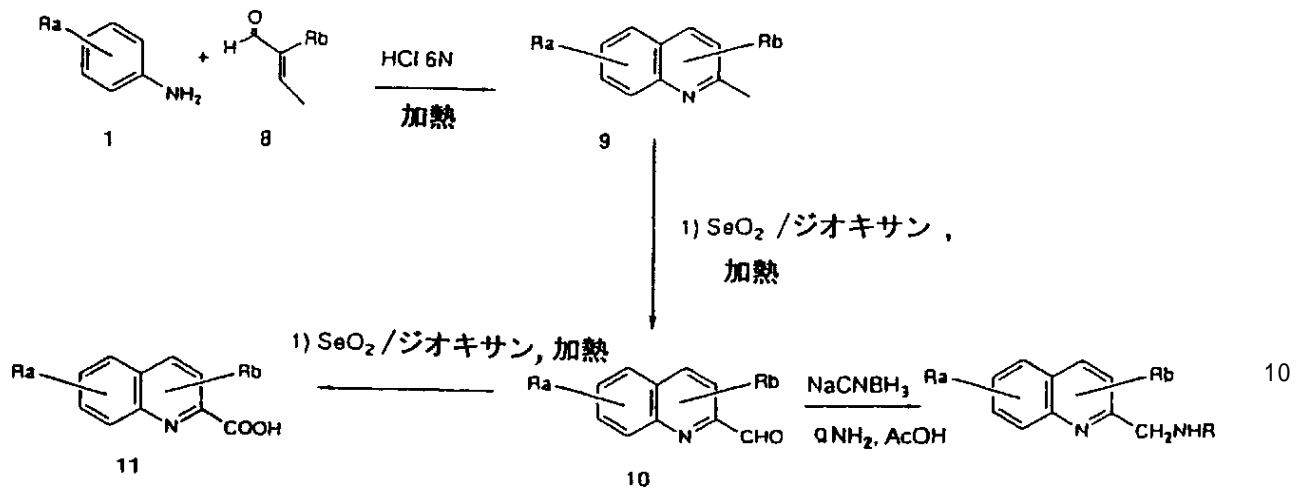
40



Wが-COOHを表す式VIIIの誘導体を得るには、以下の工程を含む方法を行うのが有利である。

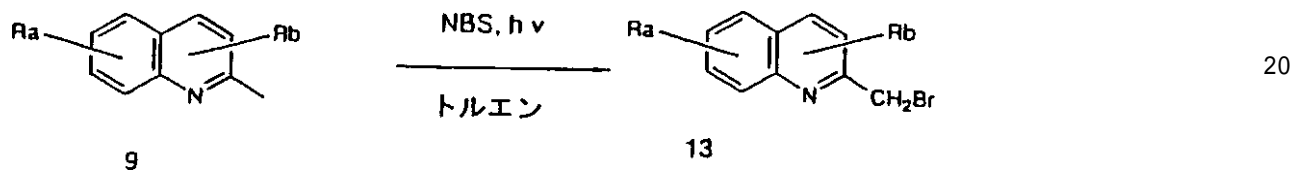
- アミン(1)とアルデヒド(8)との、酸性媒質(たとえば、HCl 6N)における加熱による縮合。キナルジン(9)を得る、
- 二酸化セレンウムによるメチルの酸化(たとえば、ジオキサン媒質において加熱する)により、アルデヒド(10)を得る。さらに条件を整えて、酸(11)を得る。別の方法としては、酢酸媒質において、シアノ水素化ホウ素(cyanoborohydruce)によりアルデヒドの還元アミノ化を行って、アミノメチルキノリン(12)を得る。

この方法を以下の図に例証した。



これらの式において、各置換基は上記のように定義される。

Xが $-\text{CH}(W_a, W_b)$ 基を表し、 $W_a=B_r$ および $W_b=H$ である式VIIIのキノリン誘導体を得るには、キナルジンメチル (methylene de quinaldine) (9) の臭素化を、たとえばN-ブロムスルホニイミド (NBS) を使って行う。これにより有利に化合物(13)を得ることができる。この反応を以下の図により例証した。



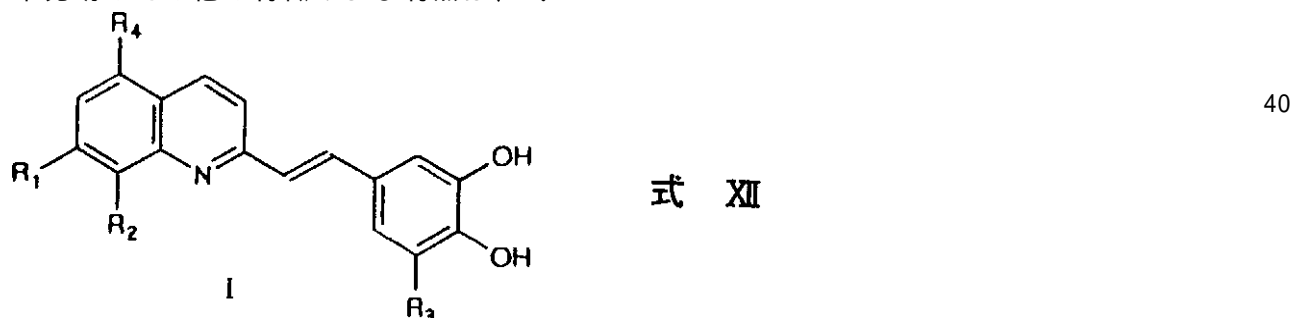
本発明の各誘導体の生物学的特性を調べたところ、HIVのインテグラーゼおよび酵素EcoRIに対する、生体外における、阻害活性が明らかになった。さらに、生体内で行った実験では、HIVの複製に対する阻害効果が証明され、HIV複製の後期に対しては効果のないことが分かった。これらの結果は、毒性調査でこれら誘導体がまったく無害であることが明らかになったことから、尚更、このウイルスによる感染治療に対して非常に有望であることを保証するものである。

したがって、本発明は、薬理学上許容される担持体と共に、上記で定義したような、少なくとも一つの誘導体の有効量を含むことを特徴とする、薬理学組成物を対象とする。これら組成物は、他の抗HIV薬剤、特に逆転写酵素および/またはプロテアーゼに対して阻害効果のある薬剤と共に使用するのが有利である。

薬量および服用方法は、用いられる治療法が1回、2回または3回かにより、調整を行う。

同様に、本発明は、上記で定義した誘導体を、特に、ウイルス感染に関するメカニズムの研究に用いる生物学的試薬として使用することを対象とする。

本発明のその他の特徴および利点は、式XII



の誘導体合成に関する、

およびこの式に対応する誘導体の、抗ウイルス特性の研究に関する下記の実施例中において示している。

I 本発明の誘導体の合成

実施例1：2-[2-[(3,4-ジヒドロキシフェニル)エテニル]]キノリン (I, $R_1=R_2=R_3$)

10

20

30

40

50

= R₄ = H)

第1工程：2- [(3,4-ジアセトキシフェニル) エテニル] キノリンの調製。

無水酢酸10ml中の、キナルジン (0.90g、6.3mmol) と3,4-ジアセトキシベンズアルデヒド (1.15g、7.0mmol) との混合物を12時間還流する。20 に冷却した後、反応混合物を減圧下に濃縮し、残滓を混合物 (ジクロヘキサン/酢酸エチル：50/50) により溶出するシリカカラム上でクロマトグラフィーにかけ、2- [(3,4-ジアセトキシフェニル) エテニル] キノリン2.08g (95%) を得る。これはその他の精製は行わず、次の工程で使用する。

第2工程：2- [(3,4-ジヒドロキシフェニル) エテニル] キノリンの調製。

ピリジン (20ml) 中の、先の (工程1) エステル (2.00g、5.76mmol) 溶液に、水8mlを加える。3時間還流した後、混合物を20 に戻して、ジクロロメタン20mlを加える。各相を分離して、ジクロロメタンで水相を抽出する。集めた有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下で濃縮して、黄色の固体を得る。これをイソプロパノールから再結晶化する (1.51g、96%)。

融点246-251

IR (KBr, cm⁻¹) n3536、1602

NMR¹H (DMSO d₆, 200MHz) δ: 6.85 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.10 (dd, J=8.0, 1.0Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.60 (t, J=6.8Hz, 1H), 7.70-8.10 (m, 5H), 8.35 (d, J=8.8Hz, 1H), 9.30 (幅広S, 2H)

NMR¹³C (DMSO d₆, 5MHz) δ: 114.1, 116.0, 119.9 (2C), 125.4, 125.9, 126.9, 127.9 (2C), 128.6, 129.8, 134.8, 136.4, 145.7, 146.9, 147.8, 156.3

実施例2：8-ヒドロキシ-2- [2- [(3,4-ジヒドロキシフェニル) エテニル]] キノリン (I、R₁ = H、R₂ = OH、R₃ = H、R₄ = H)

第1工程：8-アセトキシ-2- [(3,4-ジアセトキシフェニル) エテニル] キノリンの調製。

8-ヒドロキシキナルジン (2.23g、14mmol) と3,4-ジアセトキシベンズアルデヒド (2.6g、12mmol) を無水酢酸30ml中で混合し、12時間還流する。20 に冷却した後、反応混合物を減圧下で濃縮し、エーテルに戻し濾過する。固体残滓をエーテルで数回洗浄して、8-アセトキシ-2- [(3,4-ジアセトキシフェニル) エテニル] キノリン3.5g (61%) を得る。

その他の精製を行わず、これを次の工程で使用する。

第2工程：8-ヒドロキシ-2- [(3,4-ジヒドロキシフェニル) エテニル] キノリンの調製。

ピリジン (10ml) 中の、先の (段階1) エステル (1.40g、3.4mmol) 溶液に、水5mlを加える。3時間還流した後、混合物を20 に戻し、水30mlで希釈する。ここで反応混合物を20 で放置する。12時間後、得られた結晶を濾過し、水、エタノール次いでエーテルで洗浄する。キシレンから再結晶化させた後、黄色の結晶0.6g (63%) を得る。

融点232-235

IR (KBr, cm⁻¹) n3410、1589。

NMR¹H (アセトン d₆, 200MHz) δ: 6.87 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.05-7.10 (m, 2H), 7.21 (d, J=6.2Hz, 1H), 7.22 (幅広S, 1H), 7.72 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.91 (d, J=16.2Hz, 1H), 8.23 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.20-8.70 (massif (塊), 3H)

NMR¹³C (DMSO d₆, 50MHz) δ: 111.2, 114.0, 116.0, 117.7, 119.8, 120.8, 124.7, 126.7, 127.5, 128.2, 135.1, 136.4, 138.2, 145.7, 146.8, 152.9, 154.1

実施例3：8-ヒドロキシ-2- [2- [(3,4-ジヒドロキシフェニル) エテニル]] 7-キノリンカルボン酸 (I、R₁=CO₂H、R₂=OH、R₃=H、R₄=H)

8-ヒドロキシ-7-キナルジンカルボン酸 (1.20g、6mmol) と3,4-ジアセトキシベンズアルデヒド (1.8g、8mmol) を無水酢酸 (15ml) 中に混合し、12時間還流する。

8-ヒドロキシ-7-キナルジンカルボン酸を、J.Chem.Engineering data, 1969, 14, 388-391のMeekらの方法に従って操作して合成する。

20 に冷却した後、反応混合物を圧力下に濃縮する。得られた残滓をピリジン (20ml) 中に溶解し、水8mlを添加する。3時間還流した後、混合物を20 に戻し、水20mlで希釈する。混合物をジクロロメタンで抽出し、有機相を取り除いて、水相を20 で放置する。12時間後、得られた結晶を濾過して、水、エタノール次いでエーテルで洗浄し、真空下で乾燥

10

20

30

40

50

して、鮮やかな赤色の結晶を0.96g (50%) 得る。

融点 300

IR (KBr, cm^{-1}) n3091, 1667, 1589

^1H NMR (DMSO d_6 , 200MHz) δ : 6.80 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.04 (dd, $J=8.2, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.10-7.18 (m, 2H), 7.45 (d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 7.78-7.90 (m, 2H), 8.15 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.48 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 9.22 (s, 幅広, 1H), 9.52 (s, 幅広, 1H)

^{13}C NMR (DMSO d_6 , 50MHz) δ : 112.8, 113.2, 114.2, 116.0, 120.2, 120.7, 120.9, 127.3, 127.5, 130.5, 135.2, 139.2, 140.0, 145.7, 148.0, 152.8, 160.8, 170.6

実施例4: 8-ヒドロキシ-2-[2-[(3,4-ジヒドロキシフェニル)エテニル]]7-キノリンカルボン酸ナトリウム塩 (I, $R_1=\text{CO}_2\text{Na}$, $R_2=\text{OH}$, $R_3=\text{H}$, $R_4=\text{H}$)

酸 (I, $R_1=\text{CO}_2\text{H}$, $R_2=\text{OH}$, $R_3=\text{H}$) (0.1g, 0.3mmol) を、窒素雰囲気下に維持されている0.1M苛性ソーダ溶液に分量毎に添加する。次いで混合物を凍結乾燥 (-40 ~ +40) し、灰茶色をした固体のナトリウム塩 (定量) 0.11gを得る。

IR (KBr, cm^{-1}) n3436, 1598, 1561.

^1H NMR (DMSO d_6 , 200MHz) δ : 4.5-5.5 (massif (塊), 2H), 6.74 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.24 (d, $J=16.4\text{Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J=16.4\text{Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.84 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 8.08 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 12.6 (幅広s, 1H)

^{13}C NMR (DMSO d_6 , 50MHz) δ : 111.9, 113.7, 114.9, 115.8, 119.2, 119.5, 126.0, 127.0, 127.5, 129.9, 133.6, 136.0, 141.1, 146.2, 147.7, 154.0, 163.7, 171.6

実施例5: 7-シアノ-8-ヒドロキシ-2-[2-[(3,4-ジヒドロキシフェニル)エテニル]]キノリン (I, $R_1=\text{CN}$, $R_2=\text{OH}$, $R_3=\text{H}$, $R_4=\text{H}$)

第1工程: 8-ヒドロキシ-7-キナルジンカルバルデヒドのオキシムの調製。

酢酸 (20ml) 中の8-ヒドロキシ-7-キナルジンカルバルデヒド (1g, 53mmol) の溶液に、塩酸ヒドロキシルアミン0.73g (10mmol)、次いで酢酸ナトリウム0.87g (0.01mmol) を順次添加する。8-ヒドロキシ-7-キナルジンカルバルデヒドを、J.Heterocycl. Chem., 1967, 4, 131-2, Przystalらによる方法に従って合成する。

混合物を100 で1時間加熱し、次いで減圧下で濃縮する。残滓を水20mlで戻し、ジクロロメタンで抽出する。有機相を集め、 HgSO_4 上で乾燥して濃縮し、黄色固体の所望のオキシム0.7gを得る (65%)。

融点 = 171-175

IR (KBr, cm^{-1}) n3200-2800, 1643, 1614, 1563.

NMRのスペクトルを分析したところ、シン/アンチの二つの異性体の存在が明らかになった。優勢異性体だけを以下に記載する。

^1H NMR (DMSO d_6 , 200MHz) δ : 2.68 (s, 3H), 7.32 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.42 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 8.16 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.50 (s, 1H)

^{13}C NMR (DMSO d_6 , 50MHz) δ : 24.7, 115.2, 117.9, 122.9, 123.2, 127.2, 136.2, 138.1, 144.7, 150.8, 157.4

第2工程: 7-シアノ-8-アセトキシ-2-[(3,4-ジアセトキシフェニル)エテニル]キノリンの調製。

無水酢酸10ml中の、8-ヒドロキシ-7-キナルジンカルバルデヒドのオキシム (0.60g, 2.9mmol) と3,4-ジアセトキシベンザルデヒド (0.78g, 3.4mmol) との混合物を12時間還流する。20 に冷却した後、反応混合物を減圧下で濃縮する。得られた残滓を、混合物 (シクロヘキサン/酢酸エチル: 50/50) により溶出するシリカカラム上でクロマトグラフィにかけ、淡黄色の固体0.77g (62%) を得る。

IR (KBr, cm^{-1}) n2941, 2223, 1782, 1600, 1504

^1H NMR (CDCl_3 , 200MHz) δ : 2.30 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 7.00-7.70 (m, 8H), 8.09 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 50MHz) δ : 20.7 (2C), 20.8, 106.8, 115.3, 122.0, 122.6, 123.8, 125.7, 126.2, 129.0, 130.7, 134.3, 134.9, 136.4, 140.5, 142.4, 142.5, 151.6, 156.8, 168.1 (2C), 68.5

第3工程: 7-シアノ-8-ヒドロキシ-2-[(3,4-ジヒドロキシフェニル)エテニル]キノリン

の調製。

ピリジン (10ml) 中の、先の (工程2) トリエステル (0.60g、1.4mmol) 溶液に、水5mlを加える。3時間還流した後、混合物を20 に戻し、水20mlで希釈する。各相を分離して水相をジクロロメタンで抽出する。集めた有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下で濃縮して黄色固体を得、これをイソプロパノール中で再結晶化する (0.3g、71%)。

融点239-244

IR (KBr, cm^{-1}) n3411, 2194, 1603, 1554

^1H NMR (DMSO d_6 , 200MHz) δ : 6.79 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.00 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.05-7.25 (m, 2H), 7.41 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 8.04 (d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 8.32 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 8.80-9.50 (massif (塊), 3H)

^{13}C NMR (DMSO d_6 , 50MHz) δ : 114.0, 115.9, 117.1, 118.5, 119.9, 123.3, 123.7, 123.9, 126.5, 127.8, 129.6, 136.7, 137.6, 145.6, 147.0, 149.6, 155.7, 158.2

実施例6: 8-ヒドロキシ-2-[2-[(3,4,5-トリヒドロキシフェニル)エテニル]]7-キノリンカルボン酸 ($R_1=R_4=\text{CO}_2\text{H}$, $R_2=R_3=\text{OH}$, $R_4=\text{H}$)

無水酢酸7ml中の、8-ヒドロキシキノリンカルボン酸 (0.23g、1.13mmol) と3,4,5-トリアセトキシベンズアルデヒド (0.32g、1.16mmol) との混合物を48時間還流する。20 に冷却した後、反応混合物を減圧下に濃縮する。得られた残滓をピリジン (7ml) 中に溶解し、水3mlを添加する。3時間の還流後、混合物を20 に戻し、水20mlで希釈する。混合物をジクロロメタンで抽出し、有機相を除去して、水相を20 で放置する。12時間後、得られた結晶を濾過し、水、エタノール、次いでエーテルで洗浄した後、真空下で乾燥して、鮮やかな赤色の結晶0.15g (40%) を得る。

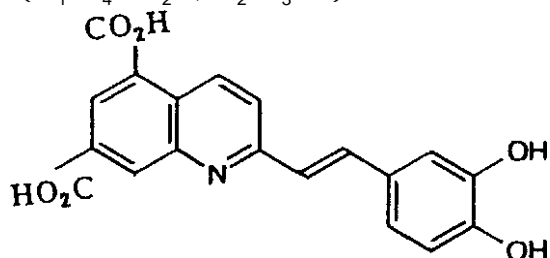
融点 300

IR (KBr, cm^{-1}) n3600-2400, 1630, 1585

^1H NMR (DMSO d_6 , 200MHz) δ : 3.50-5.50 (massif (塊), 4H), 6.68 (s, 2H), 7.16 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.44 (d, $J=16.1\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J=16.1\text{Hz}$, 1H), 7.84 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.21 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.51 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 9.19 (s, 幅広, 1H)

^{13}C NMR (DMSO d_6 , 50MHz) δ : 107.4 (2C), 112.9, 113.2, 120.0, 120.8, 126.2, 127.8, 130.5, 134.9, 136.3, 140.1, 140.4, 146.2 (2C), 152.7, 161.0, 170.6

実施例7: 2-[2-[(3,4-ジヒドロキシフェニル)エテニル]]5,7-キノリンジカルボン酸 ($R_1=R_4=\text{CO}_2\text{H}$, $R_2=R_3=\text{H}$)



第1工程: 2-メチル-5,7-キノリンジカルボン酸の調製。

6N塩酸60ml中の、5-アミノ-1,3-ベンゼンジカルボン酸 (5.3g、29mmol) 溶液を還流する。クロトンアルデヒド2.6ml (32mmol) を、1滴ずつ1時間かけて添加し、1時間加熱を続ける。20 に冷却した後、混合物をエーテルで抽出する。有機相を除去し、水相を30%水酸化アンモニウム溶液で塩基化する。沈殿物を濾過し、水次いでエーテルで洗浄した後、真空下で乾燥して、2-メチル-5,7-キノリンジカルボン酸2.5g (収率: 37%) を得る。

^1H NMR (CD_3OD , 200MHz) δ : 1.30 (s, 3H),

6.40 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.20 (s, 2H), 8.25 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H)

第2工程: 2-[2-[(3,4-ジヒドロキシフェニル)エテニル]]5,7-キノリンジカルボン酸の調製。

無水酢酸10ml中の、2-メチル-5,7-キノリンジカルボン酸 (0.60g、2.6mmol) と3,4-ジアセトキシベンズアルデヒド (0.71g、3.1mmol) との混合物を48時間還流する。20 に冷却した後、反応混合物を減圧下で濃縮し、残滓をピリジン (10ml) 中に戻す。この混合物を

還流した後、水3mlを加える。3時間還流して、混合物を20 に戻し、25mlの酢酸水溶液を添加する。混合物をジクロロメタンで抽出する。有機相を集め、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下で濃縮して、赤色の固体を得、これをイソプロパノールで再結晶化する。

NMR¹H (DMSO d₆, 200MHz) : 6.78 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.00-7.30 (m, 3H), 7.74 (d, J=16.2Hz, 1H),

8.03 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.22 (d, J=9.2Hz, 1H)

II - 本発明による誘導体の、HIV-1インテグラーゼに対する抗ウイルス特性の研究

以下に、次の化合物の抗インテグラーゼおよび抗ウイルス活性を、例として記載する。

- 化合物(1): 8-ヒドロキシ-2-[2-[(3,4-ジヒドロキシフェニル)エテニル]]7-キノリンカルボン酸 (R₁ = CO₂H, R₂ = OH, R₃ = R₄ = H)

- 化合物(2): 8-ヒドロキシ-2-[2-[(3,4-ジヒドロキシフェニル)エテニル]]7-キノリンカルボン酸ナトリウム塩 (R₁ = CO₂Na, R₂ = OH, R₃ = R₄ = H)

- 化合物(3): 8-ヒドロキシ-2-[2-[(3,4,5-トリヒドロキシフェニル)エテニル]]7-キノリンカルボン酸 (R₁ = CO₂H, R₂ = R₃ = OH, R₄ = H)

- 化合物(7): 2-[2-[(3,4-ジヒドロキシフェニル)エテニル]]5,7-キノリンカルボン酸 (R₁ = R₄ = COOH, R₂ = R₃ = H)

実施例1: HIV-1インテグラーゼの生体外での活性阻止

HIV-1のインテグラーゼ活性は、以下の3種類のテストで測定する。

1 - 蛋白質の内部核溶解 (endonucleolytique) 活性を、5'末端に放射線標識した、21対の塩基のオリゴヌクレオチド二重鎖 (二重ストランドstrand) 上でテストする。インテグラーゼの活性は、3'末端でのジヌクレオチドの脱離反応によって現れる。

2 - 鎖の転移テストは、3'末端ジヌクレオチドが除かれているウイルスDNAの末端をまねた、21対の塩基のオリゴヌクレオチド二重鎖を使って行う。蛋白質の活性は、このオリゴヌクレオチドの、相同のオリゴヌクレオチド内への共有挿入により示される。

3 - 分解 (disintegration) テストは、組み込まれたウイルスDNA構造をまねた基質 (substrate) を使って行い、インテグラーゼによって切除されたDNAの量を計測する。この最後のテストは、蛋白質の触媒活性だけを数量化するもので、DNA上へのその固定活性テストは省かれる。

本発明による化合物(1)および(3)は、HIV-1インテグラーゼの3種類の活性を阻止する。分解を阻止することから、それが触媒活性阻害剤であることを暗示している。それぞれの化合物に対する3種類のテストにおける阻害の度合いを比較すると、化合物(1)および(3)は、インテグラーゼのその基質上への固定を妨害しないことが分かった。表Iは、本発明による化合物の阻害活性を示している。阻害は、HIV-1のインテグラーゼ活性を50%妨げるために必要な濃度で表されている。

表I: 本発明の化合物(1)および化合物(3)による

、HIV-1インテグラーゼの生体外活性の阻害。

	内部核溶解性切断	鎖 (ストランド) 転移	分解
化合物(1)	0.9 μM	0.9 μM	0.5 μM
化合物(2)	0.32 μM	0.31 μM	0.056 μM

注意事項: 遊離酸1のナトリウム塩である化合物(2)

は、生体外での活性テストと同じ抗インテグラーゼ活

性を有している。化合物(2)は、10mMの水に可溶であ

るが、化合物1はDMSOに可溶である。

実施例2: 制限酵素EcoRIの阻止

H I V - 1インテグラーゼの触媒部位は、制限酵素EcoRIの触媒部位に極めて近い場所にある。したがって、2つの蛋白質を一度に阻止する化合物は、インテグラーゼの触媒阻害剤ということになる。

本発明による化合物(1)は、酵素EcoRIによる線状プラスミドの切断を阻止する。テストは次の方法で行う。プラスミドpSP65を線状にし、その5'末端を、ポリヌクレオチドキナーゼにより放射性標識する。線状になったプラスミドを、酵素EcoRI 0.1単位の存在下に4時間インキュベートする。酵素が活性になると、アガロース1.2%ゲル上に切断物質が出現する。

本発明による化合物(1)の存在下では、EcoRIによる切断が著しく阻害される。したがって、この化合物は、蛋白質の触媒活性の阻害剤である。

10

実施例3：化合物(1)による逆転写の阻害欠如

本発明による化合物の、インテグラーゼに対する特異性を、H I V - 1の逆転写酵素に対する活性テストによって評価する。このテストは次の方法で行う。C E M細胞(既成リンパ球系)の培養で生き残ったウイルス粒子を、毎分3万回転の遠心分離機によって濃縮する。これらウイルス粒子を、非イオン洗浄剤の中で溶解し、それらの逆転写活性を、マトリックスpolyrC上でハイブリッド合成したプライマーオリゴ(dG)から形成した基質上でテストする。放射性標識をしたヌクレオチドdGの存在下では、転写活性は、トリクロロ酢酸中で沈殿性であってもよい標識ポリヌクレオチドの形成で示される。ジデオキシヌクレオチドddGが、酸沈殿性形成を阻害することが確認された。

化合物(1)の存在下では、マトリックスpolyrCの逆転写の阻害はまったく観測されなかった。この結果から、化合物(1)の、ウイルス性インテグラーゼに対する優れた選択性が読み取れる。

20

実施例4：ヒト免疫不全ウイルスの複製阻害

活性テストは、既成のリンパ球系細胞、C E M細胞を、感染性ウイルス粒子を含んでいる感染させた生細胞に接触させるものである。テストは次の方法で行う。胎児の子牛の血清10%を補ったR P M I 媒質中で、懸濁状態で培養したC E M細胞を、0.5の感染倍数で、生残ウイルスによって感染させる。感染の2時間後、細胞をR P M I 媒質と共に2度洗浄して、生残ウイルス粒子を除去する。最後に、本発明による化合物を含むR P M I 媒質の中に細胞を戻す。ウイルス仕込物を、72時間培養した後に評価を行う。ウイルス仕込物は次の2通りの方法で計量する。

30

1) ウイルス蛋白質p24の量をテストE L I S Aにより測定する。

2) 感染性ウイルスの仕込物を、HeLa -galCD4⁺細胞の感染により評価する(パラグラフ4を参照)。

化合物の毒性を、細胞のミトコンドリアデヒドロゲナーゼによる、M T Tのホルマザンへの生体内変化テストでテストする。

2つの活性テストでは、本発明による化合物(1)は、H I V - 1によるC E M細胞の感染に対して防御効果を有している。この防御効果は、ウイルス粒子産生阻止が、HeLa -galテストでは、4 μ Mの50%の有効性で、テストp24では28 μ Mの50%の有効性で示される。M T Tテストによれば、化合物(1)は、C E M細胞に対して、テストした最大濃度、100 μ Mで毒性がない。

40

化合物(2)は、C E M細胞の感染の際、E L I S A p24テストで計測される、ウイルス粒子の産生を阻止する。この化合物もまた、100 μ MまでのM T Tテストによれば、毒性を持たない。

これらの結果を表IIに要約した。

遊離酸(1)のナトリウム塩に相当する化合物(2)は、72時間のC E M細胞中での複製阻止によって計測して、同じ抗ウイルス効果を示した。

実施例5：化合物(1)による、H I V - 1複製の後期阻止欠如

本発明による化合物を、H I V - 1の複製後期に対してテストした。テストは以下の通りである。H I V - 1のウイルスDNAを組み込んだA C H 2細胞を使用する。この細胞はウイルス性蛋白質を表出(express)せず、したがってT N Fで活性化されない限りウイル

50

スを産生しない。細胞をT N Fの存在下に置くと、細胞は組み込まれたプロウイルスからH I Vウイルスを表出する。活性化の24時間後に、ウイルス粒子の産生を検出する。生残ウイルス仕込物をE L I S A p24テストにより計量する。

A C H 2細胞を、100 μ Mまでの化合物(1)濃度で処理した場合、24時間のウイルス粒子産生に対して、なんら有意な効果を検出しなかった。50 μ M以上になると、わずかな阻害を観察したが、100 μ Mで阻害濃度50%に達しない。

表Ⅱ：化合物(1)の抗ウイルス効果

	MTT ⁱ	B-g a l ^j 活性	p 2 4 ^k テスト
CEM ^a 細胞	>100 μ M	4 μ M	20 μ M
ACH2 ^b 細胞	>100 μ M	—	>100 μ M

10

表Ⅲ：化合物(7)の抗ウイルス効果

	MTT ⁱ	B-g a l ^j 活性	p 2 4 ^k テスト
CEM ^a 細胞	>100 μ M	1 μ M	4 μ M
ACH2 ^b 細胞	>100 μ M	—	>100 μ M

20

a 全抗ウイルス効果

b 後期に対する効果

i 生体内変化による毒性

j 比色テスト

k E L I S A テスト

結論として、例に挙げた各化合物は、行った3種類のテストにおいて、H I V - 1インテグラーゼの生体外活性を選択的に阻害する。モデルとして用いた細胞内で100 μ Mまでの細胞毒性を持たない化合物1は、複製サイクルの早期段階と競合しながら、H I V複製を阻止する。生体外での逆転写に対する効果が欠如していることから、恐らくこの段階は、感染した細胞のゲノム内への、ウイルスゲノムの組み込み段階と思われる。

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 37/04 (2006.01) A 6 1 P 37/04

(74)代理人 100079038

弁理士 渡邊 彰

(72)発明者 メクア カリド

フランス国 パリー リュ ウジェーヌ ヴァルラン 1 3

(72)発明者 ダーンジュロ ジャン

フランス国 マシー リュ デュ 8 メ 1 9 4 5 1 0 1

(72)発明者 デスマール ディディエ

フランス国 フレネ リュ ロジェ サロングロ 2

(72)発明者 ムスカデ ジャン フランソワ

フランス国 パリー リュ テーヌ 3 8

(72)発明者 シブラ フレデリック

フランス国 パリー リュ サント イゾール 8

(72)発明者 オクレール クリスチャン

フランス国 パリー アヴニュー パルマンティエ 2 2

審査官 岡部 佐知子

(56)参考文献 特表 2 0 0 2 - 5 0 5 6 6 0 (J P , A)

特開昭 6 2 - 0 9 3 2 7 6 (J P , A)

特開昭 6 2 - 0 5 3 9 6 7 (J P , A)

Chem.Pharm.Bull., 1 9 6 6 年, vol.14, No.5, 461-466

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C07D215/12

C07D215/24

C07D215/48

A61K 31/47

A61P 31/18

A61P 37/04

WPI

CAPLUS(STN)

REGISTRY(STN)