

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2011年8月4日(04.08.2011)



(10) 国際公開番号
WO 2011/093365 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 241/42 (2006.01) C07D 401/06 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01) C07D 403/06 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01) C07D 403/14 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)
C07D 241/44 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)
C07D 241/52 (2006.01) C07D 487/08 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2011/051572

(22) 国際出願日: 2011年1月27日(27.01.2011)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願 2010-015237 2010年1月27日(27.01.2010) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 協和発酵キリン株式会社(Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.) [JP/JP]; 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 山本 潤一郎(YAMAMOTO, Junichiro). 金原 慶輔(KIN-
PARA, Keisuke). 福田 裕一(FUKUDA, Yuichi). 中
里 宜資(NAKASATO, Yoshisuke). 内田 賢司

(UCHIDA, Kenji). 西川 知之(NISHIKAWA, To-
moyuki).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

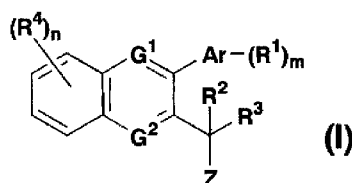
(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告(条約第21条(3))

(54) Title: NITROGENATED HETEROCYCLIC COMPOUND

(54) 発明の名称: 含窒素複素環化合物



(57) Abstract: A nitrogenated heterocyclic ring compound represented by formula (I) [wherein Z represents a monocyclic nitrogenated aliphatic heterocyclic group which may have a substituent, or the like; G¹ represents a nitrogen atom, N⁺-O⁻, or CR⁵ (wherein R⁵ represents a hydrogen atom, or the like); G² represents a nitrogen atom, or N⁺-O⁻; Ar represents an aromatic carbocyclic ring, or the like; m represents an integer of 0 to 8, wherein R¹'s may be the same as or different from each other when m represents an integer of 2 to 8; R¹ represents -OR^{15a1} (wherein R^{15a1} represents a hydrogen atom, a lower alkyl group which may have a substituent, or the like), or the like; R² and R³ may be the same as or different from each other and independently represent a hydrogen atom, a lower alkyl group which may have a substituent, or the like; n represents an integer of 0 to 4, wherein R⁴'s may be the same as or different from each other when n is 2, 3 or 4; and R⁴ represents a halogen atom, a lower alkyl group which may have a substituent, or the like] or a pharmaceutically acceptable salt or the like thereof, which has an anti-tumor activity.

(57) 要約: 抗腫瘍活性を有する、式 (I) [式中、Zは置換基を有していてもよい単環性含窒素脂肪族複素環基等を表し、G¹は窒素原子、N⁺-O⁻またはCR⁵(式中、R⁵は水素原子等を表す)を表し、G²は窒素原子またはN⁺-O⁻を表し、Arは芳香族炭素環等を表し、mは0~8の整数を表し、mが2~8の整数を表す場合、それぞれのR¹は同一でも異なってもよく、R¹は-OR^{15a1}(式中、R^{15a1}は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル等を表す)等を表し、R²及びR³は、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル等を表し、nは0~4の整数を表し、nが2、3または4である場合、それぞれのR⁴は同一でも異なってもよく、R⁴はハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルキル等を表す]で表される含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩等を提供する。

WO 2011/093365 A1

明 細 書

発明の名称： 含窒素複素環化合物

技術分野

[0001] 本発明は抗腫瘍活性を有する含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩等に関する。

背景技術

[0002] 癌の化学療法において、タキサン、ビンカアルカロイド等の微小管作用薬、トポイソメラーゼ阻害剤、アルキル化剤等、種々のタイプの抗腫瘍剤が用いられている。しかし、これらは骨髄毒性や神経障害等の副作用や耐性出現の問題点を有しており、これらを改善した新規抗腫瘍剤が常に求められている。

一方、キノリン構造を有するキナーゼ調節剤（特許文献1）、キナーゼ阻害剤（特許文献2）、紫外線分解化合物（特許文献3）、ヒートショックタンパク質90阻害剤（特許文献6）、イオンチャネルモジュレーター（特許文献7）が知られている。また、キノキサリン構造を有するPKB阻害剤（特許文献4）、キノキサリン誘導体を含む光安定性の光フィルター（特許文献5）が知られている。キノキサリンの2位にフェニル基を有する誘導体（特許文献8、非特許文献1）が知られている。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：国際公開第2005/087742号パンフレット
特許文献2：国際公開第2004/080463号パンフレット
特許文献3：特開2006-213615号公報
特許文献4：国際公開第2005/007099号パンフレット
特許文献5：国際公開第2001/068047号パンフレット
特許文献6：国際公開第2010/042489号パンフレット
特許文献7：国際公開第2010/056865号パンフレット

特許文献8：国際公開第2010/093808号パンフレット

非特許文献

- [0004] 非特許文献1：「オリエンタル・ジャーナル・オブ・ケミストリー（Oriental Journal of Chemistry）」、2002年、第18巻、第3号、p. 539

発明の概要

発明が解決しようとする課題

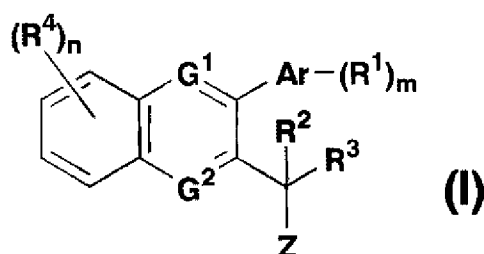
- [0005] 本発明の目的は、抗腫瘍活性を有する含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩等を提供することにある。

課題を解決するための手段

- [0006] 本発明は以下の（1）～（63）に関する。

（1）式（I）

- [0007] [化1]



- [0008] [式中、Zは置換基を有していてもよい単環性含窒素脂肪族複素環基、置換基を有していてもよい架橋式含窒素脂肪族複素環基、または置換基を有していてもよい縮環性含窒素脂肪族複素環基を表し、該単環性含窒素脂肪族複素環基、架橋式含窒素脂肪族複素環基、または縮環性含窒素脂肪族複素環基はその窒素原子で隣接する炭素原子に結合し、

G¹は窒素原子、N⁺-O⁻またはCR⁵ [式中、R⁵は水素原子、ハロゲン、シアノ、カルバモイル、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよい低級アルキルチオ、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニル、置換基を有していてもよいアリール、-NR^{6a}R^{6b}（式

中、 R^{6a} 及び R^{6b} は、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニル、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、または置換基を有していてもよい低級アルカノイルを表すか、または R^{6a} と R^{6b} が隣接する窒素原子と一緒になって置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成する) または $-OR^7$

[式中、 R^7 は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニル、置換基を有していてもよい脂肪族複素環基、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、または $-CONR^{8a}R^{8b}$ (式中、 R^{8a} 及び R^{8b} は、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニル、置換基を有していてもよい低級アルキル、または置換基を有していてもよい低級アルカノイルを表すか、または R^{8a} と R^{8b} が隣接する窒素原子と一緒になって置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成する) を表す] を表す] を表し、

[0009] G^2 は窒素原子または N^+-O^- を表し、

Arは芳香族炭素環または芳香族複素環を表し、

mは0~8の整数を表し、mが2~8の整数を表す場合、それぞれの R^i は同一でも異なってもよく、

R^i はシアノ、カルボキシ、ハロゲン、ニトロ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよい低級アルキルチオ、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアロイル、置換基を有していてもよいアリールスルホニル、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニル、置換基を有していてもよい脂肪族複素環基、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、 $-NR^{14a}R^{14b}$ (式中、 R^{14a} 及び R^{14b} はそれぞれ前記 R^{6a} 及び R^{6b} と同義である)、 $-OR^{15a}$ (式中、 R^{15a} は前記 R^7 と同義である) または-

$\text{CONR}^{16a1}\text{R}^{16b1}$ （式中、 R^{16a1} 及び R^{16b1} はそれぞれ前記 R^{8a} 及び R^{8b} と同義である）を表し、

R^2 及び R^3 は、同一または異なって、水素原子、シアノ、カルボキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニルまたは $-\text{CONR}^{9a}\text{R}^{9b}$ （式中、 R^{9a} 及び R^{9b} は、同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを表す）を表し、

[0010] n は0～4の整数を表し、 n が2、3または4である場合、それぞれの R^4 は同一でも異なってもよく、

R^4 はハロゲン、シアノ、ニトロ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、 $-\text{NR}^{10a}\text{R}^{10b}$ （式中、 R^{10a} 及び R^{10b} は、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニル、置換基を有していてもよい低級アルキル、または置換基を有していてもよい低級アルカノイルを表すか、 R^{10a} と R^{10b} が一緒になって置換基を有していてもよいジフェニルメチレンを表すか、または R^{10a} と R^{10b} が隣接する窒素原子と一緒にあって置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成する）、 $-\text{OR}^{11}$ （式中、 R^{11} は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい脂肪族複素環基、または置換基を有していてもよい芳香族複素環基を表す）または $-\text{CONR}^{12a}\text{R}^{12b}$ （式中、 R^{12a} 及び R^{12b} は、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル

、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有していてもよい低級アルカノイルを表すか、または R^{12a} と R^{12b} が隣接する窒素原子と一緒になって置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成する)を表す]で表される含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

[0011] (2) G^1 が CR^5 であって、 R^5 が水素原子、ハロゲンまたはシアノであり、 G^2 が窒素原子である前記(1)記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

(3) G^1 及び G^2 が窒素原子である前記(1)記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

(4) G^1 が N^+-O^- であり、 G^2 が窒素原子である前記(1)記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

(5) R^2 及び R^3 が、同一または異なって、水素原子、シアノ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、または置換基を有していてもよい低級アルカノイルである前記(1)～(4)のいずれかに記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

[0012] (6) n が1であり、 R^4 が $-NR^{10a}R^{10b}$ (式中、 R^{10a} 及び R^{10b} はそれぞれ前記と同義である)である前記(1)～(5)のいずれかに記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

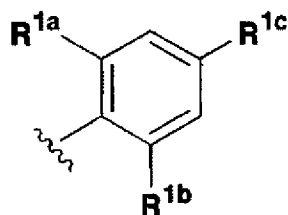
(7) R^{10a} 及び R^{10b} が水素原子である前記(6)記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

(8) Arがベンゼン環である前記(1)～(7)のいずれかに記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

(9) $Ar-(R^1)_m$ が

[0013]

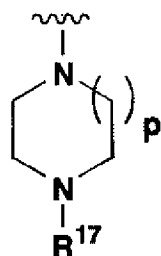
[化2]



[0014] (式中、 R^{1a} 及び R^{1b} は、同一または異なって、置換基を有していてもよい低級アルコキシを表し、 R^{1c} はシアノ、置換基を有していてもよい低級アルコキシまたは置換基を有していてもよい芳香族複素環基を表す)である前記(1)～(7)のいずれかに記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

(10) Zが

[0015] [化3]



[0016] (式中、 p は1または2を表し、

R^{17} は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニルまたはシクロアルキルを表す)である前記(1)～(9)のいずれかに記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

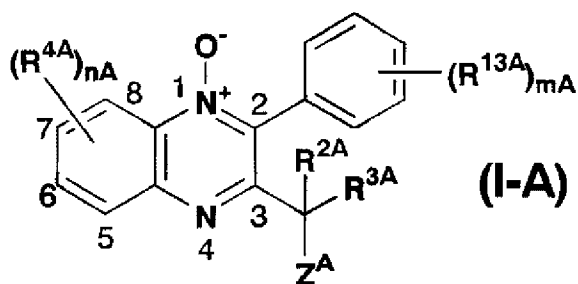
(11) p が2である前記(10)記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

(12) R^{17} が低級アルキルである前記(10)または(11)記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

(13) 式(I-A)

[0017]

[化4]



[0018] [式中、 R^{4A} 及び Z^A はそれぞれ前記 R^4 及び Z と同義であり、 mA は0～5の整数を表し、 mA が2、3、4または5である場合、それぞれの R^{13A} は同一でも異なってもよく、 nA は0～4の整数を表し、 nA が2、3または4である場合、それぞれの R^{4A} は同一でも異なってもよく、 R^{2A} 及び R^{3A} は、同一または異なって、水素原子、シアノ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、または置換基を有していてもよいシクロアルキルを表し、 R^{13A} はシアノ、カルボキシ、ハロゲン、ニトロ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアロイル、置換基を有していてもよいアリールスルホニル、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニル、置換基を有していてもよい脂肪族複素環基、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、 $-NR^{14a}R^{14b}$ （式中、 R^{14a} 及び R^{14b} はそれぞれ前記 R^{6a} 及び R^{6b} と同義である）、 $-OR^{15a}$ （式中、 R^{15a} は前記 R^7 と同義である）または $-CONR^{16a}R^{16b}$ （式中、 R^{16a} 及び R^{16b} はそれぞれ前記 R^{8a} 及び R^{8b} と同義である）を表す] で表される含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

[0019] (14) R^{2A} が水素原子である前記(13)記載の含窒素複素環化合物またはその

薬学的に許容される塩。

(15) R^{3A} が水素原子である前記(13)または(14)記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

(16) n_A が1である前記(13)～(15)のいずれかに記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

(17) n_A が1であり、 R^{4A} がキノキサリンの6位に結合する前記(13)～(15)のいずれかに記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

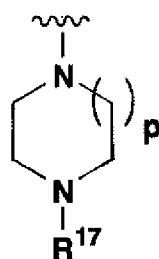
(18) R^{4A} が $-NR^{10a}R^{10b}$ (式中、 R^{10a} 及び R^{10b} はそれぞれ前記と同義である)である前記(13)～(17)のいずれかに記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

(19) R^{10a} 及び R^{10b} が水素原子である前記(18)記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

(20) n_A が0である前記(13)～(15)のいずれかに記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

(21) Z^A が

[0020] [化5]



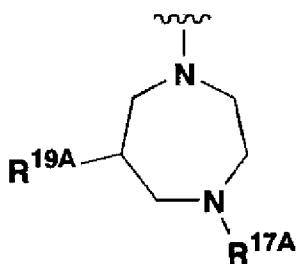
[0021] (式中、 p 及び R^{17} はそれぞれ前記と同義である)である前記(13)～(20)のいずれかに記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

(22) p が2である前記(21)記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

(23) R^{17} が低級アルキルである前記(21)または(22)記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

(24) Z^A が

[0022] [化6]



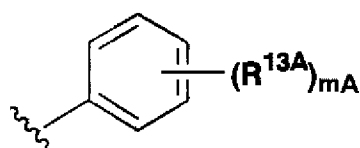
[0023] (式中、 R^{17A} は低級アルキルを表し、 R^{19A} は水素原子またはヒドロキシを表す)である前記(13)～(20)のいずれかに記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

(25) R^{17A} がメチルであり、 R^{19A} が水素原子である前記(24)記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

(26) R^{17A} がメチルであり、 R^{19A} がヒドロキシである前記(24)記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

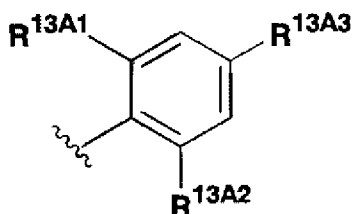
(27)

[0024] [化7]



[0025] (式中、 R^{13A} 及び mA はそれぞれ前記と同義である)が

[0026] [化8]



[0027] (式中、 R^{13A1} は置換基を有していてもよい低級アルコキシを表し、 R^{13A2} は水素原子または置換基を有していてもよい低級アルコキシを表し、 R^{13A3} は水素原子、シアノ、置換基を有していてもよい低級アルコキシまたは置換基を有していてもよい芳香族複素環基を表す)である前記(13)～(26)のいずれかに

記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

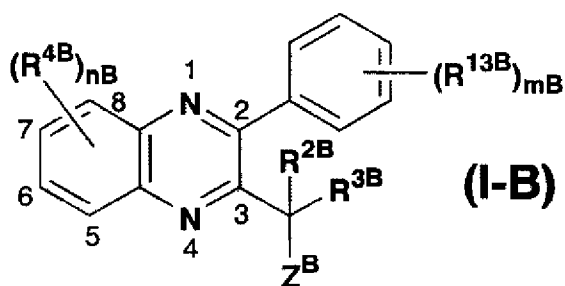
(28) R^{13A1} 及び R^{13A2} が同一または異なって低級アルコキシであり、 R^{13A3} がシアノである前記 (27) 記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

(29) R^{13A1} 及び R^{13A2} が同一または異なって低級アルコキシであり、 R^{13A3} が置換基を有していてもよい芳香族複素環基である前記 (27) 記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

(30) R^{13A3} が置換基を有していてもよい単環性5員環芳香族複素環基である前記 (27) 記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

(31) 式 (I-B)

[0028] [化9]



[0029] (式中、 R^{2B} 、 R^{3B} 、 R^{4B} 、 R^{13B} 及び Z^B はそれぞれ前記 R^{2A} 、 R^{3A} 、 R^4 、 R^{13A} 及び Z と同義であり、

mB は 0~5 の整数を表し、 mB が 2、3、4 または 5 である場合、それぞれの R^{13B} は同一でも異なってもよく、

nB は 0~4 の整数を表し、 nB が 2、3 または 4 である場合、それぞれの R^{4B} は同一でも異なってもよい) で表される含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

(32) nB が 1 であり、 R^{4B} がハロゲン、シアノまたは $-NR^{10a}R^{10b}$ (式中、 R^{10a} 及び R^{10b} はそれぞれ前記と同義である) であり、該 R^{4B} がキノキサリンの 8 位に結合する前記 (31) 記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

(33) nB が 1 であり、 R^{4B} がハロゲン、シアノまたは $-NR^{10a}R^{10b}$ (式中、 R^{10a} 及び R^{10b} はそれぞれ前記と同義である) であり、該 R^{4B} がキノキサリンの 6 位に結合する

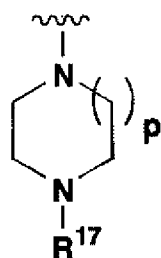
前記 (31) 記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

(34) R^{4B} がアミノである前記 (32) または (33) 記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

(35) R^{2B} 及び R^{3B} が水素原子である前記 (31) ~ (34) のいずれかに記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

(36) Z^B が

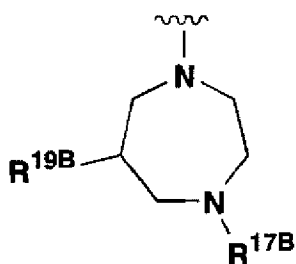
[0030] [化10]



[0031] (式中、 p 及び R^{17} はそれぞれ前記と同義である) である前記 (31) ~ (35) のいずれかに記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

(37) Z^B が

[0032] [化11]



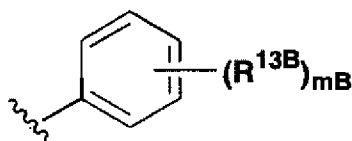
[0033] (式中、 R^{17B} は低級アルキルを表し、 R^{19B} は水素原子またはヒドロキシを表す) である前記 (31) ~ (35) のいずれかに記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

(38) R^{17B} がメチルであり、 R^{19B} が水素原子である前記 (37) 記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

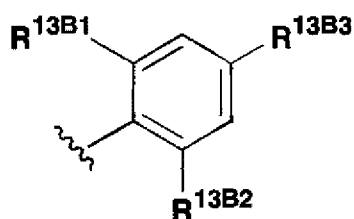
(39) R^{17B} がメチルであり、 R^{19B} がヒドロキシである前記 (37) 記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

(40)

[0034] [化12]

[0035] (式中、 R^{13B} 及び mB はそれぞれ前記と同義である) が

[0036] [化13]



[0037] (式中、 R^{13B1} は置換基を有していてもよい低級アルコキシを表し、 R^{13B2} は水素原子または置換基を有していてもよい低級アルコキシを表し、 R^{13B3} は水素原子、シアノ、置換基を有していてもよい低級アルコキシまたは置換基を有していてもよい芳香族複素環基を表す)である前記(31)～(39)のいずれかに記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

(41) R^{13B1} 及び R^{13B2} が同一または異なって低級アルコキシであり、 R^{13B3} がシアノである前記(40)記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

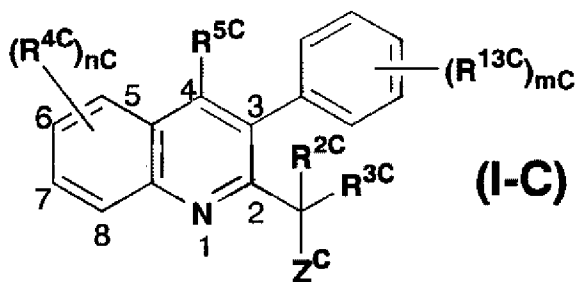
(42) R^{13B1} 及び R^{13B2} が同一または異なって低級アルコキシであり、 R^{13B3} が置換基を有していてもよい芳香族複素環基である前記(40)記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

(43) R^{13B3} が置換基を有していてもよい単環性5員環芳香族複素環基である前記(40)記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

(44) 式(I-C)

[0038]

[化14]



- [0039] [式中、 R^{2C} 、 R^{3C} 、 R^{4C} 、 R^{13C} 及び Z^C は、それぞれ前記 R^{2A} 、 R^{3A} 、 R^4 、 R^{13A} 及び Z と同義であり、
 mC は0～5の整数を表し、 mC が2、3、4または5である場合、それぞれの R^{13C} は同一でも異なってもよく、
 nC は0～4の整数を表し、 nC が2、3または4である場合、それぞれの R^{4C} は同一でも異なってもよく、
 R^{5C} は水素原子、ハロゲン、シアノ、カルバモイル、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよい低級アルキルチオ、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニル、または $-OR^{18}$ （式中、 R^{18} は前記 R^7 と同義である）を表す]
 で表される含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。
- [0040] (45) R^{2C} 及び R^{3C} が水素原子である前記(44)記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。
- (46) nC が1であり、 R^{4C} がハロゲン、シアノまたは $-NR^{10a}R^{10b}$ （式中、 R^{10a} 及び R^{10b} はそれぞれ前記と同義である）であり、該 R^{4C} がキノリンの7位に結合する前記(44)または(45)記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。
- (47) R^{4C} がアミノである前記(44)～(46)のいずれかに記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。
- (48) R^{5C} が水素原子、シアノ、または $-OR^{18a}$ （式中、 R^{18a} は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、または置換基を有していてもよいシクロア

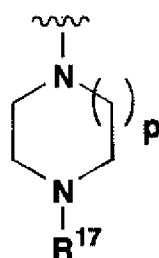
ルキルを表す)である前記(44)～(47)のいずれかに記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

(49) R^{5c} が $-OR^{18a}$ (式中、 R^{18a} は前記と同義である)である前記(44)～(47)のいずれかに記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

(50) R^{5c} がハロゲンである前記(44)～(47)のいずれかに記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

(51) Z^c が

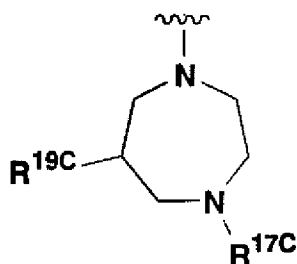
[0041] [化15]



[0042] (式中、 p 及び R^{17} はそれぞれ前記と同義である)である前記(44)～(50)のいずれかに記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

(52) Z^c が

[0043] [化16]



[0044] (式中、 R^{17c} は低級アルキルを表し、 R^{19c} は水素原子またはヒドロキシを表す)である前記(44)～(50)のいずれかに記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

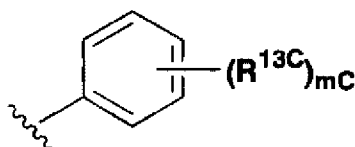
(53) R^{17c} がメチルであり、 R^{19c} が水素原子である前記(52)記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

(54) R^{17c} がメチルであり、 R^{19c} がヒドロキシである前記(52)記載の含窒素複

素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

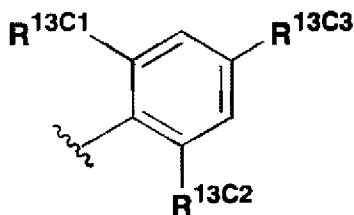
(55)

[0045] [化17]



[0046] (式中、 R^{13C} 及び mC はそれぞれ前記と同義である) が

[0047] [化18]



[0048] (式中、 R^{13C1} は置換基を有していてもよい低級アルコキシを表し、 R^{13C2} は水素原子または置換基を有していてもよい低級アルコキシを表し、 R^{13C3} は水素原子、シアノ、置換基を有していてもよい低級アルコキシまたは置換基を有していてもよい芳香族複素環基を表す) である前記 (44) ~ (54) のいずれかに記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

(56) R^{13C1} 及び R^{13C2} が同一または異なって低級アルコキシであり、 R^{13C3} がシアノである前記 (55) 記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

(57) R^{13C1} 及び R^{13C2} が同一または異なって低級アルコキシであり、 R^{13C3} が置換基を有していてもよい芳香族複素環基である前記 (55) 記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

[0049] (58) R^{13C3} が置換基を有していてもよい単環性5員環芳香族複素環基である前記 (55) 記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

(59) 前記 (1) ~ (58) のいずれかに記載の含窒素複素環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医薬。

(60) 前記 (1) ~ (58) のいずれかに記載の含窒素複素環化合物またはその

薬学的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

(61) 前記 (1) ~ (58) のいずれかに記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む腫瘍の治療方法。

(62) 腫瘍の治療に使用するための、前記 (1) ~ (58) のいずれかに記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

(63) 抗腫瘍剤の製造のための、前記 (1) ~ (58) のいずれかに記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

発明の効果

[0050] 本発明により、抗腫瘍活性を有する含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩等が提供される。

発明を実施するための形態

[0051] 以下、式 (I)、(I-A)、(I-B) 及び (I-C) で表される化合物をそれぞれ化合物 (I)、(I-A)、(I-B) 及び (I-C) という。他の式番号の化合物についても同様である。

式 (I)、(I-A)、(I-B) 及び (I-C) の各基の定義において、

(i) 低級アルキルならびに低級アルキルチオ、低級アルキルスルホニル、低級アルカノイル及び低級アルコキシカルボニルにおける低級アルキル部分としては、例えば直鎖状または分枝鎖状の炭素数1~10のアルキルが挙げられる。具体的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等が挙げられる。

(ii) 低級アルケニルとしては、例えば直鎖状または分枝鎖状の炭素数2~10のアルケニルが挙げられる。具体的には、ビニル、アリル、1-プロペニル、イソプロペニル、メタクリル、ブテニル、クロチル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、デセニル等が挙げられる。

(iii) 低級アルキニルとしては、例えば直鎖状または分枝鎖状の炭素数2~10のアルキニルが挙げられる。具体的には、エチニル、プロパルギル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニ

ル等が挙げられる。

[0052] (iv) シクロアルキルとしては、例えば炭素数3～10の環状アルキル等が挙げられる。具体的には、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、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル等が挙げられる。

(v) アリールならびにアリールスルホニル及びアロイルのアリール部分としては、例えば炭素数6～14のアリールが挙げられる。具体的にはフェニル、ナフチル、インデニル、アントリル等が挙げられる。また、芳香族炭素環としては、これらアリールに対応する芳香族炭素環が挙げられる。

[0053] (vi) 脂肪族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む3～8員の単環性脂肪族複素環基、3～8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性脂肪族複素環基等が挙げられ、より具体的にはアジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジノ、ピペリジル、アゼパニル、1,2,5,6-テトラヒドロピリジル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピラゾリニル、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、5,6-ジヒドロ-2H-ピラニル、テトラヒドロチオピラニル、オキサゾリジニル、モルホリノ、モルホリニル、チオキサゾリジニル、チオモルホリノ、チオモルホリニル、2H-オキサゾリル、2H-チオキサゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリジニル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾチオキサゾリル、ベンゾジオキサリニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、ジヒドロ-2H-クロマニル、ジヒドロ-1H-クロマニル、ジヒドロ-2H-チオクロマニル、ジヒドロ-1H-チオクロマニル、テトラヒドロキノキサリニル、テトラヒドロキナゾリニル、ジヒドロベンゾジオキサニル、ジヒドロキノリル、ジヒドロイソキノリル、ジヒドロジベンゾアゼピニル等が挙げられる。

[0054] (vii) 単環性含窒素脂肪族複素環基としては、少なくとも1個の窒素原子を

含む3～8員の単環性含窒素脂肪族複素環基が挙げられ、該単環性含窒素脂肪族複素環基はさらに別の窒素原子、酸素原子、硫黄原子等のヘテロ原子をその環内に有していてもよい。具体的には、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジノ、アゼパニル、1,2,5,6-テトラヒドロピリジル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ等が挙げられる。

(viii) 縮環性含窒素脂肪族複素環基としては、少なくとも1個の窒素原子を含む3～8員の単環性含窒素脂肪族複素環基（該単環性含窒素脂肪族複素環基はさらに別の窒素原子、酸素原子、硫黄原子等のヘテロ原子をその環内に有していてもよい）が、1または2の脂肪族炭素環、脂肪族複素環、芳香族炭素環または芳香族複素環と縮合した基が挙げられる。具体的には、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロベンゾチオキサゾリル、ベンゾジオキサソリニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロキノキサリニル、テトラヒドロキナゾリニル、ジヒドロキノリル、ジヒドロイソキノリル、ジヒドロジベンゾアゼピニル等が挙げられる。

(ix) 架橋式含窒素脂肪族複素環基としては、少なくとも1個の窒素原子を含む架橋式含窒素脂肪族複素環基が挙げられ、具体的にはジアザビシクロノナニル等が挙げられる。

[0055] (x) 芳香族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性芳香族複素環基、3～8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性芳香族複素環基等が挙げられる。具体的にはピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキソピリダジニル、キノリル、イソキノリル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、シンノリニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、チエニル、フリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、インドリル、イソインドリル、インダゾ

リル、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ピラゾロピリジル、ピラゾロピリミジニル、プリニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾアゼピニル等が挙げられる。また、芳香族複素環としては、これら芳香族複素環基に対応する芳香族複素環が挙げられる。

[0056] (xi) 単環性5員環芳香族複素環基としては、例えばピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チエニル、フリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル等が挙げられる。

(xii) 隣接する窒素原子と一緒に形成される含窒素複素環基としては、例えば少なくとも1個の窒素原子を含む5員または6員の単環性複素環基（該単環性複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい）、3～8員の環が縮合した二環または三環性で少なくとも1個の窒素原子を含む縮環性複素環基（該縮環性複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい）等が挙げられ、より具体的にはアジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジノ、アゼパニル、ピロリル、イミダゾリジニル、イミダゾリル、ピラゾリジニル、ピラゾリル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、オキサゾリジニル、2H-オキサゾリル、チオキサゾリジニル、2H-チオキサゾリル、モルホリノ、チオモルホリノ、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソインドリル、インドリル、イソインドリル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾチオキサゾリル、ベンゾイミダゾリジニル、ベンゾイミダゾリル、ジヒドロインダゾリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ピロロピリジニル、ピロロピリミジニル、イミダゾピリジニル、プリニル等が挙げられる。

(xiii) ハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。

[0057] (xiv) 置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有し

ていてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよい低級アルキルチオ、及び置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニルにおける置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1~3のハロゲン、ヒドロキシ、スルファニル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N,N-ジ低級アルキルカルバモイル、シクロアルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい脂肪族複素環基、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、シクロアルコキシ、アリールオキシ、低級アルカノイルオキシ、アロイルオキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルホニルオキシ、アリールスルホニルオキシ、 $-NR^{X1}R^{Y1}$ （式中、 R^{X1} 及び R^{Y1} は同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、低級アルキルスルホニル、シクロアルキル、アリール、芳香族複素環基、低級アルカノイル、アロイルまたは置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニルを表す）、低級アルカノイル、アロイル、低級アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル等が挙げられる。

[0058] ここで示した置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい脂肪族複素環基及び置換基を有していてもよい芳香族複素環基における置換基（xiv-1）としては、同一または異なって、例えば置換数1~3の、ハロゲン；低級アルキル；低級アルコキシ；低級アルコキシカルボニル；N-低級アルキルカルバモイル；N,N-ジ低級アルキルカルバモイル；低級アルカノイル；カルボキシ；シアノ；オキソ；ヒドロキシ；アリール等が挙げられる。

[0059] ここで示した置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル及び置換基を有していてもよい低級アルコキシにおける置換基（xiv-2）としては、同一または異なって、例えば置換数1~3の、ハロゲン；低級アルコキシ；低級アルコキシカルボニル；N-低級アルキルカルバモイル；N,N-ジ低級アルキルカルバモイル；低級アルカノイル；カルボキシ；シアノ；ヒドロキシ；アリール等が挙げられる。

(xv) 置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアロイル、置換基を有していてもよいアリールスルホニル、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、置換基を有していてもよいジフェニルメチレン、及び置換基を有していてもよい単環性5員環芳香族複素環基における置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1~3のハロゲン、ヒドロキシ、スルファニル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、置換基を有していてもよい低級アルキル、シクロアルキル、置換基を有していてもよい脂肪族複素環基、アリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、芳香族複素環オキシ、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、シクロアルコキシ、アリールオキシ、低級アルカノイルオキシ、アロイルオキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルホニルオキシ、 $-NR^{X2}R^{Y2}$ (式中、 R^{X2} 及び R^{Y2} はそれぞれ前記 R^{X1} 及び R^{Y1} と同義である)、低級アルカノイル、アロイル、低級アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、N-低級アルキルカルバモイル、N,N-ジ低級アルキルカルバモイル等が挙げられる。なお、置換基を有していてもよい芳香族複素環基及び置換基を有していてもよい単環性5員環芳香族複素環基が置換基を有していてもよいオキサジアゾリルである場合、その置換基はオキソであってもよい。

[0060] ここで示した置換基を有していてもよい低級アルコキシにおける置換基 (xv-1) としては、同一または異なって、例えば置換数1~3の、ハロゲン、シアノ、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいアリール等が挙げられる。該置換アリールにおける置換基 (xv-1-1) としては、例えばハロゲン；低級アルキル；低級アルコキシ；低級アルコキシカルボニル；N-低級アルキルカルバモイル；N,N-ジ低級アルキルカルバモイル；低級アルカノイル；カルボキシ；シアノ；オキソ；ヒドロキシ；アリール等が挙げられる。

[0061] ここで示した置換基を有していてもよい低級アルキルにおける置換基 (xv-2) としては、同一または異なって、例えば置換数1~3のヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、低級アルコキシ等が挙げられる。

ここで示した置換基を有していてもよい脂肪族複素環基における置換基 (xv-3) としては、同一または異なって、例えば置換数1~3のオキシ、低級アルキル等が挙げられる。

[0062] ここで示した置換基を有していてもよい芳香族複素環基における置換基 (xv-4) としては、同一または異なって、例えば置換数1~3のオキシ、低級アルキル、シアノ低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、シクロアルキル、カルバモイル、N-低級アルキルカルバモイル、N,N-ジ低級アルキルカルバモイル等が挙げられる。

(xvi) 置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよい脂肪族複素環基、置換基を有していてもよい単環性含窒素脂肪族複素環基、置換基を有していてもよい縮環性含窒素脂肪族複素環基、置換基を有していてもよい架橋式含窒素脂肪族複素環基、及び隣接する窒素原子と一緒に形成される置換基を有していてもよい含窒素複素環基における置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1~3のオキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、スルファニル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、置換基を有していてもよい低級アルキル [該置換低級アルキルにおける置換基としては、上記 (xiv) で挙げた置換基等が挙げられる]、置換基を有していてもよい低級アルケニル [該置換低級アルケニルにおける置換基としては、上記 (xiv) で挙げた置換基等が挙げられる]、置換基を有していてもよい低級アルキニル [該置換低級アルキニルにおける置換基としては、上記 (xiv) で挙げた置換基等が挙げられる]、シクロアルキル、アリール、脂肪族複素環基、芳香族複素環基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、シクロアルコキシ、アリールオキシ、低級アルカノイルオキシ、アロイルオキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルホニル、 $-NR^{X3}R^{Y3}$ (式中、 R^{X3} 及び R^{Y3} はそれぞれ前記 R^{X1} 及び R^{Y1} と同義である)、低級アルカノイル、アロイル、低級アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、N-低級アルキルカルバモイル、N,N-ジ低級アルキルカルバモイル等が挙げられる。

[0063] ここで示した置換基を有していてもよい低級アルコキシにおける置換基 (x

vi-1) としては、同一または異なって、例えば、置換数1~3の、置換基を有していてもよいアリール等が挙げられる。該置換アリールにおける置換基 (xvi-1-1) としては、上記 (xv-1-1) で挙げた置換基等が挙げられる。

上記 (xiv) ~ (xvi) で示した低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシ低級アルキル、低級アルカノイル、低級アルカノイルオキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルホニルオキシ、N-低級アルキルカルバモイル及びN, N-ジ低級アルキルカルバモイルの低級アルキル部分としては、例えば前記 (i) 低級アルキルの例示で挙げた基が例示される。N, N-ジ低級アルキルカルバモイルにおける2つの低級アルキルは同一でも異なってもよい。

[0064] シアノ低級アルキル及び低級アルコキシ低級アルキルにおけるアルキレン部分は、前記 (i) 低級アルキルの例示で挙げた基から水素原子を1つ除いたものと同義である。

シクロアルキル及びシクロアルコキシのシクロアルキル部分としては、例えば前記 (iv) シクロアルキルの例示で挙げた基が挙げられる。

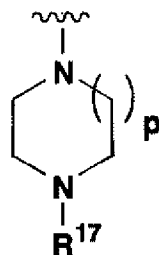
アリール、アリールオキシ、アロイル、アリールスルホニルオキシ、アロイルオキシ及びアリールオキシカルボニルのアリール部分としては、例えば前記 (v) アリールの例示で挙げた基が挙げられる。

[0065] 脂肪族複素環基、芳香族複素環基及び芳香族複素環オキシの芳香族複素環基部分、ならびにハロゲンとしては、それぞれ例えば前記 (vi) 脂肪族複素環基、前記 (x) 芳香族複素環基、ならびに前記 (xiii) ハロゲンの例示で挙げた基が挙げられる。

化合物 (I) において、G²としては窒素原子が好ましく、Zとしては単環性含窒素脂肪族複素環基が好ましく、

[0066]

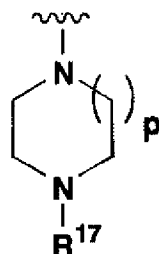
[化19]



[0067] (式中、 p 及び R^{17} はそれぞれ前記と同義である) がより好ましく、 Ar としては芳香族炭素環が好ましく、ベンゼン環がより好ましく、 m としては1、2または3が好ましく、 R^1 としては $-OR^{15a1}$ (式中、 R^{15a1} は前記と同義である)、シアノまたは置換基を有していてもよい芳香族複素環基が好ましく、低級アルコキシ、シアノまたは置換基を有していてもよい単環性5員環芳香族複素環基がより好ましく、 R^2 及び R^3 としては、同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルが好ましく、 n としては0または1が好ましく、 R^4 としては置換基を有していてもよい低級アルキルまたは $-NR^{10a}R^{10b}$ (式中、 R^{10a} 及び R^{10b} はそれぞれ前記と同義である) が好ましく、 G^1 が CR^5 である場合、 R^5 としては水素原子、ハロゲン、シアノ、低級アルキル、低級アルキルチオまたはカルバモイルが好ましく、水素原子がより好ましい。

[0068] 化合物 (I-A) において、 Z^A としては単環性含窒素脂肪族複素環基が好ましく、

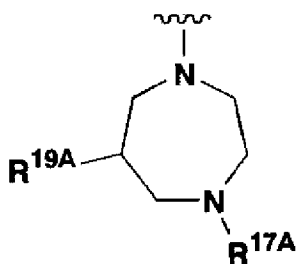
[0069] [化20]



[0070] (式中、 p 及び R^{17} はそれぞれ前記と同義である) がより好ましく、

[0071]

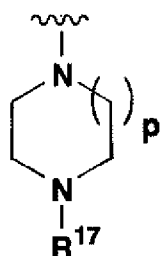
[化21]



[0072] (式中、 R^{17A} 及び R^{19A} はそれぞれ前記と同義である)がさらに好ましく、mAとしては1、2または3が好ましく、nAとしては0または1が好ましく、 R^{2A} 及び R^{3A} としては、同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルが好ましく、 R^{4A} としては置換基を有していてもよい低級アルキルまたは $-NR^{10a}R^{10b}$ (式中、 R^{10a} 及び R^{10b} はそれぞれ前記と同義である)が好ましく、アミノがより好ましく、 R^{13A} としては $-OR^{15a}$ (式中、 R^{15a} は前記と同義である)または置換基を有していてもよい芳香族複素環基が好ましく、低級アルコキシまたは置換基を有していてもよい単環性5員環芳香族複素環基がより好ましい。

[0073] 化合物 (I-B) において、 Z^B としては単環性含窒素脂肪族複素環基が好ましく、

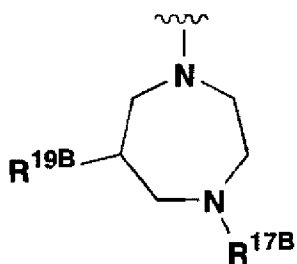
[0074] [化22]



[0075] (式中、p及び R^{17} はそれぞれ前記と同義である)がより好ましく、

[0076]

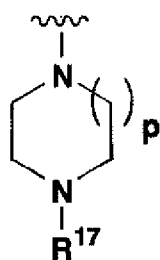
[化23]



[0077] (式中、 R^{17B} 及び R^{19B} はそれぞれ前記と同義である)がさらに好ましく、 mB としては1が好ましく、 nB としては0または1が好ましく、 R^{2B} 及び R^{3B} としては、同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルが好ましく、 R^{4B} としては置換基を有していてもよい低級アルキルが好ましく、 R^{13B} としては $-OR^{15a}$ (式中、 R^{15a} は前記と同義である) または置換基を有していてもよい芳香族複素環基が好ましく、低級アルコキシまたは置換基を有していてもよい単環性5員環芳香族複素環基がより好ましい。

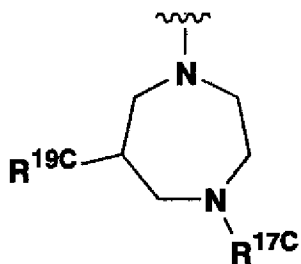
[0078] 化合物 (I-C) において、 Z^C としては単環性含窒素脂肪族複素環基が好ましく、

[0079] [化24]



[0080] (式中、 p 及び R^{17} はそれぞれ前記と同義である)がより好ましく、

[0081] [化25]



[0082] (式中、 R^{17C} 及び R^{19C} はそれぞれ前記と同義である)がさらに好ましく、 mC としては1が好ましく、 nC としては0または1が好ましく、 R^{2C} 及び R^{3C} としては、同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルが好ましく、 R^{4C} としては置換基を有していてもよい低級アルキルが好ましく、 R^{5C} としては水素原子が好ましく、 R^{13C} としては $-OR^{15a}$ (式中、 R^{15a} は前記と同義である) または置換基を有していてもよい芳香族複素環基が好ましく、低級アルコキシまたは置換基を有していてもよい単環性5員環芳香族複素環基がより好ましい。

[0083] 化合物 (I)、(I-A)、(I-B) 及び (I-C) の薬学的に許容される塩としては、例えば薬学的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等が挙げられる。

化合物 (I)、(I-A)、(I-B) 及び (I-C) の薬学的に許容される酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられ、薬学的に許容される金属塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等が挙げられ、薬学的に許容されるアンモニウム塩としては、例えばアンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩が挙げられ、薬学的に許容される有機アミン付加塩としては、例えば、モルホリン、ピペリジン等の付加塩が挙げられ、薬学的に許容されるアミノ酸付加塩としては、例えば、リジン、グリシン、フェニルアラニン等の付加塩が挙げられる。

[0084] 本発明は、化合物 (I)、(I-A)、(I-B) 及び (I-C) のプロドラッグも包含する。プロドラッグとは、生体内において酵素や胃酸等による反応により、それぞれ化合物 (I)、(I-A)、(I-B) 及び (I-C) に変換する化合物である。本発明に適用可能なプロドラッグは多くの種類が知られ、公知の文献 (例えば、医薬品の開発、廣川書店、1990年、第7巻、163ページ参照) から適当なプロドラッグを選択し、公知の方法を用いて合成することが可能で

ある。例えば、化合物 (I)、(I-A)、(I-B) 及び (I-C) のプロドラッグとしては、化合物 (I)、(I-A)、(I-B) 及び (I-C) がアミノを有する場合、そのアミノがアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物；化合物 (I)、(I-A)、(I-B) 及び (I-C) がヒドロキシを有する場合、そのヒドロキシがアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物；化合物 (I)、(I-A)、(I-B) 及び (I-C) がカルボキシを有する場合、そのカルボキシがエステル化、アミド化された化合物等が例示される。また、化合物 (I)、(I-A)、(I-B) 及び (I-C) のプロドラッグは、水和物、非水和物及び溶媒和物のいずれであってもよく、化合物 (I)、(I-A)、(I-B) 及び (I-C) と同様に薬学的に許容される塩を形成していてもよい。

[0085] 次に化合物 (I)、(I-A)、(I-B) 及び (I-C) の製造法について説明する。

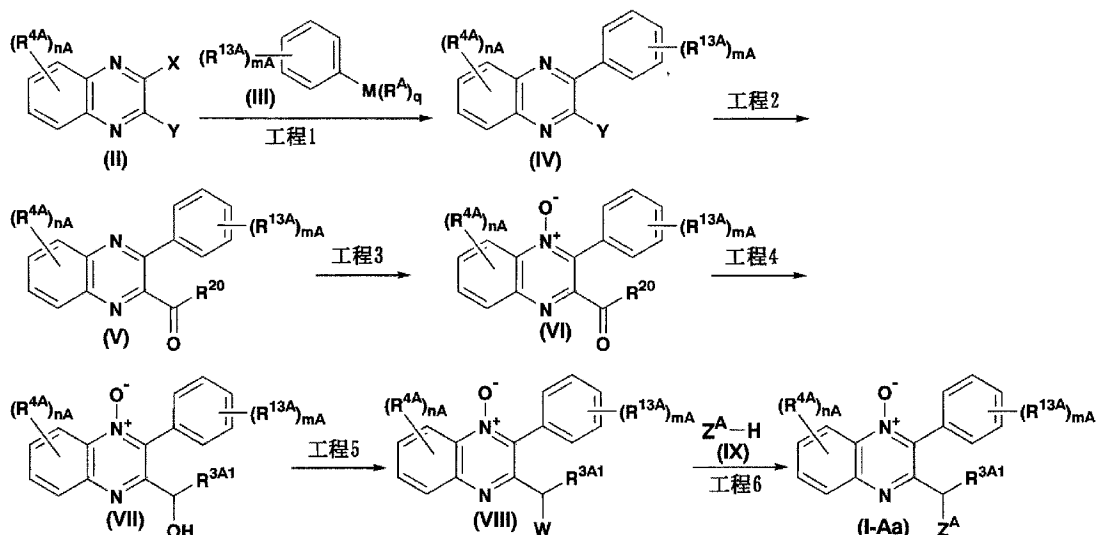
なお、以下に示す製造法において、定義した基が該製造法の条件下で変化するか、または該製造法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される保護基の導入及び除去方法 [例えば、プロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス第4版 (Protective Groups in Organic Synthesis, fourth edition)、グリーン (T.W. Greene) 著、John Wiley & Sons Inc. (2006年) 等に記載の方法] 等を用いることにより、目的化合物を製造することができる。また、必要に応じて置換基導入等の反応工程の順序を変えることもできる。

製造法1

化合物 (I) のうち、化合物 (I-Aa) は以下の製造法1によって製造することができる。

[0086]

[化26]



[0087] [式中、 R^{4A} 、 R^{13A} 、 mA 、 nA 及び Z^A はそれぞれ前記と同義であり、 R^{20} はメチルまたは低級アルコキシを表し、 R^{3A1} は水素原子またはメチルを表し、 X 及び Y はそれぞれ塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を表し、 W は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子または $-OR^{21}$ （式中、 R^{21} は低級アルキルスルホニルまたは置換基を有してもよいアリールスルホニルを表し、該置換基を有していてもよいアリールスルホニルにおける置換基としては、同一または異なって、置換数1～3の低級アルキルなどが挙げられる）を表し、 M はスズ原子、ホウ素原子、またはケイ素原子を表し、 R^A はハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、アリールまたはアリールオキシを表し、 q は0～3の整数を表す。ここで、低級アルキルならびに低級アルキルスルホニル及び低級アルコキシにおける低級アルキル部分は前記と同義であり、アリール、アリールスルホニル及びアリールオキシにおけるアリール部分は前記と同義であり、ハロゲンは前記と同義である]

工程1

化合物 (IV) は、化合物 (II) と1～30当量の化合物 (III) を、溶媒中、0.001～1当量の遷移金属触媒存在下、 $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ と $200\text{ }^{\circ}\text{C}$ の間の温度で、5分から100時間反応させることにより製造することができる。このとき、0.01～30当量の適当な添加物を加え、反応を促進させることもできる。

[0088] 溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、ジクロロメタン、アセトニトリル、トルエン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン (THF)、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N-メチルピロリドン (NMP)、水等が挙げられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

遷移金属触媒としては、例えば酢酸パラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、塩化パラジウム、臭化パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(アセトニトリル)パラジウム、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド・ジクロロメタン錯体(1:1)等のパラジウム触媒、塩化ニッケル、ニッケルアセチルアセトナート、ビス(1,5-シクロオクタジエン)ニッケル、臭化ニッケル等のニッケル触媒等が挙げられる。

[0089] 添加物としては、例えばトリフェニルホスフィン、トリ(o-トリル)ホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、酸化銀、ヨウ化銅、塩化リチウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン、ジエチルアミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、リン酸三カリウム等が挙げられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

化合物 (II) は、参考例記載の方法、または公知の方法 [例えば、テトラヘドロン (Tetrahedron)、60巻、p. 2937 (2004年)] に準じて得ることができる。

[0090] 化合物 (III) は、市販品として、または公知の方法 [例えば、第4版実験化学講座24、第4版、p. 252、丸善 (2000年)] に準じて得ることができる。

工程2

化合物 (V) は、溶媒中、化合物 (IV) と1~30当量のトリブチル(1-エトキシビニル)スズを、または一酸化炭素雰囲気下、化合物 (IV) と1当量~大過剰量のアルコールを、0.001~1当量の遷移金属触媒存在下、-50 °Cと200 °Cの間の温度で、5分間から100時間反応させることにより製造することができる。このとき、0.01~30当量の適当な添加物を加え、反応を促進させること

もできる。その後、酸を加えて反応させることもできる。

[0091] 溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、ジクロロメタン、アセトニトリル、トルエン、酢酸エチル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、N,N-ジメチルアセトアミド（DMA）、NMP、水等が挙げられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

アルコールとしては、例えばメタノール、エタノール、n-プロパノール、n-ブタノール等が挙げられる。

[0092] 遷移金属触媒としては、例えば酢酸パラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、塩化パラジウム、臭化パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(アセトニトリル)パラジウム、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド・ジクロロメタン錯体(1:1)等のパラジウム触媒等が挙げられる。

[0093] 添加物としては、例えばトリフェニルホスフィン、トリ(o-トリル)ホスフィン、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン、酸化銀、ヨウ化銅、塩化リチウム、フッ化セシウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン、ジエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、リン酸三カリウム等が挙げられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

[0094] 酸としては、濃塩酸、濃硫酸、トリフルオロ酢酸、DL-10-カンファースルホン酸、p-トルエンスルホン酸、三フッ化ホウ素等が挙げられる。

工程3

化合物(VI)は、化合物(V)を溶媒中、0℃と100℃の間の温度で、酸化剤で5分から100時間処理することにより製造することができる。

[0095] 酸化剤としては、過酸化水素水、m-クロロ過安息香酸、過酢酸、tert-ブチルヒドロペルオキシド等が挙げられ、これらを単独で、または混合して用い

ることができる。

溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、トルエン、酢酸エチル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、NMP、水等が挙げられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

工程4

化合物(VII)は、化合物(VI)を溶媒中、 -80°C と 200°C の間の温度で、0.1~10当量の還元剤で5分から100時間処理することにより製造することができる。

[0096] 溶媒としては、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、アセトニトリル、トルエン、酢酸エチル、THF、1,4-ジオキサン、水等が挙げられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化アルミニウムリチウム、トリメトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアン化水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられる。

工程5

化合物(VIII)は、化合物(VII)を溶媒中、室温と 120°C の間の温度で、ハロゲン化剤またはスルホニル化剤で5分から100時間処理することにより製造することができる。このとき、0.01~30当量の塩基を加え、反応を促進させることもできる。

[0097] 溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、トルエン、酢酸エチル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、NMP等が挙げられる。

ハロゲン化剤としては、例えば塩素、塩化水素ガス、濃塩酸、臭化水素酸、テトラ-*n*-ブチルアンモニウムトリブロミド、臭素、ヨウ素、*N*-塩化コハク酸イミド(NCS)、*N*-臭化コハク酸イミド(NBS)、*N*-ヨウ化コハク酸イミド(NIS)、一塩化ヨウ素、ピリジニウムブロミドペルブロミド、4-ジメチルアミノピリジニウムブロミドペルブロミド等が挙げられ、スルホニル化剤とし

ては、例えばメタンスルホニルクロリド、エタンスルホニルクロリド、ベンゼンスルホニルクロリド、4-トルエンスルホニルクロリド等が挙げられる。

[0098] 塩基としては、例えばトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド等が挙げられる。

工程6

化合物 (I-Aa) は、溶媒中、化合物 (VIII) と化合物 (IX) を、室温と120℃の間の温度で、5分から100時間反応させることにより製造することができる。このとき、0.01~30当量の添加剤を加え、反応を促進させることもできる。

[0099] 溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、トルエン、酢酸エチル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、NMP、ジメチルスルホキシド (DMSO) 等が挙げられ、添加剤としては、例えばヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、n-テトラブチルアンモニウムヨージド (TBAI) 等が挙げられる。

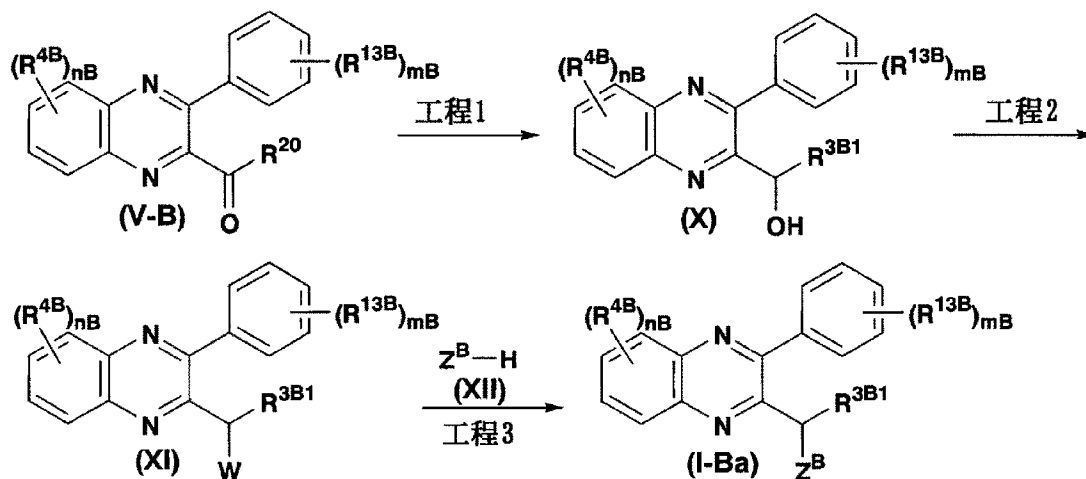
化合物 (IX) は、市販品として、または公知の方法 (例えば、第5版実験化学講座14 有機化合物の合成II アルコール・アミン、第5版、p. 352、丸善等) に準じて得ることができる。

製造法2

化合物 (I) のうち、化合物 (I-Ba) は以下の製造法2によって製造することができる。

[0100]

[化27]



[0101] (式中、 R^{4B} 、 R^{13B} 、 R^{20} 、 W 、 Z^B 、 mB 及び nB はそれぞれ前記と同義であり、 R^{3B1} は前記 R^{3A1} と同義である)

工程1

化合物 (X) は、化合物 (V-B) を用い、製造法1の工程4に準じて製造することができる。

[0102] 化合物 (V-B) は、製造法1に準じて得ることができる。

工程2

化合物 (XI) は、化合物 (X) を用い、製造法1の工程5に準じて製造することができる。

工程3

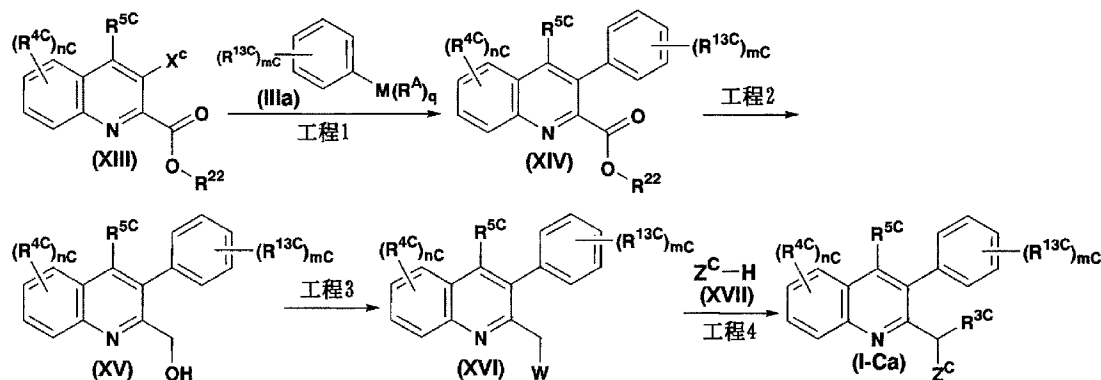
化合物 (I-Ba) は、化合物 (XI) を用い、製造法1の工程6に準じて製造することができる。

製造法3

化合物 (I) のうち、化合物 (I-Ga) は以下の製造法3によって製造することができる。

[0103]

[化28]



[0104] (式中、 R^{3C} 、 R^{4C} 、 R^{5C} 、 R^{13C} 、 mC 、 nC 、 Z^C 、 M 、 W 、 R^A 及び q はそれぞれ前記と同義であり、 R^{22} は置換基を有していてもよい低級アルキルを表す。ここで、低級アルキルは前記と同義であり、置換低級アルキルにおける置換基は前記と同義である)

工程1

化合物 (XIV) は、化合物 (XIII) と化合物 (IIIa) を用い、製造法1の工程1に準じて製造することができる。化合物 (XIII) は、参考例記載の方法、または公知の方法 [例えば、テトラヘドロン (Tetrahedron)、60巻、p. 2937 (2004年) 等] に準じて得ることができる。

工程2

化合物 (XV) は、化合物 (XIV) を用い、製造法1の工程4に準じて製造することができる。

工程3

化合物 (XVI) は、化合物 (XV) を用い、製造法1の工程5に準じて製造することができる。

工程4

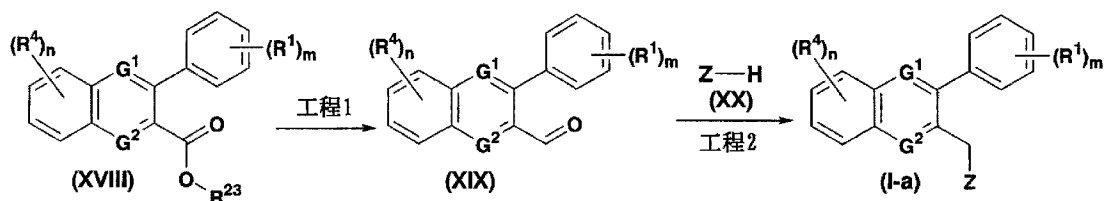
化合物 (I-Ca) は、化合物 (XVI) と化合物 (XVII) を用い、製造法1の工程6に準じて製造することができる。

製造法4

化合物 (I) のうち、化合物 (I-a) は以下の製造法4によっても製造するこ

とができる。

[0105] [化29]



[0106] (式中、 R^1 、 R^4 、 m 、 n 、 G^1 及び G^2 はそれぞれ前記と同義であり、 R^{23} は置換基を有していてもよい低級アルキルを表す)

工程1

化合物 (XIX) は、化合物 (XVIII) を用い、 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ と $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ の間の温度で、 $0.1\sim 10$ 当量の還元剤で5分から10時間処理することにより製造することができる。

[0107] 溶媒としては、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、アセトニトリル、トルエン、酢酸エチル、THF、1,4-ジオキサン、水等が挙げられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化アルミニウムリチウム等が挙げられる。

工程2

化合物 (I-a) は、溶媒中、化合物 (XIX) と化合物 (XX) を、還元剤存在下、反応させることにより製造することができる。このとき、 $0.01\sim 30$ 当量の適当な添加物を加え、反応を促進させることもできる。

[0108] 溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、ジクロロメタン、アセトニトリル、トルエン、酢酸エチル、THF、1,4-ジオキサン、DMF、N,N-ジメチルアセトアミド (DMA)、NMP、水等が挙げられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、ピリジン-ボラン錯体等が挙げられる。

[0109] 添加物としては、例えば酢酸、モレキュラーシーブス、硫酸マグネシウム等が挙げられる。

化合物 (XIX) に対して、還元剤及び化合物 (XX) はそれぞれ1~20当量用いるのが好ましい。反応は通常-20 °Cと80 °Cの間の温度で行われ、10分間から100時間で終了する。

化合物 (I) のうち、 G^2 が N^+-O^- である化合物は、 G^2 が窒素原子である化合物から製造法1の工程3に準じて製造することができる。

[0110] 化合物 (I)、(I-A)、(I-B) 及び (I-C) 及びその中間体に含まれる各基の変換は、公知の方法 [例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ第2版 (Comprehensive Organic Transformations 2nd edition)、R. C. ラロック (Larock) 著、Vch Verlagsgesellschaft MbH (1999年) 等に記載の方法] で、またはそれらに準じて行うこともできる。

[0111] 上記各製造法における中間体及び目的化合物は、有機合成化学で常用される分離精製法、例えば、ろ過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。また、中間体においては特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

化合物 (I)、(I-A)、(I-B) 及び (I-C) の中には、幾何異性体、光学異性体等の立体異性体、互変異性体等が存在し得るものもあるが、本発明は、これらを含め、全ての可能な異性体及びそれらの混合物を包含する。

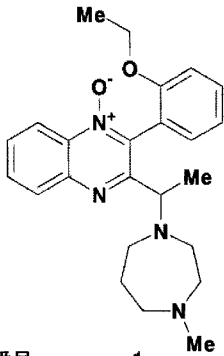
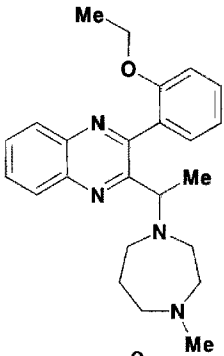
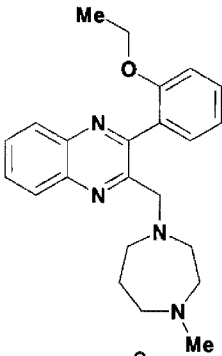
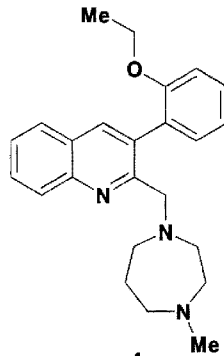
[0112] 化合物 (I)、(I-A)、(I-B) 及び (I-C) の塩を取得したいとき、化合物 (I)、(I-A)、(I-B) 及び (I-C) が塩の形で得られるときはそのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られるときは、化合物 (I)、(I-A)、(I-B) 及び (I-C) を適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加えて単離、精製すればよい。

また、化合物 (I)、(I-A)、(I-B) 及び (I-C) ならびにそれらの薬学的に許容される塩は、水または各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これらの付加物も本発明に包含される。

[0113] 本発明によって得られる化合物 (I)、(I-A)、(I-B) 及び (I-C) の具

体例を表1、2、3-1、3-2、4、5、6、7-1~7-7、8-1、8-2、9、10及び11に示す。なお、表中Me、Et、ⁿPr、ⁱPr、^tBu、Ph及びBnは、それぞれメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*tert*-ブチル、フェニル及びベンジルを表す。

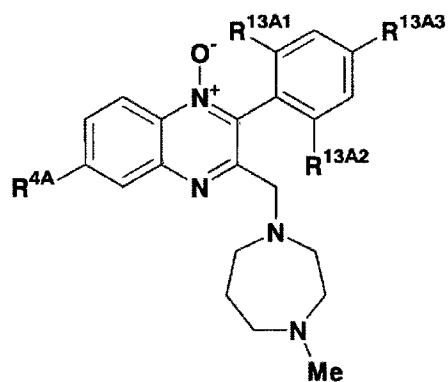
[0114] [表1]

表 1				
				
化合物番号	1	2	3	4

[0115]

[表2]

表 2

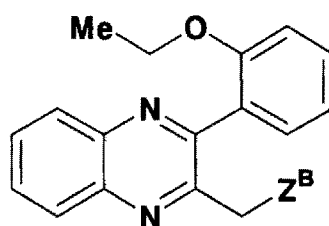


化合物番号	R ^{13A1}	R ^{13A2}	R ^{13A3}	R ^{4A}
5	OEt	H	H	H
6	OEt	H		H
7	OEt	OEt		H
8	OEt	OMe		H
9	OMe	OMe		H
10	OEt	H	H	NH ₂
11	OEt	OMe		H
12	OEt	OMe		H
13	OEt	OEt		NH ₂
14	OEt	OMe		NH ₂

[0116]

[表3-1]

表 3-1



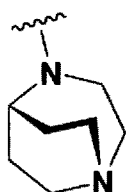
化合物番号

 Z^B

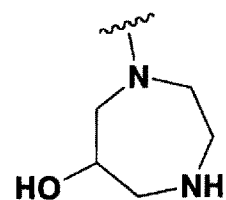
化合物番号

 Z^B

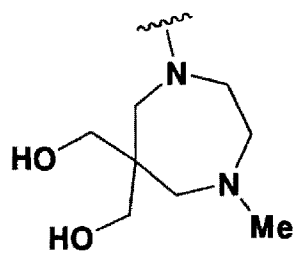
16



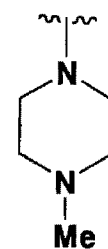
21



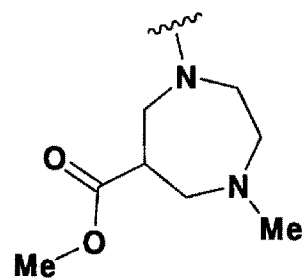
17



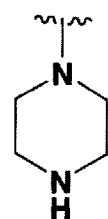
26



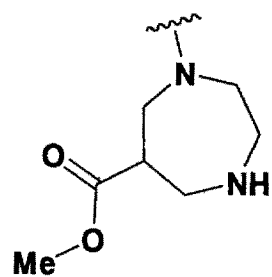
18



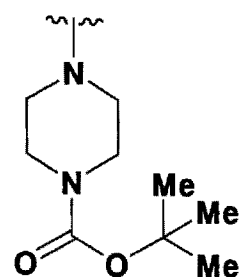
27



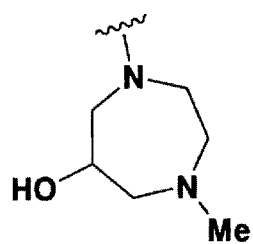
19



28

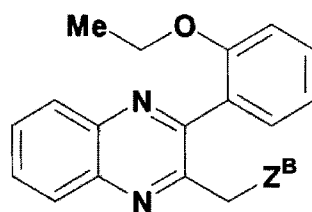


20



[0117] [表3-2]

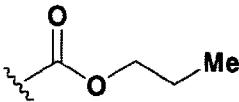
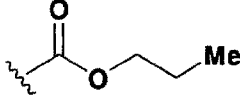
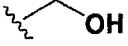
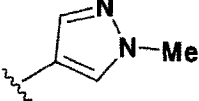
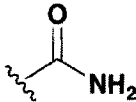
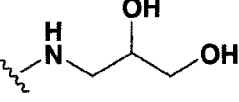
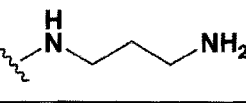
表 3-2



化合物番号	Z ^B	化合物番号	Z ^B
29		34	
30		35	
31		36	
32		37	
33		38	

[0118] [表4]

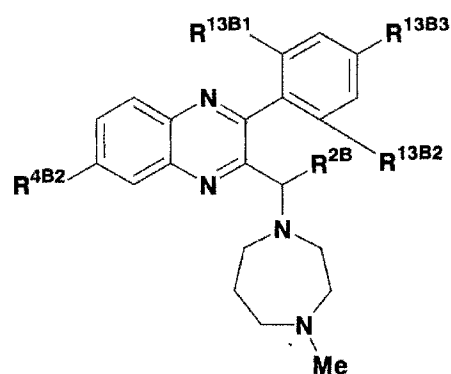
表4

化合物番号	R^{4B1}	R^{4B2}
39	H	NH_2
40	NH_2	H
41	H	NO_2
42	Br	H
43	H	Br
44	H	
45	H	CN
46	CN	H
47		H
48		H
49	H	
50		H
51	H	
52	H	

[0119]

[表5]

表 5

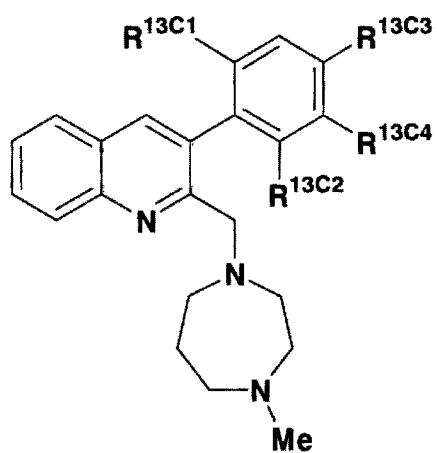


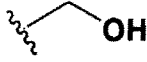
化合物番号	R ^{2B}	R ^{13B1}	R ^{13B2}	R ^{13B3}	R ^{4B2}
53	H	OEt	H	OCF ₃	H
54	H	Cl	H	H	NH ₂
55	Me	OEt	H	H	NH ₂
56	H	OEt	OEt	CN	H
57	H	OEt	OMe	CN	NH ₂
58	H	OEt	H	H	NHBn
59	H	OEt	OMe	CN	H

[0120]

[表6]

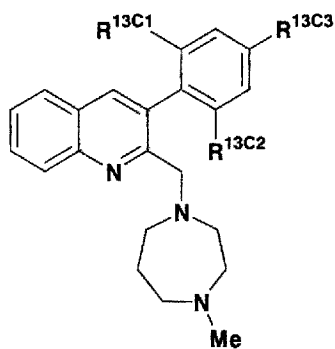
表 6



化合物番号	R ^{13C1}	R ^{13C2}	R ^{13C3}	R ^{13C4}
60	OE _t	H	F	H
61	O ⁱ Pr	H	H	H
62	OE _t	H	F	F
63	OE _t	H	OE _t	H
64	O ⁿ Pr	F	H	H
65	OE _t	OE _t	H	H
66	OE _t	H	OCF ₃	H
67	OBn	H	H	H
68	OMe	OMe	OMe	H
69	OH	H	H	H
70	Cl	Cl	H	H
71	Cl	H	H	H
72	OE _t	H		H

[0121] [表7-1]

表 7-1

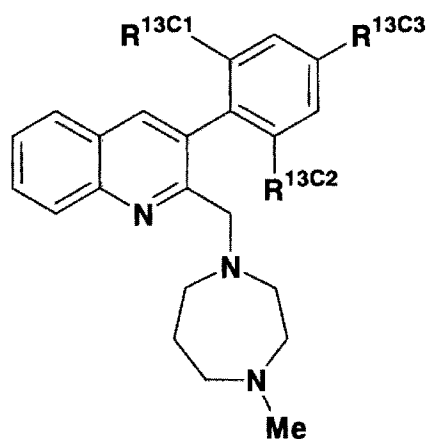


化合物番号	R ^{13C1}	R ^{13C2}	R ^{13C3}
73	OE _t	H	NO ₂
74	OE _t	H	NH ₂
75	OE _t	H	CN
76	OE _t	H	^t Bu
77	OE _t	H	OMe
78	OE _t	H	OH
79	Cl	H	CN
80	OE _t	H	O ⁱ Pr
81	OE _t	H	
82		H	OCF ₃
83		H	OCF ₃
84	OE _t	H	

[0122]

[表7-2]

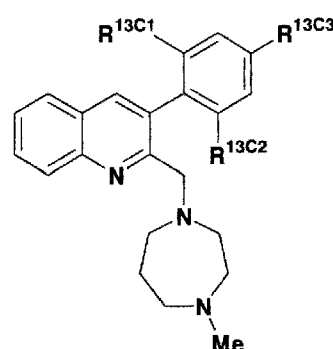
表 7-2

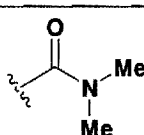
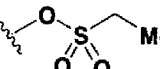
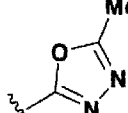
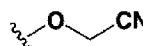
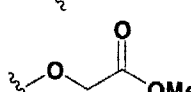
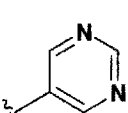


化合物番号	R ^{13C1}	R ^{13C2}	R ^{13C3}
85	OEt	H	
86	OEt	H	Cl
87	OEt	H	
88	OEt	OEt	CN
89	OEt	H	
90	OEt	H	
91	OEt	H	
92	OEt	H	
93	OEt	H	NHMe
94	OEt	H	

[0123] [表7-3]

表 7-3

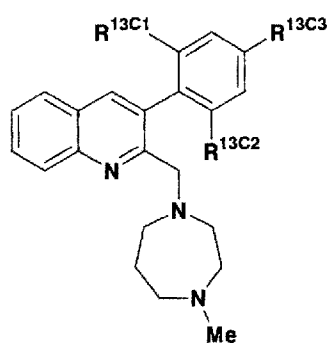


化合物番号	R ^{13C1}	R ^{13C2}	R ^{13C3}
95	OEt	H	
96	OEt	H	
97	OEt	OEt	
98	OEt	OMe	H
99	OEt	F	H
100	OEt	OH	H
101	OEt		H
102	OEt		H
103	OEt	H	
104	OMe	OMe	H

[0124]

[表7-4]

表 7-4

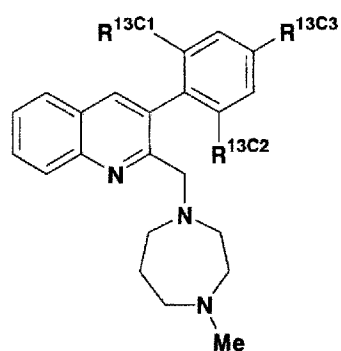


化合物番号	R ^{13C1}	R ^{13C2}	R ^{13C3}
105	OEt	H	
106	OEt	H	
107	OEt	H	
108	OEt	OMe	CN
109	OEt	OMe	
110	OEt		
111	OMe	H	H
112	OEt	CN	H
113	OMe	OMe	CN
114	OEt	OEt	

[0125]

[表7-5]

表 7-5

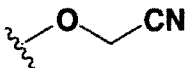
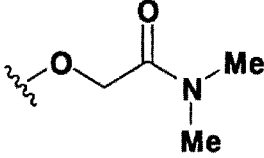
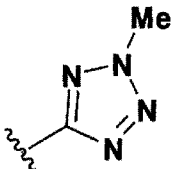
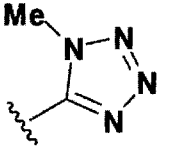
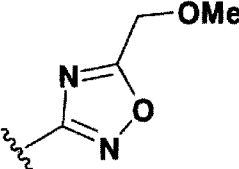
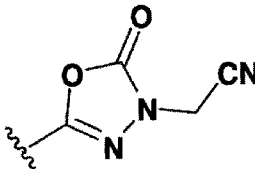


化合物番号	R ^{13C1}	R ^{13C2}	R ^{13C3}
115	OMe	OMe	
116	QEt		H
117	QEt	H	
118	QEt	QEt	
119	QEt	QEt	
120	QEt	QEt	
121	QEt	QEt	

[0126]

[表7-6]

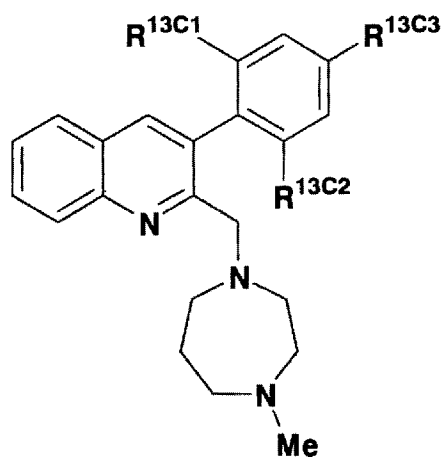
表 7-6

化合物番号	R^{13C1}	R^{13C2}	R^{13C3}
122	OEt		CN
123	OEt		H
124	OEt	OEt	
125	OEt	OEt	
126	OEt	OEt	
127	OEt	OEt	

[0127]

[表7-7]

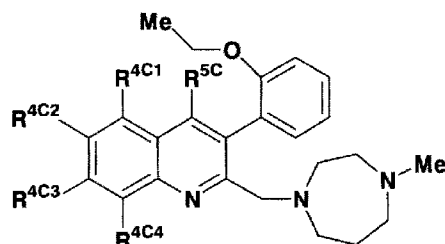
表7-7



化合物番号	R ^{13C1}	R ^{13C2}	R ^{13C3}
128	OEt	OMe	
129	OEt		CN
130	OEt		
131	OEt	OMe	
132	OEt	OMe	
133	OEt		H

[0128] [表8-1]

表 8-1

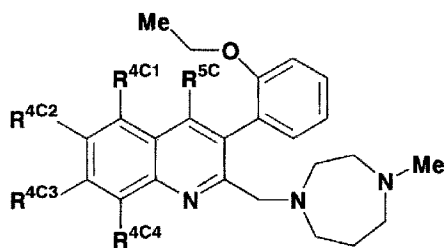


化合物番号	R ^{4C1}	R ^{4C2}	R ^{4C3}	R ^{4C4}	R ^{4C4}	R ^{5C}
134	H	H	H	H	H	Cl
135	H	H	H	H	H	SMe
136	H	Cl	H	H	H	H
137	Cl	H	H	H	H	H
138	H	H	H	Cl	H	H
139	H	H	Cl	H	H	H
140	H	H	H	H	H	OMe
141	H	H	H	H	H	Me
142	H	H		H	H	H
143	H	H	NH ₂	H	H	H
144	H	H		H	H	H
145	H	H	H	H	H	CN
146	H	H	OEt	H	H	H

[0129]

[表8-2]

表8-2



化合物番号	R ^{4C1}	R ^{4C2}	R ^{4C3}	R ^{4C4}	R ^{4C4}	R ^{5C}
147	H	H		H	H	H
148	H	H	NH ₂	H	H	Cl
149	H	H	NH ₂	H	H	CN

[0130] [表9]

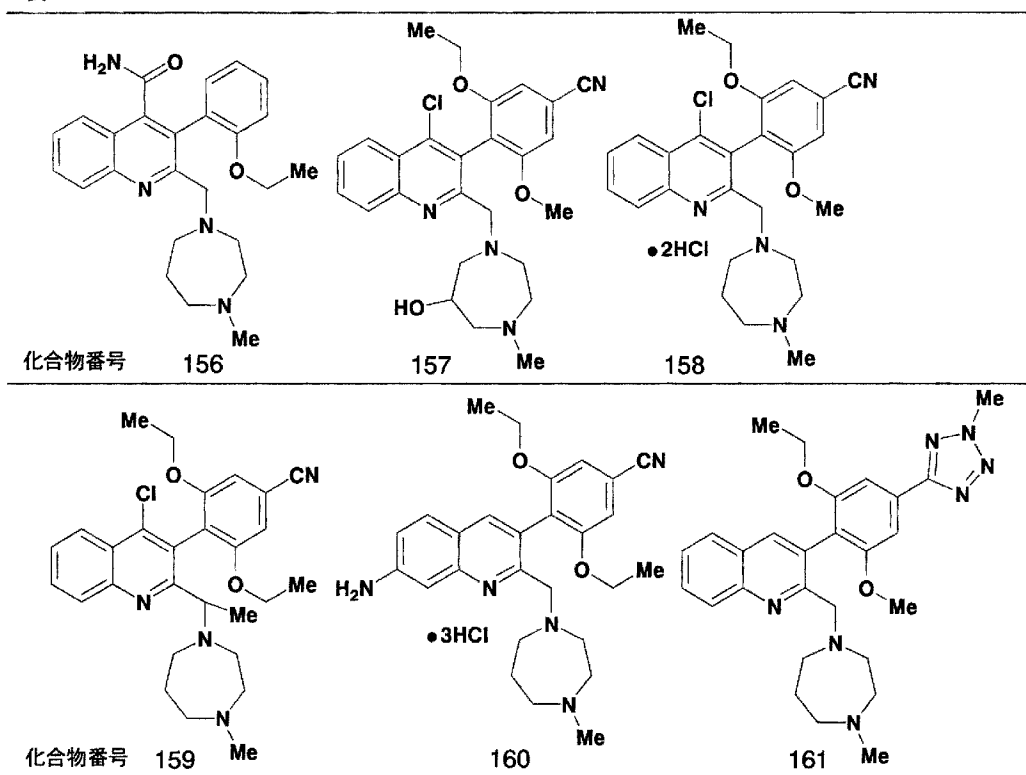
表9

化合物番号 150	151	152
化合物番号 153	154	155

[0131]

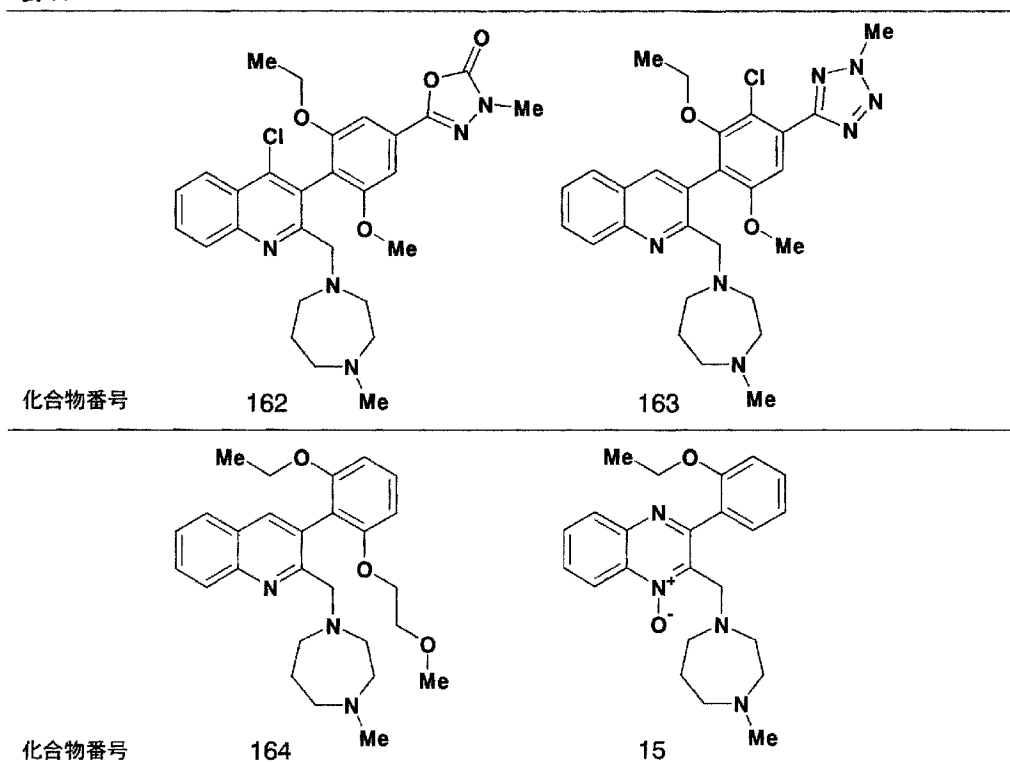
[表10]

表 10



[0132] [表11]

表 11



- [0133] 次に、代表的な化合物 (I)、(I-A)、(I-B) 及び (I-C) の薬理作用について試験例により具体的に説明する。

試験例1：ヒト線維肉腫細胞に対する細胞増殖阻害試験

線維肉腫細胞株として、ヒト線維肉腫細胞HT-1080 (JCRB番号：9113) を使用した。細胞の培養には、ウシ胎児血清 (SAFC Biosciences社、カタログ番号12203C) を10%、Non-Essential Amino Acids Solution 10 mmol/L, liquid (インビトロジェン社、カタログ番号11140-050) を1%含むMinimum Essential medium Earle's, liquid (インビトロジェン社、カタログ番号11095-080) を使用した。細胞は37 °C、5%炭酸ガス条件下で培養した。

- [0134] HT-1080細胞 (180細胞/ウェル) を96ウェルプレート (ヌンク社、カタログ番号167008) の各ウェルに播種し、一晚培養した。段階的に希釈した試験化合物を加えて、さらに72時間培養した (最終容量100 μ L/ウェル)。各ウェルにCell Proliferation Reagent WST-1 (ロシュ・ダイアグノスティックス社、カタログ番号11644087001) を10 μ L加えて、37 °Cでインキュベートした。60分後に450 nm (対照波長655 nm) での吸光度をプレートリーダー (モレキュラーデバイス社、SpectraMax 340PC³⁸⁴) で測定した。溶媒 (ジメチルスルホキシド (DMSO)) で処理したコントロールウェルの細胞の72時間での増殖率を100%として、試験化合物で処理したウェルの細胞の増殖率を計算した。

- [0135] 化合物3、7、11、14、53、109、149、155、158及び161はヒト線維肉腫細胞株HT-1080細胞に対し、100 nmol/Lの濃度において、細胞増殖を90%以上阻害し、化合物55はヒト線維肉腫細胞株HT-1080細胞に対し、100 nmol/Lの濃度において、細胞増殖を60%以上阻害した。

以上より、化合物 (I)、(I-A)、(I-B) 及び (I-C) はヒト癌細胞に対して、細胞増殖阻害活性を有することがわかった。即ち、化合物 (I)、(I-A)、(I-B) 及び (I-C) は抗腫瘍剤として有用であると考えられる。

- [0136] 化合物 (I)、(I-A)、(I-B) 及び (I-C) またはそれらの薬学的に許容される塩は、そのまま単独で投与することも可能であるが、通常各種の医薬

製剤として提供するのが望ましい。また、それら医薬製剤は、動物及び人に使用されるものである。

本発明に係わる医薬製剤は、活性成分として化合物 (I)、(I-A)、(I-B) 及び (I-C) またはそれらの薬学的に許容される塩を単独で、または任意の他の治療のための有効成分との混合物として含有することができる。また、それらの医薬製剤は、活性成分を薬学的に許容される一種もしくはそれ以上の担体と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

[0137] 投与経路としては、治療に際し最も効果的なものを使用するのが望ましく、経口または、例えば静脈内等の非経口を挙げることができる。

投与形態としては、例えば錠剤、注射剤等が挙げられる。

経口投与に適当な、例えば錠剤等は、乳糖等の賦形剤、澱粉等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤等を用いて製造できる。

[0138] 非経口投与に適当な、例えば注射剤は、塩溶液、ブドウ糖溶液または塩溶液とブドウ糖溶液の混合液等を用いて製造できる。

化合物 (I)、(I-A)、(I-B) 及び (I-C) またはそれらの薬学的に許容される塩の投与量及び投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度等により異なるが、通常、経口の場合、成人1人当たり0.01 mg～1 g、好ましくは0.05～100 mgを1日1回ないし数回投与する。静脈内投与等の非経口投与の場合、成人1人当たり0.001～100 mg、好ましくは0.01～10 mgを1日1回ないし数回投与する。しかしながら、これら投与量及び投与回数に関しては、前述の種々の条件により変動する。

[0139] 以下に、本発明の態様を実施例及び参考例で説明する。特に記載のない場合、用いた原料及び試薬は市販品として、または既知の方法に準じて得た。なお、本発明はこれら実施例及び参考例に限定されるものではない。

参考例1

工程1：2-クロロ-3-(2-エトキシフェニル)キノキサリン（化合物R1）

2,3-ジクロロキノキサリン (100 mg, 0.50 mmol) をジオキサン (1.50 mL) に溶解させ、2-エトキシフェニルボロン酸 (92.0 mg, 0.550 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (6.90 mg, 0.0075 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (5.00 mg, 0.018 mmol)、及び炭酸セシウム (326 mg, 1.00 mmol) を加え、マイクロウェーブ照射下120 °Cにて30分間撹拌した。反応混合物を室温まで放冷し、セライトろ過し、ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/0~10/1) で精製し、化合物R1 (121 mg, 85.2%) を得た。

ESI-MS m/z : 285 $[M + H]^+$; 1H -NMR (270 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.29 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 4.10 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.99–7.15 (m, 2H), 7.39–7.52 (m, 2H), 7.72–7.84 (m, 2H), 8.04–8.20 (m, 2H).

工程2: 3-アセチル-2-(2-エトキシフェニル)キノキサリン (化合物R2)

化合物R1 (320 mg, 1.12 mmol) をトルエン (3.00 mL) に溶解させ、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリド (79.0 mg, 0.112 mmol)、及びトリブチル(1-エトキシビニル)スズ (0.456 mL, 1.35 mmol) を加え、マイクロウェーブ照射下120 °Cにて1時間撹拌した。同様の作業を二度行い、粗生成物を混ぜ合わせ、セライトろ過し、ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/0~7/1) で精製し、化合物R2 (238 mg, 42.2%) を得た。

ESI-MS m/z : 293 $[M + H]^+$; 1H -NMR (270 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.81 (s, 3H), 4.01 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.43 (td, $J = 1.6, 7.5$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 1.6, 7.5$ Hz, 1H), 7.77–7.88 (m, 2H), 8.14–8.20 (m, 2H).

[0140] 工程3: 3-アセチル-2-(2-エトキシフェニル)キノキサリン 1-オキシド (化合

物R3)

化合物R2 (191 mg, 0.653 mmol) をジクロロメタン (4.0 mL) に溶解させ、0 °Cでm-クロロ過安息香酸 (力価65%, 434 mg, 1.63 mmol) を加え、室温で17.5時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去した後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=7/3) で精製し、化合物R3 (142 mg, 収率71%) を得た。

ESI-MS m/z : 309 $[M + H]^+$; 1H -NMR (270 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.22 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H), 2.68 (s, 3H), 3.96–4.08 (m, 2H), 6.99 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.14 (dt, $J = 1.0, 7.6$ Hz, 1H), 7.42–7.53 (m, 2H), 7.78–7.90 (m, 2H), 8.17–8.21 (m, 1H), 8.63–8.66 (m, 1H).

工程4: 2-(2-エトキシフェニル)-3-(1-ヒドロキシエチル)キノキサリン 1-オキシド (化合物R4)

化合物R3 (118 mg, 0.383 mmol) をTHF (2.0 mL) とメタノール (0.5 mL) の混合溶媒に溶解させ、0 °Cで水素化ホウ素ナトリウム (15.9 mg, 0.421 mmol) を加え、0 °Cで10分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=7/3) で精製し、化合物R4 (105 mg, 収率88%) を得た。

ESI-MS m/z : 311 $[M + H]^+$; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.17–1.28 (m, 6H), 4.01–4.12 (m, 3H), 4.72–4.91 (m, 1H), 7.05–7.36 (m, 3H), 7.48–7.54 (m, 1H), 7.71–7.76 (m, 1H), 7.81–7.86 (m, 1H), 8.12–8.85 (m, 1H), 8.58–8.62 (m, 1H).

[0141] 参考例2: 3-(2-エトキシフェニル)-2-(1-ヒドロキシエチル)キノキサリン (化合物R5)

化合物R2 (215 mg, 0.730 mmol) をメタノール (4.00 mL) に溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム (83.0 mg, 2.20 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した

。反応混合物の溶媒を減圧下で留去し、残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=1/0~1/1）で精製し、化合物R5（114 mg, 53.0%）を得た。

ESI-MS m/z : 295 $[M + H]^+$; 1H -NMR (270 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.22 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.57 (s, 3H), 3.94–4.17 (m, 2H), 4.53–4.80 (m, 1H), 5.12 (br s, 1H), 7.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.37–7.53 (m, 2H), 7.73–7.84 (m, 2H), 8.11–8.20 (m, 2H).

[0142] 参考例3

工程1: 3-(2-エトキシフェニル)-2-(*n*-プロポキシカルボニル)キノキサリン (化合物R6)

化合物R1 (1.60 g, 5.62 mmol) をDMF (8.0 mL) と n -プロパノール (16 mL) の混合溶媒に溶解させ、酢酸パラジウム (252 mg, 1.12 mmol)、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン (462 mg, 1.12 mmol)、及び N,N -ジイソプロピルエチルアミン (2.38 mL, 26.0 mmol) を加え、一酸化炭素雰囲気下、90 °Cで17時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過した後、ろ液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=19/1~4/1）で精製し、化合物R6 (747 mg, 40.0%) を得た。

ESI-MS m/z : 337 $[M + H]^+$.

工程2: 3-(2-エトキシフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)キノキサリン (化合物R7)

化合物R6 (0.497 mg, 1.48 mmol) をTHF (10 mL) に溶解させ、ジイソブチルアルミニウムヒドライドヘキサン溶液 (1.00 mol/L, 4.43 mL, 4.44 mmol) を加え、室温で12時間攪拌した。反応混合物にメタノール (2.0 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。セライトろ過した後、溶媒を減圧下で留去した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=9/1~7/3）で精製し、化合物R7（128 mg, 31.0%）を得た。

ESI-MS m/z : 281 $[M + H]^+$.

[0143] 参考例4

工程1：2-アミノベンズアルデヒド（化合物R8）

2-ニトロベンズアルデヒド（200 mg, 1.32 mmol）をエタノール（2.00 mL）と水（2.00 mL）の混合溶媒に溶解させ、還元鉄（370 mg, 6.62 mmol）と塩化アンモニウム（14.1 mg, 0.264 mmol）を加え、80 °Cで3時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、セライトろ過し、ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=1/0~3/1）で精製し、化合物R8（110 mg, 68.8%）を得た。

ESI-MS m/z : 122 $[M + H]^+$; 1H -NMR (270 MHz, $CDCl_3$, δ): 6.11 (br s, 2H), 6.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.72–6.79 (m, 1H), 7.28–7.39 (m, 1H), 7.49 (dd, $J = 1.6, 7.9$ Hz, 1H), 9.88 (s, 1H).

工程2：3-アミノキノリン-2-カルボン酸エチル（化合物R9）

3-ブロモピルビン酸エチル（1.18 g, 6.04 mmol）をエタノール（9.76 mL）に溶解させ、ピリジン（0.489 mL, 6.04 mmol）とエタノール（14.6 mL）の混合液をゆっくりと滴下した。滴下後、70 °Cにて1時間撹拌した。室温まで放冷し、化合物R8（610 mg, 5.04 mmol）とピリジン（1.00 mL）の混合液を加え、80 °Cにて4時間半撹拌した。そこへ、ピロリジン（1.00 mL）を加え、80 °Cにて更に3時間撹拌した。反応混合物の溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=1/0~1/2）で精製し、化合物R9（500 mg, 45.9%）を得た。

ESI-MS m/z : 217 $[M + H]^+$; 1H -NMR (270 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.51 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 4.56 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.62 (br s, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.39–7.62 (m, 3H), 8.01–8.11 (m, 1H).

[0144] 工程3: 3-ヨードキノリン-2-カルボン酸エチル (化合物R10)

化合物R9 (500 mg, 2.31 mmol) をクロロホルム (10.0 mL) に溶解させ、ヨウ素 (646 mg, 2.54 mmol) 及び亜硝酸イソアミル (0.618 mL, 4.62 mmol) を加え、70 °Cにて19時間攪拌した。反応混合物に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/0~5/1) で精製し、化合物R10 (373 mg, 49.4%) を得た。

ESI-MS m/z : 328 $[M + H]^+$; 1H -NMR (270 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.49 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 4.55 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.57–7.67 (m, 1H), 7.72–7.83 (m, 2H), 8.01–8.18 (m, 1H), 8.75 (s, 1H).

工程4: 3-(2-エトキシフェニル)キノリン-2-カルボン酸エチル (化合物R11)

化合物R10 (260 mg, 0.795 mmol) をジオキサン (1.00 mL) と水 (0.20 mL) の混合溶媒に溶解させ、2-エトキシフェニルボロン酸 (172 mg, 1.03 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (46.0 mg, 0.040 mmol)、及び炭酸ナトリウム (126 mg, 1.19 mmol) を加え、マイクロウェーブ照射下120 °Cにて30分間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/0~3/1) で精製し、化合物11 (205 mg, 67.4%) を得た。

ESI-MS m/z : 322 $[M + H]^+$; 1H -NMR (270 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.12 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.97 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.24 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.08 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.33–7.43 (m, 2H), 7.63 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.72–7.81 (m, 1H), 7.87 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H).

[0145] 工程5: 3-(2-エトキシフェニル)-2-(ヒドロキシメチル)キノリン (化合物R12)

化合物R11 (183 mg, 0.569 mmol) をTHF (3.66 mL) に溶解させ、氷浴を用いて0 °Cに冷却した。そこへ、リチウムアルミニウムヒドリド (23.8 mg, 0.626 mmol) を加え、0 °Cにて1時間攪拌し、再びリチウムアルミニウムヒドリド (47.6 mg, 1.25 mmol) を加え、室温にて5時間攪拌した。反応混合物に過剰量の硫酸ナトリウム十水和物を加え室温で1時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液の溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/0~6/1) で精製し、化合物R12 (80.3 mg, 50.5%) を得た。

ESI-MS m/z : 280 $[M + H]^+$; 1H -NMR (270 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.23 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 4.02 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.96 (br s, 1H), 6.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.05 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 1.8, 7.3$ Hz, 1H), 7.37–7.46 (m, 1H), 7.56 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.70–7.79 (m, 1H), 7.85 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

[0146] 参考例5

工程1: エチル 3-ヒドロキシキノキサリン-2-カルボキシレート (化合物R13)

1,2-フェニレンジアミン (3.38 g, 31.3 mmol) をエタノール (68 mL) に溶解させ、ジエチルケトマロネート (7.24 mL, 46.9 mmol) と塩化水素-エタノール溶液 (2 mol/L, 15.63 mL, 31.3 mmol) を加え、80 °Cで30分間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷し、析出した固体をろ取、乾燥して化合物R13 (5.31 g, 78%) を得た。

ESI-MS m/z : 219 $[M + H]^+$

工程2: エチル 3-ブロモキノキサリン-2-カルボキシレート (化合物R14)

化合物R13 (700 mg, 3.21 mmol) をクロロホルム (28 mL) に溶解させ、オキシ臭化リン (2.76 g, 9.62 mmol) を加え、40 °CでDMF (0.70 mL) を加え、30分間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、水を加え、ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫

酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=97/3～85/15）で精製し、化合物R14（921 mg, 定量的収率）を得た。

ESI-MS m/z : 282 $[M + H]^+$

[0147] 工程3：3-エトキシカルボニル-2-(4-tert-ブトキシカルボニル-2,6-ジエトキシフェニル)キノキサリン（化合物R15）

化合物R14（600 mg, 2.13 mmol）をDMF（15.0 mL）と水（3.00 mL）の混合溶媒に溶解させ、参考例7の工程5と同様の方法で得られる4-(tert-ブトキシカルボニル)-2,6-ジエトキシフェニルボロン酸（662 mg, 2.13 mmol）、トリエチルアミン（2.97 mL, 21.3 mmol）及び1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリド-ジクロロメタン錯体（220 mg, 0.301 mmol）を加え、60 °Cにて2時間撹拌した。室温まで放冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=1:0～4:1）で精製し、化合物R15（760 mg, 76%）を得た。

ESI-MS m/z : 467 $[M + H]^+$

工程4：3-エトキシカルボニル-2-(4-tert-ブトキシカルボニル-2,6-ジエトキシフェニル)キノキサリン 1-オキシド（化合物R16）

化合物R15（760 mg, 1.63 mmol）をジクロロメタン（16.3 mL）に溶解させ、*m*-クロロ過安息香酸（力価70%, 602 mg, 2.44 mmol）を加え、室温で10時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=1:0～3:2）で精製し、化合物R16（440 mg, 収率56%）を得た。

ESI-MS m/z : 483 $[M + H]^+$

[0148] 工程5：3-エトキシカルボニル-2-(4-カルボキシ-2,6-ジエトキシフェニル)キノキサリン

ノキサリン 1-オキシド (化合物R17)

化合物R16 (440 mg, 0.912 mmol) をジクロロメタン (6.00 mL) とトリフルオロ酢酸 (3.00 mL) の混合溶媒に溶解させ、室温にて1時間攪拌した。反応混合物の溶媒を減圧下で留去し、トルエン共沸を行った。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=1:0~9:1) で精製し、化合物R17 (370 mg, 収率95%) を得た。

ESI-MS m/z : 427 $[M + H]^+$

工程6: 3-エトキシカルボニル-2-(4-カルバモイル-2,6-ジエトキシフェニル) キノキサリン 1-オキシド (化合物R19)

化合物R18 (100 mg, 0.235 mmol) をDMF (1.20 mL) に溶解させ、トリエチルアミン (0.098 mL, 0.704 mmol)、アンモニア-メタノール溶液 (2.00 mol/L, 0.586 mL, 1.17 mmol) 及びヘキサフルオロリン酸(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウム (183 mg, 0.352 mmol) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去した後、残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=1:0~9:1) で精製し、化合物R19 (76 mg, 収率76%) を得た。

ESI-MS m/z : 426 $[M + H]^+$

[0149] 工程7: 3-ホルミル-2-(4-カルバモイル-2,6-ジエトキシフェニル) キノキサリン 1-オキシド (化合物R20)

化合物R19 (50.0 mg, 0.118 mmol) をTHF (2.40 mL) に溶解させ、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却し、ジイソブチルアルミニウム-トルエン溶液 (1.00 mol/L, 0.588 mL, 0.588 mmol) を加え、その後、 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ にて1時間攪拌した。反応混合物に飽和ロッシェル塩水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール=1:0~9:1) で精製し、化合物R20 (36.0 mg, 収率80%) を得た。

ESI-MS m/z : 382 $[M + H]^+$

工程8: 3-ホルミル-2-(4-シアノ-2,6-ジエトキシフェニル)キノキサリン 1-オキシド (化合物R21)

化合物R20 (22.0 mg, 0.0580 mmol) をジクロロメタン (2.90 mL) に溶解させ、氷冷下、トリエチルアミン (0.0240 mL, 0.173 mmol) 及びトリフルオロ酢酸無水物 (0.0120 mL, 0.0870 mmol) を加え、室温にて1時間攪拌した。その後、氷冷下、トリエチルアミン (0.0240 mL, 0.173 mmol) 及びトリフルオロ酢酸無水物 (0.0120 mL, 0.0870 mmol) を加え、室温にて0.5時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1:0~7:3) で精製し、化合物R21 (19.0 mg, 収率91%) を得た。

ESI-MS m/z : 364 $[M + H]^+$

[0150] 参考例6

工程1: 3-ヒドロキシ-7-ニトロキノキサリン-2-カルボン酸 (化合物R22)

3-ヒドロキシキノキサリン-2-カルボン酸 (2.00 g, 10.5 mmol) を硫酸 (20.0 mL) に溶解させ、0 °Cに冷却し、硝酸カリウム (3.19 g, 31.6 mmol) をゆっくり加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を0 °Cに冷却し、析出した固体をろ取し、化合物R22 (1.74 g, 71%) を得た。

ESI-MS m/z : 236 $[M + H]^+$

工程2: 3-ヒドロキシ-7-ニトロキノキサリン-2-カルボン酸エチル (化合物R23)

化合物R22 (1.74 g, 7.42 mmol) をエタノール (35.0 mL) に溶解させ、塩化チオニル (0.812 mL, 11.1 mmol) を加え、70 °Cにて2時間攪拌した。室温まで放冷し、溶媒を減圧下で留去した。残渣にジイソプロピルエーテルを加え、スラリー精製し、化合物R23 (1.13 g, 58%) を得た。

ESI-MS m/z : 264 $[M + H]^+$

[0151] 工程3: 3-ブromo-7-ニトロキノキサリン-2-カルボン酸エチル (化合物R24)

化合物R23 (1.13 g, 4.29 mmol) をクロロホルム (20.0 mL) に溶解させ、オキシ臭化リン (2.46 g, 8.59 mmol) 及びDMF (1.00 mL) を加え、45 °Cにて0.5時間攪拌した。室温まで放冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去し、化合物R24 (1.38 g, 99%) を得た。

ESI-MS m/z : 326, 328 $[M + H]^+$

工程4: 3-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-エトキシ-6-メトキシフェニル]-7-ニトロキノキサリン-2-カルボン酸エチル (化合物R25)

化合物R24 (200 mg, 0.613 mmol) をDMF (3.50 mL) と水 (0.700 mL) の混合溶媒に溶解させ、化合物R36 (200 mg, 0.675 mmol)、トリエチルアミン (0.855 mL, 6.13 mmol) 及び1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリド-ジクロロメタン錯体 (100 mg, 0.123 mmol) を加え、60 °Cにて1時間、70 °Cにて1時間攪拌した。室温まで放冷し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/0~2/3) で精製し、化合物R25 (101 mg, 33%) を得た。

ESI-MS m/z : 498 $[M + H]^+$

工程5: 3-(4-カルバモイル-2-エトキシ-6-メトキシフェニル)-7-ニトロキノキサリン-2-カルボン酸エチル (化合物R26)

化合物R25 (218 mg, 0.438 mmol) をジクロロメタン (3.00 mL) に溶解させ、トリフルオロ酢酸 (1.50 mL, 19.5 mmol) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物の溶媒を減圧下で留去した。残渣をDMF (3.00 mL) に溶解させ、トリエチルアミン (0.183 mL, 1.31 mmol)、アンモニア-メタノール溶液 (2.00 mol/L, 1.09 mL, 2.19 mmol) 及びヘキサフルオロリン酸(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウム (341 mg, 0.656 mmol) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した固体

をろ取し、化合物R26 (173 mg, 90%) を得た。

ESI-MS m/z : 441 $[M + H]^+$

[0152] 工程6: 3-エトキシ-4-[3-(ヒドロキシメチル)-6-ニトロキノキサリン-2-イル]-5-メトキシベンゾニトリル (化合物R27)

化合物R26 (173 mg, 0.393 mmol) をTHF (7.00 mL) に溶解させ、0 °Cに冷却し、水素化ジイソブチルアルミニウム-トルエン溶液 (1.00 mol/L, 1.96 mL, 1.96 mmol) を加え、0 °Cにて0.5時間攪拌した。反応混合物に飽和ロッシェル塩水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残渣をメタノール (3.00 mL) とTHF (3.00 mL) の混合溶媒に溶解させ、0 °Cに冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (22.0 mg, 0.590 mmol) を加え、0 °Cにて0.5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残渣をジクロロメタン (8.00 mL) に溶解させ、0 °Cに冷却し、トリエチルアミン (0.549 mL, 3.94 mmol) 及びトリフルオロ酢酸無水物 (0.278 mL, 1.97 mmol) を加え、0 °Cにて15分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=1/0~33/1) で精製し、化合物R27 (58.0 mg, 39%) を得た。

ESI-MS m/z : 381 $[M + H]^+$

工程7: 3-エトキシ-5-メトキシ-4-[3-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]-6-ニトロキノキサリン-2-イル]ベンゾニトリル (化合物R28)

化合物R27 (58.0 mg, 0.152 mmol) をジクロロメタン (2.00 mL) に溶解させ、0 °Cに冷却し、トリエチルアミン (0.064 mL, 0.457 mmol) 及び塩化メタンスルホニル (0.024 mL, 0.305 mmol) を加え、0 °Cにて0.5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリ

ウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残渣をTHF (3.00 mL) に溶解させ、1-メチル-1,4-ジアゼパン (0.076 mL, 0.611 mmol) を加え、80 °Cにて1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (山善製、n-ヘキサン/酢酸エチル=1/0~1/1) で精製し、化合物R28 (47.0 mg, 65%) を得た。

ESI-MS m/z : 477 $[M + H]^+$

[0153] 参考例7

工程1: 4-ブromo-3,5-ジヒドロキシ安息香酸エチル (化合物R29)

4-ブromo-3,5-ジヒドロキシ安息香酸 (7.66 g, 32.9 mmol) をエタノール (100 mL) に溶解し、室温にて濃硫酸 (2.0 mL) を加えて10時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチルで希釈した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮して化合物R29 (8.14 g, 95%) を得た。

ESI-MS: m/z 258 $[M - H]^+$

工程2: 4-ブromo-3-エトキシ-5-ヒドロキシ安息香酸エチル (化合物R30)

アルゴン雰囲気下、化合物R29 (10.1 g, 38.7 mmol) をDMF (100 mL) に溶解し、0 °Cにて60%水素化ナトリウム (3.09 g, 77.4 mmol) を加え、室温にて15分間攪拌した。反応混合物を0 °Cに冷却した後、ブromoエタン (3.18 mL, 42.6 mmol) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に1 mol/L塩酸及び水を加え、酢酸エチルにて2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=19:1~11:9) にて精製し、化合物R30 (7.80 g, 70%) を得た。

ESI-MS: m/z 289 $[M + H]^+$

[0154] 工程3: 4-ブromo-3-エトキシ-5-メトキシ安息香酸 (化合物R31)

化合物R30 (9.50 g, 32.9 mmol) 及びp-トルエンスルホン酸メチル (5.95 mL, 39.4 mmol) を用い、工程2と同様の方法にて4-ブロモ-3-エトキシ5-メトキシ安息香酸エチルを定量的に得た。これをエタノール (80 mL) に溶解し、室温にて4 mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (40 mL) を加え、50 °Cにて40分間攪拌した。反応混合物を室温に冷却した後、6 mol/L塩酸を加えて析出した固体をろ取、乾燥し、化合物R31 (9.05 g, 定量的収率) を得た。

ESI-MS: m/z 272 $[M - H]^+$

工程4: 4-ブロモ-3-エトキシ-5-メトキシベンゾニトリル (化合物R32)

化合物R31 (941 mg, 3.42 mmol) をTHF (25 mL) に溶解し、室温にて28%アンモニア水 (694 μ L, 10.3 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (1.57 g, 10.3 mmol) 及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (5.95 mL, 10.3 mmol) を加えて1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をジクロロメタン (15 mL) に溶解し、室温にてトリエチルアミン (1.43 mL, 10.3 mmol) 及びトリフルオロ酢酸無水物 (966 μ L, 6.84 mmol) を加えて20分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=19:1~3:1) にて精製し、化合物R32 (820 mg, 94%) を得た。

[0155] 工程5: 4-シアノ-2-エトキシ-6-メトキシフェニルボロン酸 (化合物R33)

化合物R32 (4.65 g, 18.2 mmol) をTHF (93 mL) に溶解し、-93 °Cでn-ブチルリチウム-n-ヘキサン溶液 (2.66 mol/L, 10.2 mL, 27.2 mmol) を加え、10分間攪拌した。ホウ酸トリメチル (6.09 mL, 54.5 mmol) を加え、20分間攪拌した。反応混合物に塩酸を加え、酢酸エチルにて2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル

=4:1~0:1) にて精製し、化合物R33 (3.57 g, 89%) を得た。

ESI-MS: m/z 222 $[M + H]^+$

工程6: 3-ヨードキノリン-2-カルバルデヒド (化合物R34)

アルゴン雰囲気下、化合物R10 (1.09 g, 3.33 mmol) をトルエン (20 mL) に溶解し、 -78°C にて水素化ジイソブチルアルミニウム-トルエン溶液 (1.0 mol/L, 6.66 mL, 6.66 mmol) を加えて90分間攪拌した。反応混合物にメタノール (5.0 mL) を少しずつ加えた後、室温まで昇温した。その後、飽和酒石酸カリウムナトリウム水溶液を加えて30分間攪拌し、酢酸エチルにて2回抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=9:1~3:2) にて精製し、化合物R34 (901 mg, 96%) を得た。

ESI-MS: m/z 283 $[M + H]^+$

工程7: 3-(4-シアノ-2-エトキシ-6-メトキシフェニル)キノリン-2-カルバルデヒド (化合物R35)

化合物R34 (666 mg, 2.35 mmol) 及び化合物R33 (608 mg, 2.59 mmol) を用い、参考例4の工程4に準じて化合物R35 (521 mg, 64%) を得た。

ESI-MS: m/z 347 $[M + H]^+$

実施例 1

[0156] 2-(2-エトキシフェニル)-3-[1-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)エチル]キノキサリン 1-オキシド (化合物1)

化合物R4 (122 mg, 0.393 mmol) をジクロロメタン (3.0 mL) に溶解させ、トリエチルアミン (0.275 mL, 1.97 mmol) と塩化メタンスルホニル (0.152 mL, 0.197 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=7/3) で精製し、粗精製物 (154 mg) を得た。これをTHF (5.0 mL) に溶解させ、N-メチルホモピペラジン (0.0985 mL, 0.792 m

mol) 及びヨウ化テトラブチルアンモニウム (14.8 mg, 0.040 mmol) を加え、50 °Cで8時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=17/3) で精製し、化合物1 (109 mg, 収率68%) を得た。

ESI-MS m/z : 407 $[M + H]^+$; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.19 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.41 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.57–1.66 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.29–2.82 (m, 8H), 4.00–4.12 (m, 3H), 7.02–7.09 (m, 2H), 7.18 (dd, $J = 1.8, 7.3$ Hz, 1H), 7.42–7.48 (m, 1H), 7.66–7.71 (m, 1H), 7.75–7.81 (m, 1H), 8.14 (dd, $J = 1.5, 8.4$ Hz, 1H), 8.59 (dd, $J = 1.5, 8.4$ Hz, 1H).

以下の化合物は、前記化合物1の合成法に準じて合成した。

[0157] 2-(2-エトキシフェニル)-3-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノキサリン1-オキシド (化合物5); ESI-MS m/z : 393 $[M + H]^+$

2-[2-エトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノキサリン 1-オキシド (化合物6); ESI-MS m/z : 477 $[M + H]^+$

6-アミノ-2-(2-エトキシフェニル)-3-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノキサリン 1-オキシド (化合物10); ESI-MS m/z : 408 $[M + H]^+$

2-[2-エトキシ-6-メトキシ-4-(4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル]-3-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノキサリン 1-オキシド (化合物11); ESI-MS m/z : 521 $[M + H]^+$; 1H -NMR (270 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.20 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.58–1.65 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.34–2.43 (m, 2H), 2.45–2.53 (m, 2H), 2.54–2.66 (m, 4H), 3.55 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.02–4.16 (m, 2H), 7.14 (s, 2H), 7.71 (ddd, $J = 8.5, 7.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.81 (ddd, $J = 8.4, 7.0, 1.1$ Hz, 1H), 8.16 (dd, $J = 8.4, 1.1$ Hz, 1H), 8.60 (dd, $J = 8.5, 1.1$ Hz, 1H).

2-[2-エトキシ-6-メトキシ-4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル]-3-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノキサリン 1-オキシド (化合物12); ESI-MS m/z : 505 $[M + H]^+$

6-アミノ-2-(2,6-ジエトキシフェニル)-3-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノキサリン 1-オキシド (化合物13); ESI-MS m/z : 452 $[M + H]^+$

6-アミノ-2-(2-エトキシ-6-メトキシフェニル)-3-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノキサリン 1-オキシド (化合物14); ESI-MS m/z : 438 $[M + H]^+$

3-(2-エトキシフェニル)-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノキサリン1-オキシド (化合物15); ESI-MS: m/z 393 $[M + H]^+$

実施例 2

[0158] 2-(2-エトキシフェニル)-3-[1-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)エチル]キノキサリン (化合物2)

化合物R5 (100 mg, 0.340 mmol) をジクロロメタン (2.00 mL) に溶解させ、トリエチルアミン (0.142 mL, 1.02 mmol) を加え、氷浴を用いて0 °Cに冷却した。そこへメシルクロリド (0.053 mL, 0.680 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残渣にTHF (2.00 mL) 及びN-メチルホモピペラジン (0.211 mL, 1.70 mmol) を加え、マイクロウェーブ照射下120 °Cにて30分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチル=1/0~5/1) で精製し、化合物2 (98.0 mg, 74.0%) を得た。

ESI-MS m/z : 391 $[M + H]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 1.18 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.24-1.61 (m, 5H), 2.03-2.72 (m, 11H), 3.91-4.11 (m, 2H), 4

. 21 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.35–7.50 (m, 2H), 7.66–7.78 (m, 2H), 8.08–8.17 (m, 2H).

実施例 3

[0159] 2-(2-エトキシフェニル)-3-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノキサリン (化合物3)

化合物R7 (70.0 mg, 0.250 mmol) をジクロロメタン (1.50 mL) に溶解させ、トリエチルアミン (0.101 mL, 0.749 mmol) を加え、氷浴を用いて 0 °C に冷却した。そこへメシルクロリド (0.0380 mL, 0.500 mmol) を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残渣に THF (1.50 mL) と N-メチルホモピペラジン (0.062 mL, 0.500 mmol) を加え、50 °C にて 3.5 時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=85/15~1/1) で精製し、化合物3 (48.0 mg, 51.0%) を得た。

ESI-MS m/z: 377 [M + H]⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.20 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.59–1.67 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.35–2.38 (m, 2H), 2.46–2.50 (m, 2H), 2.55–2.67 (m, 4H), 3.94 (s, 2H), 4.02 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 6.96–6.99 (m, 1H), 7.07–7.12 (m, 1H), 7.38–7.44 (m, 2H), 7.69–7.78 (m, 2H), 8.10–8.18 (m, 2H).

以下の化合物は、前記化合物3の合成法に準じて合成した。

[0160] 4-{[(3-(2-エトキシフェニル)キノキサリン-2-イル)メチル]-1,4-ジアゼビシクロ[3.2.2]ノナン (化合物16); ESI-MS m/z: 389 [M + H]⁺

{1-{[3-(2-エトキシフェニル)キノキサリン-2-イル)メチル]-4-メチル-1,4-ジアゼパン-6,6-ジイル}ジメタノール (化合物17); ESI-MS m/z: 437 [M +

H]⁺

1-{[3-(2-エトキシフェニル)キノキサリン-2-イル]メチル}-4-メチル-1,4-ジアゼパン-6-カルボン酸メチル (化合物18); ESI-MS m/z: 435 [M + H]⁺

1-{[3-(2-エトキシフェニル)キノキサリン-2-イル]メチル}-1,4-ジアゼパン-6-カルボン酸メチル (化合物19); ESI-MS m/z: 421 [M + H]⁺

1-{[3-(2-エトキシフェニル)キノキサリン-2-イル]メチル}-4-メチル-1,4-ジアゼパン-6-オール (化合物20); ESI-MS m/z: 393 [M + H]⁺

1-{[3-(2-エトキシフェニル)キノキサリン-2-イル]メチル}-1,4-ジアゼパン-6-オール (化合物21); ESI-MS m/z: 379 [M + H]⁺

2-(2-エトキシフェニル)-3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]キノキサリン (化合物26); ESI-MS m/z: 363 [M + H]⁺

2-(2-エトキシフェニル)-3-(ピペラジン-1-イルメチル)キノキサリン (化合物27); ESI-MS m/z: 349 [M + H]⁺

[0161] 4-{[3-(2-エトキシフェニル)キノキサリン-2-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (化合物28); ESI-MS m/z: 449 [M + H]⁺

2-{4-{[3-(2-エトキシフェニル)キノキサリン-2-イル]メチル}-1,4-ジアゼパン-1-イル}エタンアミン (化合物29); ESI-MS m/z: 406 [M + H]⁺

2-{4-{[3-(2-エトキシフェニル)キノキサリン-2-イル]メチル}-1,4-ジアゼパン-1-イル}アセトニトリル (化合物30); ESI-MS m/z: 402 [M + H]⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.20 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.59–1.71 (m, 2H), 2.46–2.71 (m, 8H), 3.46 (s, 2H), 3.84–4.16 (m, 4H), 6.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.09–7.17 (m, 1H), 7.38–7.47 (m, 2H), 7.69–7.80 (m, 2H), 8.09–8.18 (m, 2H).

2-(2-エトキシフェニル)-3-[(4-イソプロピル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノキサリン (化合物31); ESI-MS m/z: 405 [M + H]⁺

2-{4-{[3-(2-エトキシフェニル)キノキサリン-2-イル]メチル}-1,4-ジアゼパン-1-イル}酢酸メチル (化合物32); ESI-MS m/z: 435 [M + H]⁺

2-(2-エトキシフェニル)-3-[[4-(2-メトキシエチル)-1,4-ジアゼパン-1-イ

ル]メチル}キノキサリン (化合物33); ESI-MS m/z : 421 $[M + H]^+$

2-(2-エトキシフェニル)-3-{[4-(メチルスルホニル)-1, 4-ジアゼパン-1-イル]メチル}キノキサリン (化合物34); ESI-MS m/z : 441 $[M + H]^+$

1-{4-{[3-(2-エトキシフェニル)キノキサリン-2-イル]メチル}-1, 4-ジアゼパン-1-イル}エタノン (化合物35); ESI-MS m/z : 405 $[M + H]^+$

2-(2-エトキシフェニル)-3-[(4-エチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノキサリン (化合物36); ESI-MS m/z : 391 $[M + H]^+$

2-[(1, 4-ジアゼパン-1-イル)メチル]-3-(2-エトキシフェニル)キノキサリン (化合物37); ESI-MS m/z : 363 $[M + H]^+$

4-{[3-(2-エトキシフェニル)キノキサリン-2-イル]メチル}-1, 4-ジアゼパン-1-カルボン酸tert-ブチル (化合物38); ESI-MS m/z : 463 $[M + H]^+$

2-[2-エトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-[(4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノキサリン (化合物53); ESI-MS m/z : 461 $[M + H]^+$

実施例 4

[0162] 3-(2-エトキシフェニル)-2-[(4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノキサリン (化合物4)

化合物R12 (78.0 mg, 0.279 mmol) をジクロロメタン (2.00 mL) に溶解させ、トリエチルアミン (0.117 mL, 0.838 mmol) を加え、氷浴を用いて0 °C に冷却した。そこへメシルクロリド (0.432 mL, 0.558 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残渣にTHF (2.00 mL) 及びN-メチルホモピペラジン (0.174 mL, 1.40 mmol) を加え、70 °C にて5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチル=1/0~7/

1) で精製し、化合物4 (50.6 mg, 48.7%) を得た。

ESI-MS m/z : 376 $[M + H]^+$; 1H -NMR (270 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.21 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.54–1.68 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.29–2.70 (m, 8H), 3.88 (s, 2H), 4.01 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.00–7.08 (m, 1H), 7.23–7.40 (m, 2H), 7.48–7.56 (m, 1H), 7.65–7.73 (m, 1H), 7.79 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H).

以下の化合物は、前記化合物4の合成法に準じて合成した。

[0163] 2-(2-エトキシフェニル)-3-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]-6-ニトロキノキサリン (化合物41); ESI-MS: m/z 422 $[M + H]^+$

3-(2-エトキシ-4-フルオロフェニル)-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物60); ESI-MS: m/z 394 $[M + H]^+$

3-(2-イソプロピルオキシフェニル)-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物61); ESI-MS: m/z 390 $[M + H]^+$

3-(4,5-ジフルオロ-2-エトキシフェニル)-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物62); ESI-MS: m/z 412 $[M + H]^+$

3-(2,4-ジエトキシフェニル)-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物63); ESI-MS: m/z 420 $[M + H]^+$

3-(6-フルオロ-2-*n*-プロピルオキシフェニル)-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物64); ESI-MS: m/z 408 $[M + H]^+$

3-(2,6-ジエトキシフェニル)-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物65); ESI-MS: m/z 420 $[M + H]^+$

[0164] 3-(2-エトキシ-4-トリフルオロメトキシフェニル)-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物66); ESI-MS: m/z 460 $[M + H]^+$; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.23 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.54–1.62 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.30 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.51–2.58 (m, 4H), 3.85 (s, 2H), 4.01 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.80–6.81 (m, 1H), 6.92 (dq, $J = 8.4, 1.1$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.50

-7.56 (m, 1H), 7.68-7.73 (m, 1H), 7.79 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.7 Hz, 1H).

3-(2-ベンジルオキシフェニル)-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物67); ESI-MS: m/z 438 [M + H]⁺

3-(2,4,6-トリメトキシフェニル)-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物68); ESI-MS: m/z 422 [M + H]⁺

3-(2-ヒドロキシフェニル)-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物69); ESI-MS: m/z 348 [M + H]⁺

3-(4-tert-ブチル-2-エトキシフェニル)-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物76); ESI-MS: m/z 432 [M + H]⁺

3-[2,6-ジエトキシ-4-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物118); ESI-MS: m/z 502 [M + H]⁺

[0165] 3-[2,6-ジエトキシ-4-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物119); ESI-MS: m/z 488 [M + H]⁺

3-[2,6-ジエトキシ-4-(4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル]-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物120); ESI-MS: m/z 518 [M + H]⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.18 (t, J = 6.9 Hz, 6H), 1.53-1.63 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.30-2.35 (m, 2H), 2.42-2.48 (m, 2H), 2.50-2.59 (m, 4H), 3.54 (s, 3H), 3.80 (m, 2H), 4.03 (q, J = 6.9 Hz, 4H), 7.10 (s, 2H), 7.49 (ddd, J = 1.1, 6.9, 8.1 Hz, 1H), 7.69 (ddd, J = 1.5, 6.9, 8.1 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 1.5, 8.1 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 1.1, 8.1 Hz, 1H).

3-[2,6-ジエトキシ-4-(4-シアノメチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル]-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物127); ESI-MS: m/z 543 [M + H]⁺

3-[2-エトキシ-6-メトキシ-4-(4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オ

キサジアゾール-2-イル) フェニル]-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) メチル]キノリン (化合物128); ESI-MS: m/z 504 $[M + H]^+$; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.19 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.53-1.62 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.30-2.35 (m, 2H), 2.43-2.48 (m, 2H), 2.50-2.58 (m, 4H), 3.55 (s, 3H), 3.75-3.79 (m, 5H), 4.00-4.08 (m, 2H), 7.10-7.12 (m, 2H), 7.51 (ddd, $J = 1.1, 6.9, 8.1$ Hz, 1H), 7.70 (ddd, $J = 1.5, 6.9, 8.4$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 1.5, 8.1$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.14 (dd, $J = 1.1, 8.4$ Hz, 1H).

[0166] 4-クロロ-3-(2-エトキシフェニル)-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) メチル]キノリン (化合物134); ESI-MS m/z : 410 $[M + H]^+$

3-(2-エトキシフェニル)-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) メチル]-4-(メチルチオ)キノリン (化合物135); ESI-MS m/z : 422 $[M + H]^+$

6-クロロ-3-(2-エトキシフェニル)-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) メチル]キノリン (化合物136); ESI-MS: m/z 410 $[M + H]^+$

5-クロロ-3-(2-エトキシフェニル)-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) メチル]キノリン (化合物137); ESI-MS: m/z 410 $[M + H]^+$

8-クロロ-3-(2-エトキシフェニル)-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) メチル]キノリン (化合物138); ESI-MS: m/z 410 $[M + H]^+$

7-クロロ-3-(2-エトキシフェニル)-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) メチル]キノリン (化合物139); ESI-MS: m/z 410 $[M + H]^+$

3-(2-エトキシフェニル)-4-メトキシ-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) メチル]キノリン (化合物140); ESI-MS m/z : 406 $[M + H]^+$

3-(2-エトキシフェニル)-4-メチル-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) メチル]キノリン (化合物141); ESI-MS m/z : 390 $[M + H]^+$

[0167] N-(ジフェニルメチレン)-3-(2-エトキシフェニル)-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) メチル]キノリン-7-アミン (化合物142); ESI-MS m/z : 555 $[M + H]^+$

3-(2-エトキシフェニル)-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) メチル]キ

ノリン-7-アミン (化合物143); ESI-MS m/z : 393 $[M + H]^+$

3-(2-エトキシフェニル)-7-(4-メトキシベンジルオキシ)-2-[(4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物144); ESI-MS m/z : 512 $[M + H]^+$

3-(2-エトキシフェニル)-2-[(4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン-4-カルボニトリル (化合物145); ESI-MS m/z : 401 $[M + H]^+$

7-エトキシ-3-(2-エトキシフェニル)-2-[(4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物146); ESI-MS: m/z 420 $[M + H]^+$

3-(2-エトキシフェニル)-7-メタンスルホニルオキシ-2-[(4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物147); ESI-MS: m/z 470 $[M + H]^+$

4-クロロ-3-(2-エトキシフェニル)-2-[(4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン-7-アミン (化合物148); ESI-MS m/z : 425 $[M + H]^+$

7-アミノ-3-(2-エトキシフェニル)-2-[(4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン-4-カルボニトリル (化合物149); ESI-MS m/z : 416 $[M + H]^+$
; 1H -NMR (270 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.21 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.57-1.67 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.30-2.68 (m, 8H), 3.64-3.83 (m, 2H), 4.04 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.19 (br s, 2H), 6.97-7.14 (m, 3H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.37-7.44 (m, 1H), 7.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H).

[0168] 2-[3-(2-エトキシフェニル)キノリン-2-イル]-2-(4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)アセトニトリル (化合物150); ESI-MS m/z : 401 $[M + H]^+$

3-(3-クロロピリジン-4-イル)-2-[(4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物151); ESI-MS: m/z 367 $[M + H]^+$

3-[2-エトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-[(4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン-7-アミン (化合物152); ESI-MS: m/z 475 $[M + H]^+$

4-{4-クロロ-2-[(4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン-3-イル}-3, 5-ジエトキシベンゾニトリル (化合物153); ESI-MS m/z : 480 $[M + H]^+$;
 1H -NMR (270 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 1.53-1.69 (m, 2

H), 2.28 (s, 3H), 2.31–2.64 (m, 8H), 3.67 (s, 2H), 4.02 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 6.91 (s, 2H), 7.63 (ddd, $J = 8.3, 6.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.77 (ddd, $J = 8.6, 6.9, 1.3$ Hz, 1H), 8.15 (dd, $J = 8.6, 1.1$ Hz, 1H), 8.26 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H).

メタンスルホン酸4-{4-クロロ-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン-3-イル}-3-エトキシフェニル (化合物154); ESI-MS m/z : 505 [$M + H$]⁺

メタンスルホン酸4-{4-シアノ-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン-3-イル}-3-エトキシフェニル (化合物155); ESI-MS m/z : 495 [$M + H$]⁺

3-(2-エトキシフェニル)-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン-4-カルボキサミド (化合物156); ESI-MS m/z : 419 [$M + H$]⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.22 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.56–1.76 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.35–2.74 (m, 8H), 3.65 (s, 2H), 3.94–4.18 (m, 2H), 5.49 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 6.97 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.00–7.08 (m, 1H), 7.23–7.42 (m, 2H), 7.58 (ddd, $J = 8.3, 6.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.74 (ddd, $J = 8.6, 6.9, 1.3$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 8.6, 1.1$ Hz, 1H), 8.17 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H).

[0169] 4-{4-クロロ-2-[(6-ヒドロキシ-4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン-3-イル}-3-エトキシ-5-メトキシベンゾニトリル (化合物157); ESI-MS m/z : 495 [$M + H$]⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.13–1.24 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.42–2.90 (m, 8H), 3.55–3.80 (m, 6H), 3.96–4.13 (m, 2H), 6.93–7.00 (m, 2H), 7.63 (ddd, $J = 8.3, 6.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.77 (ddd, $J = 8.5, 6.8, 1.2$ Hz, 1H), 8.17 (dd, $J = 8.5, 0.9$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J = 8.3, 1.2$ Hz, 1H).

4-{4-クロロ-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン-3-イル}-3-エトキシ-5-メトキシベンゾニトリル (化合物158); ESI-MS m/z : 465 [$M + H$]⁺; ¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.18 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.53–1

. 65 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.32–2.38 (m, 2H), 2.45–2.58 (m, 6H), 3.65 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.02 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.91–6.96 (m, 2H), 7.63 (ddd, $J = 8.2, 7.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.77 (ddd, $J = 8.4, 7.0, 1.5$ Hz, 1H), 8.17 (dd, $J = 8.4, 1.3$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz, 1H).

3,5-ジエトキシ-4-[2-[1-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)エチル]キノリン-3-イル]ベンゾニトリル (化合物159); ESI-MS m/z : 459 $[M + H]^+$

[0170] 4-[7-アミノ-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン-3-イル]-3,5-ジエトキシベンゾニトリル (化合物160); ESI-MS m/z : 460 $[M + H]^+$

5-[4-{4-[4-クロロ-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン-3-イル]-3-エトキシ-5-メトキシフェニル}-3-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン (化合物162); ESI-MS m/z : 538 $[M + H]^+$; 1H -NMR (270 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.11 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.49–1.61 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.27–2.37 (m, 2H), 2.40–2.58 (m, 6H), 3.48 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.99 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.06 (s, 2H), 7.55 (ddd, $J = 8.5, 7.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.69 (ddd, $J = 8.5, 7.0, 1.2$ Hz, 1H), 8.08 (dd, $J = 8.5, 1.2$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J = 8.5, 1.2$ Hz, 1H).

4-クロロ-3-[2-エトキシ-6-メトキシ-4-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル]-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物163); ESI-MS: m/z 522 $[M + H]^+$

3-[2-エトキシ-6-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物164); ESI-MS: m/z 450 $[M + H]^+$

実施例 5

[0171] 2-(4-シアノ-2,6-ジエトキシフェニル)-3-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノキサリン 1-オキシド (化合物7)

化合物R21 (18.0 mg, 0.0500 mmol) をTHF (1.7 mL) に溶解させ、室温にて1-メチルホモピペラジン (12.0 μ L, 0.0990 mmol)、水素化トリアセトキ

シホウ素ナトリウム (21.0 mg, 0.0990 mmol) 及び酢酸 (1.40 μ L) を加えて2時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去した後、残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー (山善製、アミノ40 μ mシリンジタイプ、酢酸エチル/メタノール=1:0~19:1) で精製し、化合物7 (18.0 mg, 収率78%) を得た。

ESI-MS m/z : 462 $[M + H]^+$; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.20 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H), 1.54–1.68 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.34–2.41 (m, 2H), 2.45–2.63 (m, 6H), 3.70 (s, 2H), 3.99–4.11 (m, 4H), 6.92 (s, 2H), 7.67–7.76 (m, 1H), 7.78–7.86 (m, 1H), 8.12–8.19 (m, 1H), 8.55–8.62 (m, 1H).

以下の化合物は、前記化合物7の合成法に準じて合成した。

[0172] 2-(4-シアノ-2-エトキシ-6-メトキシフェニル)-3-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノキサリン 1-オキシド (化合物8); ESI-MS m/z : 448 $[M + H]^+$; 1H -NMR (270 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.20 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.56–1.67 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.31–2.42 (m, 2H), 2.44–2.64 (m, 6H), 3.68 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.99–4.11 (m, 2H), 6.92–6.96 (m, 2H), 7.72 (dd, $J = 8.4, 7.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.82 (ddd, $J = 8.4, 7.0, 1.5$ Hz, 1H), 8.15 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H), 8.59 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H).

2-(4-シアノ-2,6-ジメトキシフェニル)-3-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノキサリン 1-オキシド (化合物9); ESI-MS m/z : 434 $[M + H]^+$

実施例 6

[0173] 4-{6-アミノ-3-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノキサリン-2-イル}-3-エトキシ-5-メトキシベンズニトリル (化合物57)

化合物R28 (45.0 mg, 0.094 mmol) をエタノール (1.60 mL) と水 (0.800 mL) の混合溶媒に溶解させ、塩化アンモニウム (5.05 mg, 0.094 mmol) 及び

還元鉄 (16.0 mg, 0.283 mmol) を加え、80 °Cにて1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。残渣をTHF (3.00 mL) に溶解させ、1-メチル-1,4-ジアゼパン (0.076 mL, 0.611 mmol) を加え、80 °Cにて1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。逆相液体クロマトグラフィー (Waters社、SunFire Prep C18 OBD Column、5 μ m、19x100 mm、0.01 mol/L酢酸アンモニウム水溶液/メタノール=9/1~1/9) を用いて精製し、化合物57 (20.0 mg, 47%) を得た。

ESI-MS m/z : 447 $[M + H]^+$; 1H -NMR (270 MHz, DMSO, δ): 1.06 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.37-1.50 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.14-2.22 (m, 2H), 2.23-2.43 (m, 6H), 3.47-3.61 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.95-4.11 (m, 2H), 5.99 (br s, 2H), 6.91 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 9.2, 2.3$ Hz, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.66 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H).

以下の化合物は、前記化合物57の合成法に準じて合成した。

[0174] 6-アミノ-2-(2-エトキシフェニル)-3-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノキサリン (化合物39); ESI-MS: m/z 392 $[M + H]^+$

6-アミノ-3-(2-エトキシフェニル)-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノキサリン (化合物40); ESI-MS: m/z 392 $[M + H]^+$

6-ブロモ-3-(2-エトキシフェニル)-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノキサリン (化合物42); ESI-MS m/z : 455 $[M + H]^+$

6-ブロモ-2-(2-エトキシフェニル)-3-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノキサリン (化合物43); ESI-MS m/z : 455 $[M + H]^+$

n-プロピル 2-(2-エトキシフェニル)-3-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノキサリン-6-カルボキシレート (化合物44); ESI-MS m/z : 463 $[M + H]^+$

2-(2-エトキシフェニル)-3-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノキサリン-6-カルボニトリル (化合物45); ESI-MS m/z : 402 $[M + H]^+$

3-(2-エトキシフェニル)-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノキサリン-6-カルボニトリル (化合物46); ESI-MS m/z : 402 $[M + H]^+$

[0175] n-プロピル 3-(2-エトキシフェニル)-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノキサリン-6-カルボキシレート (化合物47); ESI-MS m/z : 463 $[M + H]^+$

{3-(2-エトキシフェニル)-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノキサリン-6-イル}メタノール (化合物48); ESI-MS m/z : 407 $[M + H]^+$

2-(2-エトキシフェニル)-3-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キノキサリン (化合物49); ESIMS m/z : 457 $[M + H]^+$

3-(2-エトキシフェニル)-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノキサリン-6-カルボキシアミド (化合物50); ESIMS m/z : 420 $[M + H]^+$

3-{2-(2-エトキシフェニル)-3-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノキサリン-6-イルアミノ}プロパン-1,2-ジオール (化合物51); ESI-MS m/z : 466 $[M + H]^+$

N-{2-(2-エトキシフェニル)-3-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノキサリン-6-イル}プロパン-1,3-ジアミン (化合物52); ESI-MS m/z : 449 $[M + H]^+$; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.20 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.48–1.75 (m, 4H), 2.00–2.10 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.30–2.70 (m, 8H), 3.33–3.45 (m, 2H), 3.75–3.93 (m, 2H), 3.94–4.06 (m, 2H), 6.94 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.00–7.10 (m, 3H), 7.32–7.41 (m, 2H), 7.80–7.87 (m, 1H). ESI-MS m/z : 449 $[M + H]^+$

[0176] 2-(2-クロロフェニル)-3-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノキサリン-6-アミン (化合物54); ESI-MS m/z : 382 $[M + H]^+$

2-(2-エトキシフェニル)-3-[1-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)エチル]キノキサリン-6-アミン (化合物55); ESI-MS m/z : 406 $[M + H]^+$

3,5-ジエトキシ-4-{3-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノキサリン-2-イル}ベンゾニトリル (化合物56); ESI-MS m/z : 446 $[M + H]^+$

N-ベンジル-2-(2-エトキシフェニル)-3-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノキサリン-6-アミン (化合物58); ESI-MS m/z : 482 $[M + H]^+$

3-エトキシ-5-メトキシ-4-{3-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノキサリン-2-イル}ベンゾニトリル (化合物59); ESI-MS m/z : 432 $[M + H]^+$

実施例 7

[0177] 3-(4-シアノ-2-エトキシ-6-メトキシフェニル)-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物108)

化合物R35 (200 mg, 0.602 mmol) をTHF (5.0 mL) に溶解させ、室温にて1-メチルホモピペラジン (112 μ L, 0.903 mmol)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (383 mg, 1.81 mmol) 及び酢酸 (50.0 μ L) を加えて2時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて3回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (山善製、アミノ40 μ mシリンジタイプ、酢酸エチル/メタノール=1:0~17:1) にて精製し、化合物108 (210 mg, 81%) を得た。

ESI-MS: m/z 431 $[M + H]^+$; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.19 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.50-1.60 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.27-2.32 (m, 2H), 2.41-2.54 (m, 6H), 3.74 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 4.00 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.90-6.93 (m, 2H), 7.52 (ddd, $J = 1.1, 6.9, 8.1$ Hz, 1H), 7.71 (ddd, $J = 1.4, 6.9, 8.4$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 1.4, 8.1$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.14 (dd, $J = 1.1, 8.4$ Hz, 1H).

以下の化合物は、前記化合物108の合成法に準じて合成した。

[0178] 3-(2,6-ジクロロフェニル)-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]

キノリン (化合物70); ESI-MS: m/z 400 $[M + H]^+$

3-(2-クロロフェニル)-2-[(4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) メチル]キノリン (化合物71); ESI-MS: m/z 366 $[M + H]^+$

3-(2-エトキシ-4-ヒドロキシメチルフェニル)-2-[(4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) メチル]キノリン (化合物72); ESI-MS: m/z 406 $[M + H]^+$

3-(2-エトキシ-4-ニトロフェニル)-2-[(4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) メチル]キノリン (化合物73); ESI-MS: m/z 421 $[M + H]^+$

3-(4-アミノ-2-エトキシフェニル)-2-[(4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) メチル]キノリン (化合物74); ESI-MS: m/z 391 $[M + H]^+$

3-(4-シアノ-2-エトキシフェニル)-2-[(4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) メチル]キノリン (化合物75); ESI-MS: m/z 401 $[M + H]^+$

3-(2-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-[(4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) メチル]キノリン (化合物77); ESI-MS: m/z 406 $[M + H]^+$

3-(2-エトキシ-4-ヒドロキシフェニル)-2-[(4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) メチル]キノリン (化合物78); ESI-MS: m/z 392 $[M + H]^+$

3-(2-クロロ-4-シアノフェニル)-2-[(4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) メチル]キノリン (化合物79); ESI-MS: m/z 391 $[M + H]^+$

[0179] 3-(4-イソプロピルオキシ-2-エトキシフェニル)-2-[(4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) メチル]キノリン (化合物80); ESI-MS: m/z 434 $[M + H]^+$

3-[2-エトキシ-4-(チアゾール-2-イル) フェニル]-2-[(4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) メチル]キノリン (化合物81); ESI-MS: m/z 459 $[M + H]^+$

3-[2-(2-フルオロエトキシ)-4-トリフルオロメトキシフェニル]-2-[(4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) メチル]キノリン (化合物82); ESI-MS: m/z 458 $[(M-HF) + H]^+$

3-[2-(2-メトキシエトキシ)-4-トリフルオロメトキシフェニル]-2-[(4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) メチル]キノリン (化合物83); ESI-MS: m/z 490 $[M + H]^+$

3-[2-エトキシ-4-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) フェニル]-2-

-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物84); ESI-MS:
m/z 458 [M + H]⁺

3-(2-エトキシ-4-メタンスルホニルオキシフェニル)-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物85); ESI-MS: m/z 470 [M + H]⁺

3-(4-クロロ-2-エトキシフェニル)-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物86); ESI-MS: m/z 410 [M + H]⁺

3-[2-エトキシ-4-(オキサゾール-2-イル)フェニル]-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物87); ESI-MS: m/z 443 [M + H]⁺

3-(4-シアノ-2,6-ジエトキシフェニル)-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物88); ESI-MS: m/z 445 [M + H]⁺

[0180] 3-(4-シアノメトキシ-2-エトキシフェニル)-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物89); ESI-MS: m/z 431 [M + H]⁺

3-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-エトキシフェニル)-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物90); ESI-MS: m/z 491 [M + H]⁺

3-(2-エトキシ-4-メトキシカルボニルメトキシフェニル)-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物91); ESI-MS: m/z 464 [M + H]⁺

3-[2-エトキシ-4-(チアゾール-2-イルオキシ)フェニル]-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物92); ESI-MS: m/z 475 [M + H]⁺

3-(2-エトキシ-4-メチルアミノフェニル)-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物93); ESI-MS: m/z 405 [M + H]⁺

3-(4-カルバモイル-2-エトキシフェニル)-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物94); ESI-MS: m/z 419 [M + H]⁺

3-(4-ジメチルカルバモイル-2-エトキシフェニル)-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物95); ESI-MS: m/z 447 [M + H]⁺

3-(4-エタンスルホニルオキシ-2-エトキシフェニル)-2-[(4-メチル-1,4-ジ

アゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物96) ESI-MS: m/z 484 $[M + H]^+$

3-[2,6-ジエトキシ-4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル]-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物97); ESI-MS: m/z 502 $[M + H]^+$

[0181] 3-(2-エトキシ-6-メトキシフェニル)-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物98); ESI-MS: m/z 406 $[M + H]^+$

3-(2-エトキシ-6-フルオロフェニル)-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物99); ESI-MS: m/z 394 $[M + H]^+$

3-(2-エトキシ-6-ヒドロキシフェニル)-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物100); ESI-MS: m/z 392 $[M + H]^+$

3-(2-シアノメトキシ-6-エトキシフェニル)-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物101); ESI-MS: m/z 431 $[M + H]^+$

3-(2-エトキシ-6-メトキシカルボニルメトキシフェニル)-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物102); ESI-MS: m/z 464 $[M + H]^+$

3-[2-エトキシ-4-(ピリミジン-5-イル)フェニル]-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物103); ESI-MS: m/z 454 $[M + H]^+$

3-(2,6-ジメトキシフェニル)-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物104); ESI-MS: m/z 392 $[M + H]^+$

[0182] 3-[2-エトキシ-4-(ピリジン-4-イル)フェニル]-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物105); ESI-MS: m/z 453 $[M + H]^+$

3-[2-エトキシ-4-(ピリジン-3-イル)フェニル]-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物106); ESI-MS: m/z 453 $[M + H]^+$

3-[2-エトキシ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物107); ESI-MS: m/z 456 $[M + H]^+$

3-[2-エトキシ-4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-6-メトキシフェニル]-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物1

09); ESI-MS: m/z 488 $[M + H]^+$; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.20 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.52–1.61 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.30–2.35 (m, 2H), 2.42–2.47 (m, 2H), 2.50–2.58 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 3.78–3.80 (m, 5H), 4.04–4.12 (m, 2H), 7.30–7.32 (m, 2H), 7.52 (ddd, J = 1.1, 6.9, 8.1 Hz, 1H), 7.70 (ddd, J = 1.5, 6.9, 8.1 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 1.5, 8.1 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 1.1, 8.1 Hz, 1H).

3-[2-シアノメトキシ-6-エトキシ-4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル]-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物110); ESI-MS: m/z 513 $[M + H]^+$

[0183] 3-(2-メトキシフェニル)-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物111); ESI-MS: m/z 362 $[M + H]^+$

3-(6-シアノ-2-エトキシフェニル)-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物112); ESI-MS: m/z 401 $[M + H]^+$

3-(4-シアノ-2,6-ジメトキシフェニル)-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物113); ESI-MS: m/z 417 $[M + H]^+$

3-[2,6-ジエトキシ-4-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル]-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物114); ESI-MS: m/z 488 $[M + H]^+$

3-[2,6-ジメトキシ-4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル]-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物115); ESI-MS: m/z 474 $[M + H]^+$

3-(2-エトキシ-6-メタンスルホニルオキシフェニル)-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物116); ESI-MS: m/z 470 $[M + H]^+$

3-[2-エトキシ-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル]-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物117); ESI-MS: m/z 459 $[M + H]^+$

3-[4-(5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2,6-ジエトキシフェニル]-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物118); ESI-MS: m/z 488 $[M + H]^+$

物121); ESI-MS: m/z 528 [M + H]⁺

[0184] 3-シアノメトキシ-5-エトキシ-4-{2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン-3-イル}ベンゾニトリル (化合物122); ESI-MS: m/z 456 [M + H]⁺

3-(2-ジメチルカルバモイルメトキシ-6-エトキシフェニル)-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物123); ESI-MS: m/z 477 [M + H]⁺

3-[2,6-ジエトキシ-4-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル]-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物124); ESI-MS: m/z 502 [M + H]⁺

3-[2,6-ジエトキシ-4-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物125); ESI-MS: m/z 502 [M + H]⁺

3-[2,6-ジエトキシ-4-(5-メトキシメチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル]-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物126); ESI-MS: m/z 532 [M + H]⁺

[0185] 2-{5-シアノ-3-エトキシ-2-[2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン-3-イル]フェノキシ}アセトアミド (化合物129); ESI-MS: m/z 474 [M + H]⁺

3-[2-カルバモイルメトキシ-6-エトキシ-4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル]-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物130); ESI-MS: m/z 531 [M + H]⁺

3-[4-(5-ジメチルカルバモイル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-エトキシ-6-メトキシフェニル]-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物131); ESI-MS: m/z 545 [M + H]⁺

3-[4-(5-カルバモイル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-エトキシ-6-メトキシフェニル]-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物132); ESI-MS: m/z 517 [M + H]⁺

3-[2-エトキシ-6-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物133); ESI-MS: m/z 450 $[M + H]^+$

3-[2-エトキシ-6-メトキシ-4-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)フェニル]-2-[(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル]キノリン (化合物161); ESI-MS: m/z 488 $[M + H]^+$; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 1.20 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.53–1.61 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.32–2.37 (m, 2H), 2.43–2.48 (m, 2H), 2.53–2.61 (m, 4H), 3.80–3.82 (m, 5H), 4.05–4.15 (m, 2H), 4.44 (s, 3H), 7.45–7.54 (m, 3H), 7.64–7.73 (m, 1H), 7.78–7.82 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H).

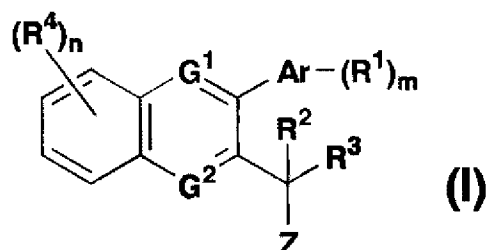
産業上の利用可能性

[0186] 本発明により、抗腫瘍活性を有する含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩等が提供される。

請求の範囲

[請求項1] 式 (I)

[化30]



〔式中、Zは置換基を有していてもよい単環性含窒素脂肪族複素環基、置換基を有していてもよい架橋式含窒素脂肪族複素環基、または置換基を有していてもよい縮環性含窒素脂肪族複素環基を表し、該単環性含窒素脂肪族複素環基、架橋式含窒素脂肪族複素環基、または縮環性含窒素脂肪族複素環基はその窒素原子で隣接する炭素原子に結合し、

G¹は窒素原子、N⁺-O⁻またはCR⁵〔式中、R⁵は水素原子、ハロゲン、シアノ、カルバモイル、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよい低級アルキルチオ、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニル、置換基を有してもよいアリール、-NR^{6a}R^{6b}（式中、R^{6a}及びR^{6b}は、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニル、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、または置換基を有していてもよい低級アルカノイルを表すか、またはR^{6a}とR^{6b}が隣接する窒素原子と一緒にあって置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成する）または-OR⁷〔式中、R⁷は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有し

ていてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニル、置換基を有していてもよい脂肪族複素環基、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、または $-\text{CONR}^{8a}\text{R}^{8b}$ （式中、 R^{8a} 及び R^{8b} は、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニル、置換基を有していてもよい低級アルキル、または置換基を有していてもよい低級アルカノイルを表すか、または R^{8a} と R^{8b} が隣接する窒素原子と一緒にあって置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成する）を表す] を表す} を表し、

G^2 は窒素原子または N^+-O^- を表し、

Ar は芳香族炭素環または芳香族複素環を表し、

m は0～8の整数を表し、 m が2～8の整数を表す場合、それぞれの R^1 は同一でも異なってもよく、

R^1 はシアノ、カルボキシ、ハロゲン、ニトロ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよい低級アルキルチオ、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアロイル、置換基を有していてもよいアリールスルホニル、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニル、置換基を有していてもよい脂肪族複素環基、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、 $-\text{NR}^{14a1}\text{R}^{14b1}$ （式中、 R^{14a1} 及び R^{14b1} はそれぞれ前記 R^{6a} 及び R^{6b} と同義である）、 $-\text{OR}^{15a1}$ （式中、 R^{15a1} は前記 R^7 と同義である）または $-\text{CONR}^{16a1}\text{R}^{16b1}$ （式中、 R^{16a1} 及び R^{16b1} はそれぞれ前記 R^{8a} 及び R^{8b} と同義である）を表し、

R^2 及び R^3 は、同一または異なって、水素原子、シアノ、カルボキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基

を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニルまたは $-\text{CONR}^{9a}\text{R}^{9b}$ （式中、 R^{9a} 及び R^{9b} は、同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを表す）を表し、 n は0～4の整数を表し、 n が2、3または4である場合、それぞれの R^4 は同一でも異なってもよく、

R^4 はハロゲン、シアノ、ニトロ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、 $-\text{NR}^{10a}\text{R}^{10b}$ （式中、 R^{10a} 及び R^{10b} は、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニル、置換基を有していてもよい低級アルキル、または置換基を有していてもよい低級アルカノイルを表すか、 R^{10a} と R^{10b} が一緒になって置換基を有していてもよいジフェニルメチレンを表すか、または R^{10a} と R^{10b} が隣接する窒素原子と一緒にになって置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成する）、 $-\text{OR}^{11}$ （式中、 R^{11} は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい脂肪族複素環基、または置換基を有していてもよい芳香族複素環基を表す）または $-\text{CONR}^{12a}\text{R}^{12b}$ （式中、 R^{12a} 及び R^{12b} は、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基または置換基を有していてもよい低級アルカノ

イルを表すか、または R^{12a} と R^{12b} が隣接する窒素原子と一緒になって置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成する)を表す]で表される含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項2] G^1 が CR^5 であって、 R^5 が水素原子、ハロゲンまたはシアノであり、 G^2 が窒素原子である請求項1記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項3] G^1 及び G^2 が窒素原子である請求項1記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項4] G^1 が N^+-O^- であり、 G^2 が窒素原子である請求項1記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項5] R^2 及び R^3 が、同一または異なって、水素原子、シアノ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、または置換基を有していてもよい低級アルカノイルである請求項1～4のいずれかに記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

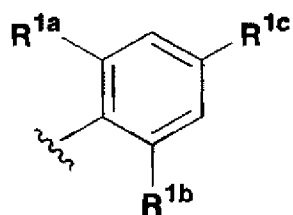
[請求項6] n が1であり、 R^4 が $-NR^{10a}R^{10b}$ (式中、 R^{10a} 及び R^{10b} はそれぞれ前記と同義である)である請求項1～5のいずれかに記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項7] R^{10a} 及び R^{10b} が水素原子である請求項6記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項8] Ar がベンゼン環である請求項1～7のいずれかに記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項9] $Ar-(R^1)_m$ が

[化31]

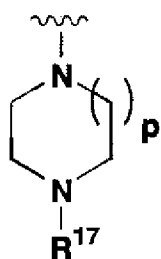


(式中、 R^{1a} 及び R^{1b} は、同一または異なって、置換基を有していてもよい低級アルコキシを表し、 R^{1c} はシアノ、置換基を有していてもよい低級アルコキシまたは置換基を有していてもよい芳香族複素環基を表す)である請求項1~7のいずれかに記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項10]

Zが

[化32]



(式中、 p は1または2を表し、

R^{17} は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニルまたはシクロアルキルを表す)である請求項1~9のいずれかに記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項11]

p が2である請求項10記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

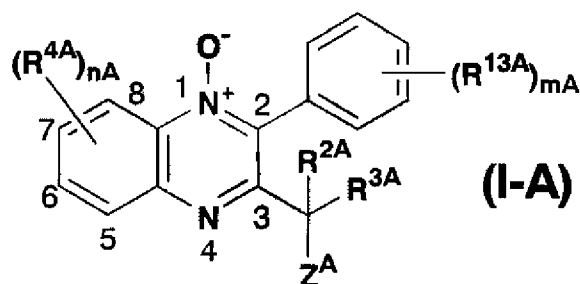
[請求項12]

R^{17} が低級アルキルである請求項10または11記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項13]

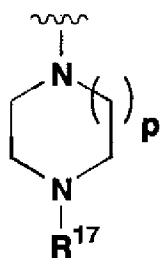
式 (I-A)

[化33]



[式中、 R^{4A} 及び Z^A はそれぞれ前記 R^4 及び Z と同義であり、 m_A は0～5の整数を表し、 m_A が2、3、4または5である場合、それぞれの R^{13A} は同一でも異なってもよく、 n_A は0～4の整数を表し、 n_A が2、3または4である場合、それぞれの R^{4A} は同一でも異なってもよく、 R^{2A} 及び R^{3A} は、同一または異なって、水素原子、シアノ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、または置換基を有していてもよいシクロアルキルを表し、 R^{13A} はシアノ、カルボキシ、ハロゲン、ニトロ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアロイル、置換基を有していてもよいアリールスルホニル、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニル、置換基を有していてもよい脂肪族複素環基、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、 $-NR^{14a}R^{14b}$ （式中、 R^{14a} 及び R^{14b} はそれぞれ前記 R^{6a} 及び R^{6b} と同義である）、 $-OR^{15a}$ （式中、 R^{15a} は前記 R^7 と同義である）または $-CONR^{16a}R^{16b}$ （式中、 R^{16a} 及び R^{16b} はそれぞれ前記 R^{6a} 及び R^{6b} と同義である）を表す] で表される含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

- [請求項14] R^{2A} が水素原子である請求項13記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。
- [請求項15] R^{3A} が水素原子である請求項13または14記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。
- [請求項16] nA が1である請求項13～15のいずれかに記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。
- [請求項17] nA が1であり、 R^{4A} がキノキサリンの6位に結合する請求項13～15のいずれかに記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。
- [請求項18] R^{4A} が $-NR^{10a}R^{10b}$ （式中、 R^{10a} 及び R^{10b} はそれぞれ前記と同義である）である請求項13～17のいずれかに記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。
- [請求項19] R^{10a} 及び R^{10b} が水素原子である請求項18記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。
- [請求項20] nA が0である請求項13～15のいずれかに記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。
- [請求項21] Z^A が
- [化34]



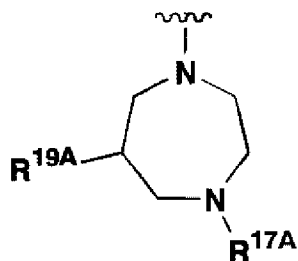
（式中、 p 及び R^{17} はそれぞれ前記と同義である）である請求項13～20のいずれかに記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

- [請求項22] p が2である請求項21記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。
- [請求項23] R^{17} が低級アルキルである請求項21または22記載の含窒素複素環化合物

またはその薬学的に許容される塩。

[請求項24] Z^A が

[化35]

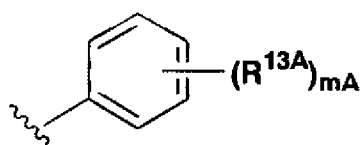


(式中、 R^{17A} は低級アルキルを表し、 R^{19A} は水素原子またはヒドロキシを表す)である請求項13~20のいずれかに記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項25] R^{17A} がメチルであり、 R^{19A} が水素原子である請求項24記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

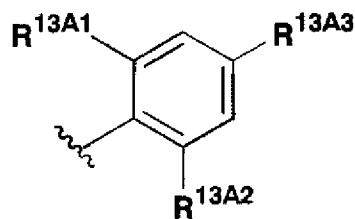
[請求項26] R^{17A} がメチルであり、 R^{19A} がヒドロキシである請求項24記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項27] [化36]



(式中、 R^{13A} 及び mA はそれぞれ前記と同義である)が

[化37]



(式中、 R^{13A1} は置換基を有していてもよい低級アルコキシを表し、 R^{13A2} は水素原子または置換基を有していてもよい低級アルコキシを表し、 R^{13A3} は水素原子、シアノ、置換基を有していてもよい低級アルコキ

シまたは置換基を有していてもよい芳香族複素環基を表す)である請求項13~26のいずれかに記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

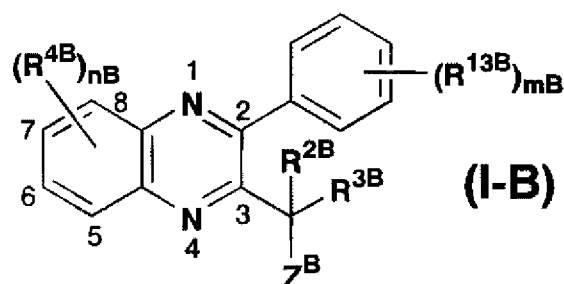
[請求項28] R^{13A1} 及び R^{13A2} が同一または異なって低級アルコキシであり、 R^{13A3} がシアノである請求項27記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項29] R^{13A1} 及び R^{13A2} が同一または異なって低級アルコキシであり、 R^{13A3} が置換基を有していてもよい芳香族複素環基である請求項27記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項30] R^{13A3} が置換基を有していてもよい単環性5員環芳香族複素環基である請求項27記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項31] 式 (I-B)

[化38]



(式中、 R^{2B} 、 R^{3B} 、 R^{4B} 、 R^{13B} 及び Z^B はそれぞれ前記 R^{2A} 、 R^{3A} 、 R^4 、 R^{13A} 及び Z と同義であり、

mB は0~5の整数を表し、 mB が2、3、4または5である場合、それぞれの R^{13B} は同一でも異なってもよく、

nB は0~4の整数を表し、 nB が2、3または4である場合、それぞれの R^{4B} は同一でも異なってもよい) で表される含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項32] nB が1であり、 R^{4B} がハロゲン、シアノまたは $-NR^{10a}R^{10b}$ (式中、 R^{10a} 及び R^{10b} はそれぞれ前記と同義である) であり、該 R^{4B} がキノキサリンの8位

に結合する請求項31記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

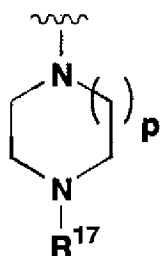
[請求項33] nB が1であり、 R^{4B} がハロゲン、シアノまたは $-NR^{10a}R^{10b}$ （式中、 R^{10a} 及び R^{10b} はそれぞれ前記と同義である）であり、該 R^{4B} がキノキサリンの6位に結合する請求項31記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項34] R^{4B} がアミノである請求項32または33記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項35] R^{2B} 及び R^{3B} が水素原子である請求項31～34のいずれかに記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項36] Z^B が

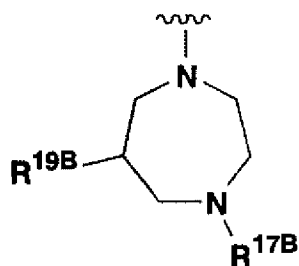
[化39]



（式中、 p 及び R^{17} はそれぞれ前記と同義である）である請求項31～35のいずれかに記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項37] Z^B が

[化40]



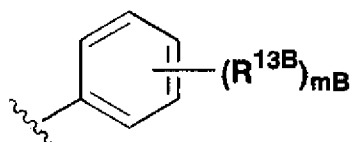
（式中、 R^{17B} は低級アルキルを表し、 R^{19B} は水素原子またはヒドロキシ

を表す)である請求項31～35のいずれかに記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項38] R^{17B} がメチルであり、 R^{19B} が水素原子である請求項37記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

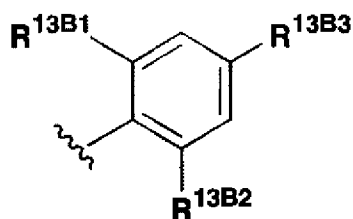
[請求項39] R^{17B} がメチルであり、 R^{19B} がヒドロキシである請求項37記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項40] [化41]



(式中、 R^{13B} 及び mB はそれぞれ前記と同義である)が

[化42]



(式中、 R^{13B1} は置換基を有していてもよい低級アルコキシを表し、 R^{13B2} は水素原子または置換基を有していてもよい低級アルコキシを表し、 R^{13B3} は水素原子、シアノ、置換基を有していてもよい低級アルコキシまたは置換基を有していてもよい芳香族複素環基を表す)である請求項31～39のいずれかに記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

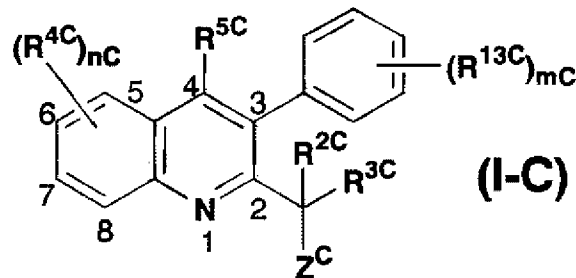
[請求項41] R^{13B1} 及び R^{13B2} が同一または異なって低級アルコキシであり、 R^{13B3} がシアノである請求項40記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項42] R^{13B1} 及び R^{13B2} が同一または異なって低級アルコキシであり、 R^{13B3} が置換基を有していてもよい芳香族複素環基である請求項40記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項43] R^{13B3} が置換基を有していてもよい単環性5員環芳香族複素環基である
請求項40記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩
。

[請求項44] 式 (I-C)

[化43]



[式中、 R^{2C} 、 R^{3C} 、 R^{4C} 、 R^{13C} 及び Z^C は、それぞれ前記 R^{2A} 、 R^{3A} 、 R^4 、 R^{13A} 及び Z と同義であり、

mC は0～5の整数を表し、 mC が2、3、4または5である場合、それぞれの R^{13C} は同一でも異なってもよく、

nC は0～4の整数を表し、 nC が2、3または4である場合、それぞれの R^{4C} は同一でも異なってもよく、

R^{5C} は水素原子、ハロゲン、シアノ、カルバモイル、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよい低級アルキルチオ、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニル、または $-OR^{18}$ （式中、 R^{18} は前記 R^7 と同義である）を表す]で表される含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項45] R^{2C} 及び R^{3C} が水素原子である請求項44記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項46] nC が1であり、 R^{4C} がハロゲン、シアノまたは $-NR^{10a}R^{10b}$ （式中、 R^{10a} 及び R^{10b} はそれぞれ前記と同義である）であり、該 R^{4C} がキノリンの7位に結合する請求項44または45記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的

に許容される塩。

[請求項47] R^{4c} がアミノである請求項44～46のいずれかに記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

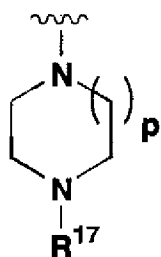
[請求項48] R^{5c} が水素原子、シアノ、または $-OR^{18a}$ （式中、 R^{18a} は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、または置換基を有していてもよいシクロアルキルを表す）である請求項44～47のいずれかに記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項49] R^{5c} が $-OR^{18a}$ （式中、 R^{18a} は前記と同義である）である請求項44～47のいずれかに記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項50] R^{5c} がハロゲンである請求項44～47のいずれかに記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項51] Z^c が

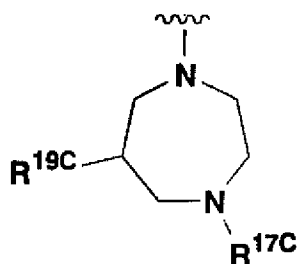
[化44]



（式中、 p 及び R^{17} はそれぞれ前記と同義である）である請求項44～50のいずれかに記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項52] Z^c が

[化45]

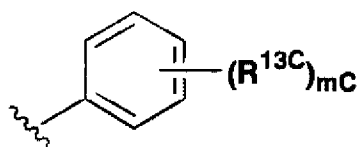


(式中、 R^{17C} は低級アルキルを表し、 R^{19C} は水素原子またはヒドロキシを表す)である請求項44~50のいずれかに記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項53] R^{17C} がメチルであり、 R^{19C} が水素原子である請求項52記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

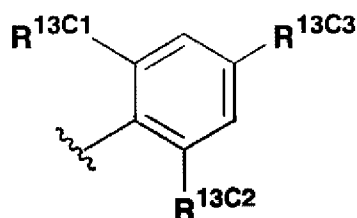
[請求項54] R^{17C} がメチルであり、 R^{19C} がヒドロキシである請求項52記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項55] [化46]



(式中、 R^{13C} 及び mC はそれぞれ前記と同義である)が

[化47]



(式中、 R^{13C1} は置換基を有していてもよい低級アルコキシを表し、 R^{13C2} は水素原子または置換基を有していてもよい低級アルコキシを表し、 R^{13C3} は水素原子、シアノ、置換基を有していてもよい低級アルコキシまたは置換基を有していてもよい芳香族複素環基を表す)である請求項44~54のいずれかに記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項56] R^{13C1} 及び R^{13C2} が同一または異なって低級アルコキシであり、 R^{13C3} がシアノである請求項55記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項57] R^{13C1} 及び R^{13C2} が同一または異なって低級アルコキシであり、 R^{13C3} が置換基を有していてもよい芳香族複素環基である請求項55記載の含窒素複

素環化合物またはその薬学的に許容される塩。

- [請求項58] R^{13C3} が置換基を有していてもよい単環性5員環芳香族複素環基である請求項55記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。
- [請求項59] 請求項1～58のいずれかに記載の含窒素複素環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医薬。
- [請求項60] 請求項1～58のいずれかに記載の含窒素複素環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抗腫瘍剤。
- [請求項61] 請求項1～58のいずれかに記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む腫瘍の治療方法。
- [請求項62] 腫瘍の治療に使用するための、請求項1～58のいずれかに記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩。
- [請求項63] 抗腫瘍剤の製造のための、請求項1～58のいずれかに記載の含窒素複素環化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/051572

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D241/42, A61K31/4709, A61K31/498, A61K31/551, A61P35/00, C07D241/44, C07D241/52, C07D401/06, C07D401/14, C07D403/06, C07D403/14, C07D413/14, C07D417/14, C07D487/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	DD 269620 A1 (Institut fuer Pharmakologische Forschung der Pharmazeutischen Industrie), 05 July 1989 (05.07.1989), claims; examples (particularly, examples 8, 15, 23) (Family: none)	1, 3, 5, 8, 31, 35, 59, 62 2, 4, 6, 7, 9-30, 32-34, 36-58, 60, 63
X A	WO 2007/081569 A2 (MERCK & CO. INC.), 19 July 2007 (19.07.2007), claims; examples (particularly, examples 7, 8) & EP 1971595 A2 & US 2009/042892 A1 & JP 2009-522291 A	1, 2, 5, 8, 44, 45, 48, 59, 62 3, 4, 6, 7, 9-43, 46, 47, 49-58, 60, 63

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
24 February, 2011 (24.02.11)

Date of mailing of the international search report
08 March, 2011 (08.03.11)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/051572

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2008/118454 A2 (AMGEN INC.), 02 October 2008 (02.10.2008), claims; examples (particularly, examples 97 to 101, 106) & US 2009/030002 A1 & EP 2132207 A2	1, 3, 5-8, 31, 34, 35, 62 2, 4, 9-30, 32, 33, 36-60, 63
X A	WO 2005/007099 A2 (IMCLONE SYSTEMS INC.), 27 January 2005 (27.01.2005), claims; examples; page 8, line 10 to page 11, line 34 (Family: none)	1, 3-43, 59, 60, 62, 63 2, 44-58
Y A	WO 2008/118468 A1 (AMGEN INC.), 02 October 2008 (02.10.2008), claims; examples; page 8, line 10 to page 11, line 34 & US 2009/137581 A1 & EP 2137186 A1	1, 3-43, 59, 60, 62, 63 2, 44-58
P, X P, A	WO 2009/081105 A2 (UCB PHARMA S.A.), 02 July 2009 (02.07.2009), examples (particularly, example 1) (Family: none)	1, 3, 5, 8, 31, 35, 59, 60, 62, 63 2, 4, 6, 7, 9-30, 32-34, 36-58
A	EP 1106612 A1 (PFIZER INC.), 13 June 2001 (13.06.2001), entire text & JP 2001-213876 A & US 6596735 B1	1-60, 62, 63
A	WO 97/038665 A2 (MERCK & CO., INC.), 23 October 1997 (23.10.1997), entire text & US 5891889 A & EP 944388 A2 & US 6248756 B1 & JP 2001-519766 A	1-60, 62, 63

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/051572

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

*C07D241/42(2006.01)i, A61K31/4709(2006.01)i, A61K31/498(2006.01)i,
A61K31/551(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, C07D241/44(2006.01)i,
C07D241/52(2006.01)i, C07D401/06(2006.01)i, C07D401/14(2006.01)i,
C07D403/06(2006.01)i, C07D403/14(2006.01)i, C07D413/14(2006.01)i,
C07D417/14(2006.01)i, C07D487/08(2006.01)i*

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/051572

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 61
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 61 pertains to a method for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter on which this International Searching Authority is not required to carry out a search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C07D241/42, A61K31/4709, A61K31/498, A61K31/551, A61P35/00, C07D241/44, C07D241/52, C07D401/06, C07D401/14, C07D403/06, C07D403/14, C07D413/14, C07D417/14, C07D487/08

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAPLUS/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	DD 269620 A1(Institut fuer Pharmakologische Forschung der Pharmazeutischen Industrie)1989.07.05	1,3,5,8,31,35, 59,62
A	特許請求の範囲、実施例（特に、実施例 8、15、23 等）参照 （ファミリーなし）	2,4,6,7,9-30,3 2-34,36-58, 60,63

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

24.02.2011

国際調査報告の発送日

08.03.2011

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官（権限のある職員）

富永 保

4 P

4432

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X A	WO 2007/081569 A2 (MERCK & CO INC) 2007.07.19, 特許請求の範囲、実施例（特に、実施例 7 及び 8）参照 & EP 1971595 A2 & US 2009/042892 A1 & JP 2009-522291 A	1,2,5,8,44,45, 48,59,62 3,4,6,7,9-43, 46,47,49-58, 60,63
X A	WO 2008/118454 A2 (AMGEN INC) 2008.10.02, 特許請求の範囲、実施例（特に、実施例 9 7 - 1 0 1、1 0 6 等） 参照 & US 2009/030002 A1 & EP 2132207 A2	1,3,5-8,31,34, 35,62 2,4,9-30,32, 33,36-60,63
X A	WO 2005/007099 A2 (IMCLONE SYSTEMS INC) 2005.01.27, 特許請求の範囲、実施例、第 8 頁第 1 0 行目 - 第 1 1 頁第 3 4 行目 参照 (ファミリーなし)	1,3-43,59,60, 62,63 2,44-58
Y A	WO 2008/118468 A1 (AMGEN INC) 2008.10.02, 特許請求の範囲、実施例、第 8 頁第 1 0 行目 - 第 1 1 頁第 3 4 行目 参照 & US 2009/137581 A1 & EP 2137186 A1	1,3-43,59,60, 62,63 2,44-58
PX PA	WO 2009/081105 A2 (UCB PHARMA SA) 2009.07.02, 実施例（特に、実施例 1）参照 (ファミリーなし)	1,3,5,8,31,35, 59,60,62,63 2,4,6,7,9-30, 32-34,36-58
A	EP 1106612 A1 (PFIZER INC) 2001.06.13, 全文 & JP 2001-213876 A & US 6596735 B1	1-60,62,63
A	WO 97/038665 A2 (MERCK & CO INC) 1997.10.23, 全文 & US 5891889 A & EP 944388 A2 & US 6248756 B1 & JP 2001-519766 A	1-60,62,63

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求項 61 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求項 61 は治療による人体の処置方法に関するものであって、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

発明の属する分野の分類

C07D241/42(2006.01)i, A61K31/4709(2006.01)i, A61K31/498(2006.01)i,
A61K31/551(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, C07D241/44(2006.01)i,
C07D241/52(2006.01)i, C07D401/06(2006.01)i, C07D401/14(2006.01)i,
C07D403/06(2006.01)i, C07D403/14(2006.01)i, C07D413/14(2006.01)i,
C07D417/14(2006.01)i, C07D487/08(2006.01)i