

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3545332号
(P3545332)

(45) 発行日 平成16年7月21日(2004.7.21)

(24) 登録日 平成16年4月16日(2004.4.16)

(51) Int.Cl.⁷

F I

C O 7 D 471/14

C O 7 D 471/14 1 O 1

A 6 1 K 31/4745

A 6 1 K 31/4745

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/00

C O 7 D 491/22

C O 7 D 491/22

請求項の数 15 (全 25 頁)

(21) 出願番号 特願2000-348947 (P2000-348947)
 (22) 出願日 平成12年11月16日 (2000.11.16)
 (65) 公開番号 特開2001-151776 (P2001-151776A)
 (43) 公開日 平成13年6月5日 (2001.6.5)
 審査請求日 平成12年11月16日 (2000.11.16)
 (31) 優先権主張番号 9914499
 (32) 優先日 平成11年11月18日 (1999.11.18)
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

前置審査

(73) 特許権者 500287019
 レ ラボラトワール セルヴィエ
 フランス国、エフー 9 2 4 1 5 クールブ
 ボワ・セデックス、プラス・ドゥ・ラ・デ
 フォンス 1 2
 (74) 代理人 100078662
 弁理士 津国 肇
 (74) 代理人 100075225
 弁理士 篠田 文雄
 (72) 発明者 ジルベール・ラヴィエル
 フランス国、エフー 7 8 1 7 0 ラ・セル
 ・サン・クルド、アヴニユ・リリィ 1

最終頁に続く

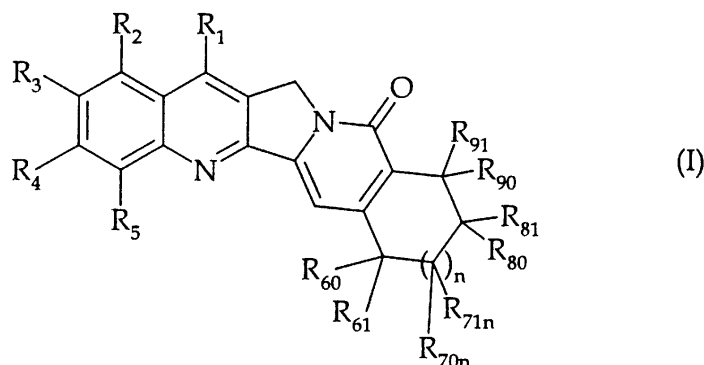
(54) 【発明の名称】 新規カンプトテシン類似化合物、それらの製造方法、及びそれらを含む医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



〔式中、n は、0、1 又は 2 であり、

R₁、R₂、R₃、R₄ 及び R₅ は、それぞれ他から独立して、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ペルハロアルキル基、(C₃~C₁₁) シクロアルキル基、(C₃~C₁₁) シクロアルキル - アルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アシルオキシ

基、カルボキシ基、ニトロ基、シアノ基、アミノカルボニル基（場合により窒素原子において1又は2個のアルキル基で置換されている）、並びに基 - (CH₂)_p - NR_aR_b及び - O - C(O) - N - R_aR_b（ここで、pは、0～6の整数であり、R_a及びR_bは、それぞれ他から独立して、水素原子、アルキル基、(C₃～C₁₁)シクロアルキル基、(C₃～C₁₁)シクロアルキル - アルキル基、アシル基、場合により置換されたアリール基、若しくは場合により置換されたアリールアルキル基を表すか、又はR_a及びR_bは、それらが結合している窒素原子とともに、ピロリル、ピペリジニル若しくはピペラジニル基を形成して、これらの環状基のそれぞれは、場合により置換されていてもよい）から選ばれるか、あるいは隣接する二つの基R₂、R₃、R₄及びR₅は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、基 - O - (CH₂)_t - O - （ここで、tは、1～3の整数である）を形成し

10

、R₆₀、R_{70n}、R₈₀及びR₉₀は、それぞれ他から独立して、水素原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、又は基 - O - (CO) - X若しくは - O - (CO) - NXW（ここで、X及びWは、それぞれ他から独立して、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、(C₃～C₁₁)シクロアルキル基、(C₃～C₁₁)シクロアルキル - アルキル基、場合により置換されたアリール基、又は場合により置換されたアリールアルキル基を表す）を表し、

R₆₁、R_{71n}、R₈₁及びR₉₁は、それぞれ他から独立して、水素原子、アルキル基、アルケニル基若しくはアルキニル基を表すか、あるいは隣接する炭素原子において対になり、一緒にあって結合若しくはオキシラン基を形成するか、あるいは、二つのジェミナル基（R₆₀とR₆₁）及び／又は（R_{70n}とR_{71n}）及び／又は（R₈₀とR₈₁）及び／又は（R₉₀とR₉₁）は、一緒にあってオキソ基若しくは基 - O - (CH₂)_{t1} - O - （ここで、t1は、1～3の整数である）を形成するが、

20

但し、R₆₀、R₆₁、R_{70n}、R_{71n}、R₈₀、R₈₁、R₉₀及びR₉₁が、すべて水素を表すことはなく、

ここで、用語「アルキル」は、1～6個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖を意味し、

用語「アルケニル」は、2～6個の炭素原子を有し、かつ1～3個の二重結合を含む直鎖又は分枝鎖を意味し、

用語「アルキニル」は、2～6個の炭素原子を有し、かつ1～3個の三重結合を含む直鎖又は分枝鎖を意味し、

用語「アルコキシ」は、1～6個の炭素原子を含む直鎖又は分枝鎖状のアルキルオキシ基を意味し、

30

用語「アシル」は、1～6個の炭素原子を含む直鎖又は分枝鎖状のアルキルカルボニル基を意味し、

用語「アリール」は、フェニル又はナフチル基を意味し、

アリール又はアリールアルキル基に関連して用いられるときの用語「置換された」は、問題の基が、1個若しくはそれ以上のハロゲン原子、並びに／又は、基アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ及び／若しくはアミノ（場合により1個若しくは2個のアルキル基で置換されている）で置換されていることを意味し、

ピロリル、ピペリジニル又はピペラジニル基に関連して用いられるときの用語「置換された」は、問題の基が、1個若しくはそれ以上のアルキル、アルコキシ、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ及び／又はアリールオキシアルキル基で置換されていることを意味するものと理解される。]

40

で示される化合物、それらの鏡像異性体、ジアステレオ異性体、又は薬学的に許容される酸若しくは塩基とのそれらの付加塩。

【請求項2】

nが0である、請求項1記載の式(I)の化合物、それらの鏡像異性体、ジアステレオ異性体、又は薬学的に許容される酸若しくは塩基とのそれらの付加塩。

【請求項3】

nが1である、請求項1記載の式(I)の化合物、それらの鏡像異性体、ジアステレオ異性体、又は薬学的に許容される酸若しくは塩基とのそれらの付加塩。

50

【請求項 4】

n が 2 である、請求項 1 記載の式 (I) の化合物、それらの鏡像異性体、ジアステレオ異性体、又は薬学的に許容される酸若しくは塩基とのそれらの付加塩。

【請求項 5】

R_{60} がヒドロキシ基を表し、かつ R_{61} がアルキル基を表す、請求項 1 記載の式 (I) の化合物、それらの鏡像異性体、ジアステレオ異性体、又は薬学的に許容される酸若しくは塩基とのそれらの付加塩。

【請求項 6】

R_{80} 及び R_{81} が、一緒になってオキソ基を形成する、請求項 1 記載の式 (I) の化合物、それらの鏡像異性体、ジアステレオ異性体、又は薬学的に許容される酸若しくは塩基とのそれらの付加塩。 10

【請求項 7】

R_{90} 及び R_{91} が、一緒になってオキソ基を形成する、請求項 1 記載の式 (I) の化合物、それらの鏡像異性体、ジアステレオ異性体、又は薬学的に許容される酸若しくは塩基とのそれらの付加塩。

【請求項 8】

R_{80} が R_{81} とともに、かつ R_{90} が R_{91} とともに、2 個のオキソ基を形成する、請求項 1 記載の式 (I) の化合物、それらの鏡像異性体、ジアステレオ異性体、又は薬学的に許容される酸若しくは塩基とのそれらの付加塩。

【請求項 9】

R_1 が、水素原子を表す、請求項 1 記載の式 (I) の化合物、それらの鏡像異性体、ジアステレオ異性体、又は薬学的に許容される酸若しくは塩基とのそれらの付加塩。 20

【請求項 10】

R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_5 が、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基及びアルコキシ基から選ばれるか、あるいは、これらのうち 2 基が、隣接する二個の炭素原子に結合しているとき、一緒になってメチレンジオキシ若しくはエチレンジオキシ基を形成する、請求項 1 記載の式 (I) の化合物、それらの鏡像異性体、ジアステレオ異性体、又は薬学的に許容される酸若しくは塩基とのそれらの付加塩。

【請求項 11】

R_1 、 R_2 及び R_5 のそれぞれが、水素原子を表し、 R_3 及び R_4 が、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基及びアルコキシ基から選ばれるか、又は一緒になってメチレンジオキシ基を形成し、 R_{60} 、 R_{70n} 、 R_{80} 及び R_{90} が、それぞれ他から独立して、水素原子、ヒドロキシ基若しくはアルコキシ基を表し、そして、 R_{61} 、 R_{71n} 、 R_{81} 及び R_{91} が、それぞれ他から独立して、水素原子若しくはアルキル基を表すか、又は隣接する炭素原子において対になり、一緒になって結合若しくはオキシラン基を形成するか、あるいは、二つのジェミナル基 (R_{60} と R_{61}) 及び / 又は (R_{70n} と R_{71n}) 及び / 又は (R_{80} と R_{81}) 及び / 又は (R_{90} と R_{91}) が、一緒になってオキソ基を形成する、請求項 1 記載の式 (I) の化合物、それらの鏡像異性体、ジアステレオ異性体、及び薬学的に許容される酸若しくは塩基とのそれらの付加塩。 30

【請求項 12】

3 - クロロ - 7 - エチル - 7 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 9 , 12 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [6 , 7] インドリジノ [1 , 2 - b] キノリン - 8 , 10 - オンである、請求項 1 記載の式 (I) の化合物。 40

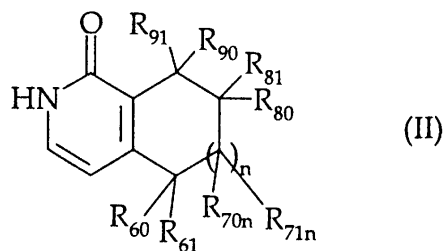
【請求項 13】

2 , 3 - ジフルオロ - 7 - エチル - 7 - ヒドロキシ - 9 , 12 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [6 , 7] インドリジノ [1 , 2 - b] キノリン - 8 , 10 - ジオンである、請求項 1 記載の式 (I) の化合物。

【請求項 14】

請求項 1 記載の式 (I) の化合物の製造方法であって、出発物質として、式 (II) :

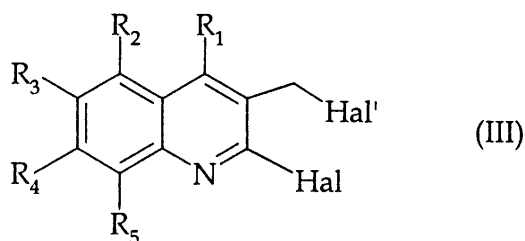
【化 2】



〔式中、 n 、 R_{60} 、 R_{61} 、 R_{70n} 、 R_{71n} 、 R_{80} 、 R_{81} 、 R_{90} 及び R_{91} は、式(Ⅰ)につい 10
て定義されたとおりである〕

で示される化合物を用い、これを塩基性媒質中で、式(Ⅲ)：

【化 3】

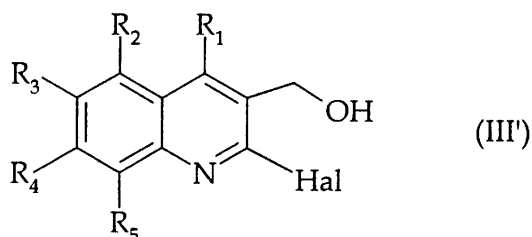


20

〔式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_5 は、式(Ⅰ)について定義されたとおりであり、Hal
及びHal' は、それぞれ他から独立して、ハロゲン原子を表す〕

で示される化合物、又は式(Ⅲ')：

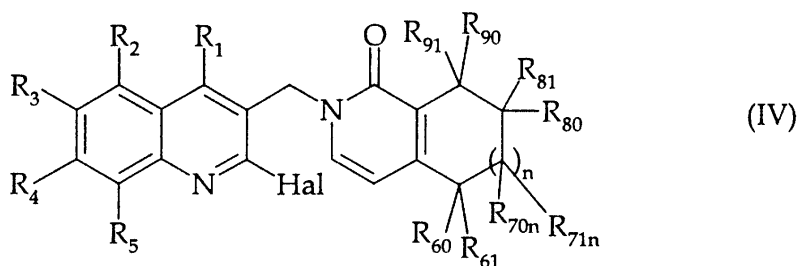
【化 4】



30

〔式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及びHalは、上記に定義されたとおりである〕
で示される化合物と縮合させて、式(Ⅳ)：

【化 5】



40

〔式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 n 、 R_{60} 、 R_{61} 、 R_{70n} 、 R_{71n} 、 R_{80} 、 R_{81} 、 R_{90}
、 R_{91} 及びHalは、上記に定義されたとおりである〕

で示される化合物を得て、この化合物(Ⅳ)を、パラジウム化合物により触媒される分子
内環化反応に付して、式(Ⅰ)の化合物を得る(ここで、

上記方法を簡明にする目的で、 R_{60} 、 R_{61} 、 R_{70n} 、 R_{71n} 、 R_{80} 、 R_{81} 、 R_{90} 及び R_{91} 中 50

に存在する反応基を、慣用の保護基によって保護することができ、そして、適切な時点で、脱保護することができ；これらの同じ位置に存在するヒドロキシ基は、慣用の化学的方法によってオキシ基へと酸化することができ、逆に、これらの同じ位置に存在するオキシ基は、合成中の適切ないかなる時点でも、慣用の還元剤によって還元することができ；そしてこれらの基のうち二つが、一緒になって結合を形成するとき、後者は、合成を促進するために、当業者によって適切と思われるいかなる時点でも導入することができるものと理解され、

この式 (I) の化合物は、

必要ならば、慣用の精製技術に従って、精製することができ、

適宜、慣用の分離技術に従って、その立体異性体へと分離することができ、

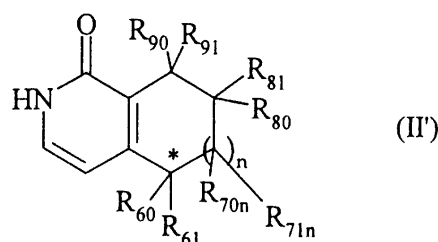
所望ならば、薬学的に許容される酸又は塩基とのその付加塩へと変換される)

ことを特徴とする方法。

【請求項 15】

式 (II) :

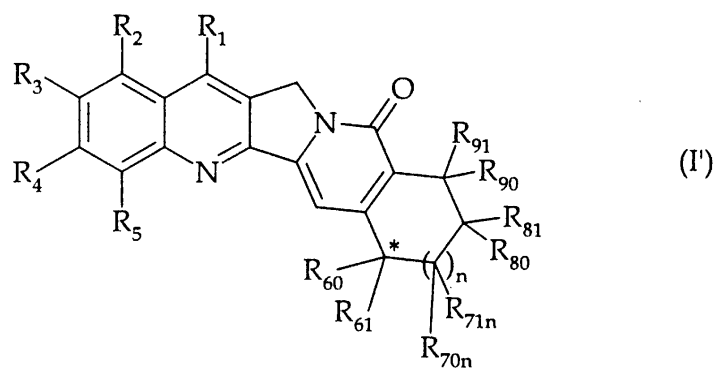
【化 6】



〔式中、 n 、 R_{60} 、 R_{61} 、 R_{70n} 、 R_{71n} 、 R_{80} 、 R_{81} 、 R_{90} 及び R_{91} は、式 (I) で定義されたとおりであり、*は、基 R_{60} 及び R_{61} を結合している炭素原子が、一定の立体配置 (R) 又は (S) を有することを示す〕

で示される基質を用いて、式 (I) :

【化 7】



〔式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 n 、 R_{60} 、 R_{61} 、 R_{70n} 、 R_{71n} 、 R_{80} 、 R_{81} 、 R_{90} 及び R_{91} は、式 (I) で定義されたとおりであり、*は、炭素原子の立体配置が固定されていることを示す〕

で示される化合物を得ることを特徴とする請求項 14 記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、新規なカンプトテシン類似化合物、それらの製造方法、及びそれらを含む医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】

10

20

30

40

50

カンプトテシンは、カンプトテカ・アキュミナータ (*Camptotheca acuminata*) から単離されたアルカロイドであって、広い活性スペクトルを有する抗癌剤である。その不溶性の性質のために、研究は、長い間、この化合物の不溶性の塩に向けられていて、その毒性が、大きな障害であることが判明した。他のいくつかの研究は、構造類似体入手し、そして天然分子の溶解性欠如を克服する目的で実施されている〔*J. Med. Chem.*, 1991, 34, 98; *Chem. Pharm. Bull.*, 1991, 39, 3183〕。施された修飾は、主としてA及びB環に関する。異なる研究の結論によれば、E環、及びより特定的にはラクトン機能の重要性も示している。事実、開いたヒドロキシ酸の形態との平衡にある、後者は、最も活性に富む形態であって、望ましくない効果が軽減されていると思われる〔*Cancer Res.*, 1989, 49, 1465; 同, 1989, 49, 5077〕。この環を修飾するという試みが行われ、特に環の酸素原子が、窒素又は硫黄原子で置き換えられてきたが、それぞれの場合に、薬理的活性が低下するため、ラクトンの重要性が確認された〔*J. Med. Chem.*, 1989, 32, 715〕。

10

【0003】

【課題を解決するための手段】

本発明は、そのE環が修飾された、カンプトテシンの構造類似化合物に関する。それらは、環の酸素が炭素原子で置き換えられた、環状ケトン機能によるその環のラクトン機能の置き換えを特徴とする。そうして得られた化合物は、新規な構造を有し、驚くべきことに、顕著な細胞毒性の特性を有する。そのため、癌性疾患の処置用医薬の製造に用いることが可能になるだろう。

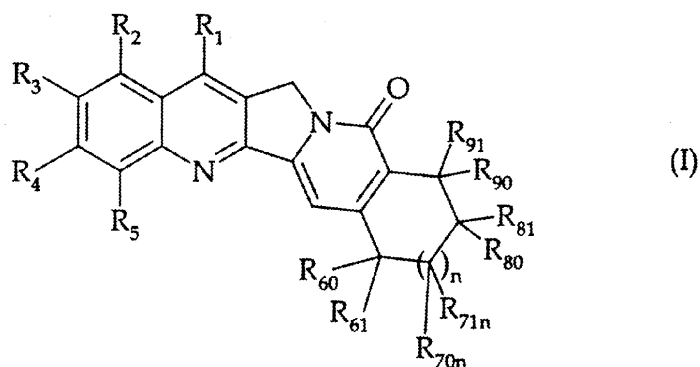
20

【0004】

本発明は、式(I)：

【0005】

【化8】



(I)

30

【0006】

〔式中、nは、0、1又は2であり、

【0007】

R₁、R₂、R₃、R₄及びR₅は、それぞれ他から独立して、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ペルハロアルキル基、(C₃~C₁₁)シクロアルキル基、(C₃~C₁₁)シクロアルキル-アルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アシルオキシ基、カルボキシ基、ニトロ基、シアノ基、アミノカルボニル基(場合により窒素原子において1個又は2個のアルキル基で置換されている)、並びに基-(CH₂)_p-NR_aR_b及び-O-C(O)-N-R_aR_b(ここで、pは、0~6の整数であり、R_a及びR_bは、それぞれ他から独立して、水素原子、アルキル基、(C₃~C₁₁)シクロアルキル基、(C₃~C₁₁)シクロアルキル-アルキル基、アシル基、場合により置換されたアリール基、若しくは場合により置換されたアリールアルキル基を表すか、又はR_a及びR_bは、それらを結合する窒素原子と一緒にあって、ピロリル、ピペリジニル若

40

50

しくはピペラジニル基を形成して、これらの環状基のそれぞれは、場合により置換されていてもよい)から選ばれるか、

【0008】

あるいは隣接する二つの基 R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_5 は、それらを結合している炭素原子と一緒にあって、基 - O - (CH₂)_t - O - (ここで、t は、1 ~ 3 の整数である) を形成し、

【0009】

R_{60} 、 R_{70n} 、 R_{80} 及び R_{90} は、それぞれ他から独立して、水素原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、又は基 - O - (CO) - X 若しくは - O - (CO) - NXW (ここで、X 及び W は、それぞれ他から独立して、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、(C₃ ~ C₁₁) シクロアルキル基、(C₃ ~ C₁₁) シクロアルキル - アルキル基、場合により置換されたアリール基、又は場合により置換されたアリールアルキル基を表す) を表し、

【0010】

R_{61} 、 R_{71n} 、 R_{81} 及び R_{91} は、それぞれ他から独立して、水素原子、アルキル基、アルケニル基若しくはアルキニル基を表すか、あるいは隣接する炭素原子で対になり、一緒にあって結合若しくはオキシラン基を形成するか、あるいは、二つのジェミナル基 (R_{60} と R_{61}) 及び / 又は (R_{70n} と R_{71n}) 及び / 又は (R_{80} と R_{81}) 及び / 又は (R_{90} と R_{91}) は、一緒にあってオキソ基若しくは基 - O - (CH₂)_{t1} - O - (ここで、t1 は、1 ~ 3 の整数である) を形成するが、

【0011】

但し、 R_{60} 、 R_{61} 、 R_{70n} 、 R_{71n} 、 R_{80} 、 R_{81} 、 R_{90} 及び R_{91} が、すべて水素を表すことはなく、

【0012】

ここで、用語「アルキル」は、1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖を意味し、

【0013】

用語「アルケニル」は、2 ~ 6 個の炭素原子を有し、かつ 1 ~ 3 個の二重結合を含む直鎖又は分枝鎖を意味し、

【0014】

用語「アルキニル」は、2 ~ 6 個の炭素原子を有し、かつ 1 ~ 3 個の三重結合を含む直鎖又は分枝鎖を意味し、

【0015】

用語「アルコキシ」は、1 ~ 6 個の炭素原子を含む直鎖又は分枝鎖状のアルキルオキシ基を意味し、

【0016】

用語「アシル」は、1 ~ 6 個の炭素原子を含む直鎖又は分枝鎖状のアルキルカルボニル基を意味し、

【0017】

用語「アリール」は、フェニル又はナフチル基を意味し、

【0018】

アリール又はアリールアルキル基に関連して用いられるときの用語「置換された」は、問題の基が、1 個若しくはそれ以上のハロゲン原子、並びに / 又は、基アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ及び / 若しくはアミノ (場合により 1 個若しくは 2 個のアルキル基で置換されている) で置換されていることを意味し、

【0019】

ピロリル、ピペリジニル又はピペラジニル基に関連して用いられるときの用語「置換された」は、問題の基が、1 個若しくはそれ以上のアルキル、アルコキシ、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ及び / 又はアリールオキシアルキル基で置換されていることを意味するものと理解される。]

【0020】

10

20

30

40

50

で示される化合物、それらの鏡像異性体、ジアステレオ異性体、及び薬学的に許容される酸又は塩基とのそれらの付加塩に関する。

【0021】

【発明の実施の形態】

本発明の好都合な態様は、 R_{60} がヒドロキシ基を表し、かつ R_{61} がアルキル基（例えばエチル）を表す式（I）の化合物に関する。

【0022】

本発明の別の好都合な態様は、 R_{80} 及び R_{81} が、一緒になってオキシ基を形成するか、又は R_{90} 及び R_{91} が、一緒になってオキシ基を形成するか、あるいは R_{80} が R_{81} とともに、かつ R_{90} が R_{91} とともに、2個のオキシ基を形成する、式（I）の化合物に関する。

10

【0023】

式（I）の好適な化合物は、 R_1 が水素原子を表す化合物である。

【0024】

その他の好適な式（I）の化合物は、 R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_5 が、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基及びアルコキシ基から選ばれるか、あるいは、これらの基のうち2つが、隣接する二個の炭素原子に結合しているとき、一緒になってメチレンジオキシ若しくはエチレンジオキシ（好ましくはメチレンジオキシ）基を形成する化合物である。

【0025】

これらの化合物のうち、好ましいのは、 R_2 及び R_5 のそれぞれが、水素原子を表す化合物である。

20

【0026】

本発明の特に好都合な態様は、 R_1 、 R_2 及び R_5 のそれぞれが、水素原子を表し、 R_3 及び R_4 が、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基及びアルコキシ基から選ばれるか、又は一緒になってメチレンジオキシ基を形成し、 R_{60} 、 R_{70n} 、 R_{80} 及び R_{90} が、それぞれ他から独立して、水素原子、ヒドロキシ基若しくはアルコキシ基を表し、そして、 R_{61} 、 R_{71n} 、 R_{81} 及び R_{91} が、それぞれ他から独立して、水素原子若しくはアルキル基を表すか、又は隣接する炭素原子において対になり、一緒になって結合若しくはオキシラン基を形成するか、あるいは、二つのジェミナル基（ R_{60} と R_{61} ）及び / 又は（ R_{70n} と R_{71n} ）及び / 又は（ R_{80} と R_{81} ）及び / 又は（ R_{90} と R_{91} ）が、一緒になってオキシ基を形成する、式（I）の化合物に関する。

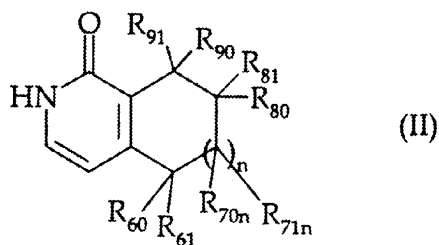
30

【0027】

本発明は、また、式（I）の化合物の製造方法であって、出発物質として、式（II）：

【0028】

【化9】



(II)

40

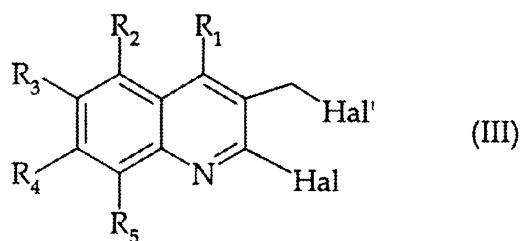
【0029】

〔式中、 n 、 R_{60} 、 R_{61} 、 R_{70n} 、 R_{71n} 、 R_{80} 、 R_{81} 、 R_{90} 及び R_{91} は、式（I）について定義されたとおりである〕

で示される化合物を用い、これを塩基性媒質中で、式（III）：

【0030】

【化10】



【0031】

〔式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_5 は、式 (I) について定義されたとおりであり、 Hal 及び Hal' は、それぞれ他から独立して、ハロゲン原子を表す〕10

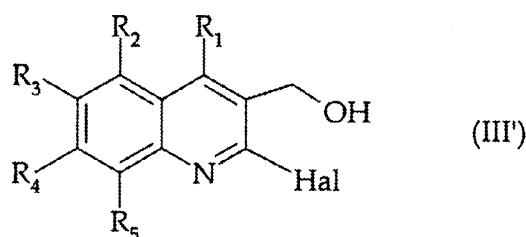
で示される化合物、又は

【0032】

ミツノブ反応の条件に従って、式 (III) :

【0033】

【化11】



20

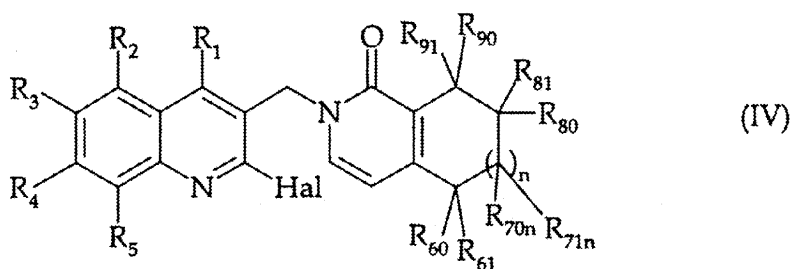
【0034】

〔式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び Hal は、上記に定義されたとおりである〕

で示される化合物と縮合させて、式 (IV) :

【0035】

【化12】



30

【0036】

〔式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 n 、 R_{60} 、 R_{61} 、 R_{70n} 、 R_{71n} 、 R_{80} 、 R_{81} 、 R_{90} 、 R_{91} 及び Hal は、上記に定義されたとおりである〕40

で示される化合物を得て、この化合物 (IV) を、パラジウム化合物のより触媒される「ヘック (Heck)」型の分子内環化反応に付して、式 (I) の化合物を得る (ここで、

【0037】

上記方法を簡明にする目的で、 R_{60} 、 R_{61} 、 R_{70n} 、 R_{71n} 、 R_{80} 、 R_{81} 、 R_{90} 及び R_{91} 中に存在する反応基を、慣用の保護基によって保護することができ、そして、適切な時点で脱保護することができ；これらの同じ位置に存在するヒドロキシ基は、慣用の化学的方法によってオキソ基へと酸化し、逆に、これらの同じ位置に存在するオキソ基は、合成中の適切ないかなる時点でも、慣用の還元剤によって還元することができ；そしてこれらの基のうち二つが、一緒になって結合を形成するときは、後者は、合成を

50

促進するために、当業者によって適切と思われるいかなる時点でも導入することができるものと理解され、

【0038】

この式(I)の化合物は、

【0039】

必要ならば、慣用の精製技術に従って、精製することができ、

【0040】

適宜、慣用の分離技術に従って、その立体異性体へと分離することができ、

【0041】

所望ならば、薬学的に許容される酸又は塩基とのその付加塩へと変換される)

10

ことを特徴とする方法に関する。

【0042】

式(II)及び(III)の基質は、商業的製品であるか、又は公知の手順に従ってか、若しくは有機化学の慣用反応を用いて製造される。例示のため、J. Am. Chem. Soc., 1992, 37, 10971に記載された方法を挙げることができる。

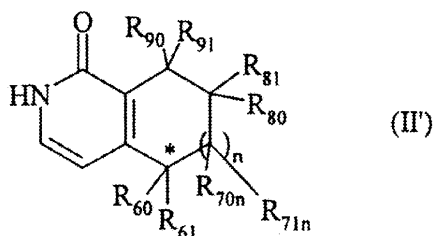
【0043】

特に、式(II)：

【0044】

【化13】

20



【0045】

〔式中、n、R₆₀、R₆₁、R_{70n}、R_{71n}、R₈₀、R₈₁、R₉₀及びR₉₁は、式(I)に定義されたとおりであり、*は、基R₆₀及びR₆₁を結合している炭素原子が、一定の立体配置(R)又は(S)を有することを示す〕

30

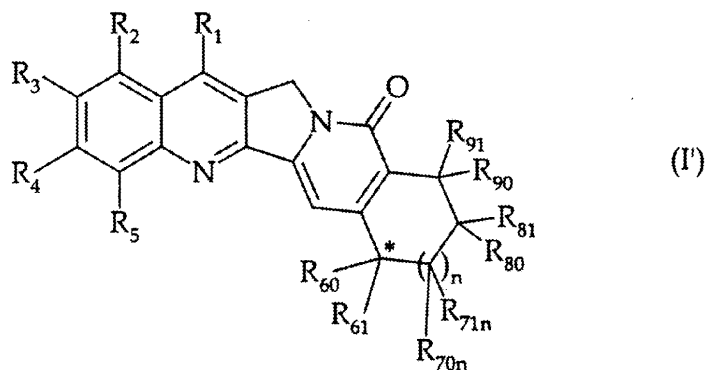
で示される基質を調製して、

【0046】

上記に記載した方法に従って、式(I)：

【0047】

【化14】



40

【0048】

50

〔式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 n 、 R_{60} 、 R_{61} 、 R_{70n} 、 R_{71n} 、 R_{80} 、 R_{81} 、 R_{90} 及び R_{91} は、式 (I) に定義されたとおりであり、* は、炭素原子の立体配置が固定されていることを示す〕

で示される化合物を得ることができる。

【0049】

本発明による医薬組成物のうち、より特別には、経口、非経口又は経鼻投与；錠剤若しくは糖衣錠、舌下錠、ゼラチンカプセル剤、カプセル剤、トローチ剤、坐剤、クリーム剤、軟膏剤、経皮ゲル剤等々に適するものを挙げることができる。

【0050】

有効な投与量は、患者の年齢及び体重、疾患の性質及び重篤さ、並びに経口的、経鼻的、
経直腸的又は非経口的であり得る投与経路に応じて変動する。単位用量は、一般に、24
時間あたり1～3回の投与での処置に対して0.1～500mgの範囲にわたる。

【0051】

【実施例】

下記の実施例は、本発明を例示するが、いかなる方法でも限定するものではない。

【0052】

用いられる出発物質は、公知製品であるか、又は公知の方法に従って製造される。

【0053】

実施例及び調製に記載された化合物の構造は、通常の分光測定手法（赤外線、NMR、質
量分析など）に従って決定した。

【0054】

調製A：7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-1H-シクロペンタ〔c〕ピリジン-1,
5(2H)-ジオン

工程1：4-(1-エトキシビニル)-2-フルオロ-3-ピリジンカルボアルデヒド
2-フルオロ-4-ヨード-3-ピリジンカルボアルデヒド〔J.O.C., 1993,
58, pp.7832に記載〕8g(31.9mmol)、1-エトキシビニルト
リブチルスズ12.7g(35.96mmol)、及びジオキサン280ml中のテトラ
キス(トリフェニルホスフィン)パラジウム740mg(2mol%)を逐次混合した。反
応混合物を、出発物質が完全になくなるまで、還流加熱した。室温に戻した後、フッ化カ
リウムの溶液を反応混合物に加えた。激しい攪拌を10分間行い、フッ化トリブチルスズ
を沈澱させ、これを濾去した。濾液を塩化ナトリウム溶液に入れた。水相をジクロロメタ
ンで3回抽出し、次いで、有機相を併せて、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、そして
ジクロロメタン/シクロヘキサン混合物(95/5)を溶離剤として用いた、シリカカラ
ムでのクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を得た。

【0055】

工程2：7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-1H-シクロペンタ〔c〕ピリジン-1,
5(2H)-オン

2N塩酸51ml(102.1mmol)中の、前工程に記載した化合物770g(3.
93mmol)の混合物を、空気冷却しつつ、2時間還流し、冷却し、次いで濃縮した。
得られた残渣を、アセトンで洗浄し、濾過し、次いでイソプロパノールから再結晶し、所
望の生成物を得た。

融点：200 (イソプロパノール)

【0056】

調製B：5-エチル-5,7-ジヒドロキシ-2,5,6,7-テトラヒドロ-1H-シ
クロペンタ〔c〕-ピリジン-1-オン

工程1：1-フルオロ-7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ〔c〕
ピリジン-5-オン

用いた方法は、調製A、工程1に記載したのと同じであって、精製過程で、ジクロロメタ
ン/メタノール混合物を溶離剤として用いた。得られた残渣を、トリフルオロ酢酸16m
l、アセトニトリル90ml及び水35mlの溶液中で室温で3時間攪拌した。次いで、

10

20

30

40

50

反応混合物を、 K_2CO_3 水溶液で中和し、ジクロロメタンで3回抽出した。併せた有機相を、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、そしてシリカカラムでのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン/メタノール 99.5/0.5）によって精製して、所望の生成物を得た。

【0057】

工程2：5, 7-ジヒドロキシ-5-エチル-1-フルオロ-6, 7-ジヒドロ-1H-シクロペンタ〔c〕ピリジン

-30 で、エーテル中の臭化エチルマグネシウム 3 M の溶液 1.6 ml (4.7 mmol) を、エーテル 60 ml 中の、前工程に記載した化合物 350 mg (2.1 mmol) の溶液に滴加した。反応混合物を -30 で3時間攪拌してから、飽和塩化アンモニウム溶液で加水分解した。有機相をデカントし、水相を酢酸エチルで3回抽出し、次いで、併せた有機相を、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、そしてシリカカラムでのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン/アセトン、95/5）によって精製して、所望の生成物を得た。

【0058】

工程3：5-エチル-5, 7-ジヒドロキシ-2, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-シクロペンタ〔c〕ピリジン-1-オン

調製Aの工程2に記載した方法に従い、前工程に記載した化合物を出発物質として用いて、所望の生成物を得た。

【0059】

調製C：5-エチル-5, 6-ジヒドロキシ-2, 5-ジヒドロ-1H-シクロペンタ〔c〕ピリジン-1-オン

水素化ホウ素 (borohydride) ナトリウム 0.5 g (13.20 mmol) を、メタノール 20 ml 中の、調製Fに記載した生成物 2 g (9.65 mmol) の溶液に、室温で加えた。室温で30分間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20 ml を加えた。混合物を、酢酸エチルで抽出した。有機相を、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、所望の生成物を得た。

【0060】

調製D：5-エチル-5-メトキシメトキシ-2H, 5H-[2]ピリジン-1, 6, 7-トリオン

水 3 ml 中の酸化セレン 2.35 g (21.2 mmol) の溶液を、ジオキサン 130 ml 中の、調製Fの工程3で製造した化合物 3 g (10.6 mmol) の溶液に加えた。反応混合物を、60 で48時間加熱した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解した。沈澱を濾取することによって、所望の生成物を得た。

【0061】

調製E：5-エチル-5-ヒドロキシ-5, 6-ジヒドロ-1H-シクロペンタ〔c〕ピリジン-1, 7-(2H)-ジオン

工程1：5-エチル-1-フルオロ-5-ヒドロキシ-1, 2, 5, 6-テトラヒドロ-7H-シクロペンタ〔c〕ピリジン-7-オン

セライト 3 g、4 の分子ふるい、次いで、クロロクロム酸ピリジニウム 3.6 g (16.7 mmol) を、小画分として、ジクロロメタン/アセトン (15/1 v/v) 混合物中の、調製Bの工程2に記載した化合物 3 g (15.2 mmol) の0 攪拌溶液に、逐次加えた。反応混合物を、室温で20時間攪拌し、濾過し、固体を、毎回ジクロロメタン/アセトン混合物 (50/50 v/v) 50 ml で3回洗浄し、濾液を真空中で濃縮した。得られた残渣を、シリカでのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン/アセトン 85/15）によって精製して、所望の生成物を得た。

【0062】

工程2：5-エチル-5-ヒドロキシ-5, 6-ジヒドロ-1H-シクロペンタ〔c〕ピリジン-1, 7(2H)-ジオン

1 N 塩酸 360 ml 中の、前工程に記載した化合物 3.5 g (17.7 mmol) の懸濁

10

20

30

40

50

液を、80 で1時間加熱した。反応混合物を真空で濃縮した。固体残渣をエーテル中で攪拌し、沈澱を濾取し、乾燥して、所望の生成物を得た。

【0063】

調製F：5 - エチル - 6 - [2 - (1 , 3 - ジオキソラン) イル] - 5 - ヒドロキシ - 5 , 7 - ジヒドロ - 1 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 1 (2 H) - オン

工程1：メチル 2 - (2 - フルオロ - 3 - メチル - 4 - ピリジニル) - 2 - ヒドロキシブタノアート

ヘキサン中の1.6 Mブチルリチウム6.9 ml (11 mmol) を、THF 100 ml 中の2 - フルオロ - 4 - ヨード - 3 - メチルピリジン [J . O . C . , 1993 , 58 , pp . 7832 に記載] 2.6 g (11 mmol) の、-78 の攪拌溶液に滴加した。次いで、反応混合物を-78 で10分間攪拌してから、THF 20 ml 中のメチル 2 - オキソ - ブチラート 1.5 g (12.9 mmol) の溶液を加えた。反応混合物を、-78 で10分間攪拌し、次いで水 / THF の混合物で加水分解した。水相を、デカントし、次いで、毎回酢酸メチル 50 ml で3回抽出した。併せた有機相を、乾燥し、濃縮し、シリカでのクロマトグラフィー (溶離剤：ジクロロメタン / アセトン 95 / 5) によって精製して、所望の生成物を得た。

10

【0064】

工程2：メチル 2 - (2 - フルオロ - 3 - メチル - 4 - ピリジニル) - 2 - メトキシメトキシシルブタノアート

鉱油中の水素化ナトリウムの80%懸濁液 260 mg (8.8 mmol) を、THF 60 ml 中の、前工程に記載した化合物 2 g (8.8 mmol) の0 の攪拌溶液に、小画分として加えた。添加を完了したならば、気体の発生が止むまで、室温で混合物を攪拌した。次いで、THF 10 ml 中のクロロメチルメチルエーテル 0.94 g (11.6 mmol) の溶液を滴加し、混合物を、室温で2時間攪拌し、2 N 塩酸で加水分解し、デカントした。水相をジクロロメタンで抽出し、併せた有機相を、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣のシリカでのクロマトグラフィー (溶離剤：ジクロロメタン / アセトン 95 / 5) によって、所望の生成物を得た。

20

【0065】

工程3：5 - エチル - 1 - フルオロ - 5 - (メトキシメトキシ) - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - オン

30

ヘキサン中の1.6 Mのブチルリチウム溶液 55 ml (88.5 mmol) を、THF 160 ml 中のジイソプロピルアミン 9 g (88.5 mmol) の0 の攪拌溶液に加えた。混合物を0 で1/2時間攪拌してから、ヘキサメチルホスホルアミド 15.8 g (88.5 mmol) をその温度で滴加した。混合物を再び0 で1/2時間攪拌してから、THF 40 ml 中の、前工程に記載した化合物 5.3 g (19.5 mmol) の溶液を滴加した。反応混合物を、室温で1時間攪拌してから、水で加水分解した。水相を酢酸エチルで抽出し、有機相を、2 N 塩酸溶液、次いで飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣を、シリカでのクロマトグラフィー (溶離剤：ジクロロメタン / アセトン 95 / 5) によって精製して、所望の生成物を得た。

【0066】

40

工程4：5 - エチル - 5 - ヒドロキシ - 5 , 7 - ジヒドロ - 1 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 1 , 6 (2 H) - ジオン

3 N 塩酸 40 ml 中の、前工程に記載した化合物 1 g (4.18 mmol) の懸濁液を、1時間還流した。混合物を濃縮し、得られた残渣を、エーテルに溶解し、デカントし、アセトンを加えた後に、得られた固体を濾取し、エーテルで洗浄して、所望の生成物を得た。

【0067】

工程5：5 - エチル - 6 - [2 - (1 , 3 - ジオキソラン) イル] - 5 - ヒドロキシ - 5 , 7 - ジヒドロ - 1 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 1 (2 H) - オン

トルエン 40 ml 中の、前工程で製造した化合物 2.5 g (13 mmol) 、エチレング

50

リコール 15 ml 及び p - トルエンスルホン酸 40 mg の懸濁液を、4 時間還流した。混合物を真空で濃縮し、黑色残渣を酢酸エチルに溶解し、得られた白沈を濾取して、所望の生成物を得た。

【0068】

調製 G : 5 - エチル - 5 - ヒドロキシ - 7 , 8 - ジヒドロ - 1 , 6 (2 H , 5 H) - イソキノリンジオン

工程 1 : 3 - (1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) - 2 - フルオロ - 4 - ヨードピリジンディーン - スターク (Dean Stark) 装置を備えた三つ首フラスコ中で、トルエン 100 ml 中の、2 - フルオロ - 4 - ヨード - 3 - ピリジニカルボアルデヒド 5 . 1 g (20 . 3 mmol)、エタン - 1 , 2 - ジオール 1 . 4 g (22 . 3 mmol)、p - トルエンスルホン酸 50 mg の混合物を、還流にて加熱した。理論量の水が捕集されたとき、反応混合物を室温まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮によって、所望の生成物を得た。

10

【0069】

工程 2 : メチル 2 - [3 - (1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) - 2 - フルオロ - 4 - ピリジニル] - 2 - ハイドロキシブタノアート

ヘキサン中の 1 . 6 M ブチルリチウム 6 . 9 ml (11 mmol) を、THF 100 ml 中の 3 - (1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) - 2 - フルオロ - 4 - ヨードピリジン 3 . 1 g (11 mmol) の、アルゴン雰囲気下、- 78 の攪拌溶液に滴加した。次いで、反応混合物を - 78 で 10 分間攪拌してから、THF 20 ml 中のメチル 2 - オキソブチラート 1 . 5 g (13 mmol) の溶液を滴加した。混合物を - 78 で 3 時間攪拌し、水 / THF の混合物で加水分解し、デカントした。水相を、毎回酢酸メチル 50 ml で 3 回抽出し、併せた有機相を、硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで濃縮した。シリカ越しのクロマトグラフィー (溶離剤 : ジクロロメタン / アセトン 95 / 5) による残渣の精製によって、所望の生成物を得た。

20

【0070】

工程 3 : メチル 2 - (ベンジルオキシ) - 2 - [3 - (1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) - 2 - フルオロ - 4 - ピリジニル] - ブタノアート

DMF 100 ml 中の、前工程に記載した化合物 14 . 8 g (51 . 8 mmol) の溶液を、DMF 100 ml 中の 80 % 水素化ナトリウム 2 g (67 . 4 mmol) の、0 の攪拌懸濁液に滴加した。添加を完了したならば、混合物を 1 / 2 時間攪拌してから、ヨウ化テトラブチルアンモニウム 0 . 15 g、次いで DMF 50 ml に溶解した臭化ベンジル 9 . 8 g (57 . 1 mmol) を、この温度で逐次加えた。混合物を、0 で 2 時間攪拌し、氷冷水に投入し、酢酸エチルで抽出し、有機相を水洗し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。シリカ越し (溶離剤 : ジクロロメタン / アセトン 95 / 5) での残渣の精製によって、所望の生成物を得た。

30

【0071】

工程 4 : メチル 2 - (ベンジルオキシ) - 2 - [3 - (ジメトキシメチル) - 2 - フルオロ - 4 - ピリジニル] - ブタノアート

メタノール 250 ml 中の、前工程に記載したエステル 3 . 4 g (9 mmol) 及び p - トルエンスルホン酸 0 . 1 g の溶液を、室温で 24 時間攪拌した。溶媒を濃縮した。未精製残渣を酢酸エチルに溶解し、有機相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で中和し、水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮によって、所望の生成物を得た。

40

【0072】

工程 5 : メチル 2 - (ベンジルオキシ) - 2 - (2 - フルオロ - 3 - ホルミル - 4 - ピリジニル) ブタノアート

水 20 ml 中のトリフルオロ酢酸 20 . 3 g (0 . 178 mmol) の溶液を、ジクロロメタン 60 ml 中の、前工程に記載したエステル 3 . 3 g (8 . 75 mmol) の溶液に加えた。反応混合物を、室温で 18 時間攪拌し、デカントした。水相をジクロロメタンで抽出し、併せた有機層を、炭酸水素ナトリウム、次いで塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム

50

で乾燥した。濃縮によって、所望の生成物を得た。

【0073】

工程6：メチル3-[4-{1-(ベンジルオキシ)-1-(メトキシカルボニル)プロピル}-2-フルオロ-3-ピリジニル]-2-アクリラート

トルエン1リットル中の、前工程に記載した生成物21g(63.3mmol)及びカルボキシメチレントリフェニルホスホラン22.3g(63.3mmol)の混合物を、還流にて2時間30分加熱した。室温に戻した後、蒸発によって溶媒を除去し、残渣をエーテルから結晶化し、結晶を濾去し、濾液を真空で濃縮した。残渣を、シリカゲル越しのクロマトグラフィー(溶離剤：ジクロロメタン/アセトン、100/0~96/4)によって精製して、所望の生成物を得た。

10

【0074】

工程7：メチル2-(ベンジルオキシ)-2-[2-フルオロ-3-{2-(メトキシカルボニル)エチル}-4-ピリジニル]ブタノアート

塩化コバルト2.5g(10.5mmol)を、メタノール900ml中の、前工程に記載した化合物16.3g(42mmol)の、0の攪拌溶液に加えた。反応混合物を0で10分間攪拌し、次いで、水素化ホウ素ナトリウム3.2g(84mmol)を、小画分として加えた。次いで、混合物を真空で濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解し、有機相を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥し、セライト越しに濾過し、濃縮して、所望の生成物を得た。

【0075】

20

工程8：メチル2-(ベンジルオキシ)-2-[3-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-4-ピリジニル]ブタノアート塩酸の1規定溶液(normal solution)257mlを、ジオキサン80ml中の、前工程に記載した化合物5g(12.83mmol)の溶液に加えた。次に、反応混合物を1時間30分還流した。室温に戻した後、混合物を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル越しのクロマトグラフィー(溶離剤：ジクロロメタン97/メタノール3)によって精製して、所望の生成物を得た。

【0076】

工程9：メチル5-(ベンジルオキシ)-5-エチル-6-ヒドロキシ-1-オキソ-1,2,5,8-テトラヒドロ-7-イソキノリンカルボキシラート

30

THF中の、前工程に記載した化合物4.7g(12.1mmol)の溶液200mlを、THF50ml中の80%水素化ナトリウム0.8g(26.7mmol)の、0の攪拌懸濁液に滴加した。次いで、混合物を、0で15分間、室温で15分間、次いで還流にて1時間攪拌してから、pHが中性になるまで、1規定の塩酸溶液により0で加水分解した。水相をジクロロメタンで抽出した。有機相を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、所望の生成物を得た。

【0077】

工程10：5-(ベンジルオキシ)-5-エチル-7,8-ジヒドロ-1,6(2H,5H)-イソキノリンジオン

1規定の水酸化カリウム溶液60ml中の、前工程に記載した化合物16.1g(45.3mmol)の懸濁液を、還流にて30分間加熱した。反応混合物を、2規定の塩酸溶液の滴加によって、0で中和し、次いでジクロロメタンで抽出した。有機相を濾過し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。シリカゲル越しのクロマトグラフィー(溶離剤：ジクロロメタン/メタノール、100/0~96/4)による精製の後、所望の生成物を得た。

40

【0078】

工程11：5-エチル-5-ヒドロキシ-7,8-ジヒドロ-1,6(2H,5H)-イソキノリンジオン

メタノール800ml中の、前工程に記載した化合物7.9g(26.56mmol)の溶液を、10%パラジウム担持炭素(palladium-on-carbon)0.8

50

g の存在下、水素雰囲気下、大気圧及び室温で攪拌した。理論量の水素の吸収後（約 3 時間 30 分）、触媒を濾過によって除去し、濾液を濃縮し、エーテルからの残渣の結晶化によって、所望の生成物を得た。

【0079】

調製 H：5 - エチル - 5 - ヒドロキシ - 7 - メトキシ - 2, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 1 - オン

1 規定の塩酸 220 ml 中の、調製 B の工程 2 に記載した化合物 2.2 g (11.95 mmol) の懸濁液を、80 で 1 時間 30 分加熱した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲル越しのクロマトグラフィー（溶離剤：ジクロロメタン / メタノール 95 / 5）によって精製して、所望の生成物を得た。

10

【0080】

調製 I：(5S) - 5 - エチル - 5 - ヒドロキシ - 5, 7 - 1 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 1, 6 - (2H) - ジオン

工程 1：3 - (3 - アリル - 2 - フルオロ - 4 - ピリジニル) - 3 - ペンタノール

ヘキサン中 1.6 M のブチルリチウム 27 ml (43.3 mmol) を、THF 250 ml 中の 3 - アリル - 2 - フルオロ - 4 - ヨードピリジン [J. O. C., 1993, 58, pp 7832 に記載された方法に従って製造される] 11.4 g (43.3 mmol) の溶液に -75 で加えた。 -75 で 30 分間の攪拌の後、THF 100 ml 中の 3 - ペンタノン 4.6 ml の溶液を滴加した。反応混合物を -75 で 6 時間攪拌した。室温まで戻した後、混合物を、水 100 ml で加水分解し、酢酸エチルで抽出した。有機相を乾燥し、濃縮し、シリカ越しのクロマトグラフィー（溶離剤：シクロヘキサン / 酢酸エチル 8 / 2）によって精製して、所望の生成物を得た。

20

【0081】

工程 2：3 - アリル - 4 - (1 - エチル - 1 - プロベニル) - 2 - フルオロピリジン

トリエチルアミン 17.6 ml (126 mmol) を、ジクロロメタン 50 ml 中の、前工程に記載した化合物 1.4 g (6.3 mmol) の溶液に加えた。温度を 0 に下げ、ジクロロメタン 20 ml 中の塩化チオニル 2.3 ml (31.5 mmol) を加えた。室温で 5 分間攪拌の後、反応混合物を、水 70 ml に注ぎ込み、次いでジクロロメタンで抽出した。有機相を乾燥し、濃縮し、シリカ越しのクロマトグラフィー（溶離剤：シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 / 1）によって精製して、所望の生成物を得た。

30

【0082】

工程 3：5 - エチル - 1 - フルオロ - 7 H - シクロペンタ [c] ピリジン

前工程に記載した化合物 1 g (4.87 mmol)、及び二塩化ビス(トリシクロヘキシルホスフィン)ベンジリデンルテニウム (IV) 200 mg (0.24 mmol) の混合物をトルエン 20 ml に溶解した。溶液を、室温で 15 分間攪拌し、次いで濾過した。濾液を濃縮し、シリカ越しのクロマトグラフィー（溶離剤：シクロヘキサン / 酢酸エチル 8 / 2）によって精製して、所望の生成物を得た。

【0083】

工程 4：(5S) - 5 - エチル - 1 - フルオロ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 5, 6 - ジオール

40

蒸留水 50 ml、フェリシアン化カリウム 9 g (27.3 mmol)、炭酸カリウム 3.6 g (28 mmol)、オスミウム酸カリウム二水和物 10 mg (0.03 mmol) 及びメタンスルホンアミド 0.85 g (8.9 mmol) を、tert - ブチルアルコール 50 ml 中の (DHQD)₂ - Pyr 80 mg (0.01 mmol) の溶液に逐次加えた。室温で 3 分間の攪拌の後、混合物を 0 に冷却し、tert - ブチルアルコール 5 ml 中の、前工程に記載した化合物 1.4 g (8.6 mmol) の溶液を加えた。反応混合物を 0 で 2 日間攪拌した。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機相を乾燥し、濃縮し、シリカ越しのクロマトグラフィー（溶離剤：シクロヘキサン / 酢酸エチル 5 / 5）によって精製して、所望の生成物を得た。

【0084】

50

工程 5 : (5 S) - 5 - エチル - 1 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 5 , 7 - ジヒドロ - 6 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 6 - オン

ジメチルスルホキシド 0 . 8 2 m l を、前工程に記載した化合物 1 . 1 g (5 . 5 m m o l) と、ジクロロメタン 1 0 0 m l 中の塩化オキサリル 0 . 4 8 m l (5 . 5 m m o l) との混合物に - 7 8 で加えた。 - 7 8 で 2 0 分後、トリエチルアミン 4 m l (2 8 . 4 m m o l) を加え、混合物を低い温度で 1 5 分間攪拌し、室温に戻した。反応混合物を、水 1 0 0 m l で加水分解し、ジクロロメタンで抽出した。有機相を、1 % 塩酸水溶液、次いで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。乾燥及び濃縮によって、所望の生成物を得た。

【 0 0 8 5 】

10

工程 6 : (5 S) - 5 - エチル - 5 - ヒドロキシ - 5 , 7 - 1 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 1 , 6 - (2 H) - ジオン

調製 F の工程 4 に記載した方法に従い、前工程に記載した化合物を出発物質として用いて、所望の生成物を得た。

【 0 0 8 6 】

調製 J : 5 - エチル - 5 - ヒドロキシ - 5 , 8 - ジヒドロ - 1 - (2 H) - イソキノリノン

工程 1 : 1 - (3 - アリル - 2 - フルオロ - 4 - ピリジニル) - 1 - プロパノール

調製 I の工程 1 に記載した方法に従い、3 - ペンタノンをプロパノールに置き換えて、所望の生成物を得た。

20

【 0 0 8 7 】

工程 2 : 1 - (3 - アリル - 2 - フルオロ - 4 - ピリジニル) - 1 - プロパノン

セライト 0 . 5 g、4 の分子ふるい 0 . 2 g、及びクロロクロム酸ピリジニウム 0 . 5 8 g (2 . 6 9 m m o l) を、ジクロロメタン 2 5 m l 中の、前工程に記載した化合物 0 . 5 g (2 . 5 6 m m o l) の溶液に 0 で加えた。室温に戻した後、混合物を 1 5 時間攪拌し、次いで濾過した。濾液を濃縮し、シリカ越しのクロマトグラフィー (溶離剤 : ジクロロメタン / アセトン 9 7 / 3) によって精製して、所望の生成物を得た。

【 0 0 8 8 】

工程 3 : 3 - (3 - アリル - 2 - フルオロ - 4 - ピリジニル) - 1 - ペンテン - 3 - オール

30

T H F 中の 1 M の臭化ビニルマグネシウムの溶液 2 . 1 m l を、T H F 1 0 m l 中の、前工程に記載した化合物 0 . 3 2 g (1 . 6 6 m m o l) の溶液に 0 で加えた。0 で 4 5 分間の攪拌の後、混合物を、1 M 塩酸溶液で加水分解し、エーテルで抽出した。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣を、シリカゲル越しのクロマトグラフィー (溶離剤 : ジクロロメタン / アセトン 9 5 / 5) によって精製して、所望の生成物を得た。

【 0 0 8 9 】

工程 4 : 5 - エチル - 1 - フルオロ - 5 , 8 - ジヒドロ - 5 - イソキノリノール

調製 I の工程 3 に記載した方法に従い、前工程に記載した化合物を出発物質として用いて、所望の生成物を得た。

40

【 0 0 9 0 】

工程 5 : 5 - エチル - 5 - ヒドロキシ - 5 , 8 - ジヒドロ - 1 - (2 H) - イソキノリノン

t e r t - ブチラートカリウム 5 g (4 5 m m o l) を、t e r t - ブタノール 2 5 m l 中の、前工程に記載した生成物 0 . 5 g (2 . 5 9 m m o l) の溶液に加えた。還流にて 1 6 時間の攪拌の後、反応混合物を冷却し、水 5 0 m l で加水分解し、2 M の塩酸溶液で酸性にした。得られた沈殿を濾取し、乾燥して、所望の生成物を得た。

【 0 0 9 1 】

調製 K : 5 - エチル - 5 - ヒドロキシ - 5 , 8 - ジヒドロ - 1 , 6 , 7 - (2 H) - イソキノリントリオン

50

工程 1 : 5 - エチル - 5 , 6 , 7 - トリヒドロキシ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 - (2 H) - イソキノリノン

tert - ブタノール中の四酸化オスミウムの 2 . 5 % 溶液 4 m l 、次いで N - メチルモルフィン N - オキシド 1 . 5 g (1 2 . 8 m m o l) を、ジオキサン 7 0 m l と水 3 0 m l との混合物中の、調製 J に記載した化合物 2 g (1 0 . 4 m m o l) の溶液に室温で加えた。室温で終夜の攪拌後、混合物を酢酸エチルで抽出し、有機相を乾燥かつ濃縮して、所望の生成物を得た。

【 0 0 9 2 】

工程 2 : 5 - エチル - 5 - ヒドロキシ - 5 , 8 - ジヒドロ - 1 , 6 , 7 - (2 H) - イソキノリントリオン

ジメチルスルホキシド 1 . 3 0 m l (1 8 . 2 m m o l) を、ジオキサン 1 0 0 m l 中の、前工程に記載した化合物 1 g (4 . 4 4 m m o l) と塩化オキサリル 0 . 7 8 m l (8 . 8 8 m m o l) との混合物に - 7 8 で加えた。 - 7 8 で 3 0 分後、トリエチルアミン 6 m l (4 2 . 6 m m o l) を加えた。 - 7 8 で 1 5 分後、混合物を室温に戻した。反応混合物を、水 1 0 0 m l で加水分解し、酢酸エチルで抽出した。有機相を、1 規定塩酸溶液、次いで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。乾燥及び濃縮によって、所望の生成物を得た。

【 0 0 9 3 】

調製 L : 7 - エチル - 7 - ヒドロキシ - 2 , 4 , 7 , 7 a - テトラヒドロキレノ (t e t r a h y d r o x i r e n o) [2 , 3 - g] イソキノリン - 3 (1 a H) - オン

m - クロロ過安息香酸 1 . 1 7 g (6 . 8 m m o l) を、ジオキサン 1 0 0 m l 中の、調製 J に記載した生成物 1 g (5 . 2 m m o l) の溶液に 0 で加えた。室温で 1 時間攪拌した後、溶液を、酢酸エチル 1 0 0 m l で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。硫酸マグネシウムでの乾燥、及び蒸発による溶媒の除去によって、所望の生成物を得た。

【 0 0 9 4 】

調製 M : 5 - エチル - 5 - ヒドロキシ - 2 , 5 , 6 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - シクロヘプタ [c] ピリジン - 1 - オン

調製 J に記載した方法に従い、工程 3 での臭化ビニルマグネシウムを臭化アリルマグネシウムに置き換えて、所望の生成物を得た。

【 0 0 9 5 】

調製 N : 5 - エチル - 5 - ヒドロキシ - 5 , 6 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - シクロヘプタ [c] ピリジン - 1 , 7 (2 H) - ジオン

工程 1 : (2 - フルオロ - 4 - ヨード - 3 - ピリジニル) メタノール

水素化ホウ素ナトリウム 0 . 7 2 g (1 9 . 2 m m o l) を、テトラヒドロフラン 1 0 0 m l 中の 2 - フルオロ - 4 - ヨード - 3 - ピリジンカルボアルデヒド [J . O . C . , 1 9 9 3 , 5 8 , p p 7 8 3 2 に記載] 4 g (1 6 m m o l) の溶液に加えた。混合物を、室温で 4 時間攪拌し、次いで加水分解した。反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を乾燥かつ濃縮して、所望の生成物を得た。

【 0 0 9 6 】

工程 2 : 2 - フルオロ - 4 - ヨード - 3 - [(2 - メトキシエトキシ) メチル] ピリジンジクロロメタン 1 0 m l 中のクロロメトキシ - 2 - メトキシエタン 2 . 1 g (1 6 . 8 m m o l) の溶液、次いでジクロロメタン 1 0 m l 中のエチルジイソプロピルアミン 2 . 2 g (1 6 . 8 m m o l) 及び 4 - ジメチルアミノピリジン 1 8 0 m g (1 . 4 m m o l) の溶液を、ジクロロメタン 2 0 m l 中の、前工程に記載した化合物 3 . 5 g (1 4 m m o l) の溶液に逐次加えた。混合物を、1 8 時間攪拌し、次いで加水分解した。混合物をジクロロメタンで抽出し、有機相を、中性になるまで、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥かつ濃縮して、所望の生成物を得た。

【 0 0 9 7 】

工程 3 : 1 - [2 - フルオロ - 3 - [(2 - メトキシエトキシ) メチル] - 4 - ピリジニ

10

20

30

40

50

ル] - 1 - プロパノール

調製 G の工程 2 に記載した方法に従い、前工程に記載した化合物を出発物質として用い、かつプロピオンアルデヒドを求電子剤として用いて、所望の生成物を得た。

【0098】

工程 4 : 1 - [2 - フルオロ - 3 - { (2 - メトキシエトキシ) メチル } - 4 - ピリジニル] - 1 - プロパノン

調製 E の工程 1 に記載した方法に従い、前工程に記載した化合物を出発物質として用いて、所望の生成物を得た。

【0099】

工程 5 : メチル 3 - [2 - フルオロ - 3 - { (2 - メトキシエトキシ) メチル } - 4 - ピリジニル] - 3 - ヒドロキシ - ペンタノアート 10

THF 40 ml 中の、前工程に記載した化合物 3 g (10 . 2 mmol) 及びプロモ酢酸メチル 5 . 1 g (33 mmol) の溶液を、予め 6 M 塩酸での処理によって、還流を保つようにして活性化した、THF 5 ml 中の亜鉛 2 . 16 g (33 mmol) の還流中の懸濁液に滴加した。添加を完了したならば、混合物を還流にて 1 時間攪拌し、次いで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液で加水分解した。エーテルでの抽出の後、有機相を乾燥し、濃縮し、シリカ越しのクロマトグラフィー (溶離剤 : ジクロロメタン / アセトン 95 / 5) によって精製して、所望の生成物を得た。

【0100】

工程 6 : メチル 3 - [2 - フルオロ - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ピリジニル] - 3 - ヒドロキシペンタノアート 20

THF 20 ml 中の、前工程で調製した化合物 3 . 5 g (10 . 1 mmol) 及び 2 規定 HCl 20 ml の溶液を、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物をデカントし、水相を酢酸エチルで抽出し、併せた有機相を、飽和塩化ナトリウム水溶液で中性になるまで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発による溶媒の除去によって、所望の生成物を得た。

【0101】

工程 7 : メチル 3 - (2 - フルオロ - 3 - ホルミル - 4 - ピリジニル) - 3 - ヒドロキシペンタノアート

二酸化マンガン 1 . 2 g (13 . 9 mmol) を、ジクロロメタン 50 ml 中の、前工程に記載した化合物 3 g (11 . 6 mmol) の溶液に加えた。室温での 2 時間攪拌の後、反応混合物をセライト越しに濾過し、濾液を濃縮して、所望の生成物を得た。 30

【0102】

工程 8 : メチル 3 - [4 - (1 - エチル - 1 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 3 - オキソプロピル) - 2 - フルオロ - 3 - ピリジニル] - 2 - アクリラート

調製 G の工程 6 に記載した方法に従い、前工程に記載した化合物を出発物質として用いて、所望の生成物を得た。

【0103】

工程 9 : メチル 3 - [2 - フルオロ - 3 - (3 - メトキシ - 3 - オキソプロピル) - 4 - ピリジニル] - 3 - ヒドロキシペンタノアート

調製 G の工程 7 に記載した方法に従い、前工程に記載した化合物を出発物質として用いて、所望の生成物を得た。 40

【0104】

工程 10 : メチル 3 - [2 - フルオロ - 3 - (3 - メトキシ - 3 - オキソプロピル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 4 - ピリジニル] - 3 - トリメチルシリロキシペンタノアート

塩化メチレン 5 ml 中のトリメチルシリルトリフラート 2 . 7 ml (15 mmol) の溶液を、塩化メチレン 20 ml 中の、前工程で調製した化合物 3 . 1 g (10 mmol) 及びトリエチルアミン 3 g (30 mmol) の溶液に 0 で滴加した。反応混合物を、0 で 2 時間攪拌し、次いで水 20 ml で加水分解した。有機相をデカントし、硫酸マグネシウムで乾燥した。蒸発による溶媒の除去によって、所望の生成物を得た。 50

【0105】

工程11：メチル5 - エチル - 1 - フルオロ - 7 - オキソ - 5 - トリメチルシラニルオキシ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - シクロヘプタ [c] ピリジン - 8 - カルボキシラート

調製Gの工程9に記載した方法に従い、前工程に記載した化合物を出発物質として用いて、所望の生成物を得た。

【0106】

工程12：5 - エチル - 5 - ヒドロキシ - 5 , 6 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - シクロヘプタ [c] ピリジン - 1 , 7 (2 H) - ジオン

水酸化カリウムの1規定溶液20ml中の、前工程に記載した化合物1.7g (5 mmol) の懸濁液を、還流にて2時間加熱した。反応混合物を、室温に冷却し、6規定塩酸溶液40mlの添加によって酸性にし、室温で30分間、次いで80℃で1時間攪拌した。冷却した後、混合物を塩化メチレンで抽出した。有機相を、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、所望の生成物を得た。

【0107】

調製O：5 - エチル - 5 - ヒドロキシ - 2 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 7 - イソキノリンジオン

三フッ化ホウ素 - ジエチルエーテル複合体2ml (16.7 mmol) を、ジオキサン100ml中の、調製Lに記載した生成物1g (4.8 mmol) の溶液に、78℃で加えた。室温に戻した後、混合物を20時間攪拌し、次いで酢酸エチル / 水の混合物に注ぎ込んだ。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥した。蒸発による溶媒の除去によって、所望の生成物を得た。

【0108】

実施例1：9 - ヒドロキシ - 9 , 12 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [6 , 7] インドリジノ [1 , 2 - b] - キノリン - 7 , 10 (8 H) - ジオン

工程a：2 - [(2 - ブロモ - 3 - キノリニル) メチル] - 7 - ヒドロキシ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 1 , 5 (2 H) - ジオン

鉱油中80%の分散としてのNaH0.6mmol (18mg) を、DME / DMF混合物 (16 / 4 (v / v)) 20ml中の、調製Aに記載した化合物0.6mmol (100mg) の0℃の攪拌溶液に、小画分として加えた。混合物を0℃で10分間攪拌してから、LiBr2.4mmol (210mg) をこの温度で加えた。室温に戻した後、反応混合物を1 / 4時間攪拌してから、2 - ブロモ - 3 - ブロモメチルキノリン0.66mmol (200ml) を加えた。次いで、反応混合物を80℃で20時間加熱し、室温に戻した後に、過剰量の水に注ぎ込んだ。生成した沈澱を濾取し、エーテルで洗浄して、所望の生成物を得た。

【0109】

工程b：9 - ヒドロキシ - 9 , 12 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [6 , 7] インドリジノ [1 , 2 - b] キノリン - 7 , 10 (8 H) - ジオン

不活性雰囲気下で、前工程に記載した化合物0.98mmol (380mg) 、酢酸カリウム3.2mmol (319mg) 、臭化テトラブチルアンモニウム1.57mmol (505mg) 、及びアセトニトリル45ml中の酢酸パラジウム1.7mmol (38mg) を逐次混合した。次いで、混合物を4時間還流し、その後、熱い間に濾過した。残渣をジクロロメタン及びメタノールの熱溶液で洗浄した。次いで、濾液を濃縮し、シリカ越しのクロマトグラフィー (溶離剤：ジクロロメタン / メタノール98 / 2) によって精製して、所望の生成物を得た。

質量スペクトル : LC - MS : m / z : 305 (MH⁺) ; 287 (MH⁺ - H₂O)

【0110】

実施例2：7 - エチル - 7 , 8 - ジヒドロキシ - 7 , 8 , 9 , 12 - テトラヒドロ - 10 H - シクロペンタ [6 , 7] インドリジノ [1 , 2 - b] キノリン - 10 - オン

実施例 1 に記載した方法に従い、調製 B に記載した化合物を出発物質として用いて、所望の生成物を得た。

【 0 1 1 1 】

実施例 3 : 7 - エチル - 7 , 8 - ジヒドロキシ - 7 , 1 2 - ジヒドロ - 1 0 H - シクロペンタ [6 , 7] インドリジノ [1 , 2 - b] キノリン - 1 0 - オン

実施例 1 に記載した方法に従い、調製 C に記載した化合物を出発物質として用いて、所望の生成物を得た。

【 0 1 1 2 】

実施例 4 : 7 - エチル - 7 - ヒドロキシ - 7 H - シクロペンタ [6 , 7] インドリジノ [1 , 2 - b] キノリン - 8 , 9 , 1 0 (1 2 H) - トリオン

10

実施例 1 に記載した方法に従い、調製 D に記載した化合物を出発物質として用いて、所望の生成物を得た。

【 0 1 1 3 】

実施例 5 : 7 - エチル - 7 - ヒドロキシ - 7 H - シクロペンタ [6 , 7] インドリジノ [1 , 2 - b] キノリン - 9 , 1 0 (8 H , 1 2 H) - ジオン

実施例 1 に記載した方法に従い、調製 E に記載した化合物を出発物質として用いて、所望の生成物を得た。

【 0 1 1 4 】

実施例 6 a : 7 - エチル - 7 - ヒドロキシ - 8 - [2 - (1 , 3 - ジオキソラン) イル] - 9 , 1 2 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [6 , 7] インドリジノ [1 , 2 - b] キノリン - 1 0 - オン

20

実施例 1 に記載した方法に従い、調製 F に記載した化合物を出発物質として用いて、所望の生成物を得た。

質量スペクトル : (MH^+) m/z = 377

【 0 1 1 5 】

実施例 6 b : 7 - エチル - 7 - ヒドロキシ - 9 , 1 2 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [6 , 7] インドリジノ [1 , 2 - b] キノリン - 8 , 1 0 - ジオン

トリフルオロ酢酸 1 0 m l 及び水 1 m l 中の、実施例 6 a で調製した化合物 1 g (2 . 6 6 m m o l) の溶液を、80 で 2 時間加熱した。混合物を真空で濃縮し、残渣を水 2 0 m l に投入し、沈澱を濾取し、熱アルコール 1 0 m l に溶解した。不溶性生成物の濾過及び乾燥によって、所望の生成物を得た。

30

質量スペクトル : (MH^+) m/z = 333

【 0 1 1 6 】

実施例 9、10、11、12、13、14 及び 15 の化合物を、同様にして得た。

【 0 1 1 7 】

実施例 7 : 7 - エチル - 7 - ヒドロキシ - 1 0 , 1 3 - ジヒドロベンゾ [6 , 7] インドリジノ [1 , 2 - b] - キノリン - 8 , 1 1 (7 H , 9 H) - ジオン

実施例 1 に記載した方法に従い、調製 G に記載した化合物を出発物質として用いて、所望の生成物を得た。

質量スペクトル : (MH^+) m/z = 347

40

【 0 1 1 8 】

実施例 8 : 7 - エチル - 7 - ヒドロキシ - 9 - メトキシ - 7 , 8 , 9 , 1 2 - テトラヒドロ - 1 0 H - シクロペンタ [6 , 7] インドリジノ [1 , 2 - b] キノリン - 1 0 - オン

実施例 1 に記載した方法に従い、調製 H に記載した化合物を出発物質として用いて、所望の生成物を得た。

質量スペクトル : (MH^+) m/z = 349

【 0 1 1 9 】

実施例 9 : 3 - クロロ - 7 - エチル - 7 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 9 , 1 2 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [6 , 7] インドリジノ [1 , 2 - b] キノリン - 8 , 1 0 - オン

実施例 6 (6 a + 6 b) に記載した方法に従い、調製 F に記載した化合物を出発物質とし

50

て用い、2 - ブロモ - 3 - ブロモメチルキノリンを2 - ブロモ - 3 - ブロモメチル - 7 - クロロ - 6 - メチルキノリンで置き換えることで、所望の生成物を得た。

質量スペクトル : (MH⁺) m/z = 381

【0120】

実施例10: 2, 3 - ジメチル - 7 - エチル - 7 - ヒドロキシ - 9, 12 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ〔6, 7〕インドリジノ〔1, 2 - b〕キノリン - 8, 10 - ジオン

実施例6(6a + 6b)に記載した方法に従い、調製Fに記載した化合物を出発物質として用い、2 - ブロモ - 3 - ブロモメチルキノリンを2 - ブロモ - 3 - ブロモメチル - 6, 7 - ジメチルキノリンで置き換えて、所望の生成物を得た。

質量スペクトル : (MH⁺) m/z = 361

10

【0121】

実施例11: 7 - エチル - 7 - ヒドロキシ - 2, 3 - メチレンジオキシ - 9, 12 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ〔6, 7〕インドリジノ〔1, 2 - b〕キノリン - 8, 10 - ジオン

実施例6(6a + 6b)に記載した方法に従い、調製Fに記載した化合物を出発物質として用い、2 - ブロモ - 3 - ブロモメチルキノリンを2 - ブロモ - 3 - ブロモメチル - 6, 7 - メチレンジオキシキノリンで置き換えることで、所望の生成物を得た。

質量スペクトル : (MH⁺) m/z = 377

【0122】

実施例12: 2, 3 - ジフルオロ - 7 - エチル - 7 - ヒドロキシ - 9, 12 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ〔6, 7〕インドリジノ〔1, 2 - b〕キノリン - 8, 10 - ジオン

20

実施例6(6a + 6b)に記載した方法に従い、調製Fに記載した化合物を出発物質として用い、2 - ブロモ - 3 - ブロモメチルキノリンを2 - ブロモ - 3 - ブロモメチル - 6, 7 - ジフルオロキノリンで置き換えることで、所望の生成物を得た。

質量スペクトル : (MH⁺) m/z = 369

【0123】

実施例13: 2 - クロロ - 7 - エチル - 7 - ヒドロキシ - 9, 12 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ〔6, 7〕インドリジノ〔1, 2 - b〕キノリン - 8, 10 - ジオン

実施例6(6a + 6b)に記載した方法に従い、調製Fに記載した化合物を出発物質として用い、2 - ブロモ - 3 - ブロモメチルキノリンを2 - ブロモ - 3 - ブロモメチル - 6 - クロロキノリンで置き換えることで、所望の生成物を得た。

30

質量スペクトル : (MH⁺) m/z = 367

【0124】

実施例14: 7 - エチル - 7 - ヒドロキシ - 2 - メトキシ - 9, 12 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ〔6, 7〕インドリジノ〔1, 2 - b〕キノリン - 8, 10 - ジオン

実施例6(6a + 6b)に記載した方法に従い、調製Fに記載した化合物を出発物質として用い、2 - ブロモ - 3 - ブロモメチルキノリンを2 - ブロモ - 3 - ブロモメチル - 6 - メトキシキノリンで置き換えることで、所望の生成物を得た。

質量スペクトル : (MH⁺) m/z = 363

【0125】

40

実施例15: 2 - クロロ - 7 - エチル - 7 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 9, 12 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ〔6, 7〕インドリジノ〔1, 2 - b〕キノリン - 8, 10 - ジオン

実施例6(6a + 6b)に記載した方法に従い、調製Fに記載した化合物を出発物質として用い、2 - ブロモ - 3 - ブロモメチルキノリンを2 - ブロモ - 3 - ブロモメチル - 6 - クロロ - 7 - メチルキノリンで置き換えることで、所望の生成物を得た。

【0126】

実施例16: (7S) - 7 - エチル - 7 - ヒドロキシ - 9, 12 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ〔6, 7〕インドリジノ〔1, 2 - b〕キノリン - 8, 10 - ジオン

実施例1に記載した方法に従い、調製Iに記載した化合物を出発物質として用いて、所望

50

の生成物を得た。

【0127】

実施例17：7-エチル-7-ヒドロキシ-10,13-ジヒドロベンゾ〔6,7〕インドリジノ〔1,2-b〕キノリン-11(7H)-オン

実施例1に記載した方法に従い、調製Jに記載した化合物を出発物質として用いて、所望の生成物を得た。

【0128】

実施例18：7-エチル-7-ヒドロキシ-10,13-ジヒドロベンゾ〔6,7〕インドリジノ〔1,2-b〕キノリン-8,9,11(7H)-トリオン

実施例1に記載した方法に従い、調製Kに記載した化合物を出発物質として用いて、所望の生成物を得た。 10

【0129】

実施例19：2-エチル-2-ヒドロキシ-1a,10,13,13a-テトラヒドロ〔1〕ベンゾキレノ(benzoxireno)〔3,4:6,7〕インドリジノ〔1,2-b〕キノリン-12(2H)-オン

実施例1に記載した方法に従い、調製Lに記載した化合物を出発物質として用いて、所望の生成物を得た。

【0130】

実施例20：7-エチル-7-ヒドロキシ-7,8,10,13-テトラヒドロベンゾ〔6,7〕インドリジノ〔1,2-b〕キノリン-9,11-ジオン 20

実施例1に記載した方法に従い、調製Oに記載した化合物を出発物質として用いて、所望の生成物を得た。

【0131】

実施例21：7-エチル-7-ヒドロキシ-7,8,11,14-テトラヒドロ-12H-シクロヘプタ〔6,7〕インドリジノ〔1,2-b〕キノリン-12-オン

実施例1に記載した方法に従い、調製Mに記載した化合物を出発物質として用いて、所望の生成物を得た。

【0132】

実施例22：7-エチル-7-ヒドロキシ-11,14-ジヒドロ-7H-シクロヘプタ〔6,7〕インドリジノ〔1,2-b〕キノリン-9,12(8H,10H)-ジオン 30

実施例1に記載した方法に従い、調製Nに記載した化合物を出発物質として用いて、所望の生成物を得た。

【0133】

実施例23：2,3-ジフルオロ-7-エチル-7-ヒドロキシ-10,13-ジヒドロベンゾ〔6,7〕インドリジノ〔1,2-b〕キノリン-8,11(7H,9H)-ジオン

実施例1に記載した方法に従い、調製Gに記載した化合物を出発物質として用い、2-ブロモ-3-ブロモエチルキノリンを2-ブロモ-3-ブロモメチル-6,7-ジフルオロキノリンで置き換えることで、所望の生成物を得た。

質量スペクトル : (MH⁺) m/z = 383

40

【0134】

薬理学的研究

実施例A：in vitro 活性

マウス白血病L1210をin vitroで用いた。10%ウシ胎児血清、2mMグルタミン、50U/mlのペニシリン、50μg/mlのストレプトマイシン、及び10mM HEPES (pH 7.4)を含む完全RPMI 1640培地で、細胞を培養した。細胞を、マイクロプレート上に分散し、細胞毒性化合物に4倍加周期(4 doubling time)、すなわち48時間(L1210)接触させた。次いで、生存細胞の数を、比色分析アッセイである、微量培養テトラゾリウムアッセイ〔J. Carmichael et al., Cancer Res., 47, 936-942, (19 50

87) 〕によって定量した。結果は、 IC_{50} 、すなわち処置された細胞の増殖を50%阻害する細胞毒性濃度として表した。

【0135】

本発明の化合物は、 IC_{50} 値が 10^{-6} Mより顕著に低く、強力な細胞毒性を示す薬剤であると考えられる。

【0136】

実施例B：医薬組成物

10mgの用量を含有する1,000錠の調製のための処方：

実施例5の化合物：	10g
ヒドロキシプロピルセルロース：	2g
コムギ澱粉：	10g
乳糖：	100g
ステアリン酸マグネシウム：	3g
タルク：	3g

フロントページの続き

- (72)発明者 パトリック・オトゥフェイ
フランス国、エフ - 7 7 1 7 0 セルヴォン・ブリ・コント・ロベール、リュ・デュ・プレ・オ・ムトン 9
- (72)発明者 アラン・ピエール
フランス国、エフ - 7 8 5 8 0 レ・ザ・リュエット・ル・ロワ、シマン・デ・ボワ・ジャンノード 9
- (72)発明者 ガーナム・アタシ
フランス国、エフ - 9 2 2 1 0 サン・クルド、リュ・ミシェル・サル 8
- (72)発明者 ジョン・イクマン
フランス国、エフ - 9 2 8 0 0 ピュトー、リュ・カルトー 3 3、レジダンス・オフエンバシュ、アパルトマン 3 0エ
- (72)発明者 ベルナール・シムティエール
フランス国、エフ - 7 5 0 2 0 パリ、クール・ドゥ・ヴァンサンヌ 3 7

審査官 内藤 伸一

(56)参考文献 Tetrahedron Letters, (1997), 38(28), p4969-4972

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, D B名)

C07D471/14 101

A61K 31/4745

C07D491/22

CA(STN)

REGISTRY(STN)