

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02009/078423

発行日 平成23年4月28日 (2011. 4. 28)

(43) 国際公開日 平成21年6月25日 (2009. 6. 25)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 471/04 (2006.01)	C07D 471/04 103H	4C050
A61K 31/437 (2006.01)	C07D 471/04 103M	4C065
A61K 31/407 (2006.01)	A61K 31/437	4C071
A61P 3/10 (2006.01)	A61K 31/407	4C086
A61P 9/10 (2006.01)	A61P 3/10	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 53 頁) 最終頁に続く		

出願番号 特願2009-546274 (P2009-546274)
 (21) 国際出願番号 PCT/JP2008/072942
 (22) 国際出願日 平成20年12月17日 (2008.12.17)
 (31) 優先権主張番号 特願2007-325944 (P2007-325944)
 (32) 優先日 平成19年12月18日 (2007.12.18)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)
 (31) 優先権主張番号 特願2008-273685 (P2008-273685)
 (32) 優先日 平成20年10月24日 (2008.10.24)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(71) 出願人 305060567
 国立大学法人富山大学
 富山県富山市五福3190
 (74) 代理人 100114074
 弁理士 大谷 嘉一
 (72) 発明者 豊岡 尚樹
 富山県富山市五福3190 国立大学法人
 富山大学内
 (72) 発明者 加藤 敦
 富山県富山市五福3190 国立大学法人
 富山大学内
 (72) 発明者 足立 伊佐雄
 富山県富山市五福3190 国立大学法人
 富山大学内

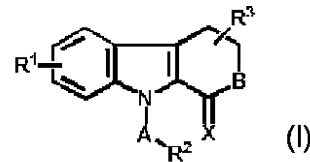
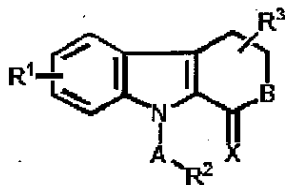
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アルドース還元酵素阻害活性を有する縮合三環化合物

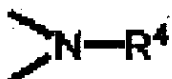
(57) 【要約】

【課題】 アルドース還元酵素阻害活性を有する縮合三環化合物の提供を目的とする。

【解決手段】 一般式



「式中、R¹は、水素原子、ハロゲン原子等を；R²は、保護されていてもよいカルボキシル基を；R³は、水素原子、ハロゲン原子等を；Aは、アルキレン基を；Bは、酸素原子、硫黄原子または式

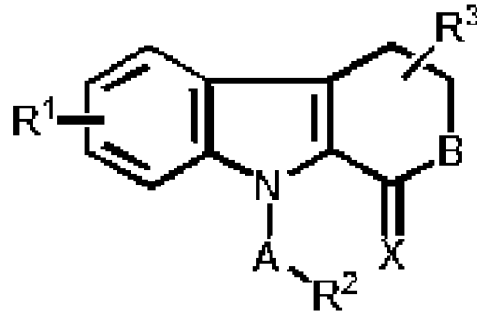


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式

【化 1】

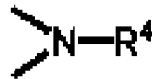


10

「式中、 R^1 は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい、アルキル、シクロアルキル、アルキレンもしくはアルコキシ基、もしくは保護されていてもよい、ヒドロキシルもしくはカルボキシル基から選ばれる 1 ~ 3 個の原子または置換基を； R^2 は、保護されていてもよいカルボキシル基を； R^3 は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、オキソ基、置換されていてもよい、アルキルもしくはアルコキシ基、もしくは保護されていてもよいカルボキシル基から選ばれる 1 ~ 2 個の原子または置換基を；A は、アルキレン基を；B は、酸素原子、硫黄原子または式

20

【化 2】



(式中、 R^4 は、アリール、シクロアルキルもしくは複素環式基で置換されたアルキル基またはアリール基を示す。) を；

X は、酸素原子または硫黄原子を、それぞれ示す。」

で表される縮合三環化合物。

【請求項 2】

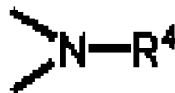
30

B が酸素原子または硫黄原子である 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロピラノ [3, 4 - b] インドール誘導体を母核とする請求の範囲 1 記載の縮合三環化合物。

【請求項 3】

B が式、

【化 3】



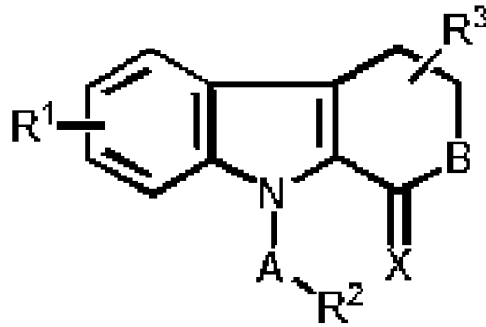
(式中、 R^4 は、アリール、シクロアルキルもしくは複素環式基で置換されたアルキル基またはアリール基を示す。) であるテトラヒドロ - - カルボリン誘導体を母核とする請求の範囲 1 記載の縮合三環化合物。

40

【請求項 4】

一般式

【化4】

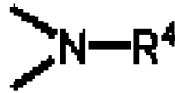


10

「式中、 R^1 は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい、アルキル、シクロアルキル、アルキレンもしくはアルコキシ基、もしくは保護されていてもよい、ヒドロキシルもしくはカルボキシル基から選ばれる1~3個の原子または置換基を； R^2 は、保護されていてもよいカルボキシル基を； R^3 は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、オキシ基、置換されていてもよい、アルキルもしくはアルコキシ基、もしくは保護されていてもよいカルボキシル基から選ばれる1~2個の原子または置換基を；Aは、アルキレン基を；Bは、酸素原子、硫黄原子または式

【化5】

20



(式中、 R^4 は、アリール、シクロアルキルもしくは複素環式基で置換されたアルキル基またはアリール基を示す。)を；

Xは、酸素原子または硫黄原子を、それぞれ示す。」

で表される縮合三環化合物を含有するアルドース還元酵素阻害剤。

【請求項5】

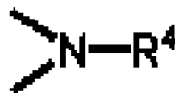
Bが酸素原子または硫黄原子である1,3,4,9-テトラヒドロピラノ[3,4-b]インドール誘導体を母核とする縮合三環化合物を含有する請求の範囲4記載のアルドース還元酵素阻害剤。

30

【請求項6】

Bが式、

【化6】



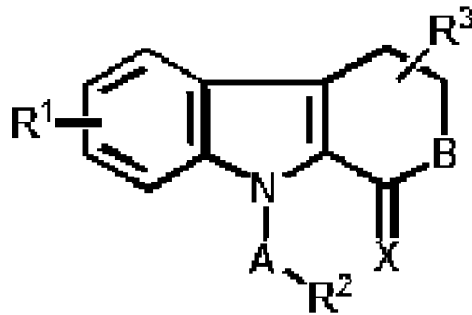
(式中、 R^4 は、アリール、シクロアルキルもしくは複素環式基で置換されたアルキル基またはアリール基を示す。)であるテトラヒドロ- -カルボリン誘導体を母核とする縮合三環化合物を含有する請求の範囲4記載のアルドース還元酵素阻害剤。

40

【請求項7】

一般式

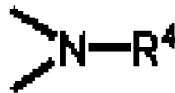
【化 7】



10

「式中、 R^1 は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい、アルキル、シクロアルキル、アルキレンもしくはアルコキシ基、もしくは保護されていてもよい、ヒドロキシルもしくはカルボキシル基から選ばれる 1 ~ 3 個の原子または置換基を； R^2 は、保護されていてもよいカルボキシル基を； R^3 は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、オキシ基、置換されていてもよい、アルキルもしくはアルコキシ基、もしくは保護されていてもよいカルボキシル基から選ばれる 1 ~ 2 個の原子または置換基を；A は、アルキレン基を；B は、酸素原子、硫黄原子または式

【化 8】



20

(式中、 R^4 は、アリール、シクロアルキルもしくは複素環式基で置換されたアルキル基またはアリール基を示す。) を；

X は、酸素原子または硫黄原子を、それぞれ示す。」

で表される縮合三環化合物を主成分とする治療薬。

【請求項 8】

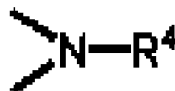
B が酸素原子または硫黄原子である 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロピラノ [3, 4 - b] インドール誘導体を母核とする縮合三環化合物が主成分である請求の範囲 7 記載の治療薬。

30

【請求項 9】

B が式、

【化 9】



(式中、 R^4 は、アリール、シクロアルキルもしくは複素環式基で置換されたアルキル基またはアリール基を示す。) であるテトラヒドロ - - カルボリン誘導体を母核とする縮合三環化合物が主成分である請求の範囲 7 記載の治療薬。

40

【請求項 10】

ポリオール代謝が亢進またはアルドース還元酵素が過剰発現している病気の治療に用いる請求の範囲 7 ~ 9 のいずれかに記載の治療薬。

【請求項 11】

病気が、糖尿病合併症、動脈硬化症、心臓または脳の虚血・再還流障害、全身性炎症反応性症候群、敗血症状態での心筋障害・腎不全、癌のいずれかである請求の範囲 10 記載の治療薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

本発明は、アルドース還元酵素阻害活性を有する縮合三環化合物に関する。さらに詳しくは、アルドース還元酵素阻害活性を有する - カルボリン誘導体および 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロピラノ [3, 4 - b] インドール誘導体およびそれらを含むアルドース還元酵素阻害剤並びにそれらを主成分とする治療薬に関するものである。

【背景技術】

【0002】

糖尿病性合併症には神経症、網膜症および腎症などがあり、糖尿病患者の10%が十数年後に各種合併症に悩まされ、罹病期間が30年になると、これらの合併症が30~50%の患者に発生するとされている。

糖尿病合併症の促進要因としてポリオール経路の代謝亢進がある。

ポリオール経路はアルドース還元酵素（以下、アルドースレダクターゼ）とソルビトールデヒドロゲナーゼが触媒している。

正常の血中グルコース濃度ではグルコースからソルビトールへ変換される量はわずかにすぎないが、高血糖になるとアルドースレダクターゼが活性化され、ポリオール経路に流入するグルコース量が増加し、ソルビトール、フルクトースの生産量が増加する。

グルコースの細胞内流入はインスリン非依存性の組織で起こりやすく、細胞内に産生されたソルビトールやフルクトースは細胞膜透過性が低く排泄されにくい為に細胞内に蓄積されやすい。

神経症、網膜症および腎症は、それぞれ神経組織細胞、毛細血管壁細胞およびメサンギウム細胞が主に関与するが、ソルビトールの蓄積とミオイノシトール代謝異常により発症

すると考えられている。

ミオイノシトールはホスホイノシチドの構成成分であり、これらの細胞内に高濃度に存在する。

ミオイノシトールとグルコースは細胞内への取り込みの際に競合する結果、高血糖はミオイノシトール減少の一因であると考えられる。

【0003】

また、研究の進歩により、ポリオール代謝が高血糖状態ばかりでなく、虚血・再還流状態や酸化ストレス亢進状態で活性化されることが判明しつつあり、動脈硬化症、心・脳の虚血・再還流障害、炎症、敗血症、癌などの多様な疾患の治療に、アルドースレダクターゼ阻害剤が応用できる可能性が高まりつつある（非特許文献1）。

【0004】

アルドースレダクターゼ阻害を有する薬剤として、エパルレストット(Epalrestat)、ゼナレストット(Zenarestat)、アルレストチン(Alrestatin)などその分子構造にカルボキシメチル基を有するもの、ソルビニル(Sorbinil)、フィダレストット(Fidarestat)、ラニレストット(ranirestat)などヒダントイン誘導体が知られている。

【0005】

一方、テトラヒドロ - - カルボリン誘導体、特に、2,3,4,9-tetrahydro- - carbolin -1-oneを母核とする化合物は、例えば、サイクリン依存性リン酸化酵素(CDK = cyclin dependent kinase) のアンタゴニストであることが知られている（特許文献1）。

【非特許文献1】糖尿病合併症, Vol. 21(1), 25-32(2007)

【特許文献1】W02006/011750

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

エパルレストット、ラニレストットなどのアルドースレダクターゼ阻害薬は、糖尿病性神経障害の治療を目的に開発されてきたが、近年、アルドースレダクターゼ活性の亢進が、大腸癌を始めとする各種ガン細胞の増殖に影響を与えることが報告されており、新たな分子構造をもつアルドースレダクターゼ阻害剤の開発が求められている。

10

20

30

40

50

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明者らは、ミカン科の薬用植物、呉茱萸（ゴシュユ）の成分の一つであるレトシニン(rhetsinine)など、縮合三環化合物に着目した。

その分子構造にカルボキシメチルなどのカルボキシアルキル基を有する化合物を種々合成し、それらの化合物がアルドースレダクターゼ阻害活性を有することを見出し、本発明を完成させた。

以下、本発明を詳細に説明する。

【0008】

本明細書において、特に断らない限り、各用語は、次の意味を有する。

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を；アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチルおよびヘキシル基などの直鎖状または分岐鎖状のC₁₋₁₂アルキル基を；低級アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチルおよびヘキシル基などの直鎖状または分岐鎖状のC₁₋₆アルキル基を；アルキレン基とは、メチレン、エチレン、プロピレンおよびイソプロピレン基などの直鎖状または分岐鎖状のC₁₋₆アルキレン基を；シクロアルキル基とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル基を；アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシおよびオクチルオキシ基などの直鎖状または分岐鎖状のC₁₋₁₂アルキルオキシ基を；低級アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシおよびヘキシルオキシ基などの直鎖状または分岐鎖状のC₁₋₆アルキルオキシ基を；アリアル基とは、フェニル、ナフチル、インダニルおよびインデニル基などを；アシル基とは、ホルミル基、アルキルカルボニル基およびアロイル基を；アルキルカルボニル基とは、アセチルおよびプロピオニルなどのC₂₋₆アルキルカルボニル基を；アロイル基とは、ベンゾイルおよびナフチルカルボニル基などのアリアルカルボニル基を；

【0009】

複素環式基とは、ピロジニル、ペペリジニル、ペペラジニル、ホモペペラジニル、ホモペペリジニル、モルホルル、チオモルホルル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリル、キヌクリジニル、イミダゾリニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジル、キノリル、キノリジニル、チアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピロニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、プリニル、フリル、チエニル、ベンゾチエニル、ピラニル、イソベンゾフラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ベンゾフラニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノキサリル、ジヒドロキノキサリル、2,3-ジヒドロベンゾチエニル、2,3-ジヒドロベンゾピロリル、2,3-4H-1-チアナフチル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾ[b]ジオキサニル、イミダゾ[2,3-a]ピリジル、ベンゾ[b]ペペラジニル、クロメニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、ピリダジニル、イソインドリルおよびイソキノリル基などの該環を形成する異項原子として一つ以上の酸素原子もしくは硫黄原子を含んでいてもよい、窒素、酸素もしくは硫黄原子から選ばれる少なくとも一つ以上の異項原子を5員もしくは6員環、縮合環または架橋環の複素環式基を；

【0010】

カルボキシル保護基としては、通常のカルボキシル基の保護基として使用し得るすべての基を含み、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、1,1-ジメチルプロピル、ブチルおよびtert-ブチルなどの低級アルキル基；フェニルおよびナフチルなどのアリアル基；ベンジル、ジフェニルメチル、トリチル、p-ニトロベンジル、p-メトキシベンジルおよびビス(p-メトキシフェニル)メチルなどのアル低級アルキル基；アセチルメチル、ベンゾイルメチル、p-ニトロベンゾイルメチル、p-プロモベンゾイルメチルおよびp-メ

10

20

30

40

50

タンスルホニルベンゾイルメチルなどのアシル - 低級アルキル基 ; 2 - テトラヒドロピラニルおよび 2 - テトラヒドロフラニルなどの含酸素複素環式基 ; 2, 2, 2 - トリクロロエチルなどのハロゲン - 低級アルキル基 ; 2 - (トリメチルシリル)エチルなどの低級アルキルシリル - 低級アルキル基 ; アセトキシメチル、プロピオニルオキシメチルおよびピバロイルオキシメチルなどのアシルオキシ - 低級アルキル基 ; フタルイミドメチルおよびスクシンイミドメチルなどの含窒素複素環式 - 低級アルキル基 ; シクロヘキシルなどのシクロアルキル基 ; メトキシメチル、メトキシエトキシメチルおよび 2 - (トリメチルシリル)エトキシメチルなどの低級アルコキシ - 低級アルキル基 ; ベンジルオキシメチルなどのアル - 低級アルコキシ - 低級アルキル基 ; メチルチオメチルおよび 2 - メチルチオエチルなどの低級アルキルチオ - 低級アルキル基 ; フェニルチオメチルなどのアリールチオ - 低級アルキル基 ; 1, 1 - ジメチル - 2 - プロペニル、3 - メチル - 3 - ブテニルおよびアリルなどの低級アルケニル基 ; 並びにトリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、ジフェニルメチルシリルおよびtert-ブチルメトキシフェニルシリルなどの置換シリル基などが挙げられる。

10

20

30

40

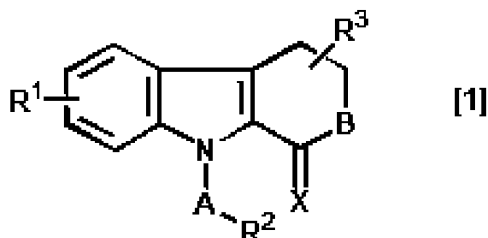
【 0 0 1 1 】

ヒドロキシル保護基としては、通常のヒドロキシル基の保護基として使用し得るすべての基を含み、例えば、ベンジルオキシカルボニル、4 - ニトロベンジルオキシカルボニル、4 - プロモベンジルオキシカルボニル、4 - メトキシベンジルオキシカルボニル、3, 4 - ジメトキシベンジルオキシカルボニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、1, 1 - ジメチルプロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、イソブチルオキシカルボニル、ジフェニルメトキシカルボニル、2, 2, 2 - トリクロロエトキシカルボニル、2, 2, 2 - トリプロモエトキシカルボニル、2 - (トリメチルシリル)エトキシカルボニル、2 - (フェニルスルホニル)エトキシカルボニル、2 - (トリフェニルホスホニオ)エトキシカルボニル、2 - フルフリルオキシカルボニル、1 - アダマンチルオキシカルボニル、ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、S - ベンジルチオカルボニル、4 - エトキシ - 1 - ナフチルオキシカルボニル、8 - キノリルオキシカルボニル、アセチル、ホルミル、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチル、メトキシアセチル、フェノキシアセチル、ピバロイルおよびベンゾイルなどのアシル基 ; メチル、tert-ブチル、2, 2, 2 - トリクロロエチルおよび 2 - トリメチルシリルエチルなどの低級アルキル基 ; アリルなどの低級アルケニル基 ; ベンジル、p-メトキシベンジル、3, 4 - ジメトキシベンジル、ジフェニルメチルおよびトリチルなどのアル低級アルキル基 ; テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニルおよびテトラヒドロチオピラニルなどの含酸素および含硫黄複素環式基 ; メトキシメチル、メチルチオメチル、ベンジルオキシメチル、2 - メトキシエトキシメチル、2, 2, 2 - トリクロロエトキシメチル、2 - (トリメチルシリル)エトキシメチル、1 - エトキシエチルおよび 1 - メチル - 1 - メトキシエチルなどの低級アルコキシ - および低級アルキルチオ - 低級アルキル基 ; メタンスルホニルおよび p - トルエンスルホニルなどの低級アルキル - およびアリール - スルホニル基 ; 並びにトリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、ジフェニルメチルシリルおよびtert-ブチルメトキシフェニルシリルなどの置換シリル基などが挙げられる。

【 0 0 1 2 】

本発明は、一般式 [1]

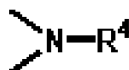
【化 1】



「式中、 R^1 は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい、アルキル、シクロアルキル、アルキレンもしくはアルコキシ基、もしくは保護されていてもよい、ヒドロキシルもしくはカルボキシル基から選ばれる1～3個の原子または置換基を； R^2 は、保護されていてもよいカルボキシル基を； R^3 は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、オキシ基、置換されていてもよい、アルキルもしくはアルコキシ基もしくは保護されていてもよいカルボキシル基から選ばれる1～2個の原子または置換基を；Aは、アルキレン基を；Bは、酸素原子、硫黄原子または式

10

【化 2】



(式中、 R^4 は、アリール、シクロアルキルもしくは複素環式基で置換されたアルキル基またはアリール基を示す。)を；

20

Xは、酸素原子または硫黄原子を、それぞれ示す。」

で表される縮合三環化合物またはその塩、並びに一般式[1]の縮合三環化合物またはその塩を含有するアルドースレダクダーゼ阻害剤である。

【0013】

一般式[1]の縮合三環化合物は塩とすることもできる。

一般式[1]の化合物の塩としては、通常知られているアミノ基などの塩基性基またはヒドロキシルもしくはカルボキシル基などの酸性基における塩を挙げることができる。

塩基性基における塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸および硫酸などの鉱酸との塩；ギ酸、酢酸、クエン酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、酒石酸、アスパラギン酸、トリクロロ酢酸およびトリフルオロ酢酸などの有機カルボン酸との塩；並びにメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メシチレンスルホン酸およびナフタレンスルホン酸などのスルホン酸との塩を、また、酸性基における塩としては、例えば、ナトリウムおよびカリウムなどのアルカリ金属との塩；カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩；アンモニウム塩；並びにトリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N-ベンジル-フェネチルアミン、1-エフェナミンおよびN,N-ジベンジリエチレンジアミンなどの含窒素有機塩基との塩などを挙げることができる。

30

上記した塩の中で、好ましい塩としては、薬理的に許容される塩が挙げられる。

40

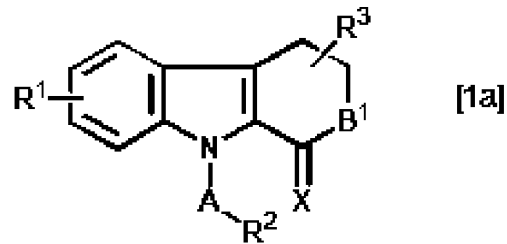
【0014】

一般式[1]の縮合三環化合物またはその塩において、異性体(例えば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など)が存在する場合、本発明は、それらすべての異性体を包含し、また水和物、溶媒和物およびすべての結晶形を包含するものである。

【0015】

本発明の縮合三環化合物は、一般式[1a]

【化3】

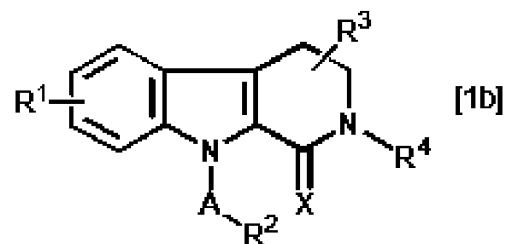


「式中、 B^1 は、OまたはSを； R^1 、 R^2 、 R^3 、AおよびXは、前記したと同様の意味を有する。」

で表される1,3,4,9-テトラヒドロピラノ[3,4-b]インドール誘導体またはその塩、および一般式[1b]

【0016】

【化4】



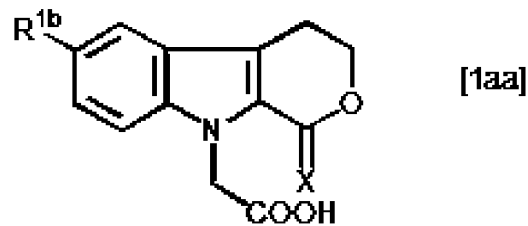
「式中、 R^4 は、アリール、シクロアルキルもしくは複素環式基で置換されたアルキル基またはアリール基を示し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、AおよびXは、前記したと同様の意味を有する。」

で表されるテトラヒドロ- -カルボリン誘導体またはその塩を含むものである。

【0017】

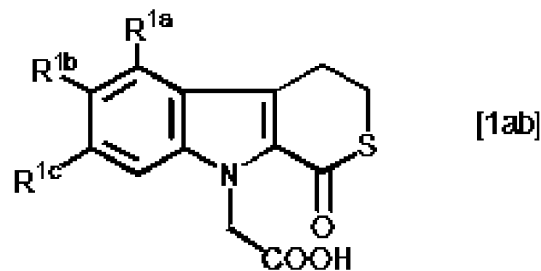
本発明において好ましい化合物は、例えば、以下の化合物またはその塩が挙げられる。

【化5a】



【0018】

【化5b】



【0019】

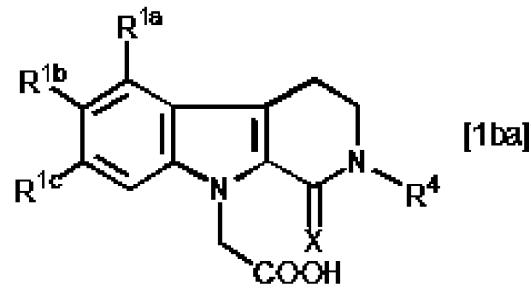
10

20

30

40

【化6】



【0020】

10

一般式[1aa]、一般式[1ab]および一般式[1ba]におけるR^{1b}は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、シクロアルキルもしくはアルコキシ基もしくは保護されていてもよいヒドロキシ基であり、R⁴は、アリール、シクロアルキルもしくは複素環式基で置換されたアルキル基またはアリール基であり、Xは酸素原子または硫黄原子である。

一般式[1ab]におけるR^{1a}、R^{1b}およびR^{1c}は、同一または異なって水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル基、シクロアルキル基もしくは置換されていてもよいアルコキシ基またはR^{1a}とR^{1b}もしくはR^{1b}とR^{1c}が一緒になって形成するアルキレン基である。

一般式[1ab]におけるR^{1a}およびR^{1c}は、同一または異なって水素原子、ハロゲン原子を；R^{1b}は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル基、シクロアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基またはヒドロキシ基である。

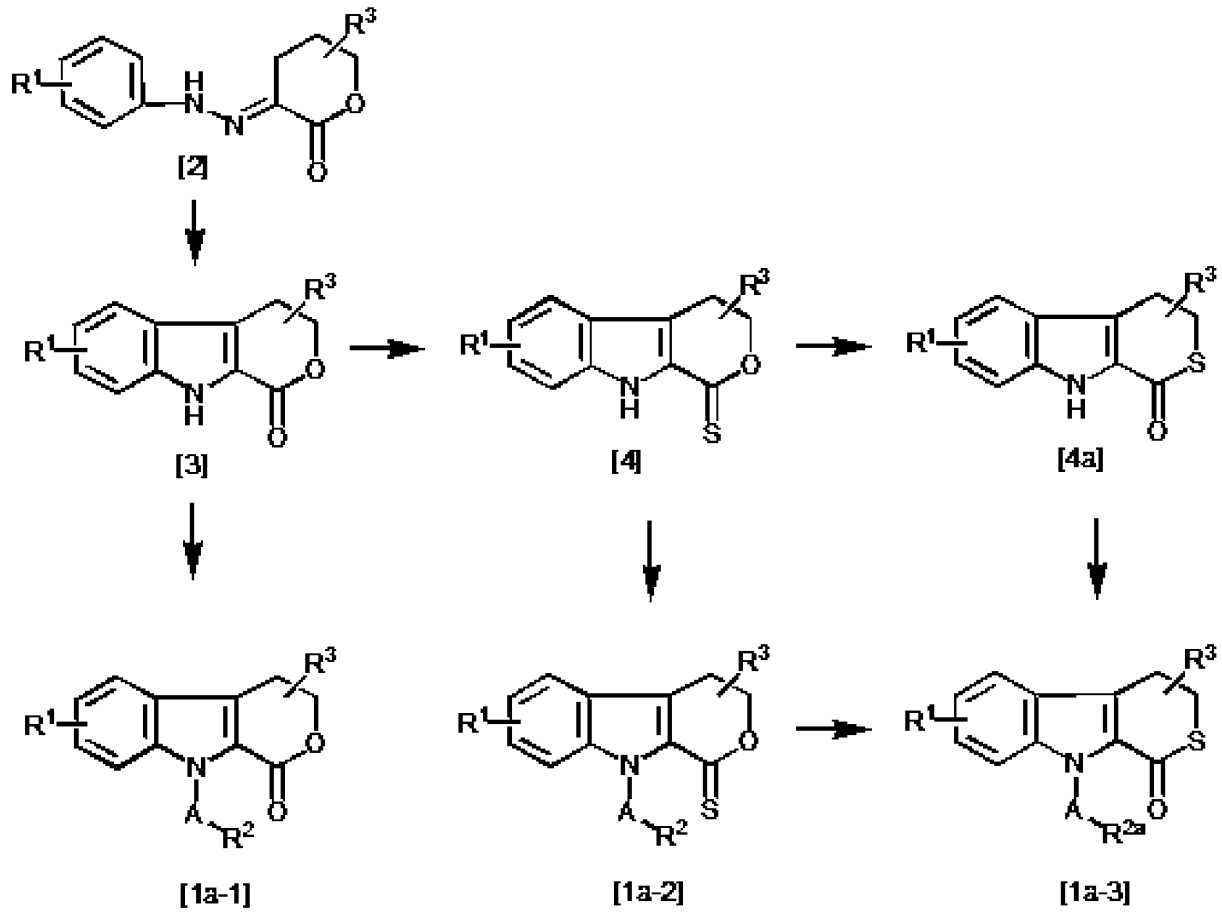
20

【0021】

一般式[1]の縮合三環化合物は、例えば、以下の方法により製造することができる。

- ・ 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロピラノ[3, 4 - b]インドール誘導体の製造法

【化7】



10

20

【0022】

「式中、R^{2a}は水素原子；R¹、R²、R³、AおよびXは、前記したと同様の意味を有する。」

一般式[2]の化合物を、例えば、Arch. Pharm., 320, 22-29(1987)に記載の方法に準じて一般式[3]の化合物を製造することができる。

30

一般式[3]の化合物をローソン試薬(Lawesson's reagent)を用いてチオラクタム化することにより一般式[4]の化合物を製造することができる。

一般式[3]、一般式[4]または一般式[4a]の化合物に、例えば、ブロム酢酸t-ブチル、ブロム酢酸エチル、ブロム酢酸メチルなどのハロゲン低級脂肪酸エステルを反応させ、R²が保護されたカルボン酸である一般式[1a-1]、一般式[1a-2]または一般式[1a-3]の化合物を製造することができる。

さらに、ヨウ化トリメチルシリルでの脱アルキル化や加水分解などでカルボン酸保護基を脱保護することにより、R²がカルボン酸である一般式[1a-1]の化合物または一般式[1a-2]の化合物を製造することができる。

40

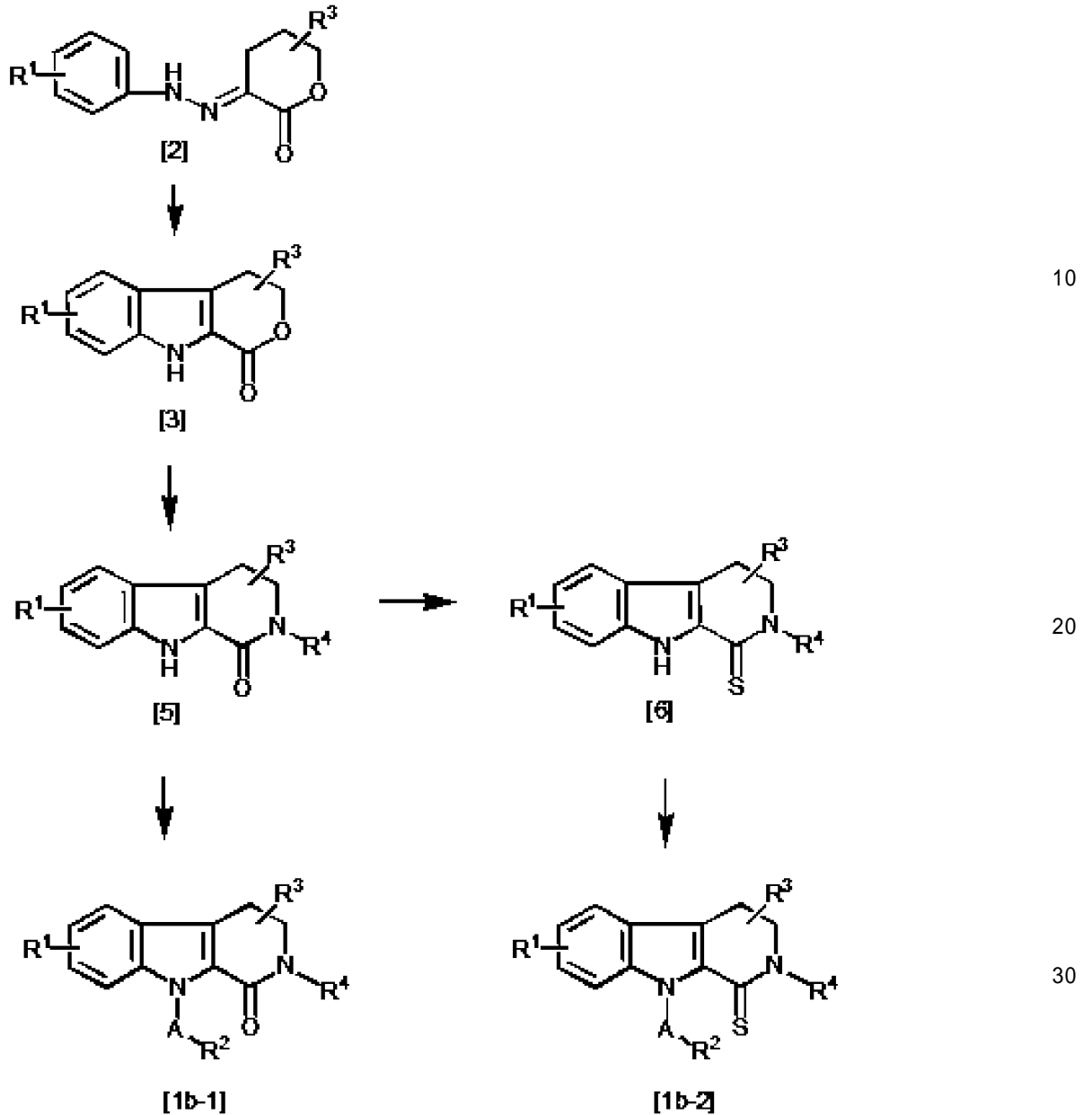
【0023】

一般式[4]の化合物または一般式[1a-2]の化合物を、例えば、ジクロロエタン溶液の加熱還流下、ヨウ化トリメチルシリルで処理することにより、一般式[4a]の化合物または一般式[1a-3]の化合物を製造することができる。

【0024】

・テトラヒドロ - - カルボリン誘導体の製造法

【化 8】



【 0 0 2 5 】

「式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 A および X は、前記したと同様の意味を有する。」

一般式[2]の化合物を、例えば、Arch. Pharm., 320, 22-29(1987)に記載の方法に準じて一般式[3]の化合物を製造することができる。

一般式[3]の化合物に各種アミンを用いて反応させることにより一般式[5]の化合物を製造することができる。

一般式[5]の化合物をローソン試薬(Lawesson's reagent)を用いてチオラクタム化することにより一般式[6]の化合物を製造することができる。

一般式[5]の化合物または一般式[6]の化合物に、例えば、プロモ酢酸 t -ブチル、プロム酢酸メチルなどのハロゲン低級脂肪酸エステルを反応させ、 R^2 が保護されたカルボン酸である一般式[1b-1]の化合物または一般式[1b-2]の化合物を製造することができる。

さらに、ヨウ化トリメチルシリルでの脱アルキル化や加水分解などでカルボン酸保護基を脱保護することにより、 R^2 がカルボン酸である一般式[1b-1]の化合物または一般式[1b-2]の化合物を製造することができる。

【 0 0 2 6 】

・テトラヒドロ - - カルボリン誘導体の製造法(その 2)

10

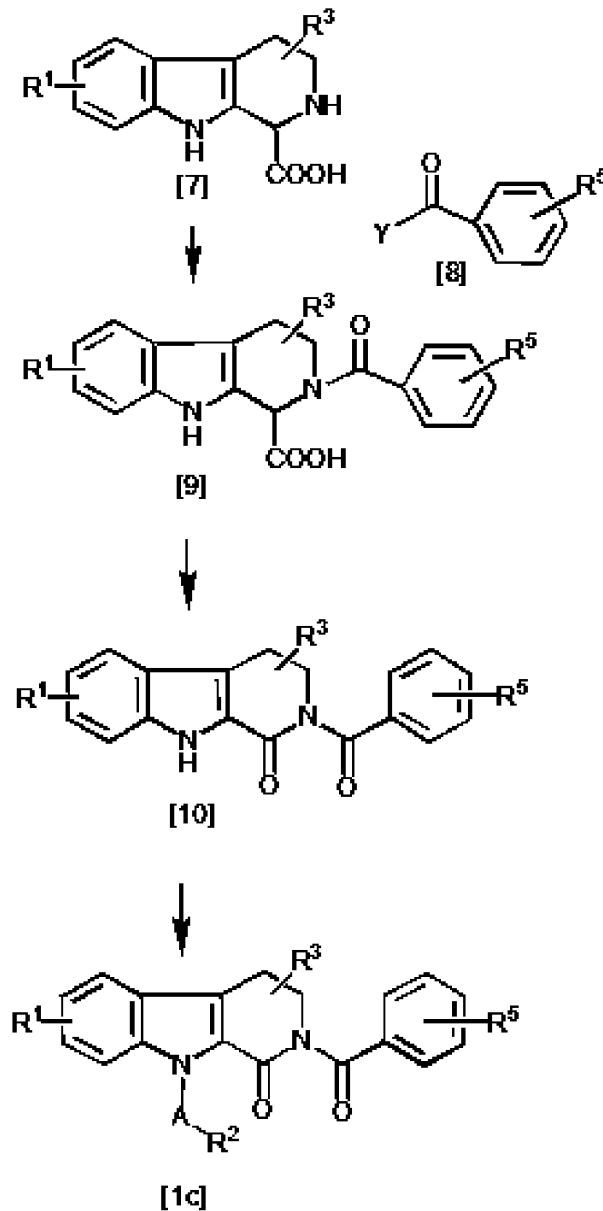
20

30

40

50

【化 8 - 2】



10

20

30

【 0 0 2 7】

「式中、 R^5 は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基またはヒドロキシル基を； Y はハロゲン原子を； R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および A は、前記したと同様の意味を有する。」

一般式[7]の化合物に、水酸化ナトリウムなどの塩基の存在下、一般式[8]を反応されることにより、一般式[9]の化合物を製造することができる。

一般式[9]の化合物から、例えば、Chem. Pharm. Bull., 45, 1248-1253(1997)に記載の方法に準じて一般式[10]の化合物を製造することができる。

一般式[10]の化合物に、例えば、プロモ酢酸 t -ブチル、プロモ酢酸エチル、プロモ酢酸メチルなどのハロゲノ低級脂肪酸エステルを反応させ、 R^2 が保護されたカルボン酸である一般式[1c]の化合物を製造することができる。

さらに、ヨウ化トリメチルシリルでの脱アルキル化や加水分解などでカルボン酸保護基を脱保護することにより、 R^2 がカルボン酸である一般式[1c]の化合物を製造することができる。

【 0 0 2 8】

一般式[2]～[10]の化合物において、ヒドロキシル基、アミノ基またはカルボキシル基を有する化合物は、あらかじめこれらのヒドロキシル基、アミノ基またはカルボキシル基

50

を通常の保護基で保護しておき、反応後、必要に応じて自体公知の方法でこれらの保護基を脱離することができる。

一般式[2]~[6]の化合物において、異性体（例えば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など）が存在する場合、これらすべての異性体を使用することができ、また水和物、溶媒和物およびすべての結晶形を使用することができる。

また、一般式[2]~[6]の化合物は、単離せずにそのまま次の反応に用いてもよい。

このようにして得られた一般式[1a-1]、[1a-2]、[1a-3]、[1b-1]、[1b-2]および[1c]の化合物は、抽出、晶出、蒸留およびカラムクロマトグラフィーなどの通常の方法によって単離精製することができる。

【0029】

本発明化合物は、賦形剤、結合剤、崩壊剤、崩壊抑制剤、固結・付着防止剤、滑沢剤、吸収・吸着担体、溶剤、増量剤、等張化剤、溶解補助剤、乳化剤、懸濁化剤、増粘剤、被覆剤、吸収促進剤、ゲル化・凝固促進剤、光安定化剤、保存剤、防湿剤、乳化・懸濁・分散安定化剤、着色防止剤、脱酸素・酸化防止剤、矯味・矯臭剤、着色剤、起泡剤、消泡剤、無痛化剤、帯電防止剤、緩衝・pH調節剤などの各種医薬品添加物を配合して、経口剤（錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、細粒剤、丸剤、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップ剤など）、注射剤、坐剤、外用剤（軟膏剤、貼付剤など）、エアゾール剤などの医薬品製剤とすることができる。

【0030】

上記製剤の投与方法は、特に限定されないが、製剤の形態、患者の年齢、性別その他の条件、患者の症状の程度に応じて適宜決定される。

本発明製剤の有効成分の投与量は、用法、患者の年齢、性別、疾患の形態、その他の条件などに応じて適宜選択されるが、通常成人に対して、1日0.1~500mgを1回から数回に分割して投与すればよい。

【0031】

次に、本発明の代表的化合物の薬理作用について述べる。

試験例1

・アルドースレダクターゼの阻害活性

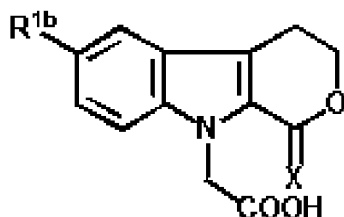
リン酸緩衝液200mM(pH6.2)、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸還元型(NADPH)1.5mM、牛血清アルブミン1mg/mL、被験化合物および基質としてDL-グリセルアルデヒド100mMを含む反応溶液を調製した後、アルドースレダクターゼII(5.1×10^{-1} unit/mLを加え反応を開始し、反応によって減少するNADPH量を、分光光度計を用いて、吸収波長340nmにて測定した。

その結果を表1~5に示す。

なお、上記のアッセイ系においてエパルレストットの IC_{50} 値は $0.7 \mu M$ であった。

【0032】

【化9】



【0033】

10

20

30

40

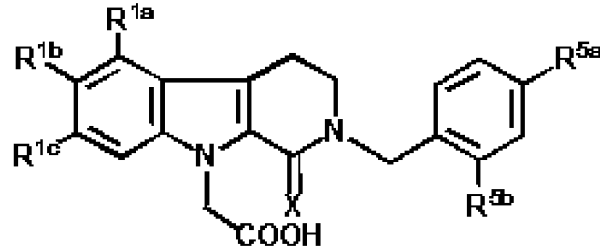
【表 1】

化合物	R ^{1b}	X	IC ₅₀ (μ M)
30	Cl	O	12.4
31	Cl	S	11.1

【0034】

【化10】

10



【0035】

【表 2】

20

化合物	R ^{1a}	R ^{1b}	R ^{1c}	X	R ^{5a}	R ^{5b}	IC ₅₀ (μ M)
22	H	F	H	O	H	H	51.5
23	H	F	H	S	H	H	5.6
24	H	F	H	S	F	H	13.6
25	H	F	H	O	F	H	48.6
26	H	H	H	S	H	H	4.2
27	H	Cl	H	S	H	H	5.0
28	F	H	F	S	H	H	2.5
29	H	OCH ₃	H	S	H	H	5.7
32	H	Br	H	S	H	H	6.2
37	H	H	Cl	S	Br	F	27.4
38	H	H	Cl	S	H	H	3.7
39	F	H	F	S	Br	F	21.1
40	H	OH	H	S	H	H	4.8
42	H	OCH ₂ CO ₂ H	H	S	H	H	2.6

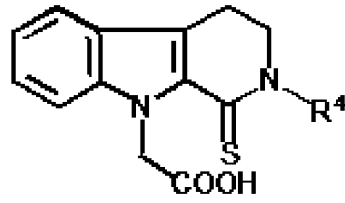
30

40

【0036】

50

【化 1 1】



【 0 0 3 7】

【表 3】

化合物	R ⁴	IC ₅₀ (μ M)
33		36.3
34		7.2
35		16.3
36		7.6

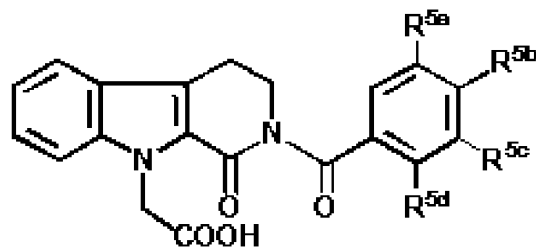
10

20

30

【 0 0 3 8】

【化 1 2】



40

【 0 0 3 9】

【表 4】

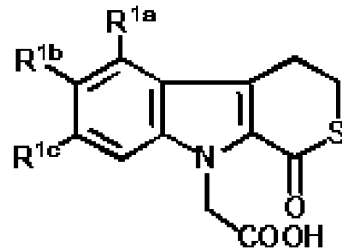
化合物	R ^{5a}	R ^{5b}	R ^{5c}	R ^{5d}	IC ₅₀ (μ M)
46	H	F	H	H	21.7
47	H	Br	H	H	34.6
48	H	OCH ₃	H	H	35.8
49	H	F	H	F	45.3
50	F	H	F	H	34.5
51	H	Br	H	F	68.3
52	F	F	F	H	55.3
53	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	46.8
54	OH	OH	OH	H	48.0
55	H	H	H	H	53.1

10

20

【 0 0 4 0 】



【 化 1 3 】



30

【 0 0 4 1 】

【表5】

化合物	R ^{1a}	R ^{1b}	R ^{1c}	IC ₅₀ (μ M)
56	H	Cl	H	1.1
57	H	H	H	2.8
58	H	CH ₃	H	1.6
59	H	CH(CH ₃) ₃	H	1.4
60	H	CH ₂ - 	H	3.6
61	H	OCH ₃	H	2.6
62	H		H	5.6
63	CH ₃	H	CH ₃	5.9
64	Cl	H	H	3.6
65	H	—(CH ₂) ₄ —		3.4
66		—(CH ₂) ₄ —	H	1.0

10

20

【0042】

試験例2

・ソルビトールデヒドロゲナーゼの測定

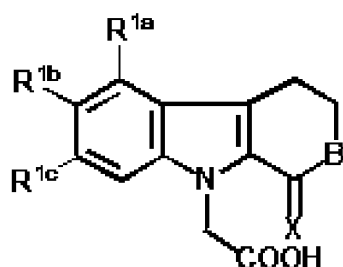
トリス-塩酸緩衝液100mM(pH9.0)、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド酸化型(NAD⁺) 0.2mM、牛血清アルブミン1mg/mL、被験化合物100 μ Mおよび基質としてソルビトール500mMを含む反応溶液を調製した後、ソルビトールデヒドロゲナーゼ(1.28unit/mL)を加え反応を開始し、反応によってNADがNADHに還元される量を、分光光度計を用いて吸収波長340nmにて測定した。

30

その結果を表6に示す。

【0043】

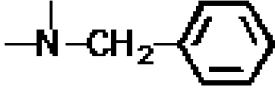
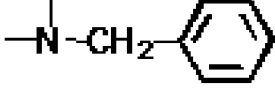

【化14】



40

【0044】

【表 6】

化合物	R ^{1b}	R ^{1b}	R ^{1b}	X	B	IC ₅₀ (μ M)
26	H	H	H	S		33.0
28	F	H	F	S		37.1
56	H	Cl	H	O	S	29.7
59	H	C(CH ₃) ₃	H	O	S	33.8
62	H		H	O	S	34.6
66		—(CH ₂) ₄ —	H	O	S	20.6

10

20

【0045】

試験例 3

・ガン細胞に対する感受性試験

マウス白血病アドレマイシン感受性株P388/Sを使用し、RPMI1640培地(5%牛胎児血清、20 mM 2-mercaptoethanol、30 μ M kanamycin)で、37 $^{\circ}$ C、5%-CO₂条件下で培養し、薬物感受性試験に使用した。

細胞懸濁液(1.35 \times 10⁴ cells/mL)を96 well plateに100 μ Lずつ分注した。

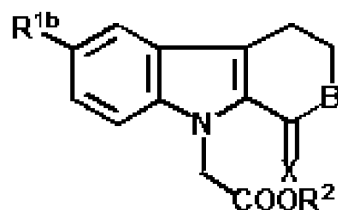
37 $^{\circ}$ C、5%-CO₂条件下で16時間培養後、被験薬物を25 μ MとなるようDMSO溶液に溶解し、コントロールにはDMSOのみを加えて更に44時間培養した。

培養後、2 mg/mLに調製したMTT試薬のphosphate buffered saline (PBS, pH 7.4)を1 well当たり25 μ L加え、4時間インキュベートし、MTT-formazanを生成させた。

上清を吸引除去し、DMSOを200 μ L加え、MTT-formazanの540 nmにおける吸光度を測定した。その結果を表7に示す。

【0046】

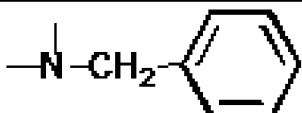
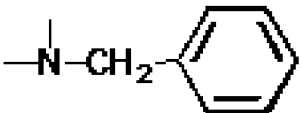
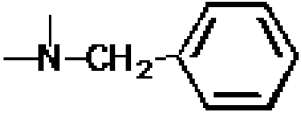
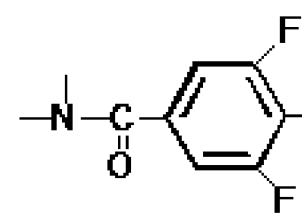
【化15】



40

【0047】

【表 7】

化合物	R ^{1b}	R ²	X	B	阻害率(%)
22a	F	Et	O		34.5
23	F	H	S		92.9
26	H	H	S		88.1
30	Cl	H	S	O	31.1
52	H	H	O		34.7

10

20

【0048】

試験例 4

・急性毒性試験

化合物28を一回に投与しうる最大量と考えられる500mg/kg体重をマウス3匹に経口投与した。

その結果、3匹すべて生存し、臓器、行動等に変化は認められなかった。

30

【発明の効果】

【0049】

本発明の縮合三環化合物である -カルボリン誘導体および1,3,4,9-テトラヒドロピラノ[3,4-b]インドール誘導体は、アルドースレダクターゼ阻害活性を示し、かつソルビトールデヒドロゲナーゼに対する阻害活性が弱く、酵素選択性が高い。

また、ガン細胞に対して阻害効果を示し、毒性も低い。

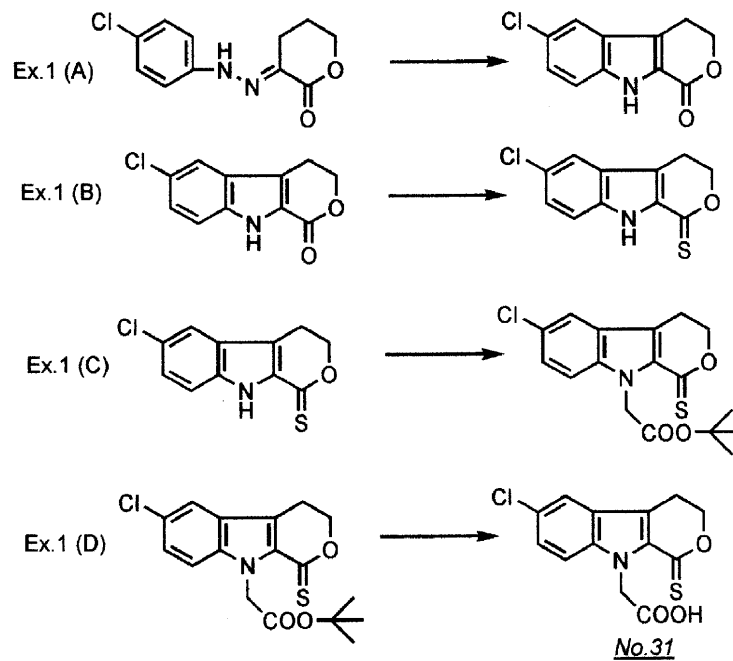
次に実施例で本発明を説明するが、本発明はこれらに限定されない。

【実施例】

【0050】

(実施例1)

40



10

20

30

40

50

(A) 3-[(4-Chlorophenyl)hydrazono]tetrahydropyran-2-one (8.3g, 34.8mmol) の酢酸 (40 mL) 溶液に 1M 塩化水素酢酸溶液 (40mL) を加え、30 分間加熱還流した。

反応混合物に氷冷下水 (300mL) を加え、析出した固体をろ取り、水およびヘキサンで順次洗浄後、減圧乾燥し、6-Chloro-4,9-dihydro-3H-pyrano[3,4-b]indol-1-one (5.57g、72%) をオレンジ色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) 3.08 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.62 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.33 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.43 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.80 (1H, s), 12.17 (1H, br)

【 0 0 5 1 】

(B) 6-Chloro-4,9-dihydro-3H-pyrano[3,4-b]indol-1-one (150mg, 0.68 mmol) のトルエン (7mL) 溶液に Lawesson 試薬 (164mg, 0.41mmol) を加え 15 時間加熱還流後トルエンを留去した。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 15g, 溶出液: 塩化メチレン) にて分離し、6-Chloro-4,9-dihydro-3H-pyrano[3,4-b]indole-1-thione (160mg, 99%) を淡黄色固体として得た。

融点 172-175

IR (KBr) 3220, 2986, 1597, 1537, 1472, 1260, 1216, 1074, 803 cm^{-1}

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) 3.15 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.76 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 7.35 (2H, m), 7.61 (1H, s), 8.88 (1H, br)

$^{13}\text{C NMR}$ (75MHz, CDCl_3) 20.98 (t), 71.17 (t), 113.51 (d), 114.86 (s), 120.99 (d), 125.67 (s), 126.91 (s), 127.94 (d), 132.90 (s), 137.04 (s), 198.10 (s)

【 0 0 5 2 】

(C) 6-Chloro-4,9-dihydro-3H-pyrano[3,4-b]indole-1-thione (279mg, 1.17mmol) のジメチルホルムアミド (5ml) 溶液に氷冷下水素化ナトリウム (60%, 51.6mg, 1.29mmol) を加え室温にて 30 分間攪拌した。

反応液を再び 0 に冷却し、プロモ酢酸 tert-ブチル (0.21mL, 1.40mmol) を加え室温で 17 時間攪拌後、水 (10mL) を加え反応を停止した。

水層をエーテル (10mL) で 3 回抽出し、エーテル層を合わせ、硫酸マグネシウムにて乾燥後エーテルを留去した。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 20g, ヘキサン: アセトン = 20:1) にて分離し、(6-Chloro-1-thioxo-3,4-dihydro-1H-pyrano[3,4-b]indol-9-yl) acetic acid tert-butyl ester (267mg, 65%) を無色固体として得た。

IR (KBr) 2977, 1737, 1525, 1276, 1231, 1173, 1090 cm^{-1}

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) 1.45 (9H, s), 3.14 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.68 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 5.49 (2H, br), 7.21 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.63 (1H, s)

^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) 21.41 (t), 28.17 (q), 47.08 (t), 70.21 (t), 82.66 (s), 111.56 (d), 115.03 (s), 117.66 (s), 120.83 (d), 123.60 (s), 127.21 (s), 128.06 (d), 139.29 (s), 167.19 (s), 196.52 (s)

【 0 0 5 3 】

(D) ヨウ化ナトリウム (108mg, 0.72mmol) のクロロホルム (2mL) 懸濁液にヨウ化トリメチルシリル (0.1mL, 0.72mmol) を加え室温で30分間攪拌した懸濁液に、(6-Chloro-1-thioxo-3,4-dihydro-1H-pyrano[3,4-b]indol-9-yl)acetic acid tert-butyl ester (63mg, 0.18mmol) のクロロホルム (2mL) 溶液を加え3時間加熱還流した。

10

氷冷下10%塩酸で酸性とした水層をクロロホルム (10mLx6) で抽出し、クロロホルム層を合わせ、硫酸マグネシウムにて乾燥後クロロホルムを留去した。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル10g, ヘキサン:アセトン=20:1~3:1) にて分離し、

(6-Chloro-1-thioxo-3,4-dihydro-1H-pyrano[3,4-b]indol-9-yl)acetic acid を無色固体として得た (化合物31, 37 mg, 70%)。

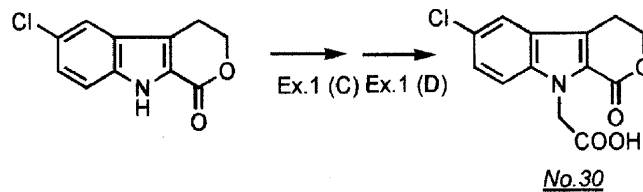
IR (KBr) 3062, 2943, 1712, 1527, 1440, 1279, 1254, 1204, 1173, 1092 cm^{-1}

^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 3.21 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 4.65 (2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 5.58 (2H, br), 7.45 (1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 7.67 (1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 7.92 (1H, s)

【 0 0 5 4 】

20

(実施例 2)



実施例 1 (C) および (D) に記載の方法に準じて以下の化合物を得た。

(6-Chloro-1-oxo-3,4-dihydro-1H-pyrano[3,4-b]indol-9-yl)acetic acid (化合物30)

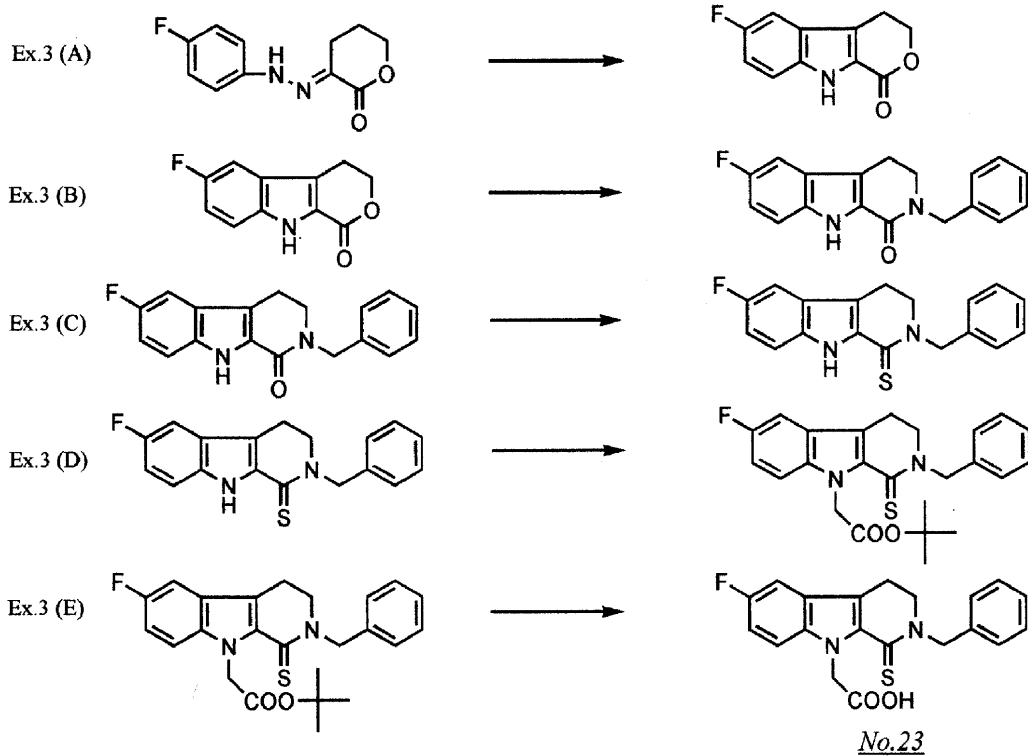
30

IR (KBr) 2962, 1715, 1665, 1475, 1288, 1205, 1117, 1105, 771

^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 3.15 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.61 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 5.26 (2H, s), 7.41 (1H, dd, $J=9.0, 2.1\text{Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$)

【 0 0 5 5 】

(実施例 3)



10

20

(A) 3-[(4-Fluorophenyl)hydrazono]tetrahydropyran-2-one (14.8g, 66.8mmol) の酢酸 (40mL) 溶液に 1M 塩化水素酢酸溶液 (40mL) を加え 30 分間加熱還流した。

反応混合物に氷冷下水 (300mL) を加え析出した固体をろ取り、水およびヘキサンで順次洗浄後、減圧乾燥し、6-Fluoro-4,9-dihydro-3H-pyrano[3,4-b]indol-1-one (8.2g, 60%) をオレンジ色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) 3.08 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.62 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.20 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.42 (1H, m), 7.50 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 12.01 (1H, br).

【 0 0 5 6 】

(B) 6-Fluoro-4,9-dihydro-3H-pyrano[3,4-b]indol-1-one (1.5g, 7.3mmol) にベンジルアミン (0.9mL, 8.2mmol) を加え 210 で 3 時間加熱した。

反応混合物をエタノールにて再結晶し、2-Benzyl-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahydro-carbolin-1-one (1g, 49%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) 2.98 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.61 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.73 (2H, s), 7.07 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.27-7.42 (7H, m), 11.79 (1H, br).

【 0 0 5 7 】

(C) 2-Benzyl-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahydro-carbolin-1-one (528mg, 1.8mmol) のトルエン (15mL) 溶液に Lawesson 試薬 (434mg, 1.1mmol) を加え 14 時間加熱還流後トルエンを留去した。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 30g, ヘキサン:アセトン=20:1) にて分離し、2-Benzyl-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahydro-carbolin-1-thione (292mg, 53%) を淡黄色固体として得た。

融点 127-130

IR (KBr) 3320, 3060, 3027, 2915, 2898, 1555, 1506, 1465, 1452, 1422, 1338, 1302, 1243, 1170, 804, 695 cm^{-1}

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) 2.97 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.77 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 5.37 (2H, s), 7.11 (1H, td, $J=9.4, 2.5\text{Hz}$), 7.26-7.41 (6H, m), 7.47 (1H, m), 11.43 (1H, br)

$^{13}\text{C NMR}$ (75MHz, DMSO- d_6) 19.55 (t), 49.60 (t), 55.03 (t), 104.68&104.99 (each, d), 111.39&111.47 (each, s), 113.13&113.49 (each, d), 113.89&114.02 (each, d), 124.41&124.54 (each, s), 127.26 (d), 127.39 (d), 128.44 (d), 133.75 (s), 135.01 (s), 136.35 (s), 155.30&158.39 (each,

30

40

50

s), 182.70(s)

【 0 0 5 8 】

(D) 2-Benzyl-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahydro- -carbolin-1-thione (257mg, 0.83mmol) のジメチルホルムアミド(5ml)溶液に氷冷下水素化ナトリウム(60%, 49.8mg, 1.25mmol)を加え室温にて30分間攪拌した。

反応液を再び0 に冷却しプロモ酢酸t-ブチル(0.18mL, 1.25mmol)を加え室温で16時間攪拌後水(10mL)を加え反応を停止した。

水層をエーテル(10mL×3)で抽出し、エーテル層を合わせ、硫酸マグネシウムにて乾燥後エーテルを留去した。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル20g, ヘキサン:アセトン=20:1)にて分離し、(2-Benzyl-6-fluoro-1-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro- -carbolin-9-yl)acetic acid tert-butyl ester (328mg, 93%)を無色固体として得た。

融点: 54-56

IR (KBr) 2978, 1742, 1496, 1415, 1368, 1228, 1155, 851, 795, 735 cm^{-1}

^1H NMR(500MHz, CDCl_3) 1.47(9H, s), 2.92(2H, t, J=7.2Hz), 3.75(2H, t, J=7.2Hz), 5.46(2H, s), 5.71(2H, br), 7.10(1H, td, J=9.4, 2.5Hz), 7.18-7.37(7H, m)

^{13}C NMR(75MHz, CDCl_3) 20.22(t), 27.92(q), 47.37(t), 55.31(t), 81.72(s), 104.81& 105.00(each d), 111.01&111.08(each d), 114.08&114.29(each d), 114.68&114.72(each s), 123.05&123.13(each s), 127.41(d), 127.46(d), 128.49(d), 133.27(s), 136.19(s), 137.07(s), 157.04&158.93(s), 167.96(s), 183.17(s)

【 0 0 5 9 】

(E) ヨウ化ナトリウム(450mg, 3mmol)のクロロホルム(4mL)懸濁液にヨウ化トリメチルシリル(0.38mL, 3mmol)を加え室温で30分間攪拌した懸濁液に(2-Benzyl-6-fluoro-1-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro- -carbolin-9-yl)acetic acid tert-butyl ester (318mg, 0.75mmol)のクロロホルム(2mL)溶液を加え3時間加熱還流した。

氷冷下10%塩酸で酸性とした水層をクロロホルム(10mL×6)で抽出し、クロロホルム層を合わせ、硫酸マグネシウムにて乾燥後クロロホルムを留去した。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル15g, ヘキサン:アセトン=20:1~3:1)にて分離し、(2-Benzyl-6-fluoro-1-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro- -carbolin-9-yl)acetic acid (化合物23, 235mg, 85%)を無色固体として得た。

融点: 190-191

IR (KBr) 3061, 2925, 1722, 1541, 1496, 1415, 1333, 1246, 1174, 701 cm^{-1}

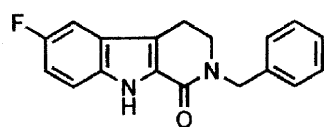
^1H NMR(500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 2.97(2H, t, J=7.2Hz), 3.76(2H, t, J=7.2Hz), 5.43(2H, s), 5.76(2H, br), 7.20(1H, td, J=9.4, 2.5Hz), 7.30(1H, m), 7.36(4H, m), 7.48(1H, dd, J=9.4, 2.5Hz), 7.58(1H, dd, J=9.0, 4.3Hz)

^{13}C NMR(75MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 19.75(t), 46.68(t), 49.53(t), 54.81(t), 104.85&105.16(each d), 112.42&112.55(each d), 113.63&113.99(each d), 114.91&114.98(each s), 122.52&122.65(each s), 127.19(d), 128.41(d), 132.69(s), 136.32&136.84(each s), 155.75(s), 158.86(s), 170.00(s), 181.96(s)

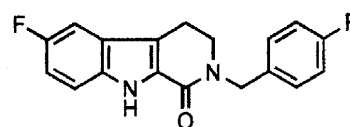
【 0 0 6 0 】

(実施例 4 - 1 A)

Ex.3 (A),(B)



No.22a



No.25a

(A) 実施例 3 (A) ~ (B) に記載の方法に準じて以下の化合物を得た。

10

20

30

40

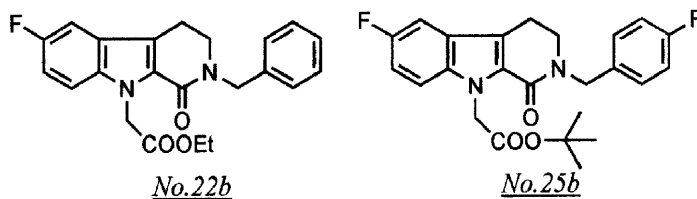
50

2-(2-Fluorophenylmethyl)-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahydro- -carbolin-1-one

【 0 0 6 1 】

(実施例 4 - 1 B)

Ex.3 (D)



10

(B) 実施例 3 (D) に記載の方法に準じて以下の化合物を得た。

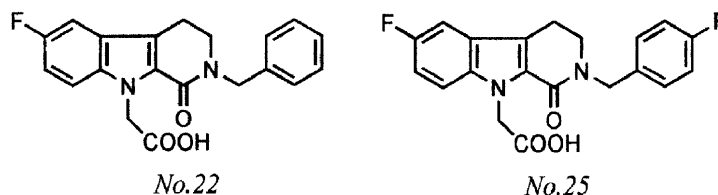
(2-Benzyl-6-fluoro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro- -carbolin-9-yl)acetic acid ethyl ester

・ [2-(2-Fluorophenylmethyl)-6-fluoro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro- -carbolin-9-yl]acetic acid tert-butyl ester

【 0 0 6 2 】

(実施例 4 - 1 C)

Ex.3 (E)



20

(C) 実施例 3 (E) に記載の方法に準じて以下の化合物を得た。

(2-Benzyl-6-fluoro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro- -carbolin-9-yl)acetic acid (化合物22)

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) 2.98(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.58(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.64(2H, s), 5.38(2H, s), 7.17(1H, td, $J=9.4, 2.5\text{Hz}$), 7.22-7.38(5H, m), 7.42(1H, dd, $J=9.4, 2.5\text{Hz}$), 7.60(1H, dd, $J=9.0, 4.3\text{Hz}$)

30

【 0 0 6 3 】

[2-(2-Fluorophenylmethyl)-6-fluoro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro- -carbolin-9-yl]acetic acid (化合物25)

IR(KBr) 2929, 1724, 1647, 1498, 1247, 1195, 851, 795 cm^{-1}

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) 2.99(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.59(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 4.65(2H, s), 5.35(2H, br), 7.14-7.18(3H, m), 7.33-7.37(2H, m), 7.43(1H, dd, $J=9.4, 2.6\text{Hz}$), 7.59(1H, dd, $J=9.0, 4.2\text{Hz}$)

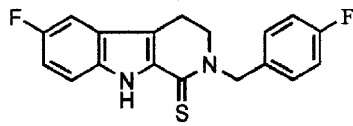
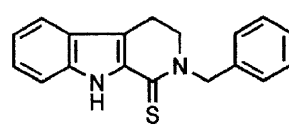
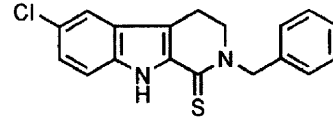
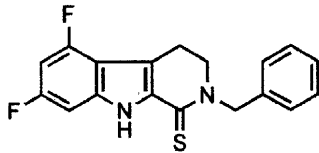
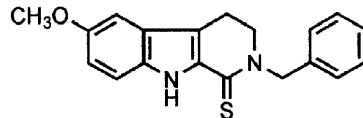
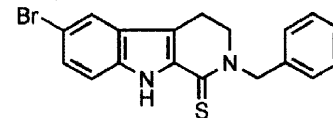
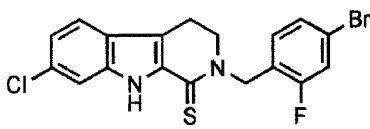
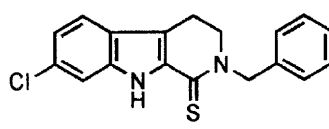
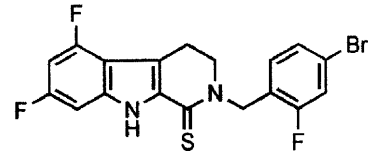
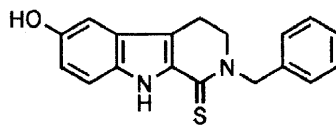
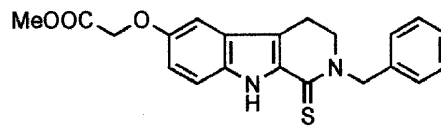
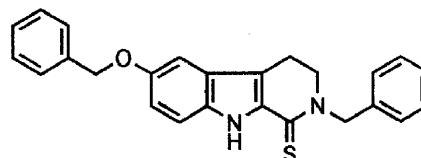
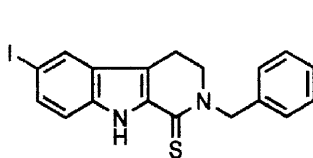
$^{13}\text{C NMR}$ (75MHz, DMSO- d_6) 19.92(t), 45.81(t), 46.99(t), 47.98(t), 104.53&104.83(each d), 111.95&112.08(each d), 112.86&113.20(each d), 115.01&115.30(each d), 118.55(s), 123.71(s), 126.93(s), 129.41&129.52(each d), 133.86(s), 135.27(s), 155.70(s), 158.44(s), 160.25(s), 170.17(s)

40

【 0 0 6 4 】

(実施例 4 - 2 A)

Ex.3 (A),(B),(C)

No.24aNo.26aNo.27aNo.28aNo.29aNo.32aNo.37aNo.38aNo.39aNo.40aNo.42a

10

20

30

(A) 実施例 3 (A) ~ (C) に記載の方法に準じて以下の化合物を得た。

2-(4-Fluorophenyl)methyl-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carboline-1-thione (化合物24a)

融点151-152

2-Benzyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carboline-1-thione (化合物26a)

融点197-198

2-Benzyl-6-chloro-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carboline-1-thione (化合物27a)

^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) 2.99(2H, t, J=7.3Hz), 3.78(2H, t, J=7.3Hz), 5.37(2H, s), 7.23(1H, d, J=9.4Hz), 7.30(1H, t, J=9.4Hz), 7.31-7.40(4H, brm), 7.49(1H, d, J=9.4Hz), 7.69(1H, s), 11.53(1H, brs)

40

2-Benzyl-5,7-difluoro-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carboline-1-thione (化合物28a)

^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) 2.98(2H, t, J=7.2Hz), 3.79(2H, t, J=7.2Hz), 5.38(2H, s), 6.98-7.62(7H, brm), 11.83(1H, brs)

【 0 0 6 5 】

2-Benzyl-6-methoxy-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carboline-1-thione (化合物29a)

融点173-174

2-Benzyl-6-bromo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carboline-1-thione (化合物32a)

^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) 2.98(2H, t, J=7.2Hz), 3.76(2H, t, J=7.2Hz), 5.36(2H, s), 7.27-7.

50

47(7H,brm), 7.82(1H,s), 11.94(1H,brs)

2-(2-Fluoro-4-bromophenyl)methyl-7-chloro-2,3,4,9-tetrahydro- -carbolin-1-thione (化合物37a)

^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) 3.06(2H,t,J=7.1Hz), 3.79(2H,t,J=7.1Hz), 5.34(2H,s), 6.97-7.67(6H,brm), 11.45(1H,brs)

2-Benzyl-7-chloro-2,3,4,9-tetrahydro- -carbolin-1-thione (化合物38a)

^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) 3.00(2H,t,J=6.9Hz), 3.79(2H,t,J=6.9Hz), 5.37(2H,s), 7.06(2H,d-like,J=6.6Hz), 7.30-7.62(6H,brm), 11.45(1H,brs)

【 0 0 6 6 】

2-(2-Fluoro-4-bromophenyl)methyl-5,7-difluoro-2,3,4,9-tetrahydro- -carbolin-1-thione (化合物39a)

^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) 3.14(2H,t,J=7.2Hz), 3.87(2H,t,J=7.2Hz), 5.33(2H,s), 6.90(2H,t,J=8.0Hz), 7.05(1H,d,J=8.0Hz), 7.33(1H,t,J=8.0Hz), 7.41(1H,d,J=8.0Hz), 11.72(1H,brs)

2-Benzyl-6-hydroxy-2,3,4,9-tetrahydro- -carbolin-1-thione (化合物40a)

^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) 2.93(2H,t,J=7.1Hz), 3.75(2H,t,J=7.1Hz), 5.42(2H,s), 6.80(1H,d,J=7.8Hz), 6.83(1H,s), 7.29-7.44(6H,m), 8.92(1H,s), 11.03(1H,brs)

2-Benzyl-6-hydroxy-2,3,4,9-tetrahydro- -carbolin-1-thione (化合物42a)

^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) 2.93(2H,t,J=7.1Hz), 3.75(2H,t,J=7.1Hz), 5.42(2H,s), 6.80(1H,d,J=7.8Hz), 6.83(1H,s), 7.29-7.44(6H,m), 8.92(1H,s), 11.03(1H,brs)

2-Benzyl-6-iodo-2,3,4,9-tetrahydro- -carbolin-1-thione

^1H NMR(500MHz, CDCl_3) 2.97(2H,t,J=7.7Hz), 3.76(2H,t,J=7.7Hz), 5.39(2H,s), 7.20-7.44(7H,brm), 7.54(1H,d,J=8.5Hz), 9.12(1H,brs)

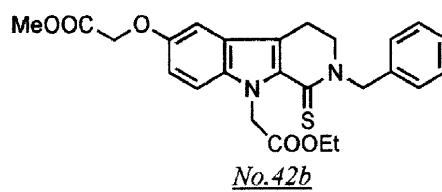
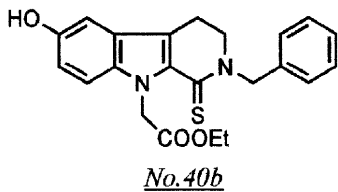
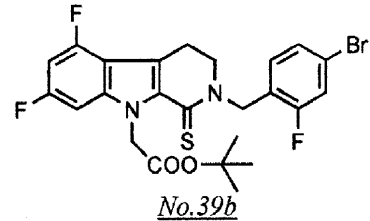
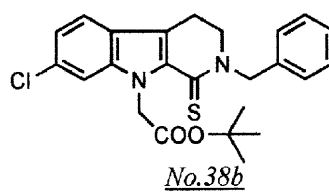
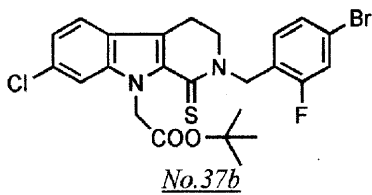
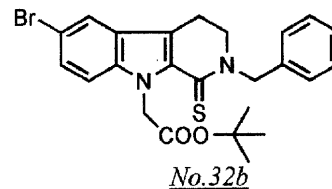
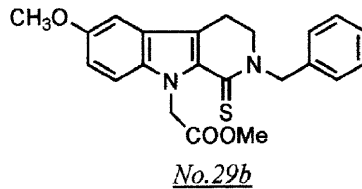
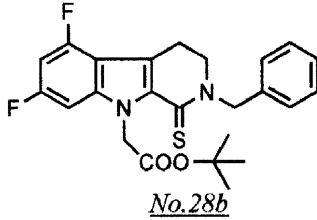
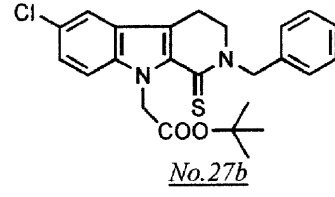
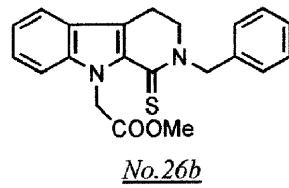
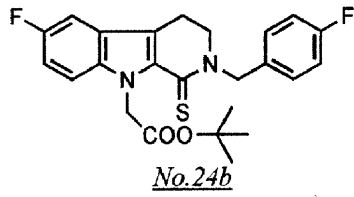
【 0 0 6 7 】

(实施例 4 - 2 B)

10

20

Ex.3 (D)



(B) 実施例 3 (D) に記載の方法に準じて以下の化合物を得た。

[2-(4-Fluorophenyl)methyl-6-fluoro-1-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro-1H-carbolin-9-yl]acetic acid tert-butyl ester (化合物24b)

融点54-56

(2-Benzyl-1-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro-1H-carbolin-9-yl)acetic acid methyl ester (化合物26b)

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) 2.97(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.76(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.77(3H, s), 5.46(2H, s), 5.86(2H, br s), 7.18(1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.27-7.38(7H, br m), 7.58(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$)

(2-Benzyl-6-chloro-1-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro-1H-carbolin-9-yl)acetic acid tert-butyl ester (化合物27b)

融点34-35

(2-Benzyl-5,7-difluoro-1-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro-1H-carbolin-9-yl)acetic acid tert-butyl ester (化合物28b)

融点63-64

【 0 0 6 8 】

(2-Benzyl-6-methoxy-1-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro-1H-carbolin-9-yl)acetic acid tert-butyl ester (化合物29b1)

融点44-45

(2-Benzyl-6-methoxy-1-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro-1H-carbolin-9-yl)acetic acid methyl ester (化合物29b2)

10

20

30

40

50

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) 2.93(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.75(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.76(3H, s), 3.84(3H, s), 5.45(2H, s), 5.83(2H, brs), 6.93-7.37(8H, brm)

(2-Benzyl-6-bromo-1-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolin-9-yl)acetic acid tert-butyl ester (化合物32b)

^1H NMR(500MHz, CDCl_3) 1.47&1.55(eachs, 9H), 2.92(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.74(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 5.45(2H, s), 5.70(2H, brs), 7.15(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.31-7.43(6H, brm), 7.69(1H, s)

[2-(2-Fluoro-4-bromophenyl)methyl-7-chloro-1-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolin-9-yl]acetic acid tert-butyl ester (化合物37b)

^1H NMR(500MHz, CDCl_3) 1.48&1.56(eachs, 9H), 3.03(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 3.82(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 5.38(2H, s), 5.43&5.61(2H, each brs), 7.01(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.28-7.49(5H, brm)

10

【 0 0 6 9 】

(2-Benzyl-7-chloro-1-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolin-9-yl)acetic acid tert-butyl ester (化合物38b)

^1H NMR(500MHz, CDCl_3) 1.47&1.56(eachs, 9H), 2.94(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.74(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 5.46(2H, s), 5.66(2H, brs), 7.12(1H, d-like, $J=8.7\text{Hz}$), 7.29-7.46(7H, brm)

[2-(2-Fluoro-4-bromophenyl)methyl-5,7-difluoro-1-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolin-9-yl]acetic acid tert-butyl ester (化合物39b)

^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) 1.49&1.55(eachs, 9H), 3.13(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.78(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 5.41(2H, s), 5.58(2H, brs), 6.62(1H, dd, $J=8.1, 1.7\text{Hz}$), 6.74(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.24(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.27(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.35(1H, t, $J=8.1\text{Hz}$)

20

(2-Benzyl-6-hydroxy-1-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolin-9-yl)acetic acid ethyl ester (化合物40b)

^1H NMR(500MHz, CDCl_3) 1.29(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.86(2H, br), 3.73(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.23(2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 4.85(1H, br), 5.44(2H, s), 5.79(2H, brs), 6.91(2H, br), 7.12(1H, d-like, $J=8.9\text{Hz}$), 7.29-7.38(5H, brm)

(2-Benzyl-6-(methoxycarbonylmethoxy)-1-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolin-9-yl)acetic acid ethyl ester (化合物42b)

^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) 1.29(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.91(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.74(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.81(3H, s), 4.23(2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 4.67(2H, s), 5.45(2H, s), 5.80(2H, brs), 6.94(1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 7.11(1H, dd, $J=9.4, 2.6\text{Hz}$), 7.19(1H, d, $J=9.4\text{Hz}$), 7.30-7.36(5H, brm)

30

【 0 0 7 0 】

(2-Benzyl-6-benzyloxy-1-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolin-9-yl)acetic acid tert-butyl ester

^1H NMR(500MHz, CDCl_3) 1.47&1.55(eachs, 9H), 2.91(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.73(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 5.09(2H, s), 5.46(2H, s), 5.69(2H, brs), 7.02(1H, s-like), 7.11(1H, d-like, $J=8.7\text{Hz}$), 7.19(1H, d-like, $J=8.7\text{Hz}$), 7.29-7.46(7H, brm), 7.69(1H, s)

(2-Benzyl-6-iodo-1-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolin-9-yl)acetic acid methyl ester

^1H NMR(500MHz, CDCl_3) 2.92(2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.74(2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.77(3H, s), 5.44(2H, s), 5.83(2H, brs), 7.04(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.31-7.36(5H, brm), 7.58(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.92(1H, s)

40

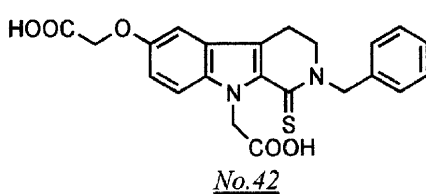
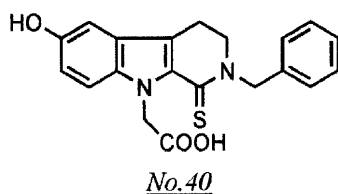
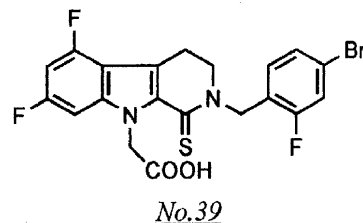
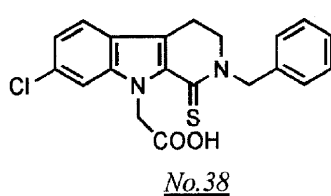
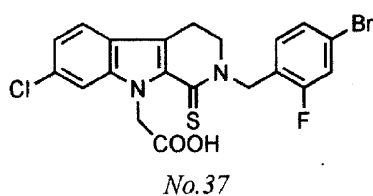
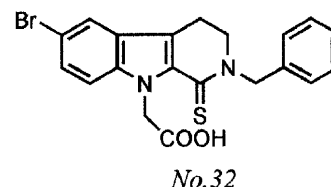
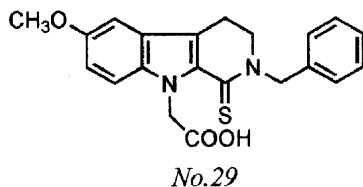
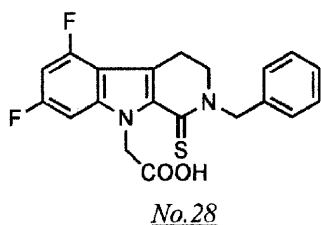
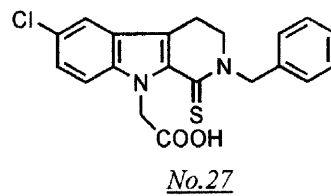
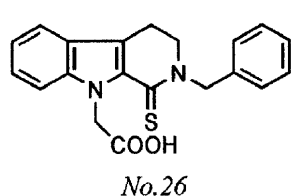
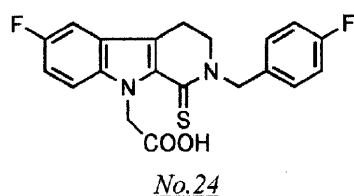
(2-Benzyl-6-methoxycarbonyl-1-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolin-9-yl)acetic acid methyl ester

^1H NMR(500MHz, CDCl_3) 3.15(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.78(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.78(3H, s), 3.94(3H, s), 5.45(2H, s), 5.87(2H, brs), 7.27-7.37(6H, brm), 8.02(1H, dd, $J=9.0, 1.3\text{Hz}$), 8.36(1H, d, $J=1.3\text{Hz}$)

【 0 0 7 1 】

(实施例 4 - 2 C)

Ex.3 (E)



10

20

(C) 実施例 3 (E) に記載の方法に準じて以下の化合物を得た。

[2-(2-Fluorophenylmethyl)-6-fluoro-1-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro-1H-carboline-9-yl]acetic acid (化合物24)

30

融点201 - 202

IR(KBr)2932, 1731, 1509, 1496, 1332, 1246, 1223, 1175, 852 cm^{-1}

^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) 2.96(2H, t, J=7.2Hz), 3.76(2H, t, J=7.2Hz), 5.40(2H, s), 5.75(2H, br), 7.12-7.25(3H, m), 7.37-7.48(3H, m), 7.57(1H, dd, J=9.1, 4.2Hz)

^{13}C NMR(75MHz, DMSO- d_6) 19.73(t), 46.70(t), 49.47(t), 54.05(t), 104.85&105.17(eachd), 112.44&112.55(eachd), 114.04&114.96(eachd), 115.07&115.35(eachd), 122.48&122.63(eachs), 129.30&129.41(eachd), 132.56&132.66(eachs), 136.85(s), 155.75(s), 158.87(s), 159.63(s), 170.00(s), 181.96(s)

【 0 0 7 2 】

40

(2-Benzyl-1-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro-1H-carboline-9-yl)acetic acid (化合物26)

融点207-209

IR(KBr)3052, 2924, 1722, 1542, 1495, 1332, 1284, 1244, 742, 700 cm^{-1}

^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) 2.99(2H, t, J=7.2Hz), 3.76(2H, t, J=7.2Hz), 5.43(2H, s), 5.77(2H, br), 7.15(1H, t, J=7.5Hz), 7.28-7.37(6H, m), 7.52(1H, d, J=7.5Hz), 7.66(1H, d, J=7.5Hz)

^{13}C NMR(75MHz, DMSO- d_6) 19.81(t), 46.49(t), 49.48(t), 54.71(t), 110.90(d), 115.17(s), 120.54&120.69(eachd), 122.48(s), 125.24(d), 127.19(d), 128.41(d), 131.51(s), 136.46(s), 140.17(s), 170.12(s), 182.14(s)

【 0 0 7 3 】

(2-Benzyl-6-chloro-1-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro-1H-carboline-9-yl)acetic acid (

50

化合物27)

融点228-229

IR(KBr)2360,1728,1541,1487,1411,1335,1296,1247,1227,1078 cm^{-1} ^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) 2.98(2H,t,J=7.3Hz),3.76(2H,t,J=7.3Hz),5.42(2H,s),5.76(2H,br),7.28-7.38(6H,m),7.59(1H,d,J=9.0Hz),7.77(1H,s) ^{13}C NMR(75MHz,DMSO- d_6) 19.63(t),46.68(t),49.52(t),54.81(t),112.78(d),114.57(s),119.85(d),122.48(s),123.50(s),124.96(s),125.07(d),127.23(d),128.42(d),132.44(s),136.29(s),138.52(s),169.91(s),181.88(s)

【0074】

(2-Benzyl-5,7-difluoro-1-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolin-9-yl)acetic acid (化合物28) 10

融点219-220

IR(KBr)2922,1709,1642,1580,1540,1479,1260,1208,1094,829,702 cm^{-1} ^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) 3.08(2H,t,J=7.3Hz),3.76(2H,t,J=7.3Hz),5.41(2H,s),5.71(2H,br),6.99(1H,t,J=10.2Hz),7.26-7.36(5H,m),7.41(1H,d,J=10.2Hz)

【0075】

(2-Benzyl-6-methoxy-1-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolin-9-yl)acetic acid (化合物29)IR(KBr)2937,1711,1496,1328,1220,1172,1047,797,736 cm^{-1} ^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) 2.96(2H,t,J=7.3Hz),3.74(2H,t,J=7.3Hz),3.78(3H,s),5.42(2H,s),5.73(2H,br),6.98(1H,dd,J=9.0,2.6Hz),7.12(1H,d,J=2.6Hz),7.27-7.34(1H,m),7.35(4H,m),7.44(1H,d,J=9.0Hz), 20 ^{13}C NMR(75MHz,DMSO- d_6) 19.91(t),46.55(t),49.55(t),54.69&54.89(eacht),55.40(q),100.90(d),111.95(d),114.77(s),116.47(d),122.68(s),127.16&127.23(eachd),128.42(d),131.85(s),135.67(s),136.53(s),154.18(s),170.18(s),182.11(s)

【0076】

(2-Benzyl-6-bromo-1-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolin-9-yl)acetic acid (化合物32)IR(KBr)2918,1727,1538,1486,1453,1409,1333,1295,1248,1160,793,736,700 cm^{-1} ^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) 2.98(2H,t,J=7.2Hz),3.75(2H,t,J=7.2Hz),5.42(2H,s),5.76(2H,br),7.27-7.32(1H,m),7.36(4H,m),7.43(1H,dd,J=9.0,2.1Hz),7.54(1H,d,J=9.0Hz),7.91(1H,d,J=2.1Hz) 30 ^{13}C NMR(75MHz,DMSO- d_6) 19.63(t),46.67(t),49.52(t),54.82(t),112.84(s),113.17(d),114.48(s),122.97(d),124.22(s),127.24(d),127.57(d),132.24(s),136.30(s),138.76(s),169.89(s),181.86(s)

【0077】

[(2-(2-Fluoro-4-bromophenylmethyl)-7-chloro-1-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolin-9-yl)acetic acid (化合物37)IR(KBr)2922,1717,1488,1416,1335,1283,1243,1176,1068,876,805 cm^{-1} ^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) 3.06(2H,t,J=7.3Hz),3.84(2H,t,J=7.3Hz),5.37(2H,s),5.71(2H,br),7.18(1H,dd,J=8.5,1.7Hz),7.25(1H,t,J=8.5Hz),7.38(1H,dd,J=8.5,1.7Hz),7.59(1H,dd,J=9.8,2.1Hz),7.70-7.74(2H,m) 40 ^{13}C NMR(75MHz,DMSO- d_6) 19.70(t),46.73(t),49.32(t),50.11(t),110.97(d),115.56(s),118.50(s),118.83(d),121.24(d),122.31(d),122.66&122.84(eachs),127.53(s),130.12(d),132.16(s),130.38(s),132.10(d),140.56(s),157.01(s),158.24(s),169.84(s),182.35(s)

【0078】

(2-Benzyl-7-chloro-1-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolin-9-yl)acetic acid (化合物38)IR(KBr)2921,1721,1538,1483,1452,1415,1334,1281,1156,1069,922,806,736,699 cm^{-1} ^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) 2.98(2H,t,J=7.3Hz),3.76(2H,t,J=7.3Hz),5.42(2H,s),5.74(2 50

H, br), 7.16(1H, dd, J=8.5, 1.8Hz), 7.27-7.32(1H, m), 7.36(4H, m), 7.69(1H, d, J= 8.5 Hz), 7.74(1H, d, J=1.8Hz)

¹³C NMR(75MHz, DMSO-d₆) 19.65(t), 46.73(t), 49.42(t), 54.74(t), 110.93(d), 115.22(s), 121.06(s), 121.26(d), 122.21(d), 127.19(d), 128.41(d), 129.96(s), 132.16(s), 136.32(s), 140.48(s), 169.91(s), 181.81(s)

【 0 0 7 9 】

[(2-(2-Fluoro-4-bromophenylmethyl)-5,7-difluoro-1-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro-carbolin-9-yl)acetic acid (化合物39)

¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 3.15(2H, t, J=7.2Hz), 3.85(2H, t, J=7.2Hz), 5.36(2H, s), 5.66(2H, br), 7.00(1H, t, J=8.5Hz), 7.26(1H, t, J=8.1Hz), 7.36-7.43(2H, m), 7.60(1H, dd, J=8.5, 1.7Hz) 10

【 0 0 8 0 】

(2-Benzyl-6-hydroxy-1-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro-carbolin-9-yl)acetic acid (化合物40)

IR(KBr)2924, 1721, 1537, 1496, 1415, 1331, 1208, 1175, 1073, 1042, 801 cm⁻¹

¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 2.95(2H, t, J=7.2Hz), 3.77(2H, t, J=7.2Hz), 5.42(2H, s), 5.66(2H, br), 6.84-6.88(2H, m), 7.29-7.36 (6H, m), 9.07 (1H, br)

【 0 0 8 1 】

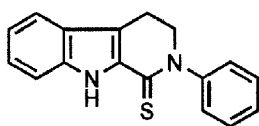
(2-Benzyl-6-carboxymethoxy-1-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro-carbolin-9-yl)acetic acid (化合物42)

¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 2.89(2H, t, J=7.3Hz), 3.72(2H, t, J=7.3Hz), 4.68(2H, s), 5.42(2H, s), 5.71(2H, br), 6.97(1H, dd, J=9.0, 2.2Hz), 7.16(1H, d, J=2.2Hz), 7.28-7.36(5H, m), 7.44(1H, d, J=9.0Hz), 8.33(1H, s) 20

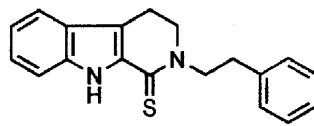
【 0 0 8 2 】

(実施例 4 - 3 A)

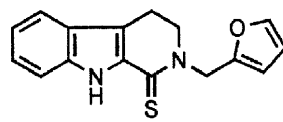
Ex3 (A),(B),(C)



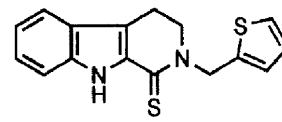
No.33a



No.34a



No.35a



No.36a

(A) 実施例 3 (A) ~ (B) に記載の方法に準じて以下の化合物を得た。

2-Phenyl-2,3,4,9-tetrahydro-1-thione-carbolin-1-thione (化合物33a)

¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 3.18(2H, t, J=7.1Hz), 4.11(2H, t, J=7.1Hz), 6.98-7.67(9H, brm), 11.31(1H, brs) 40

2-Cyclohexylmethyl-2,3,4,9-tetrahydro-1-thione-carbolin-1-thione (化合物34a)

¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 1.05-1.21(5H, m), 1.61-1.71(5H, m), 1.96(1H, m), 3.00(2H, t, J=7.3Hz), 3.79(2H, m), 3.92(2H, d, J=5.7Hz), 7.04(1H, t, J=6.9Hz), 7.21(1H, t, J=6.9Hz), 7.46(1H, d, J=6.9Hz), 7.59(1H, d, J=6.9Hz), 11.18(1H, brs)

2-(2-Furylmethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1-thione-carbolin-1-thione (化合物35a)

¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 3.09(2H, t, J=7.1Hz), 3.83(2H, t, J=7.1Hz), 5.35(2H, s), 6.45(2H, m), 7.05(1H, t, J=7.7Hz), 7.23(t, J=7.7Hz), 7.47(1H, d, J=7.7Hz), 7.58(1H, d, J=8.8Hz), 7.63(1H, s), 11.28(1H, brs)

2-(2-Thienylmethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1-thione-carbolin-1-thione (化合物36a)

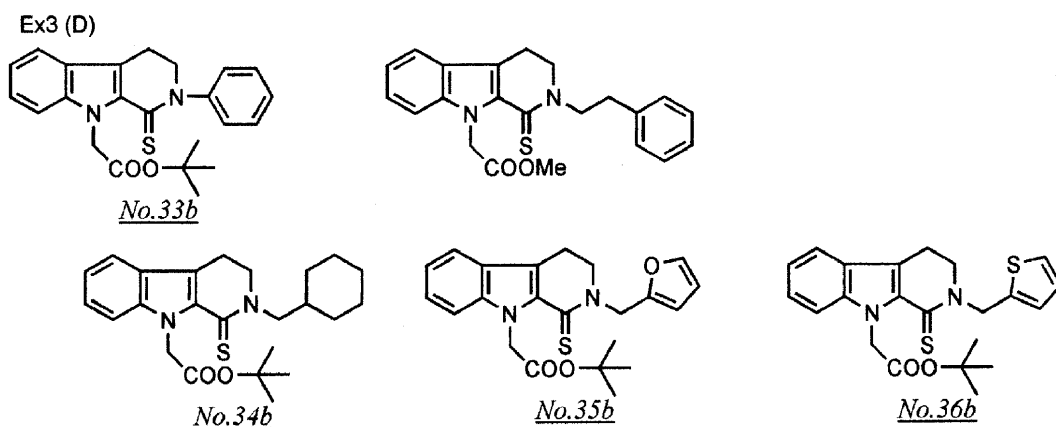
¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 2.99(2H, t, J=6.9Hz), 3.78(2H, t, J=6.9Hz), 6.98-7.62(7H, brm), 50

11.31(1H,brs)

2-Phenethyl-2,3,4,9-tetrahydro- -carbolin-1-thione

【 0 0 8 3 】

(実施例 4 - 3 B)



10

(B) 実施例 3 (D) に記載の方法に準じて以下の化合物を得た。

(2-Phenyl-1-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro- -carbolin-9-yl)acetic acid tert-butyl ester (33b) 20

 $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) 1.45 & 1.56 (each s, 9H), 3.21 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 4.09 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 5.66 (2H, br s), 7.25-7.50 (8H, br m), 7.64 (1H, d, $J=7.7$ Hz)

(2-Cyclohexylmethyl-1-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro- -carbolin-9-yl)acetic acid tert-butyl ester (No.34b)

 $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) 1.08-1.25(5H, m), 1.45&1.48(eachs, 9H), 1.66-1.79(5H, m), 2.03(1H, m), 3.01(2H, t, $J=6.8$ Hz), 3.78(2H, t, $J=6.8$ Hz), 5.69(2H, brs), 7.12-7.40(3H, brm), 7.58(1H, d, $J=8.1$ Hz)

[2-(2-Furylmethyl)-1-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro- -carbolin-9-yl]acetic acid tert-butyl ester (No.35b) 30

 $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) 1.42&1.49(eachs, 9H), 3.02(2H, t, $J=6.8$ Hz), 3.83(2H, t, $J=6.8$ Hz), 5.41(2H, s), 5.65(2H, brs), 6.37(1H, m), 6.41(1H, m), 7.16-7.57(5H, m)

[2-(2-Thienylmethyl)-1-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro- -carbolin-9-yl]acetic acid tert-butyl ester (No.36b)

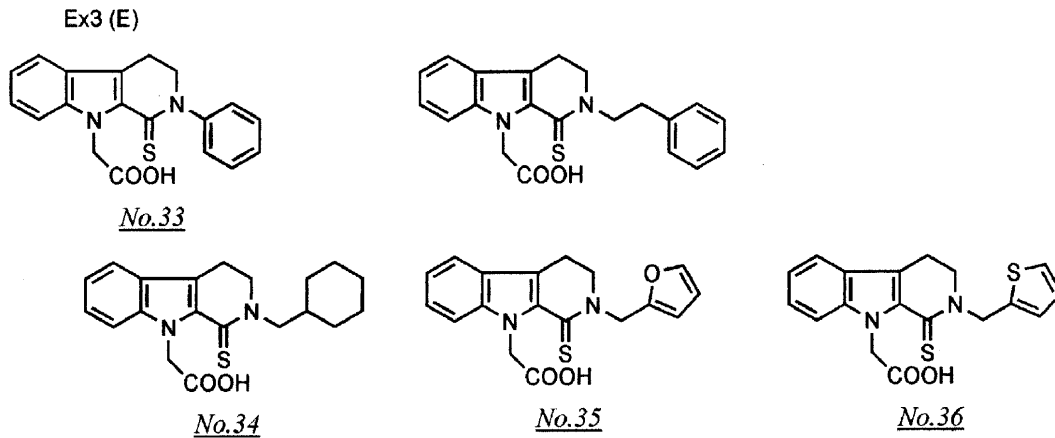
 $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) 1.43&1.53(eachs, 9H), 3.00(2H, t, $J=6.8$ Hz), 3.82(2H, t, $J=6.8$ Hz), 5.56(2H, s), 5.72(2H, brs), 6.96-7.55(7H, m)

(2-Phenethyl-1-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro- -carbolin-9-yl)acetic acid methyl ester

 $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) 2.85(2H, t, $J=7.2$ Hz), 3.12(2H, t, $J=7.2$ Hz), 3.60(2H, t, $J=7.2$ Hz), 3.76(3H, s), 5.85(2H, s), 7.16(1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.25-7.35(7H, brm), 7.56(1H, d, $J=7.6$ Hz) 40

【 0 0 8 4 】

(実施例 4 - 3 C)



10

(C) 実施例 3 (E) に記載の方法に準じて以下の化合物を得た。

(2-Phenyl-1-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro-1H-carbolin-9-yl)acetic acid (化合物33)

IR(KBr) 3047, 2974, 2914, 1772, 1721, 1538, 1493, 1455, 1325, 1278, 1253, 1091, 743, 694 cm^{-1}

^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) 3.20(2H, t, J=7.3Hz), 4.04(2H, t, J=7.3Hz), 5.75(2H, s), 7.19(1H, t, J=7.5Hz), 7.34-7.38(4H, m), 7.46-7.53(3H, m), 7.74(1H, d, J=7.5Hz)

^{13}C NMR(75MHz, DMSO- d_6) 20.34(t), 46.46(t), 53.67(t), 110.95(d), 115.71(s), 120.66(d), 120.90(d), 122.53(s), 125.51(d), 127.14(d), 129.13(d), 131.58(s), 140.28(s), 146.22(s), 170.02(s), 183.38(s)

20

【 0 0 8 5 】

(2-Cyclohexylmethyl-1-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro-1H-carbolin-9-yl)acetic acid (化合物34)

IR(KBr) 3058, 2921, 1720, 1541, 1487, 1288, 1249, 1214, 1141, 738 cm^{-1}

^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) 1.02-1.20(5H, m), 1.63-1.70(5H, m), 1.95(1H, m), 2.99(2H, t, J=7.3Hz), 3.78(2H, t, J=7.3Hz), 3.96(2H, d, J=7.3Hz), 5.75(2H, br), 7.14(1H, t, J=7.5Hz), 7.31(1H, t, J=7.5Hz), 7.47(1H, d, J=7.5Hz), 7.66(1H, d, J=7.5Hz)

^{13}C NMR(75 MHz, DMSO- d_6) 19.78(t), 25.49(t), 26.01(t), 30.28(t), 35.96(d), 46.39(t), 51.05(t), 58.35(t), 110.80(d), 114.85(s), 120.46(d), 120.59(d), 122.52(s), 125.03(d), 131.84(s), 140.02(s), 170.10(s), 181.56(s)

30

【 0 0 8 6 】

[2-(2-Furanylmethyl)-1-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro-1H-carbolin-9-yl]acetic acid (化合物35)

融点195-196

IR(KBr) 3130, 3107, 3067, 2967, 2947, 2856, 2775, 2662, 1710, 1535, 1475, 1435, 1327, 1284, 1251, 1013, 740 cm^{-1}

^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) 3.00(2H, t, J=7.3Hz), 3.83(2H, t, J=7.3Hz), 5.40(2H, s), 5.74(2H, br), 6.44(2H, m), 7.15(1H, t, J=7.5Hz), 7.33(1H, t, J=7.5Hz), 7.50(1H, d, J=7.5Hz), 7.64(1H, s), 7.65(1H, d, J=7.5Hz)

^{13}C NMR(75MHz, DMSO- d_6) 19.75(t), 46.43(t), 48.02(t), 49.53(t), 108.62(d), 110.45(d), 110.88(d), 115.28(s), 120.54(d), 120.72(d), 122.42(s), 125.28(d), 131.45(s), 140.19(s), 142.58(d), 149.54(s), 170.05(s), 181.90(s)

40

【 0 0 8 7 】

[2-(2-Thienylmethyl)-1-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro-1H-carbolin-9-yl]acetic acid (化合物36)

融点210-212

IR(KBr) 3049, 2920, 1720, 1541, 1484, 1435, 1329, 1287, 1245, 1209, 745, 698 cm^{-1}

^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) 2.97(2H, t, J=7.3Hz), 3.82(2H, t, J=7.3Hz), 5.54(2H, s), 5.75(2H

50

, br), 7.01 (1H, dd, J=5.1, 3.4Hz), 7.14 (1H, t, J=7.5Hz), 7.22 (1H, dd, J=3.4, 1.3Hz), 7.33 (1H, t, J=7.5Hz), 7.45 (1H, dd, J=5.1, 1.3Hz), 7.50 (1H, d, J=7.5Hz), 7.65 (1H, d, J=7.5Hz)

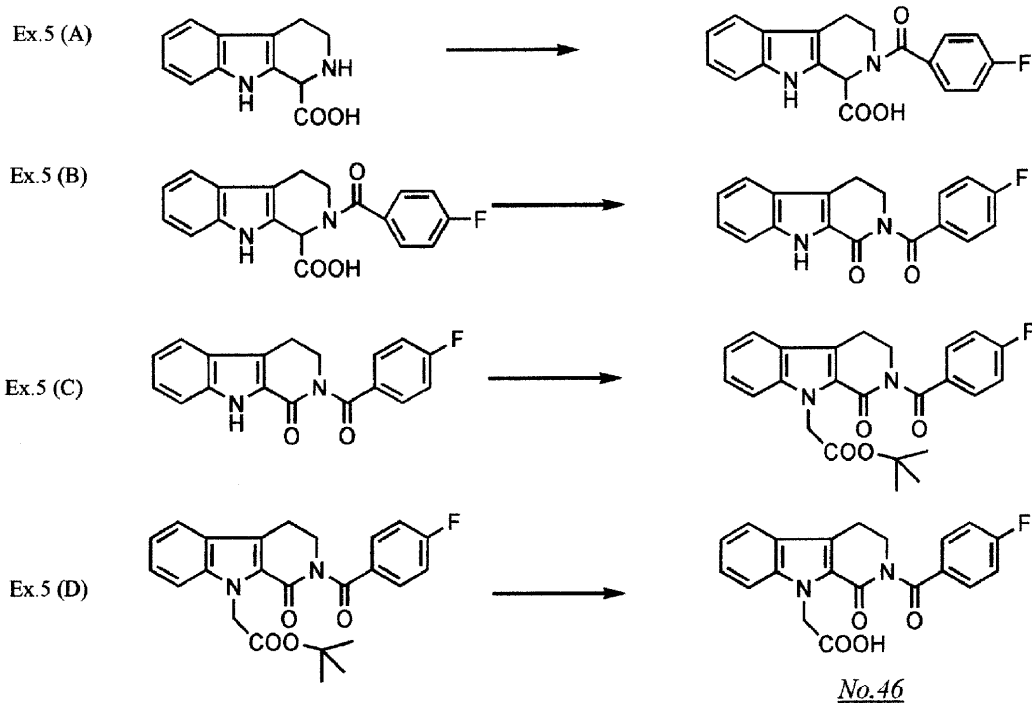
【 0 0 8 8 】

(2-Phenethyl-1-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro- -carbolin-9-yl)acetic acid

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) 2.89 (2H, t, J=6.8Hz), 3.03 (2H, t, J=8.2Hz), 3.71 (2H, t, J=6.8Hz), 4.29 (2H, t, J=8.2Hz), 5.76 (2H, s), 7.15 (1H, t, J=7.6Hz), 7.30 (1H, m), 7.32 (5H, m), 7.47 (1H, d, J=7.6Hz), 7.65 (1H, d, J=7.6Hz)

【 0 0 8 9 】

(実施例 5)



(A) 1,2,3,4-tetrahydro- -carbolin-1-carboxylic acid (8mmol) の 2N-水酸化ナトリウム水溶液 (4.2mL) - ジオキサン (4.2mL) の混合溶液に、4-フルオロベンゾイルクロリド (8mmol) と 2N-水酸化ナトリウム水溶液 (6.2mL) を加え、0 で 20 分間攪拌後、反応混合物を室温で 20 時間攪拌した。

反応混合物を濃塩酸で酸性とし固形物を得た。

水で洗浄した後乾燥し、カルボン酸体とした。

【 0 0 9 0 】

(B) 得られたカルボン酸体 (2mmol) の塩化メチレン (10mL) に、1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (EDC) (403mg, 2.1mmol) を加え、酸素存在下 (1atm)、室温で 24 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸 (0.41 mL) を加え、0.5 時間攪拌した後塩化メチレンで希釈した。

有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後溶媒を留去した。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : 酢酸エチル = 10 : 1) にて分離し、2-(4-Fluorobenzoyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro- -carbolin を得た (収率 54%)。

融点 255-256

IR (KBr) 3281, 1672 cm^{-1}

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) 3.21 (2H, t, J=6.4Hz), 4.21 (2H, t, J=6.4Hz), 7.13 (1H, t, J=7.7Hz), 7.25 (2H, t, J=8.5Hz), 7.32 (1H, t, J=7.7Hz), 7.42 (1H, d, J=7.7Hz), 7.66 (2H, m), 7.71 (1H, d, J=7.7Hz), 11.79 (1H, s)

^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6) 20.6(t), 46.6(t), 112.7(d), 114.7(d), 115.0(d), 120.0(d), 120.9(d), 123.2(s), 124.2(s), 125.5(s), 125.8(d), 130.7(d), 130.8(d), 132.9(s), 138.4(s), 160.9(s), 171.8(s)

【 0 0 9 1 】

(C) 2-(4-Fluorobenzoyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro- -carbolin(1.0mmol) のジメチルホルムアミド(10mL) 溶液に0 で水素化ナトリウム(60%, 60mg, 1.5mmol) を加え室温にて30分間攪拌した。

反応液を再び0 に冷却し、プロモ酢酸 tert-ブチル(0.22mL, 1.5mmol) を加え室温で24時間攪拌した。

反応混合物をジエチルエーテルで希釈し、有機層を水で洗浄後分離した。

水層をジエチルエーテルで3回抽出し、有機層と抽出物を合わせ、硫酸マグネシウムにて乾燥後溶媒を留去した。

得られ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:アセトン=15:1~10:1)にて分離し、

t-Butyl [2-(4-Fluorobenzoyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro- -carbolin-9-yl]acetate を得た(収率80%)。

融点82-84

IR(KBr)3056, 1746, 1686 cm^{-1}

^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) 1.38(9H, s), 3.25(2H, t, J=6.4Hz), 4.32(2H, t, J=6.4Hz), 5.14(2H, s), 7.04(2H, t, J=8.5Hz), 7.20-7.30(2H, m), 7.43(1H, t-like, J=8.2Hz), 7.63-7.70(3H, m)

^{13}C NMR(75MHz, DMSO- d_6) 21.3(t), 27.9(q), 46.4(t), 46.5(t), 82.1(s), 109.8(d), 114.8(d), 115.1(d), 121.0(d), 121.1(d), 123.8(s), 124.7(s), 126.7(d), 130.6(d), 130.7(d), 132.2(s), 140.0(s), 161.9(s), 167.5(s), 172.4(s)

【 0 0 9 2 】

(D) ヨウ化ナトリウム(2.0mmol) と塩化トリメチルシリル(2.0mmol) のクロロホルム(3mL) を加え0 で1時間攪拌し調製したヨウ化トリメチルシリル溶液に、t-Butyl [2-(4-Fluorobenzoyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro- -carbolin-9-yl]acetate(0.5mmol) のクロロホルム(2mL) 溶液を加え16時間加熱還流した。

氷冷下10%塩酸で酸性とした水層をクロロホルム(10mL) で6回抽出した。

クロロホルム層を合わせ、硫酸マグネシウムにて乾燥後クロロホルムを留去した。

得られ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:アセトン=20:1~2:1)にて分離し、[2-(4-Fluorobenzoyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro- -carbolin-9-yl]acetic acid (化合物46) を収率66%で得た。

融点240-242

IR(KBr)3058, 2661, 2571, 1729, 1671 cm^{-1}

^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) 3.25(2H, t, J=6.0Hz), 4.18(2H, t, J=6.0Hz), 5.19(2H, s), 7.19-7.26(3H, m), 7.41(1H, t, J=7.7Hz), 7.62-7.66(2H, m), 7.77(1H, d, J=7.7Hz)

^{13}C NMR(75MHz, DMSO- d_6) 20.6(t), 45.8(t), 46.4(t), 110.8(d), 114.8(d), 115.1(d), 120.6(d), 121.1(d), 123.3(s), 124.4(s), 124.6(s), 126.3(d), 130.7(d), 130.6(d), 130.7(d), 132.7(s), 139.8(s), 161.4(s), 169.9(s), 172.0(s)

【 0 0 9 3 】

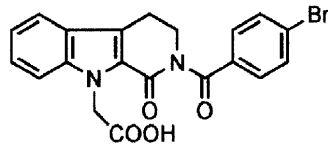
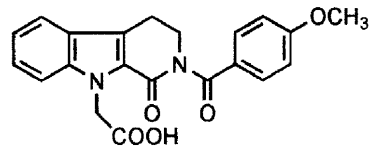
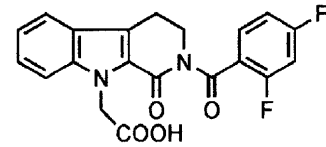
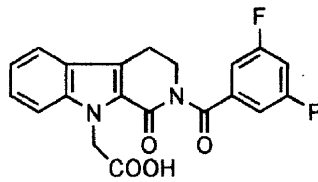
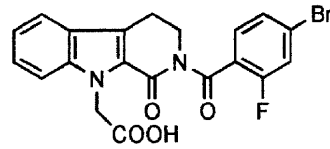
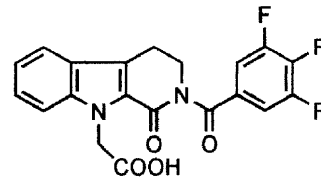
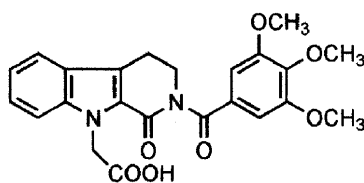
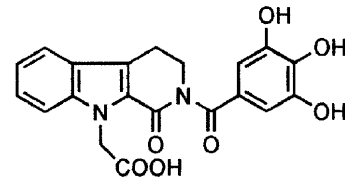
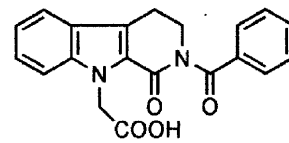
(実施例 6)

10

20

30

40

No.47No.48No.49No.50No.51No.52No.53No.54No.55

実施例 5 に記載の方法に準じて以下の化合物を得た。

[2-(4-Bromobenzoyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1H-carbolin-9-yl]acetic acid
(化合物47)

収率66%、融点260-262

IR(KBr) 3054, 2660, 2574, 1726, 1666 cm^{-1}

^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) 3.25(2H, t, J=6.3Hz), 4.19(2H, t, J=6.3Hz), 5.18(2H, s), 7.21(1H, t, J=7.7Hz), 7.41(1H, t, J=7.7Hz), 7.50(2H, d, J=8.5Hz), 7.60(2H, d, J=8.5Hz), 7.61(1H, d, J=7.7Hz), 7.77(1H, d, J=7.7Hz)

^{13}C NMR(75MHz, DMSO- d_6) 20.6(t), 45.8(t), 46.2(t), 110.8(d), 120.6(d), 121.1(d), 123.3(s), 124.3(s), 124.7(s), 124.8(s), 126.4(d), 129.8(d), 130.9(d), 135.5(s), 139.8(s), 161.3(s), 169.9(s), 172.0(s)

【 0 0 9 4 】

[2-(4-Methoxybenzoyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1H-carbolin-9-yl]acetic acid (化合物48)

収率73%、融点235-236

IR(KBr) 3076, 2662, 2571, 1707, 1667 cm^{-1}

^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) 3.22(2H, t, J=6.4Hz), 3.82(3H, s), 4.13(2H, t, J=6.4Hz), 5.20(2H, s), 6.95(2H, d, J=8.6Hz), 7.20(1H, t, J=7.7Hz), 7.40(1H, t, J=7.7Hz), 7.62(1H, d, J=7.7Hz), 7.56(2H, d, J=8.6Hz), 7.75(1H, d, J=7.7Hz)

^{13}C NMR(75MHz, DMSO- d_6) 20.7(t), 45.8(t), 46.7(t), 55.4(q), 110.8(d), 113.2(d), 120.6(d), 121.0(d), 123.3(s), 124.2(s), 124.6(s), 126.2(d), 128.0(s), 130.5(d), 139.7(s), 161.6(s), 161.8(s), 170.0(s), 172.6(s)

【 0 0 9 5 】

[2-(2,4-Difluorobenzoyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1H-carbolin-9-yl]acetic acid (化合物49)

収率60%、融点237-239

IR(KBr) 3056, 2661, 2575, 1711, 1681 cm^{-1}

^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) 3.21(2H, t, J=6.4Hz), 4.27(2H, t, J=6.4Hz), 5.18(2H, s), 7.12-7.

31(3H, m), 7.41(1H, t, J=7.4Hz), 7.61(2H, ABq-like, J=15.4Hz), 7.76(1H, d, J=7.4Hz)

^{13}C NMR(75MHz, DMSO- d_6) 20.5(t), 45.3(t), 45.7(t), 104.1(d), 110.9(d), 111.4(d), 111.7(d), 120.7(d), 121.1(d), 123.2(s), 124.1(s), 125.1(s), 126.5(d), 130.8(d), 139.9(s), 160.6(s), 166.2(s), 169.7(s)

【 0 0 9 6 】

[2-(3,5-Difluorobenzoyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro- -carbolin-9-yl]acetic acid
(化合物50)

収率70%、融点240-241

IR(KBr)3057, 2661, 2573, 1713, 1679 cm^{-1}

^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) 3.27(2H, t, J=6.4Hz), 4.20(2H, t, J=6.4Hz), 5.18(2H, s), 7.21(1H, t, J=7.7Hz), 7.28(2H, d-like, J=6.8Hz), 7.41(2H, m), 7.62(1H, d, J=7.7Hz), 7.77(1H, m), 7.71(1H, d, J=7.7Hz), 7.76(1H, m), 11.84(1H, s)

^{13}C NMR(75MHz, DMSO- d_6) 20.4(t), 45.8(t), 46.1(t), 106.1(d), 110.6(d), 110.9(d), 111.0(d), 120.7(d), 121.1(d), 123.2(s), 124.1(s), 125.2(s), 126.5(d), 139.9(s), 140.2(s), 160.1(s), 160.9(s), 169.9(s), 170.4(s)

【 0 0 9 7 】

[2-(2-Fluoro-4-bromobenzoyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro- -carbolin-9-yl]-acetic acid (化合物51)

^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) 3.21(2H, t, J=6.4Hz), 4.28(2H, t, J=6.4Hz), 5.17(2H, s), 7.21(1H, t, J=8.1Hz), 7.41(1H, t, J=8.1Hz), 7.49(2H, m), 7.58(1H, d, J=8.1Hz), 7.61(1H, d, J=8.1Hz), 7.76(1H, d, J=8.1Hz)

【 0 0 9 8 】

[2-(3,4,5-Trifluorobenzoyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro- -carbolin-9-yl]-acetic acid (化合物52)

^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) 3.22(2H, t, J=6.0Hz), 4.27(2H, t, J=6.0Hz), 5.18(2H, s), 7.21(1H, t, J=7.1Hz), 7.41(1H, t, J=7.1Hz), 7.55-7.78(4H, m)

【 0 0 9 9 】

[2-(3,4,5-Trimethoxybenzoyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro- -carbolin-9-yl]-acetic acid (化合物53)

^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) 3.25(2H, t, J=6.0Hz), 4.16(2H, t, J=6.0Hz), 5.20(2H, s), 6.87(2H, s), 7.21(1H, t, J=8.2Hz), 7.40(1H, t, J=8.2Hz), 7.62(1H, d, J=8.2Hz), 7.76(1H, d, J=8.2Hz)

【 0 1 0 0 】

[2-(3,4,5-Trihydroxybenzoyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro- -carbolin-9-yl]-acetic acid (化合物54)

^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) 3.18(2H, t, J=6.4Hz), 4.04(2H, t, J=6.4Hz), 5.21(2H, s), 6.63(2H, s), 7.19(1H, t, J=8.1Hz), 7.39(1H, t, J=8.1Hz), 7.59(1H, d, J=8.1Hz), 7.75(1H, d, J=8.1Hz)

【 0 1 0 1 】

(2-Benzoyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro- -carbolin-9-yl)acetic acid (化合物55)

IR(KBr)3058, 2937, 1681, 1469, 1320, 1293, 1243, 1138, 1047 cm^{-1}

【 0 1 0 2 】

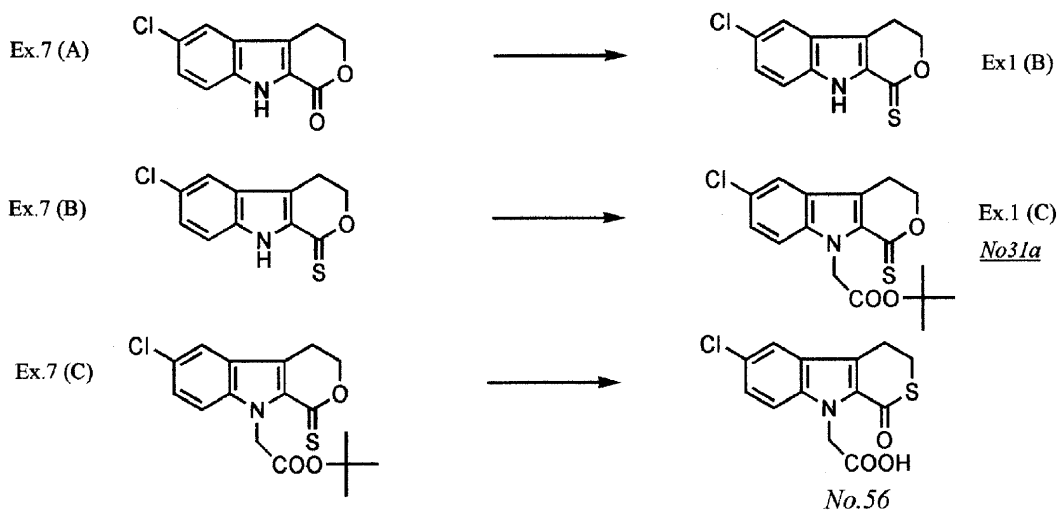
(实施例 7)

10

20

30

40



10

(A) 6-Chloro-4,9-Dihydro-3H-pyrano[3,4-b]indol-1-oneのトルエン溶液にLawesson試薬(0.55当量)を加え15時間加熱還流後溶媒を留去した。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン:アセトン=20:1)にて分離し、6-Chloro-4,9-dihydro-3H-pyrano[3,4-b]indole-1-thioneを収率84%で得た。

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) 3.15(2H, t, J=6.6Hz), 4.76(2H, t, J=6.6Hz), 7.35(2H, s), 7.61(1H, s), 8.88(1H, br)

【0103】

(B) 6-Chloro-4,9-dihydro-3H-pyrano[3,4-b]indole-1-thioneのジメチルホルムアミド溶液に0 で水素化ナトリウム(1.2当量)を加え30分攪拌後、プロモ酢酸tert-ブチル(1.2当量)を加え室温で15時間攪拌した。

反応液に水およびジエチルエーテルを加え有機層を分離し、水層をジエチルエーテルで3回抽出した。

有機層と抽出ジエチルエーテルを合わせて硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。

得られ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:アセトン=20:1~15:1)にて精製し、(6-Chloro-1-thioxo-3,4-dihydro-1H-pyrano[3,4-b]indol-9-yl) acetic acid tert-butyl esterを収率84%で得た。

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) 1.45(9H, s), 3.15(2H, t, J=6.4Hz), 4.68(2H, t, J=6.4Hz), 5.49(2H, brs), 7.21(1H, d, J=9.0Hz), 7.39(1H, d, J=9.0Hz), 7.63(1H, s)

【0104】

(C) ヨウ化ナトリウム(4当量)のジクロルエタン懸濁液にトリメチルシリルクロライド(4当量)を加え0 で1時間攪拌した懸濁液に(6-Chloro-1-thioxo-3,4-dihydro-1H-pyrano[3,4-b]indol-9-yl)acetic acid tert-butyl esterのジクロルエタン溶液を加え48時間加熱還流する。

氷冷下10%塩酸で酸性とした水層をクロロホルムで6回抽出した。

クロロホルム層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥した後溶媒を減圧留去した。

得られ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:アセトン=3:1~2:1)にて精製し、(6-Chloro-1-oxo-3,4-dihydro-1H-2-thia-9-azafluoren-9-yl)acetic acid(化合物56)を収率40%で得た。

IR(KBr)1727, 1624 cm^{-1}

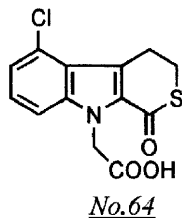
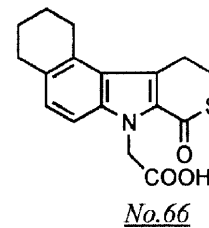
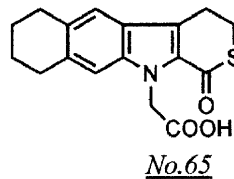
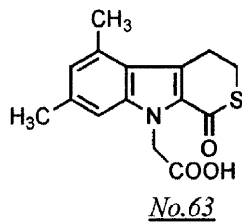
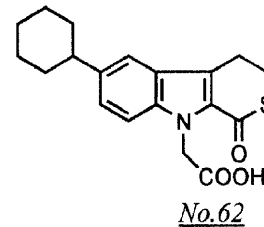
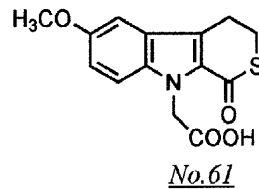
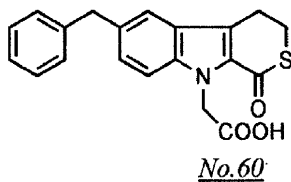
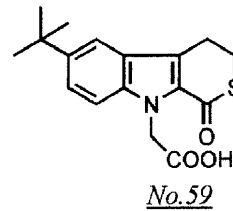
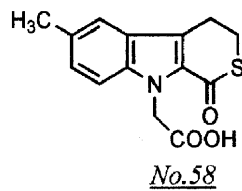
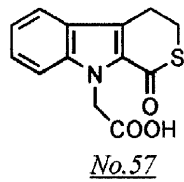
$^1\text{H NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 2.41(3H, s), 3.27(2H, t, J=6.8Hz), 3.47(2H, t, J=6.8Hz), 5.18(2H, s), 7.25(1H, d, J=8.5Hz), 7.50(1H, t, J=8.5Hz), 7.54(1H, s)

【0105】

(実施例8)

50

Ex.7 (A),(B),(C)



実施例 7 と同様にして以下の化合物を得た。

4,9-Dihydro-3H-pyrano[3,4-b]indole-1-thione

収率99%

1-Thioxo-3,4-dihydro-1H-pyrano[3,4-b]indol-9-yl)acetic acid tert-butyl ester

収率92%

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 1.46 (9H, s), 3.15 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.61 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 5.47 (2H, brs), 7.18 (1H, t, $J=8.7\text{Hz}$), 7.23 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.41 (1H, t, $J=8.7\text{Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$)

^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) 21.2 (t), 27.9 (q), 46.6 (t), 70.0 (t), 82.0 (s), 110.0 (d), 118.5 (s), 121.3 (d), 121.5 (d), 122.4 (s), 127.5 (d), 131.3 (s), 140.8 (s), 167.2 (s), 196.4 (s)

(1-Oxo-3,4-dihydro-1H-2-thia-9-azafluoren-9-yl)acetic acid (化合物57)

収率66%

IR (KBr) 1720, 1612 cm^{-1}

^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 3.29 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.47 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 5.22 (2H, s), 7.18 (1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.41 (1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.59 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.76 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$)

^{13}C NMR (75MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 21.7 (t), 30.8 (t), 46.3 (t), 110.8 (d), 120.5 (d), 121.2 (d), 124.0 (s), 126.3 (d), 126.9 (s), 127.0 (s), 138.1 (s), 169.9 (s), 183.0 (s)

【 0 1 0 6 】

6-Methyl-4,9-dihydro-3H-pyrano[3,4-b]indole-1-thione

収率99%

IR (KBr) 3349, 1538 cm^{-1}

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 2.38 (3H, s), 3.12 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.67 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 7.19 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.46 (1H, s), 11.53 (1H, br)

10

20

30

40

50

^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6) 20.5(t), 21.1(q), 71.2(t), 112.6(d), 115.6(s), 120.8(d), 123.9(s), 129.0(d), 129.3(s), 132.2(s), 138.0(s), 197.9(s)

(6-Methyl-1-thioxo-3,4-dihydro-1H-pyrano[3,4-b]indol-9-yl)acetic acid tert-butyl ester

収率99%

IR(KBr) 1745, 1704, 1523 cm^{-1}

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) 1.45(9H, s), 2.45(3H, s), 3.15(2H, t, J=6.4Hz), 4.67(2H, t, J=6.4Hz), 5.50(2H, brs), 7.16(1H, d, J=8.6Hz), 7.28(1H, d, J=8.6Hz), 7.42(1H, s)

^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) 20.8(q), 20.9(t), 27.5(q), 46.3(t), 69.7(t), 81.4(s), 109.4(d), 17.7(s), 120.3(d), 122.1(s), 129.2(d), 130.3(s), 131.0(s), 139.1(s), 166.9(s), 196.0(s)

(6-Methyl-1-oxo-3,4-dihydro-1H-2-thia-9-azafluoren-9-yl)acetic acid(化合物58)

収率70%

IR(KBr) 1715, 1625 cm^{-1}

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) 2.41(3H, s), 3.27(2H, t, J=6.8Hz), 3.47(2H, t, J=6.8Hz), 5.18(2H, s), 7.25(1H, d, J=8.5Hz), 7.50(1H, t, J=8.5Hz), 7.54(1H, s)

^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6) 21.0(q), 21.7(t), 30.8(t), 46.3(t), 110.5(d), 120.2(d), 124.2(s), 125.7(s), 127.1(s), 128.9(d), 129.4(s), 136.7(s), 169.9(s), 182.8(s)

【 0 1 0 7 】

6-tert-Butyl-4,9-dihydro-3H-pyrano[3,4-b]indole-1-thione

収率 95%;

IR(KBr) 3373, 1541 cm^{-1}

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) 1.38(9H, s), 3.18(2H, t, J=6.9Hz), 4.74(2H, t, J=6.9Hz), 7.35(1H, d, J=8.2Hz), 7.50(1H, d, J=8.2Hz), 7.56(1H, s), 8.80(1H, br)

(6-tert-Butyl-1-thioxo-3,4-dihydro-1H-pyrano[3,4-b]indol-9-yl)acetic acid tert-butyl ester

収率95%

IR(KBr) 1748, 1527 cm^{-1}

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 1.36(9H, s), 1.45(9H, s), 3.17(2H, t, J=6.4Hz), 4.66(2H, t, J=6.4Hz), 5.47(2H, brs), 7.19(1H, d, J=8.7Hz), 7.53(1H, d, J=8.7Hz), 7.55(1H, s)

^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) 21.3(t), 27.9(q), 31.4(q), 34.5(s), 46.6(t), 69.9(t), 81.8(s), 109.7(d), 116.7(d), 118.6(s), 122.0(s), 126.5(d), 131.4(s), 139.3(s), 144.2(s), 167.3(s), 196.3(s)

(6-tert-Butyl-1-oxo-3,4-dihydro-1H-2-thia-9-azafluoren-9-yl)acetic acid(化合物59)

収率66%

IR(KBr) 1727, 1623 cm^{-1}

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) 1.35(9H, s), 3.31(2H, t, J=6.3Hz), 3.46(2H, t, J=6.3Hz), 5.19(2H, brs), 7.52(2H, brs), 7.67(1H, brs)

^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6) 21.7(t), 31.4(q), 34.4(s), 46.3(t), 110.4(d), 116.1(d), 123.7(s), 125.8(d), 126.5(s), 127.1(s), 136.6(s), 143.0(s), 170.0(s), 182.8(s)

【 0 1 0 8 】

(6-Benzyl-1-oxo-3,4-dihydro-1H-2-thia-9-azafluoren-9-yl)acetic acid tert-butyl ester

(6-Benzyl-1-oxo-3,4-dihydro-1H-2-thia-9-azafluoren-9-yl)acetic acid(化合物60)

収率48%

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) 3.26(2H, t, J=6.8Hz), 3.46(2H, t, J=6.8Hz), 4.03(2H, s), 5.18(2H, s), 7.14-7.30(6H, brm), 7.52(1H, d, J=8.5Hz), 7.62(1H, s)

^{13}C NMR (75MHz, DMSO- d_6) 21.7(t), 30.8(t), 41.0(t), 46.4(t), 110.9(d), 120.3(d), 124.1(s), 125.7(s), 126.0(d), 127.2(s), 128.2(d), 128.4(d), 128.6(d), 133.6(s), 141.6(s), 169.9(s), 182.9(s)

10

20

30

40

50

【 0 1 0 9 】

(6-Methoxy-1-oxo-3,4-dihydro-1H-2-thia-9-azaf luoren-9-yl)acetic acid tert-butyl ester

(6-Methoxy-1-oxo-3,4-dihydro-1H-2-thia-9-azaf luoren-9-yl)acetic acid(化合物61)

^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) 3.28(2H, t, J=6.6Hz), 3.47(2H, t, J=6.6Hz), 3.81(3H, s), 5.18(2H, s), 7.05(1H, dd, J=9.1, 2.5Hz), 7.22(1H, d, J=2.5Hz), 7.52(1H, d, J=9.1Hz)

^{13}C NMR(75MHz, DMSO- d_6) 21.8(t), 30.8(t), 46.4(t), 55.4(q), 101.0(d), 111.9(d), 118.6(d), 124.2(s), 125.6(s), 127.3(s), 133.7(s), 154.1(s), 170.0(s), 182.8(s)

【 0 1 1 0 】

6-Cyclohexyl-4,9-dihydro-3H-pyrano[3,4-b]indole-1-thione

収率95%

IR(KBr)3348, 1541 cm^{-1}

(6-Cyclohexyl-1-thioxo-3,4-dihydro-1H-pyrano[3,4-b]indol-9-yl)acetic acid tert-butyl ester

収率93%

IR(KBr)1740, 1525 cm^{-1}

^1H NMR(500MHz, CDCl_3) 1.28(1H, m), 1.38-1.48(4H, m), 1.46(9H, s), 1.76(1H, m), 1.85-1.92(4H, m), 2.59(1H, m), 3.17(2H, t, J=6.4Hz), 4.67(2H, t, J=6.4Hz), 5.49(2H, brs), 7.19(1H, d, J=8.8Hz), 7.33(1H, d, J=8.8Hz), 7.44(1H, s)

^{13}C NMR(75MHz, CDCl_3) 21.6(t), 26.2(t), 27.0(t), 28.2(q), 34.9(t), 44.5(d), 46.9(t), 70.2(t), 82.3(s), 111.0(d), 118.5(s), 118.6(d), 122.7(s), 128.2(d), 131.7(s), 140.1(s), 141.6(s), 167.6(s), 196.6(s)

(6-Cyclohexyl-1-oxo-3,4-dihydro-1H-2-thia-9-azaf luoren-9-yl)acetic acid(化合物62)

収率64%

IR(KBr)1717, 1619 cm^{-1}

^1H NMR(500MHz, CDCl_3) 1.26-1.32(1H, m), 1.44(4H, sext-like, J=12.4Hz), 1.77(1H, d-like, J=13.2Hz), 1.89(4H, q-like, J=12.4Hz), 2.60(1H, t-like, J=11.1Hz), 3.20(1H, br), 3.32(2H, t, J=6.5Hz), 3.43(2H, t, J=6.5Hz), 5.26(2H, s), 7.21(1H, d, J=8.5Hz), 7.33(1H, d, J=8.5Hz), 7.45(1H, s)

^{13}C NMR(75MHz, DMSO- d_6) 21.7(t), 25.7(t), 26.5(t), 30.8(t), 34.4(t), 43.8(d), 46.3(t), 110.6(d), 117.8(d), 124.0(d), 126.1(d), 127.0(s), 127.1(s), 137.0(s), 140.1(s), 170.0(s), 182.8(s)

【 0 1 1 1 】

5,7-Dimethyl-4,9-dihydro-3H-pyrano[3,4-b]indole-1-thione

収率 85%

IR(KBr)3324, 3244, 1527 cm^{-1}

^{13}C NMR(75MHz, DMSO- d_6) 19.1(q), 21.7(q), 22.5(t), 70.8(t), 109.9(d), 117.0(s), 121.3(s), 123.4(d), 131.6(s), 133.0(s), 136.9(s), 140.3(s), 197.5(s)

(5,7-Dimethyl-1-thioxo-3,4-dihydro-1H-pyrano[3,4-b]indol-9-yl)acetic acid tert-butyl ester

収率85%

IR(KBr)1716, 1515 cm^{-1}

^1H NMR(500MHz, CDCl_3) 1.47(9H, s), 2.42(3H, s), 2.59(3H, s), 3.36(2H, t, J=6.4Hz), 4.63(2H, t, J=6.4Hz), 5.48(2H, brs), 6.75(1H, s), 6.85(1H, s)

^{13}C NMR(75MHz, CDCl_3) 19.9(q), 22.3(q), 23.7(t), 28.1(q), 46.9(t), 69.7(t), 82.1(s), 107.5(d), 119.6(s), 119.9(s), 124.8(d), 131.3(s), 133.5(s), 138.5(s), 142.1(s), 167.5(s), 196.1(s)

(5,7-Dimethyl-1-oxo-3,4-dihydro-1H-2-thia-9-azaf luoren-9-yl)acetic acid(化合物

10

20

30

40

50

63)

収率86%

IR(KBr)1732,1618 cm^{-1} ^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) 2.36(3H,s),2.60(3H,s),3.44(2H,t,J=6.1Hz),3.47(2H,t,J=6.1Hz),5.14(2H,s),6.74(1H,s),7.17(1H,s) ^{13}C NMR(75MHz,DMSO- d_6) 20.3(q),21.7(q),23.8(t),30.4(t),46.3(t),107.8(d),121.2(s),124.1(d),126.7(s),127.1(s),132.6(s),136.6(s),139.0(s),169.9(s),182.6(s)

【 0 1 1 2 】

(5-Chloro-1-oxo-3,4-dihydro-1H-2-thia-9-azafluoren-9-yl)acetic acid tert-butyl ester

10

(5-Chloro-1-oxo-3,4-dihydro-1H-2-thia-9-azafluoren-9-yl)acetic acid(化合物64)

収率67%

 ^1H NMR(500 MHz,DMSO- d_6) 3.48(2H,t,J=6.6Hz),3.65(2H,t,J=6.6Hz),5.24(2H,s),7.21(1H,d,J=8.6Hz),7.35(1H,t,J=8.6Hz),7.62(1H,d,J=8.6Hz) ^{13}C NMR(75MHz,DMSO- d_6) 23.0(t),30.2(t),46.7(t),110.3(d),120.8(s),121.5(d),125.0(s),127.0(d),126.9(s),127.0(s),127.1(s),128.1(s),139.3(s),169.6(s),183.3(s)

【 0 1 1 3 】

4,6,7,8,9,11-Hexahydro-3H-2-oxa-11-aza-benzo[b]fluorene-1-thione

 ^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) 1.82-1.84(4H,m),2.88-2.90(4H,m),3.12(2H,t,J=6.4Hz),4.72(2H,t,J=6.4Hz),7.09(1H,s),7.31(1H,s),8.61(1H,br)

20

 ^{13}C NMR(75MHz,DMSO- d_6) 20.6(t),22.8(t),23.0(t),29.2(t),29.9(t),71.1(t),111.6(d),115.9(s),120.5(d),122.4(s),130.1(s),132.0(s),137.4(s),138.6(s),197.6(s)

(1-Thioxo-3,4,6,7,8,9-hexahydro-1H-2-oxa-11-azabenzob[b]fluoren-11-yl)acetic acid tert-butyl ester

収率88%

 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) 1.46(9H,s),1.82(4H,br),2.88(2H,br),2.92(2H,br),3.13(2H,t,J=6.4Hz),4.65(2H,t,J=6.4Hz),5.46(2H,brs),6.95(1H,s),7.33(1H,s) ^{13}C NMR(75MHz, CDCl_3) 21.4(t),23.1(t),23.2(t),28.0(q),29.5(t),30.7(t),46.7(t),69.9(t),81.9(s),109.2(d),118.4(s),120.5(d),121.0(s),131.3(s),131.5(s),138.8(s),140.2(s),167.6(s),196.3(s)

30

(1-Oxo-3,4,6,7,8,9-hexahydro-1H-2-thia-11-azabenzob[b]fluoren-11-yl)acetic acid(化合物65)

収率67%

 ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) 1.76(4H,br),2.85(4H,d-like,J=6.1Hz),3.22(2H,t,J=6.6Hz),3.43(2H,t,J=6.6Hz),5.13(2H,s),7.26(1H,s),7.42(1H,s) ^{13}C NMR(75MHz,DMSO- d_6) 21.8(t),22.8(t),23.0(t),29.1(t),30.1(t),46.2(t),109.5(d),119.9(d),122.6(s),125.9(s),126.8(s),130.0(s),137.3(s),137.4(s),170.0(s),182.5(s)

【 0 1 1 4 】

(8-Thioxo-1,3,4,8,10,11-hexahydro-2H-9-oxa-7-azabenzoc[c]fluoren-7-yl)acetic acid tert-butyl ester

40

収率88%

 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) 1.46(9H,s),1.85(4H,br),2.80(2H,t-like,J=6.1Hz),3.09(2H,t-like,J=6.1Hz),3.38(2H,t,J=6.3Hz),4.62(2H,t,J=6.3Hz),5.51(2H,brs),7.00(1H,d,J=8.5Hz),7.13(1H,d,J=8.5Hz) ^{13}C NMR(75MHz, CDCl_3) 22.5(t),22.6(t),23.7(t),26.8(t),27.7(q),29.1(t),46.4(t),69.5(t),81.5(s),107.3(d),118.9(s),121.2(s),129.3(d),129.9(s),131.0(s),139.7(s),167.0(s),195.9(s)

(8-Oxo-1,3,4,8,10,11-hexahydro-2H-9-thia-7-azabenzoc[c]fluoren-7-yl)acetic acid(化合物66)

50

収率71%

^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) 1.78(4H,br),2.76(2H,t-like,J=5.5Hz),3.13(2H,t-like,J=5.5 Hz),3.40(2H,t,J=6.6Hz),3.51(2H,t,J=6.6Hz),5.16(2H,s),7.06(1H,d,J=8.5Hz),7.29(1H, d,J=8.5Hz)

^{13}C NMR(75MHz,DMSO- d_6) 22.5(t),22.7(t),24.3(t),27.0(t),29.2(t),30.4(t),46.3(t), 108.2(d),122.9(s),126.5(s),127.0(s),128.5(s),129.1(d),131.1(s),137.0(s),169.9(s),182.9(s)

【産業上の利用可能性】

【0115】

本発明の縮合三環化合物である -カルボリン誘導体および1,3,4,9-テトラヒドロピラノ[3,4-b]インドール誘導体は、アルドースレダクターゼ阻害活性を示すが、ソルビトールデヒドロゲナーゼに対する阻害活性が弱く、酵素選択性が高い。

従って、本発明の縮合三環化合物は、ポリオール代謝が亢進またはアルドース還元酵素が過剰発現している病気の治療、例えば、ポリオール経路においてソルビトールの蓄積が原因とされている糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害など糖尿病合併症を治療するための薬剤、さらに、アルドースレダクターゼ活性の亢進が、細胞の増殖に影響しているとされる大腸ガンを始めとする各種ガン細胞を治療するための薬剤、さらに、動脈硬化症、心臓または脳の虚血・再還流障害、全身性炎症反応性症候群、敗血症状態での心筋障害・腎不全などの病気の治療薬として有用である。

【手続補正書】

【提出日】平成21年7月10日(2009.7.10)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

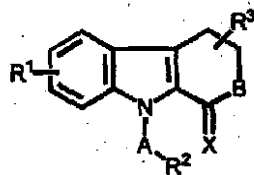
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式

【化1】



「式中、 R^1 は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい、アルキル、シクロアルキル、アルキレンもしくはアルコキシ基、もしくは保護されていてもよい、ヒドロキシルもしくはカルボキシル基から選ばれる1~3個の原子または置換基を； R^2 は、保護されていてもよいカルボキシル基を； R^3 は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、オキソ基、置換されていてもよい、アルキルもしくはアルコキシ基、もしくは保護されていてもよいカルボキシル基から選ばれる1~2個の原子または置換基を；Aは、アルキレン基を；Bは、酸素原子または硫黄原子、または式

【化2】



(式中、 R^4 は、アリール、シクロアルキルもしくは複素環式基で置換されたアルキル基またはアリール基を示す。)を；Xは、酸素原子または硫黄原子を、それぞれ示す。但し、Bが式

【化 3】



(式中、 R^4 は、アリール、シクロアルキルもしくは複素環式基で置換されたアルキル基またはアリール基を示す。) のとき、 X は硫黄原子である。」

で表される縮合三環化合物。

【請求項 2】

B が酸素原子または硫黄原子である 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロピラノ [3, 4 - b] インドール誘導体を母核とする請求の範囲 1 記載の縮合三環化合物。

【請求項 3】

B が式、

【化 4】

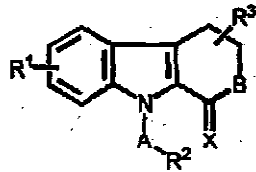


(式中、 R^4 は、アリール、シクロアルキルもしくは複素環式基で置換されたアルキル基またはアリール基を示す。)、 X が硫黄原子であるテトラヒドロ - - カルボリン誘導体を母核とする請求の範囲 1 記載の縮合三環化合物。

【請求項 4】

一般式

【化 5】



「式中、 R^1 は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい、アルキル、シクロアルキル、アルキレンもしくはアルコキシ基、もしくは保護されていてもよい、ヒドロキシルもしくはカルボキシル基から選ばれる 1 ~ 3 個の原子または置換基を； R^2 は、保護されていてもよいカルボキシル基を； R^3 は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、オキソ基、置換されていてもよい、アルキルもしくはアルコキシ基、もしくは保護されていてもよいカルボキシル基から選ばれる 1 ~ 2 個の原子または置換基を； A は、アルキレン基を； B は、酸素原子、硫黄原子または式

【化 6】



(式中、 R^4 は、アリール、シクロアルキルもしくは複素環式基で置換されたアルキル基またはアリール基を示す。) を；

X は、酸素原子または硫黄原子を、それぞれ示す。但し、 B が式

【化 7】



(式中、 R^4 は、アリール、シクロアルキルもしくは複素環式基で置換されたアルキル基またはアリール基を示す。) のとき、 X は硫黄原子である。」

で表される縮合三環化合物を含有するアルドース還元酵素阻害剤。

【請求項 5】

B が酸素原子または硫黄原子である 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロピラノ [3, 4 - b] インドール誘導体を母核とする縮合三環化合物を含有する請求の範囲 4 記載のアルドース還元酵素阻害剤。

【請求項 6】

B が式、

【化 8】

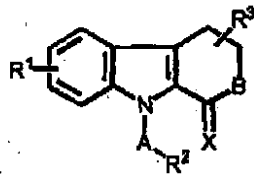


(式中、R⁴ は、アリール、シクロアルキルもしくは複素環式基で置換されたアルキル基またはアリール基を示す。)、X が硫黄原子であるテトラヒドロ - - カルボリン誘導体を母核とする縮合三環化合物を含有する請求の範囲 4 記載のアルドース還元酵素阻害剤。

【請求項 7】

一般式

【化 9】



「式中、R¹ は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい、アルキル、シクロアルキル、アルキレンもしくはアルコキシ基、もしくは保護されていてもよい、ヒドロキシルもしくはカルボキシル基から選ばれる 1 ~ 3 個の原子または置換基を；R² は、保護されていてもよいカルボキシル基を；R³ は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、オキソ基、置換されていてもよい、アルキルもしくはアルコキシ基、もしくは保護されていてもよいカルボキシル基から選ばれる 1 ~ 2 個の原子または置換基を；A は、アルキレン基を；B は、酸素原子、硫黄原子または式

【化 10】



(式中、R⁴ は、アリール、シクロアルキルもしくは複素環式基で置換されたアルキル基またはアリール基を示す。)を；

X は、酸素原子または硫黄原子を、それぞれ示す。但し、B が式

【化 11】



(式中、R⁴ は、アリール、シクロアルキルもしくは複素環式基で置換されたアルキル基またはアリール基を示す。)のとき、X は硫黄原子である。」

で表される縮合三環化合物を主成分とする治療薬。

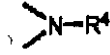
【請求項 8】

B が酸素原子または硫黄原子である 1, 3, 4, 9 - テトラヒドロピラノ [3, 4 - b] インドール誘導体を母核とする縮合三環化合物が主成分である請求の範囲 7 記載の治療薬。

【請求項 9】

B が式、

【化 1 2】



(式中、R⁴は、アリール、シクロアルキルもしくは複素環式基で置換されたアルキル基またはアリール基を示す。)、Xが硫黄原子であるテトラヒドロ - -カルボリン誘導体を母核とする縮合三環化合物が主成分である請求の範囲7記載の治療薬。

【請求項10】

ポリオール代謝が亢進またはアルドース還元酵素が過剰発現している病気の治療に用いる請求の範囲7～9のいずれかに記載の治療薬。

【請求項11】

病気が、糖尿病合併症、動脈硬化症、心臓または脳の虚血・再還流障害、全身性炎症反応性症候群、敗血症状態での心筋障害・腎不全、癌のいずれかである請求の範囲10記載の治療薬。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2008/072942
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D471/04(2006.01)i, A61K31/407(2006.01)i, A61K31/437(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, 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) C07D471/04, A61K31/407, A61K31/437, A61P3/10, A61P9/10, A61P13/12, A61P29/00, A61P35/00, A61P43/00, C07D491/052, C07D495/04 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2009 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2009 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2009 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2006/011750 A1 (C & C RESEARCH LABORATORIES), 02 February, 2006 (02.02.06), Claims; page 1 (Family: none)	1, 3, 4, 6, 7, 9-11
Y	WO 2006/058088 A2 (PTC THERAPEUTICS, INC.), 01 June, 2006 (01.06.06), Claims; compound 56 & JP 2008-520742 A & JP 2008-520740 A & JP 2008-520741 A & US 2008/0261956 A1 & EP 1824821 A & EP 1817025 A & EP 1828195 A & WO 2006/058088 A2 & WO 2006/065479 A2 & WO 2006/065480 A2 & CA 2588607 A & CA 2588384 A & CA 2588389 A & CN 101102765 A	1, 3, 4, 6, 7, 9-11
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 03 March, 2009 (03.03.09)		Date of mailing of the international search report 17 March, 2009 (17.03.09)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/072942

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/115470 A2 (CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE), 08 December, 2005 (08.12.05), Claims & JP 2007-535525 A & US 2008/0069899 A1 & EP 1740212 A & WO 2005/115470 A2 & FR 2869540 A & FR 2869540 A1	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/072942

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07D491/052(2006.01)i, C07D495/04(2006.01)i

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

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP2008/072942	
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))			
Int.Cl. C07D471/04(2006.01)i, A61K31/407(2006.01)i, A61K31/437(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D491/052(2006.01)i, C07D495/04(2006.01)i			
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 (IPC))			
Int.Cl. C07D471/04, A61K31/407, A61K31/437, A61P3/10, A61P9/10, A61P13/12, A61P29/00, A61P35/00, A61P43/00, C07D491/052, C07D495/04			
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			
日本国実用新案公報	1922-1996年		
日本国公開実用新案公報	1971-2009年		
日本国実用新案登録公報	1996-2009年		
日本国登録実用新案公報	1994-2009年		
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 (STN), 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 請求の範囲の番号	
Y	WO 2006/011750 A1 (C & C RESEARCH LABORATORIES) 2006.02.02, 特許請求の範囲, 第1頁 (ファミリーなし)	1, 3, 4, 6, 7, 9-11	
Y	WO 2006/058088 A2 (PTC THERAPEUTICS, INC.) 2006.06.01, 特許請求の範囲, 化合物 56 & JP 2008-520742 A & JP 2008-520740 A & JP 2008-520741 A & US 2008/0261956 A1 & EP 1824821 A & EP 1817025 A & EP 1828195 A & WO 2006/058088 A2 & WO 2006/065479 A2 & WO 2006/065480 A2 & CA 2588607 A & CA 2588384 A & CA 2588389 A & CN 101102765 A	1, 3, 4, 6, 7, 9-11	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。		<input type="checkbox"/> 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		の日の後に公表された文献	
「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		「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	
「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		「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	
「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)		「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	
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		「&」同一パテントファミリー文献	
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願			
国際調査を完了した日	03.03.2009	国際調査報告の発送日	17.03.2009
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 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) 關 政立 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4P	8619

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2008/072942

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 請求の範囲の番号
A	WO 2005/115470 A2 (CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE) 2005. 12. 08, 特許請求の範囲 & JP 2007-535525 A & US 2008/0069899 A1 & EP 1740212 A & WO 2005/115470 A2 & FR 2869540 A & FR 2869540 A1	1-11

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
C 0 7 D 491/052 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
C 0 7 D 495/04 (2006.01)	C 0 7 D 491/052 C S P	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	C 0 7 D 495/04 1 1 1	
	A 6 1 P 9/10 1 0 1	
	A 6 1 P 31/04	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

Fターム(参考) 4C050 AA01 BB04 CC18 EE01 FF01 GG02 GG03 GG05 HH01
 4C065 AA05 BB04 CC09 DD02 EE02 HH09 JJ09 KK01 KK09 LL02
 PP03
 4C071 AA01 AA07 BB01 BB05 BB06 CC01 CC21 DD13 EE14 FF03
 GG06 HH01 HH08 LL01
 4C086 AA01 AA03 CB05 CB22 CB26 MA01 MA04 NA14 ZA36 ZA45
 ZA81 ZB11 ZB26 ZB35 ZC20 ZC35

【要約の続き】

(式中、R⁴は、アリール、シクロアルキルもしくは複素環式基で置換されたアルキル基またはアリール基を示す。)を；Xは、酸素原子または硫黄原子を、それぞれ示す。」
 で表される縮合三環化合物。

(注) この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。