

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2013-107869

(P2013-107869A)

(43) 公開日 平成25年6月6日(2013.6.6)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 471/04 (2006.01)	C07D 471/04 104Z	4C065
A61K 31/4745 (2006.01)	C07D 471/04 CSP	4C086
A61P 33/06 (2006.01)	A61K 31/4745	
A61P 35/00 (2006.01)	A61P 33/06	
A61K 31/551 (2006.01)	A61P 35/00	

審査請求 未請求 請求項の数 15 O L (全 80 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-136013 (P2012-136013)
 (22) 出願日 平成24年6月15日 (2012.6.15)
 (31) 優先権主張番号 特願2011-237348 (P2011-237348)
 (32) 優先日 平成23年10月28日 (2011.10.28)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(71) 出願人 504147243
 国立大学法人 岡山大学
 岡山県岡山市北区津島中一丁目1番1号
 (74) 代理人 110001070
 特許業務法人 S S I N P A T
 (72) 発明者 井口 勉
 岡山県岡山市北区津島中三丁目1番1号
 国立大学法人岡山大学 大学院自然科学研
 究科内
 (72) 発明者 イブラヒム エルタンタウイ エルサイエ
 ド
 岡山県岡山市北区津島中三丁目1番1号
 国立大学法人岡山大学 大学院自然科学研
 究科内

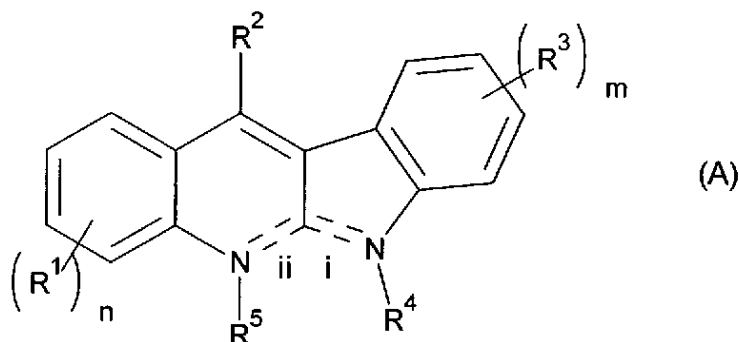
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 インドールキノリン誘導体、該誘導体の製造方法、ならびに該誘導体を含有する抗マラリア剤および抗がん剤

(57) 【要約】

【課題】 抗マラリア活性が高く（特にクロロキン抵抗性のマラリア原虫にも有効であり）かつ安全性の高い抗マラリア剤の有効成分となり得る化合物、および抗腫瘍活性が高くかつ正常細胞に対する毒性の低い抗がん剤の有効成分となり得る化合物を提供する。

【解決手段】 下記式（A）で表わされることを特徴とするインドールキノリン誘導体（A）またはその製薬学的に許容される塩。



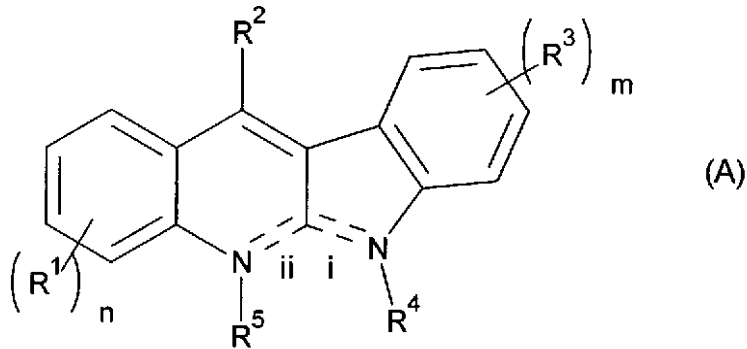
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 (A) で表わされることを特徴とするインドールキノリン誘導体 (A) またはその製薬学的に許容される塩。

【化 1】



10

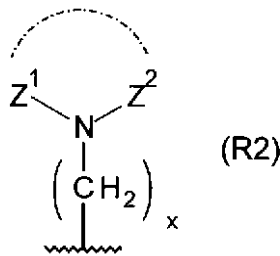
(式 (A) 中、

R^1 はハロゲン原子、アルキル基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基またはニトロ基であり、 n は 0 ~ 4 の整数であり、

R^2 は下記式 (R2) で表される基であり：

20

【化 2】

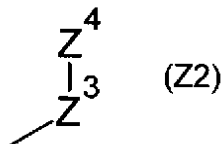


30

式 (R2) 中、 x は 1 または 0 であり、 Z^1 、 Z^2 、および Z^1 と Z^2 の間の結合に係る一点鎖線は下記 [R2 - I] または [R2 - II] の通りである。

[R2 - I] Z^1 および Z^2 の一点鎖線による結合は存在せず、 Z^1 は水素原子であり、 Z^2 は下記式 (Z2) で表される基、あるいは置換基を有していてもよいアリール基、アルケニル基またはアルキニル基である。

【化 3】



40

式 (Z2) 中、 Z^3 は炭素原子数が 1 ~ 12 の直鎖状または分岐鎖状のアルキレン基であり、 Z^4 は置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい含窒素ヘテロアリール基、またはヒドロキシ基である。

[R2 - II] Z^1 および Z^2 は一点鎖線によって結合しており、それらが結合している窒素原子と一体となって、置換されていてもよい 3 ~ 8 員環構造を形成する原子群を表す。

R^3 はハロゲン原子、カルボキシ基、またはアルコキシカルボニル基であり、 m は 0 ~ 4 の整数であり、

R^4 、 R^5 、破線 (i) および破線 (ii) は下記 [R4 - I] または [R4 - II] の通りである。

50

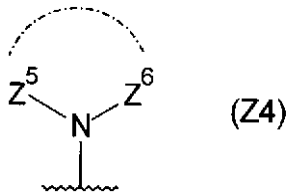
[R 4 - I] R^4 は存在せず、 R^5 はアルキル基であり、破線 (i) は二重結合であり、破線 (i i) は単結合である。

[R 4 - I I] R^4 はアルキル基であり、 R^5 は存在せず、破線 (i) は単結合であり、破線 (i i) は二重結合である。

【請求項 2】

前記式 (R 2) の定義が前記 [R 2 - I] の通りである場合において、前記式 (Z 2) 中の Z^4 が下記式 (Z 4) で表される基である、請求項 1 に記載のインドールキノリン誘導体 (A) またはその製薬学的に許容される塩。

【化 4】



10

式 (Z 4) 中、 Z^5 、 Z^6 、および Z^5 と Z^6 の間の結合に係る一点鎖線は下記 [Z 4 - I]、[Z 4 - I I] または [Z 4 - I I I] の通りである。

[Z 4 - I] Z^5 および Z^6 の一点鎖線による結合は存在せず、 Z^5 は水素原子であり、 Z^6 は置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基またはアルキル基を含む基である。

20

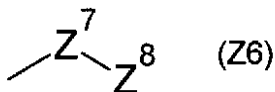
[Z 4 - I I] Z^5 および Z^6 は一点鎖線によって結合しており、それらが結合している窒素原子と一体となって、置換基を有していてもよいアリール基を置換基として有する、5員環構造または6員環構造を形成する原子群を表す。

[Z 4 - I I I] Z^5 および Z^6 の一点鎖線による結合は存在せず、 Z^5 および Z^6 は互いに独立したアルキル基である。

【請求項 3】

前記式 (Z 4) の定義が前記 [Z 4 - I] の通りである場合において、前記 Z^6 が下記式 (Z 6) で表される基である、請求項 1 に記載のインドールキノリン誘導体 (A) またはその製薬学的に許容される塩。

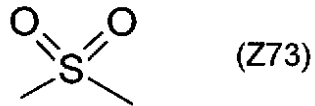
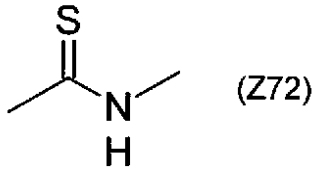
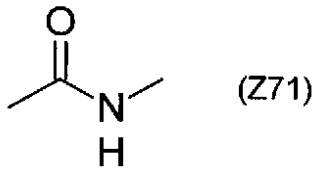
【化 5】



30

式 (Z 6) 中、 Z^7 は下記式 (Z 7 1)、(Z 7 2)、(Z 7 3) または (Z 7 4) で表される二価の基であり、 Z^8 は置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、またはアルキル基である。)

【化 6】



10

【請求項 4】

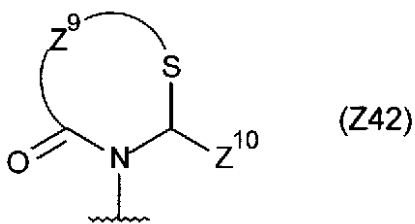
前記 Z^8 が置換基を有していてもよいフェニル基、または置換基を有していてもよいピリジル基、チエニル基もしくはインドリル基である、請求項 3 に記載のインドールキノリン誘導体 (A) またはその製薬学的に許容される塩。

20

【請求項 5】

前記式 (Z4) の定義が前記 [Z4 - II] の通りである場合において、前記 5 員環構造または 6 員環構造が下記式 (Z42) で表される基である、請求項 1 に記載のインドールキノリン誘導体 (A) またはその製薬学的に許容される塩。

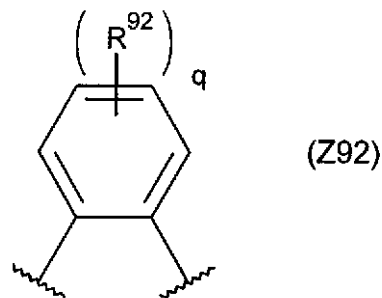
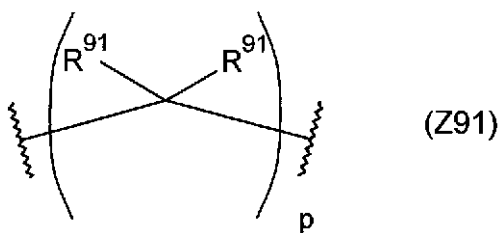
【化 7】



30

式 (Z42) 中、 Z^9 は下記式 (Z91) または (Z92) で表わされる二価の基であり、 Z^{10} は置換基を有していてもよいアリール基である。

【化 8】



40

式 (Z91) 中、 R^{91} はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、カルボキシ基、またはアルコキシカルボニル基であり、 p は 1 または 2 である。

式 (Z92) 中、 R^{92} はハロゲン原子、アルキル基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、カ

50

ルポキシ基、アルコキシカルボニル基、またはニトロ基であり、 q は 0 ~ 4 の整数である。

【請求項 6】

前記 Z^{10} が置換基を有していてもよいフェニル基である、請求項 5 に記載のインドールキノリン誘導体 (A) またはその製薬学的に許容される塩。

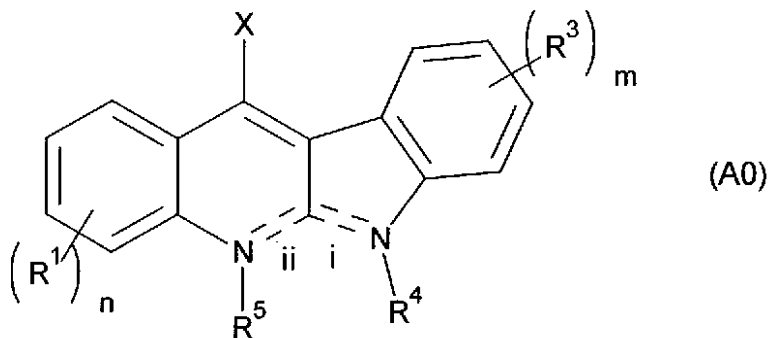
【請求項 7】

前記式 (A) で表わされるインドールキノリン誘導体 (A) またはその製薬学的に許容される塩の製造方法であって、下記工程 [1] を含むことを特徴とする製造方法。

工程 [1]

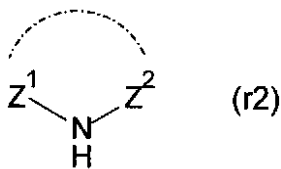
下記式 (A0) で表されるインドールキノリン母核構造を有する化合物と、下記式 (r2) で表されるアミン化合物とを反応させて、下記式 (A1) で表される化合物を得る工程。

【化 9】



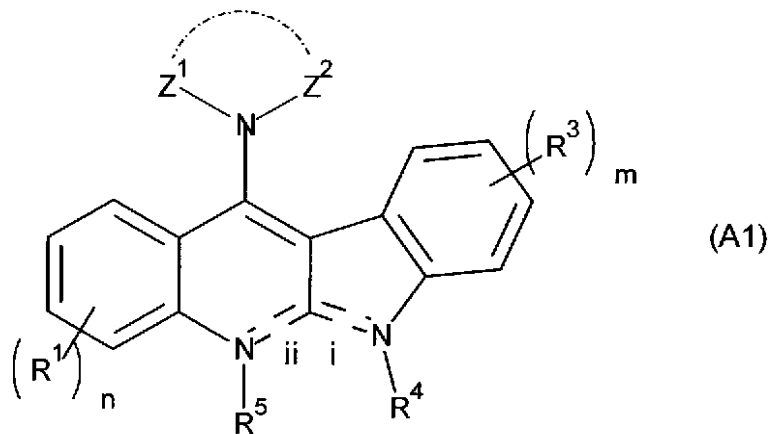
式 (A0) 中、 R^1 、 n 、 R^3 、 m 、 R^4 、 R^5 、 i および ii は前記式 (A) と同義であり、 X はハロゲン原子または低級アシロキシ基である。

【化 10】



式 (r2) 中、 Z^1 および Z^2 は前記式 (R2) と同義である。

【化 11】



式 (A1) 中、 R^1 、 n 、 R^3 、 m 、 R^4 、 R^5 、 i および ii は前記式 (A0) と同義であり、 Z^1 および Z^2 は前記式 (r2) と同義である。

【請求項 8】

前記式 (A) で表わされるインドールキノリン誘導体 (A) またはその製薬学的に許容される塩の製造方法であって、下記工程 [1'] を含むことを特徴とする製造方法。

10

20

30

40

50

工程 [1 ']

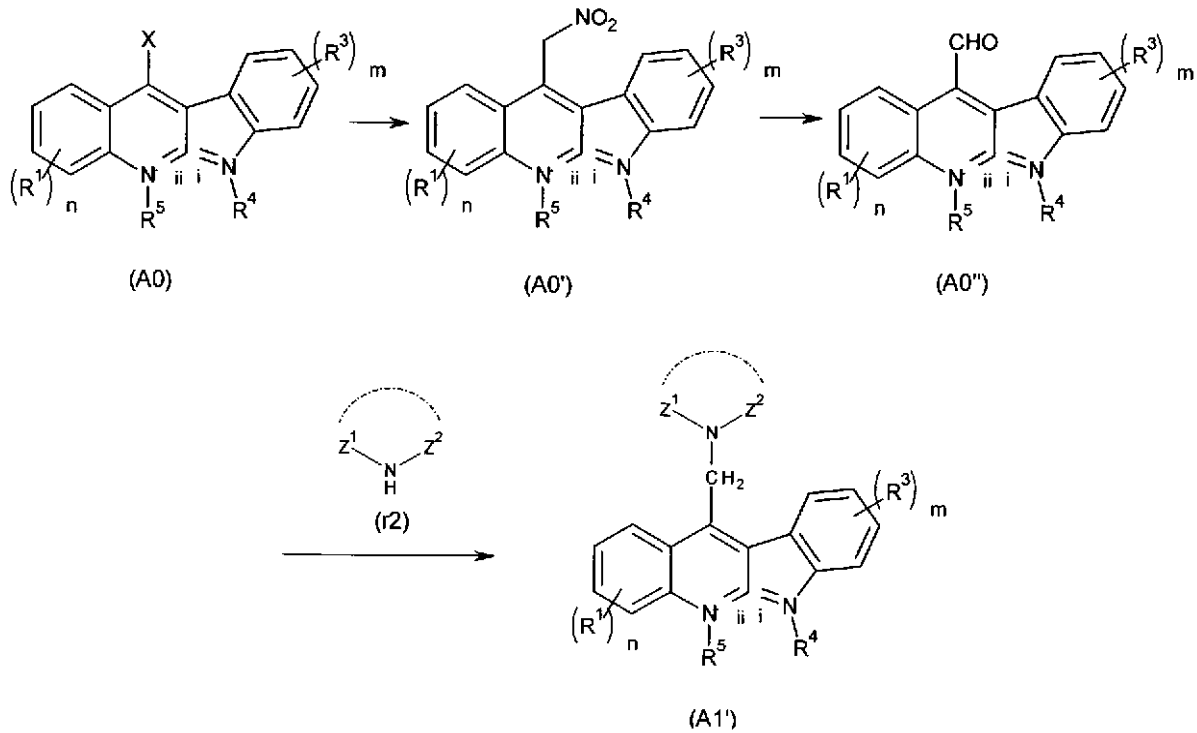
下記式 (A 0) で表されるインドールキノリン母核構造を有する化合物に、ニトロメタンを付加して、下記式 (A 0 ') で表される化合物を得るステップ、

下記式 (A 0 ') で表される化合物から、Nef 反応を酸化的条件で行って、下記式 (A 0 ' ') で表される化合物を得るステップ、および

下記式 (A 0 ' ') で表される化合物から、下記式 (r 2) で表されるアミン化合物を用いた還元的アミノ化により、下記式 (A 1 ') で表される化合物を得るステップ

を含む工程。

【化 1 2】



10

20

式 (A 0) 中、 R^1 、 n 、 R^3 、 m 、 R^4 、 R^5 、 i および ii は前記式 (A) と同義であり、 X はハロゲン原子または低級アシロキシ基である。

30

式 (A 0 ') および (A 0 ' ') 中、 R^1 、 n 、 R^3 、 m 、 R^4 、 R^5 、 i および ii は前記式 (A) と同義である。

式 (r 2) 中、 Z^1 および Z^2 は前記式 (r 2) と同義である。

式 (A 1 ') 中、 R^1 、 n 、 R^3 、 m 、 R^4 、 R^5 、 i および ii は前記式 (A 0) と同義であり、 Z^1 および Z^2 は前記式 (r 2) と同義である。

【請求項 9】

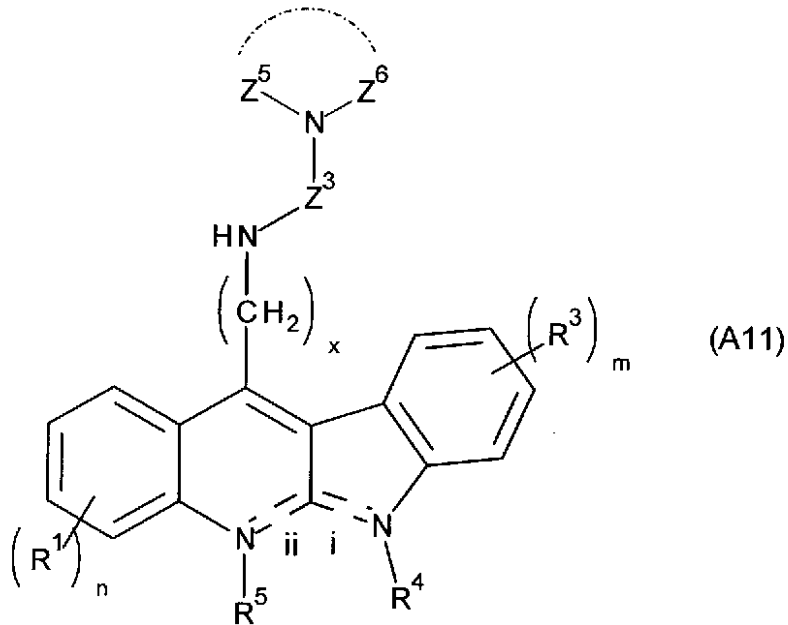
前記インドールキノリン誘導体 (A) として下記式 (A 1 1) で表される化合物を製造する場合の製造方法であって、

前記工程 [1] または [1 '] が、前記アミン化合物 (r 2) として下記式 (r 2 1) で表される化合物を用いることにより、下記式 (A 1 0) で表される化合物を得る工程であり、

40

当該工程 [1] の後に下記工程 [2] を含む、請求項 7 または 8 に記載の製造方法。

【化 1 3】

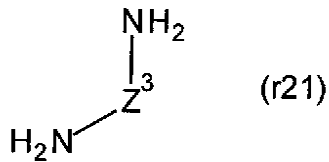


10

式 (A 11) 中、 R^1 、 n 、 x 、 R^3 、 m 、 R^4 、 R^5 、 i および ii は前記式 (A) と同義であり、 Z^3 は前記式 (Z 2) と同義であり、 Z^5 および Z^6 は、前記 [Z 4 - I I I] をとらないことを除き、前記式 (Z 4) と同義である。

20

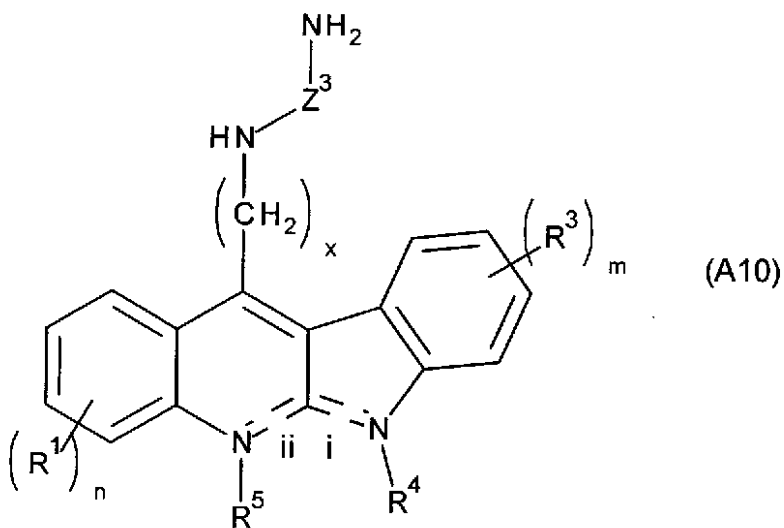
【化 1 4】



式 (r 2 1) 中、 Z^3 は前記式 (Z 2) と同義である。

30

【化 1 5】



40

式 (A 10) 中、 R^1 、 n 、 x 、 R^3 、 m 、 R^4 、 R^5 、 i および ii は前記式 (A) と同義であり、 Z^3 は前記式 (Z 2) と同義である。

工程 [2]

前記工程 [1] で得られた化合物 (A 10) と、当該化合物 (A 10) の末端のアミノ

50

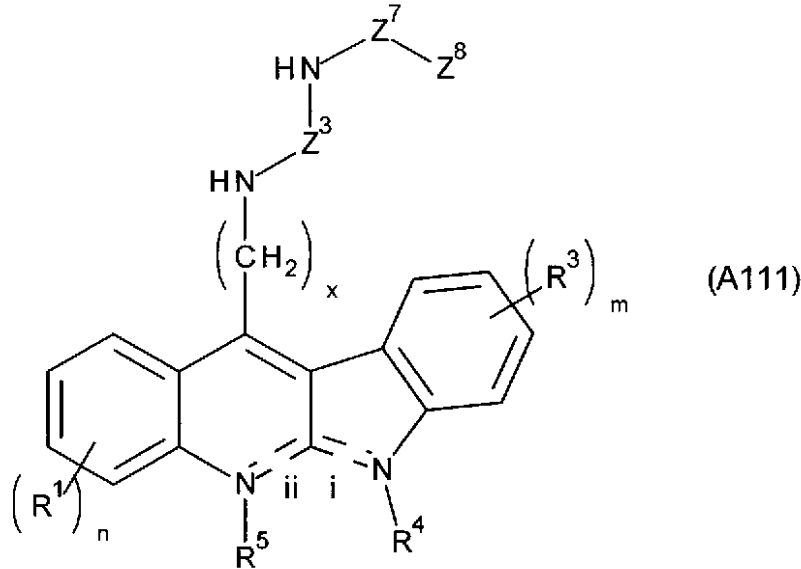
基と反応しうる化合物 (z 4) とを反応させて、前記化合物 (A 1 1) を得る工程。

【請求項 1 0】

前記インドールキノリン誘導体 (A 1 1) として下記式 (A 1 1 1) で表される化合物を製造する場合の製造方法であって、

前記工程 [2] が、前記化合物 (z 4) として下記式 (z 6 1 1) ~ (z 6 1 4) のいずれかで表される化合物を用いることにより、前記化合物 (A 1 1 1) を得る工程である、請求項 9 に記載の製造方法。

【化 1 6】

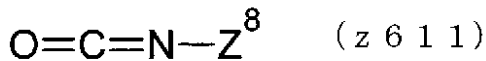


10

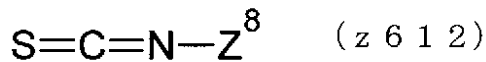
20

式 (A 1 1 2) 中、 R^1 、 x 、 n 、 R^3 、 m 、 R^4 、 R^5 、 i および ii は前記式 (A) と同義であり、 Z^3 は前記式 (Z 2) と同義であり、 Z^7 および Z^8 は前記式 (Z 6) と同義である。

【化 1 7】



30



40

式 (z 6 1 1) ~ (z 6 1 4) 中、 Z^8 は前記式 (Z 6) と同義であり、 X はハロゲン原子である。

【請求項 1 1】

前記 Z^8 が置換基を有していてもよいフェニル基、または置換基を有していてもよいピリジル基、チエニル基もしくはインドリル基である、請求項 1 0 に記載の製造方法。

【請求項 1 2】

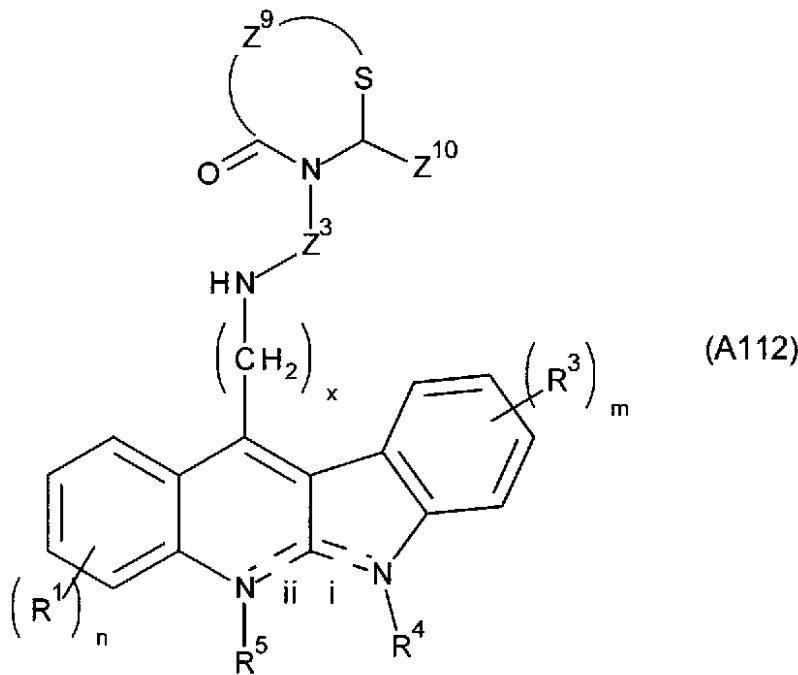
前記インドールキノリン誘導体 (A 1 1) として下記式 (A 1 1 2) で表される化合物を製造する場合の方法であって、

前記工程 [2] が、前記化合物 (z 4) として、下記式 (z 9 1) または (z 9 2) のいずれかで表される化合物と、下記式 (z 1 0) で表される化合物とを用いることにより

50

、前記化合物 (A 1 1 2) を得る工程である、請求項 9 に記載の製造方法。

【化 1 8】

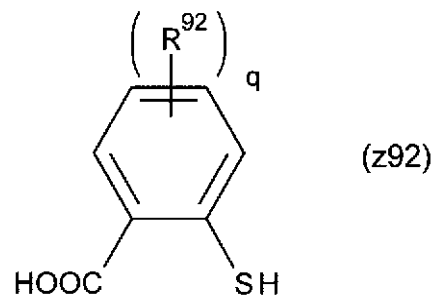
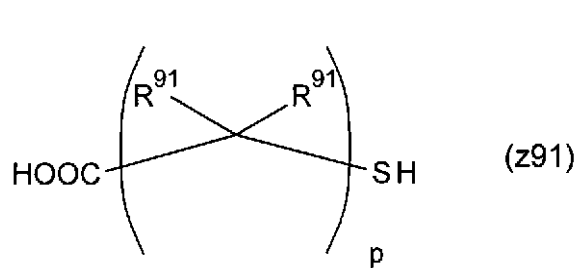


10

20

式 (A 1 1 2) 中、 R^1 、 n 、 x 、 R^3 、 m 、 R^4 、 R^5 、 i および ii は前記式 (A) と同義であり、 Z^3 は前記式 (Z 2) と同義であり、 Z^9 および Z^{10} は前記式 (Z 4 2) と同義である。

【化 1 9】

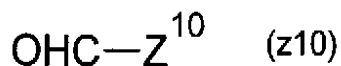


30

式 (z 9 1) 中、 R^{91} および p は前記式 (Z 9 1) と同義である。

式 (z 9 2) 中、 R^{92} および q は前記式 (Z 9 2) と同義である。

【化 2 0】



40

式 (z 1 0) 中、 Z^{10} は前記式 (Z 4 2) と同義である。

【請求項 1 3】

前記 Z^{10} が置換基を有していてもよいフェニル基である、請求項 1 2 に記載の製造方法。

【請求項 1 4】

請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載のインドールキノリン誘導体 (A) またはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含むことを特徴とする抗マラリア剤。

【請求項 1 5】

請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載のインドールキノリン誘導体 (A) またはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含むことを特徴とする抗がん剤。

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、インドールキノリン誘導体、該誘導体の製造方法および該誘導体を含有する抗マラリア剤および抗がん剤に関する。

【背景技術】

【0002】

マラリアは、プラスモジウム (Plasmodium) 属に属する原虫の感染によって起こる伝染性疾患で、ハマダラ蚊を媒介として感染し、間欠的な熱発作、貧血、脾腫等の症状を示す。マラリアは、近年、自然や環境の変化に伴い猛威を振り始め、その推定感染患者数は年間3億～5億人、年間死亡者数は、150～300万人という世界的にも重要な疾病である。ヒトに感染するマラリア原虫の中で、アフリカ、アジア、ラテンアメリカの熱帯地域全体に分布する熱帯熱マラリア原虫 (P. falciparum) が重篤な症状を示し、発症後1～2週間で脳症、腎症、溶血性貧血、肺水腫、心臓障害、重症腸炎などを伴って容易に重症マラリアに進展し、短期間内に多臓器不全を示し宿主を死に至らしめることが多い。

10

【0003】

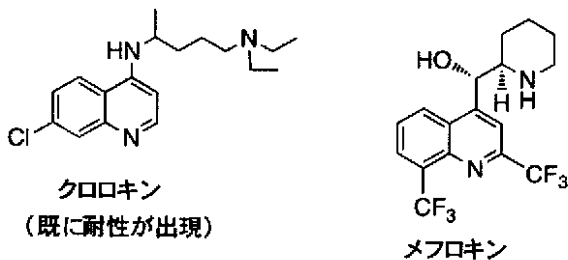
マラリア治療にはメフロキン、クロロキン、およびキニンが用いられるが、いずれも強い副作用が現れることがあり注意が必要である。また、これまで特効薬とされていたクロロキンやその他の汎用薬に対して抵抗性を有するマラリア原虫の出現は、熱帯性マラリア原虫感染の拡大の大きな理由となっており、マラリア撲滅は不可能になりつつある。例えば、クロロキン抵抗性の熱帯熱マラリア原虫は最初コロンビアとタイで出現し、拡大している。1984年には東アジアとオセアニア15カ国、南アメリカ15カ国、アフリカサハラ以南15カ国に拡大している。メフロキンは、マラリアの予防およびクロロキン耐性熱帯熱マラリアの治療に用いられるが、メフロキン耐性のマラリア原虫の拡大にともない、メフロキンの効果は減少していった(そのため、次に述べるアルテミシニンなどのほかの抗マラリア剤と併用することもある)。

20

【0004】

【化1】

30

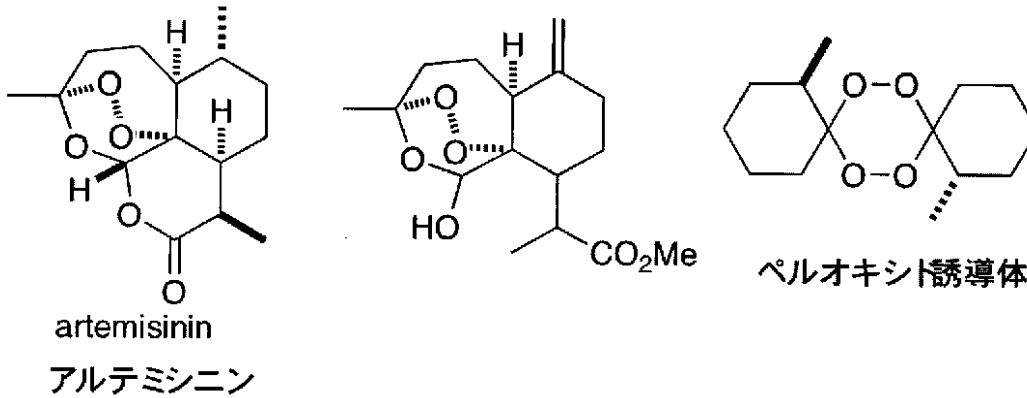


アルテミシニン等のペルオキシ環状化合物もマラリアに有効であり、特に、キク科植物から単離されるトリオキサソ構造を持つアルテミシニンが治療薬として使われていた。しかしながら、アルテミシニン等に対しても耐性を示すマラリア原虫がすでに現れており、新規なマラリア剤に対して次々に耐性を有するマラリア原虫が出現し、薬剤耐性マラリア原虫の拡散が化学療法の問題となっている。薬剤耐性マラリアに唯一有効な薬剤としてキニーネが存在するが、腎不全を引き起こす可能性が極めて高く、現在の医療水準から見てリスクの高い治療薬である。

40

【0005】

【化2】

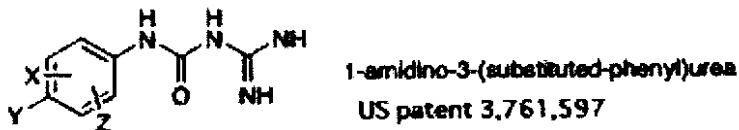


10

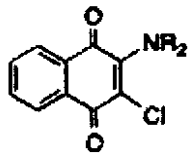
その他、マラリア剤としては、例えば特許文献1に記載されたアニリン化合物、特許文献2に記載されたには置換ナフトキノ化合物や、特許文献3に記載されたクロロキンに金属錯体であるメタロセン、グルコース等の糖を共役させた化合物、特許文献4に記載された有機ペルオキシド化合物が知られている。

【0006】

【化3】

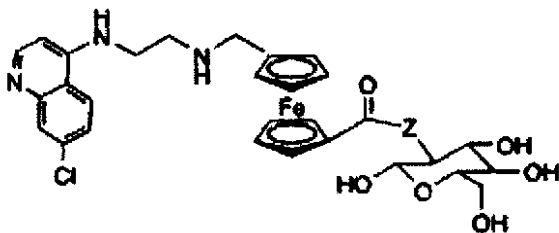


20



置換ナフトキノ化合物

US patent 5,684,035 (1997)

NR₂ = NH₂, or N-(CH₂)₆-

US patent 2010/0216727 A1

Z = N, O, and S

30

特許文献5には、癌症状を下げる効果のある医薬品とクロロキン、キニン、メフロキンとを併用すると、これらの抗マラリア剤に対するマラリア菌の抵抗性が低下することが記載されている。

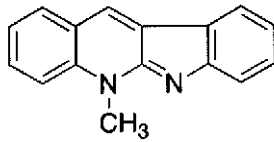
【0007】

さらに、西および中央アフリカに自生する植物 *Cryptolepis sanguinolenta* (Lindl.) に含まれるアルカロイド(インドールキノリン)である、5-メチル-5H-インドロ[2,3-b]キノリン(neocryptolepine)は、5-メチル-5H-インドロ[3,2-b]キノリン(cryptolepine)とともに、比較的単純な構造にもかかわらず、抗原虫活性、抗菌・抗真菌活性、抗マラリア活性などを示すことが知られている。

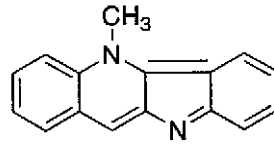
40

【0008】

【化4】



IV, neocryptolepine



V, cryptolepine

一方、癌も全世界的な疾患である。世界における癌による死亡割合は、2008年で循環器病、感染・寄生性疾患に次いで3位であるが、2015年には感染・寄生性疾患を抜いて2位になると予測されている。日本においても、癌は1981年に死因の1位になって以来、粗死亡率は更に増加しており、近年では全死亡数の3割を超えている。がんの主な種類は、肺、胃、肝臓、大腸、乳、子宮頸がんである。

【0009】

癌の治療法としては化学療法、手術（外科的治療）、放射線治療、その他の癌治療等がある（これらを複合化した集合的治療もある）。癌治療のための新規医薬分子の開発は世界中で行われているが、集中的な開発努力にも拘らず悪性腫瘍の脅威は続き、いつまでも完治療法が出来ない病気として存在している。ある種類の癌に対しては現代の治療法でもその効果は驚くほど貧弱である。つまり、新規で選択的な抗がん剤を用いる新治療法が強く望まれる。我々の目指す抗がん治療法は増殖性を阻害し、正常細胞を傷つけることなく、がん細胞だけを死に導くことである。

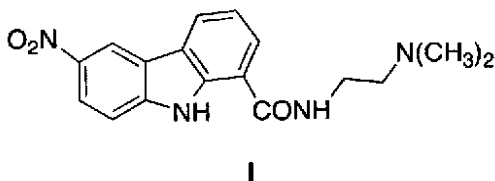
【0010】

抗がん剤としての用途を有する化合物は多数提案されているが、分子構造中に縮合環を有する化合物としては、たとえば以下のものが提案されている。

特許文献6には、下記式で表される縮合環式ヘテロ環誘導体（カルバゾール環を基本骨格とする誘導体）が抗腫瘍活性を有することが記載されている。

【0011】

【化5】

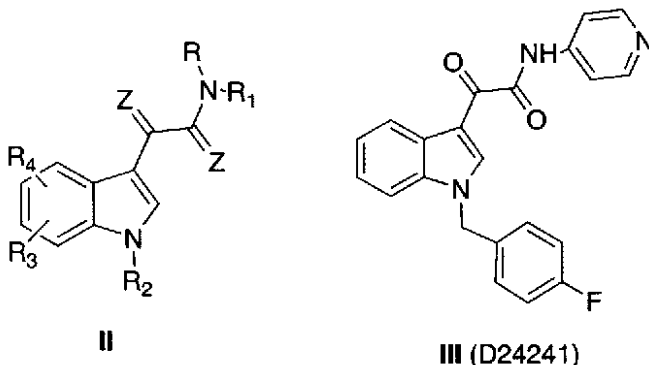


I

特許文献7には、下記式で表される化合物（インドリル-3-グリオキシル酸誘導体）、たとえばN-(ピリジン-4-イル)-[1-(4-フルオロベンジル)-インドール-3-イル]グリオキシルアミド (D24241) が抗腫瘍活性を有することが記載されている。

【0012】

【化6】



II

III (D24241)

10

20

30

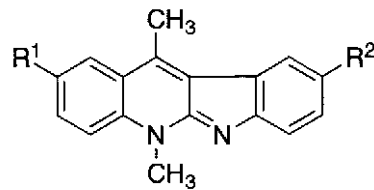
40

50

特許文献 8 では、下記式 (R^1 または $R^2 = -O-(CH_2)_n-O-Su$, H or alkyl; Su = carbohydrate group; $n = 2-6$) で表される構造を有する、5,11-ジメチル-5H-インドロ[2,3-b]キノリンおよび医薬品として許容できるその塩の抗がん活性が検討されている。たとえば、 $R^1 = O-(CH_2)_5-O-2-deoxy-L-daunosaminy$, $R^2 = H$ の化合物は、子宮頸癌細胞株に対して $ID_{50} = 1.46 \mu g/mL$ の細胞毒性を示す。

【0013】

【化7】



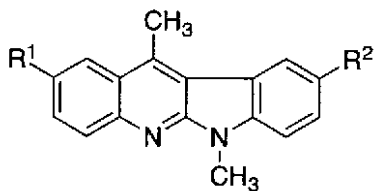
VI

Nr związku	R_1 (pozycja 2)	R_2 (pozycja 9)	n	Su	ID_{50} ($\mu g/mL$)
4	$-O-(CH_2)_n-O-Su$	H	5	2-deoksy- α -L-daunosaminy	1,46+/-1,00
8	$-O-(CH_2)_n-O-Su$	H	2	2-deoksy- α -L-akozaminy	0,45+/-0,07
11	$-O-(CH_2)_n-O-Su$	H	2	2-deoksy- α -L-akozaminy	1,19+/-0,55
13	$-O-(CH_2)_n-O-Su$	H	5	2-deoksy- α -L-daunosaminy	0,43+/-0,09

また、非特許文献 1 では、6,11-ジメチル-6H-インドロ[2,3-b]キノリン骨格上の 2、9 位に N,N-ジアルキルアミノアルキルアミノ基を導入した化合物 VII と置換基を導入していない DiMIQ (VIII) とのヒト頸癌細胞株 (KB cell) に対する抗腫瘍活性の比較が検討されている。

【0014】

【化8】



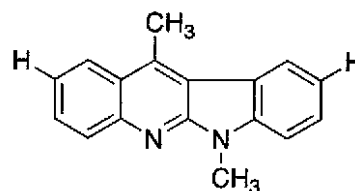
VII, $R^1, R^2 =$

a, -H, -H

b, -H, $-NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$

c, -H, $-NH(CH_2)_3N(CH_3)_2$

d, -H, $-NH(CH_2)_2N(CH_2CH_3)_2$



VIII, DiMIQ

さらに、非特許文献 2 には、5-メチル-5H-インドロ[2,3-b]キノリン構造に関して、適当な位置にアミノ基またはアミノアルキルアミノ基を導入すると、もとの neocryptolepin e 自体よりも、抗マラリア活性が約 1,500 倍活性化できることが示されている。

【0015】

しかしながら、この 5-メチル-5H-インドロ[2,3-b]キノリン母核について、がん治療のための新規医薬分子の開発において、置換基 - 活性 - 相関の系統的なアッセイは検討された例は殆どない。そこで、抗がん活性剤となる新規なインドールキノリン誘導体の合成に着手した。

【先行技術文献】

【特許文献】

10

20

30

40

50

【 0 0 1 6 】

- 【特許文献1】米国特許第3,761,597号明細書
 【特許文献2】米国特許第5,684,035号明細書
 【特許文献3】米国特許出願公開第2010/0216727号明細書
 【特許文献4】米国特許出願公開第2005/0131058号明細書
 【特許文献5】米国特許第4,897,403号明細書
 【特許文献6】特開平9 - 194481号公報
 【特許文献7】特開2011 - 148809号公報
 【特許文献8】ポーランド国特許第202545号
 【非特許文献】

10

【 0 0 1 7 】

- 【非特許文献1】Godlewska, J.; Luniewski, W.; Zagrodzki, B.; Kaczmarek, L.; Bielawska-Pohl, A.; Dus, D.; Wietrzyk, J.; Opolski, A.; Siwko, M.; Jaromin, A.; Jakubiak, A.; Lozubek, A.; Peczynska-Czoch, W. *Anticancer Res.* 2005, 25, 2857 - 2868.
 【非特許文献2】El Sayed, I.; Van der Veken, P.; Steert, K.; Dhooghe, L.; Hostyn, S.; Van Baelen, G.; Lemiere, G.; U.W. Maes, B.; Cos, P.; Maes, L.; Joossens, J.; Haemers, A.; Pieters, L.; Augustyns, K. *J. Med. Chem.*, 2009, 52, 2979 - 2988.

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 1 8 】

20

上述のように、従来の抗マラリア剤に対して次々に耐性を有するマラリア原虫が出現している状況から、抗マラリア活性が高く（特にクロロキン抵抗性のマラリア原虫にも有効であり）かつ安全性の高い抗マラリア剤の開発が望まれている。したがって、本発明は一つの側面において、そのような抗マラリア剤の有効成分となり得る化合物を提供することを目的とする。

【 0 0 1 9 】

また、抗腫瘍活性が高くかつ正常細胞に対する毒性の低い抗がん剤の開発も望まれている。したがって、本発明はもう一つの側面において、そのような抗がん剤の有効成分となり得る化合物を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

30

【 0 0 2 0 】

本発明者らは、インドールキノリン母核を有する特定の誘導体が、上記のような課題を解決しうる化合物となることを見出し、本発明を完成させるに至った。すなわち、本発明は下記の事項を包含する。

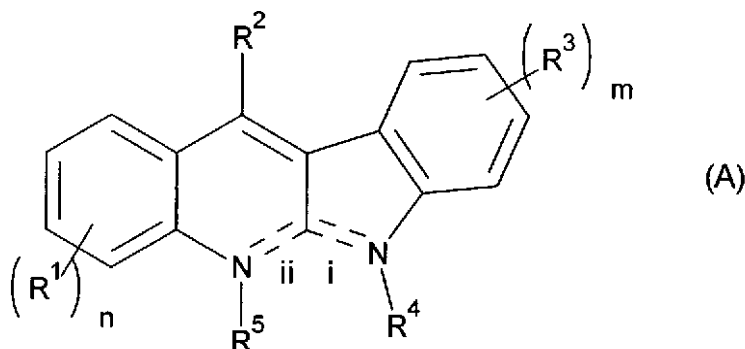
【 0 0 2 1 】

〔1〕 下記式(A)で表わされることを特徴とするインドールキノリン誘導体(A)またはその製薬学的に許容される塩。

【 0 0 2 2 】

【化9】

40



50

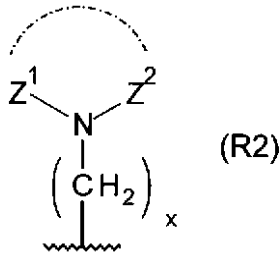
(式(A)中、

R¹はハロゲン原子、アルキル基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基またはニトロ基であり、nは0~4の整数であり、

R²は下記式(R2)で表される基であり：

【0023】

【化10】



10

式(R2)中、xは1または0であり、Z¹、Z²、およびZ¹とZ²の間の結合に係る一点鎖線は下記[R2-I]または[R2-II]の通りである。

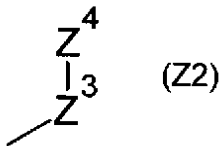
【0024】

[R2-I] Z¹およびZ²の一点鎖線による結合は存在せず、Z¹は水素原子であり、Z²は下記式(Z2)で表される基、あるいは置換基を有していてもよいアリール基、アルケニル基またはアルキニル基である。

20

【0025】

【化11】



式(Z2)中、Z³は炭素原子数が1~12の直鎖状または分岐鎖状のアルキレン基であり、Z⁴は置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい含窒素ヘテロアリール基、またはヒドロキシ基である。

30

【0026】

[R2-II] Z¹およびZ²は一点鎖線によって結合しており、それらが結合している窒素原子と一体となって、置換されていてもよい3~8員環構造を形成する原子群を表す。

【0027】

R³はハロゲン原子、カルボキシ基、またはアルコキシカルボニル基であり、mは0~4の整数であり、

R⁴、R⁵、破線(i)および破線(ii)は下記[R4-I]または[R4-II]の通りである。

【0028】

40

[R4-I] R⁴は存在せず、R⁵はアルキル基であり、破線(i)は二重結合であり、破線(ii)は単結合である。

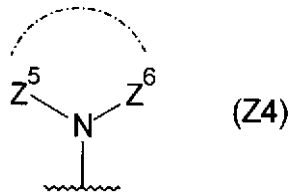
[R4-II] R⁴はアルキル基であり、R⁵は存在せず、破線(i)は単結合であり、破線(ii)は二重結合である。

【0029】

[2] 前記式(R2)の定義が前記[R2-I]の通りである場合において、前記式(Z2)中のZ⁴が下記式(Z4)で表される基である、[1]に記載のインドールキノリン誘導体(A)またはその製薬学的に許容される塩。

【0030】

【化 1 2】



式 (Z4) 中、Z⁵、Z⁶、および Z⁵ と Z⁶ の間の結合に係る一点鎖線は下記 [Z4 - I]、[Z4 - II] または [Z4 - III] の通りである。

【0031】

10

[Z4 - I] Z⁵ および Z⁶ の一点鎖線による結合は存在せず、Z⁵ は水素原子であり、Z⁶ は置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基またはアルキル基を含む基である。

【0032】

[Z4 - II] Z⁵ および Z⁶ は一点鎖線によって結合しており、それらが結合している窒素原子と一体となって、置換基を有していてもよいアリール基を置換基として有する、5員環構造または6員環構造を形成する原子群を表す。

【0033】

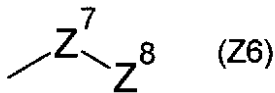
[Z4 - III] Z⁵ および Z⁶ の一点鎖線による結合は存在せず、Z⁵ および Z⁶ は互いに独立したアルキル基である。

20

〔3〕 前記式 (Z4) の定義が前記 [Z4 - I] の通りである場合において、前記 Z⁶ が下記式 (Z6) で表される基である、〔1〕に記載のインドールキノリン誘導体 (A) またはその製薬学的に許容される塩。

【0034】

【化 1 3】

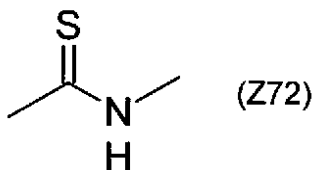
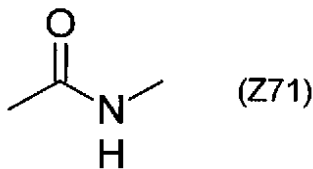


式 (Z6) 中、Z⁷ は下記式 (Z71)、(Z72)、(Z73) または (Z74) で表される二価の基であり、Z⁸ は置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、またはアルキル基である。

30

【0035】

【化 1 4】



40



50

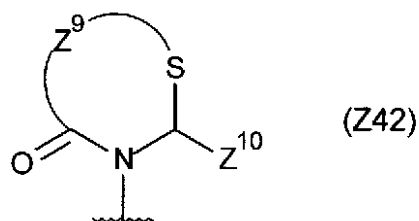
〔 4 〕 前記 Z^8 が置換基を有していてもよいフェニル基、または置換基を有していてもよいピリジル基、チエニル基もしくはインドリル基である、〔 3 〕に記載のインドールキノリン誘導体 (A) またはその製薬学的に許容される塩。

【 0 0 3 6 】

〔 5 〕 前記式 (Z 4) の定義が前記 [Z 4 - I I] の通りである場合において、前記 5 員環構造または 6 員環構造が下記式 (Z 4 2) で表される基である、〔 1 〕に記載のインドールキノリン誘導体 (A) またはその製薬学的に許容される塩。

【 0 0 3 7 】

【 化 1 5 】

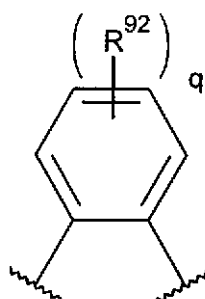
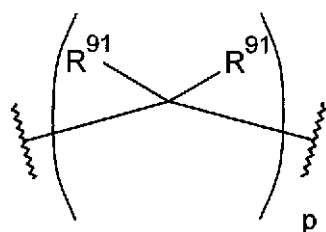


10

式 (Z 4 2) 中、 Z^9 は下記式 (Z 9 1) または (Z 9 2) で表わされる二価の基であり、 Z^{10} は置換基を有していてもよいアリール基である。

【 0 0 3 8 】

【 化 1 6 】



20

式 (Z 9 1) 中、 R^{91} はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、カルボキシ基、またはアルコキシカルボニル基であり、 p は 1 または 2 である。

30

【 0 0 3 9 】

式 (Z 9 2) 中、 R^{92} はハロゲン原子、アルキル基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、またはニトロ基であり、 q は 0 ~ 4 の整数である。

〔 6 〕 前記 Z^{10} が置換基を有していてもよいフェニル基である、〔 5 〕に記載のインドールキノリン誘導体 (A) またはその製薬学的に許容される塩。

【 0 0 4 0 】

〔 7 〕 前記式 (A) で表わされるインドールキノリン誘導体 (A) またはその製薬学的に許容される塩の製造方法であって、下記工程 [1] を含むことを特徴とする製造方法。

40

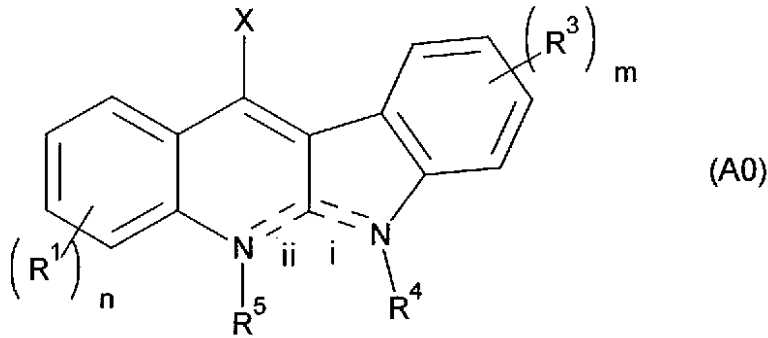
【 0 0 4 1 】

工程 [1]

下記式 (A 0) で表されるインドールキノリン母核構造を有する化合物と、下記式 (r 2) で表されるアミン化合物とを反応させて、下記式 (A 1) で表される化合物を得る工程。

【 0 0 4 2 】

【化17】

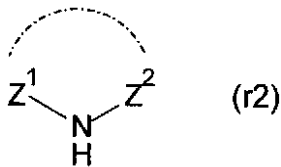


10

式(A0)中、 R^1 、 n 、 R^3 、 m 、 R^4 、 R^5 、 i および ii は前記式(A)と同義であり、 X はハロゲン原子または低級アシロキシ基である。

【0043】

【化18】

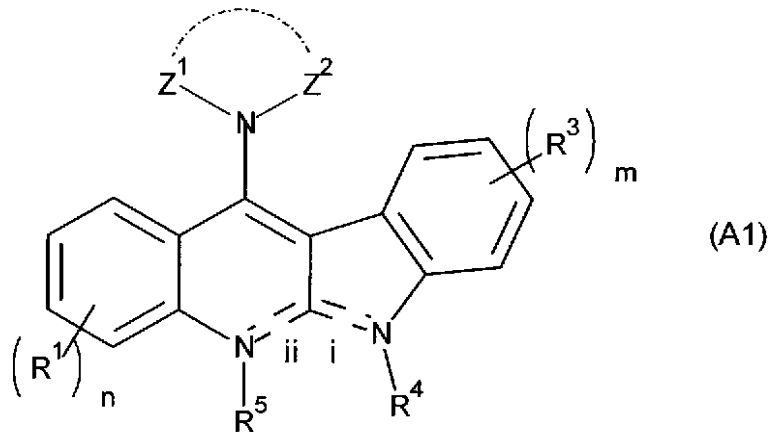


20

式(r2)中、 Z^1 および Z^2 は前記式(R2)と同義である。

【0044】

【化19】



30

式(A1)中、 R^1 、 n 、 R^3 、 m 、 R^4 、 R^5 、 i および ii は前記式(A0)と同義であり、 Z^1 および Z^2 は前記式(r2)と同義である。

【0045】

〔8〕 前記式(A)で表わされるインドールキノリン誘導体(A)またはその製薬学的に許容される塩の製造方法であって、下記工程〔1'〕を含むことを特徴とする製造方法。

40

【0046】

工程〔1'〕

下記式(A0)で表されるインドールキノリン母核構造を有する化合物に、ニトロメタンを付加して、下記式(A0')で表される化合物を得るステップ、

下記式(A0')で表される化合物から、Nef反応を酸化的条件で行って、下記式(A0'')で表される化合物を得るステップ、および

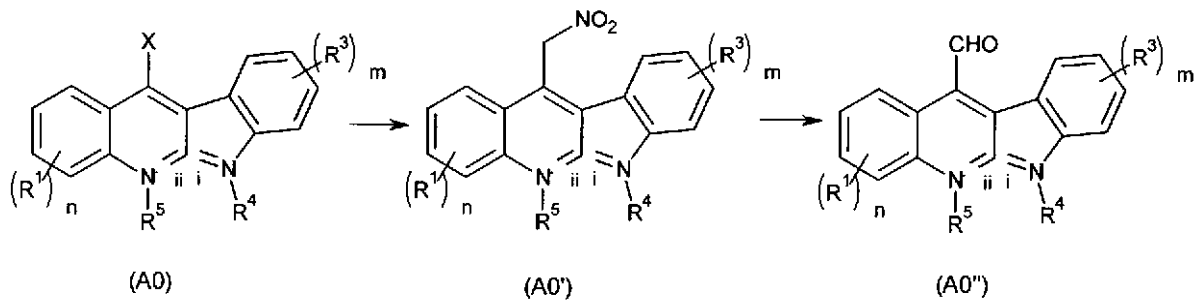
下記式(A0'')で表される化合物から、下記式(r2)で表されるアミン化合物を用いた還元的アミノ化により、下記式(A1')で表される化合物を得るステップ

を含む工程。

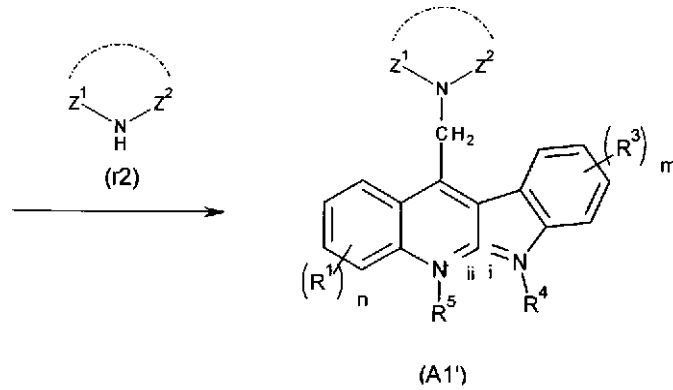
50

【 0 0 4 7 】

【 化 2 0 】



10



20

式 (A0) 中、 R^1 、 n 、 R^3 、 m 、 R^4 、 R^5 、 i および ii は前記式 (A) と同義であり、 X はハロゲン原子または低級アシロキシ基である。

【 0 0 4 8 】

式 (A0') および (A0'') 中、 R^1 、 n 、 R^3 、 m 、 R^4 、 R^5 、 i および ii は前記式 (A) と同義である。

式 (r2) 中、 Z^1 および Z^2 は前記式 (R2) と同義である。

【 0 0 4 9 】

式 (A1') 中、 R^1 、 n 、 R^3 、 m 、 R^4 、 R^5 、 i および ii は前記式 (A0) と同義であり、 Z^1 および Z^2 は前記式 (r2) と同義である。

30

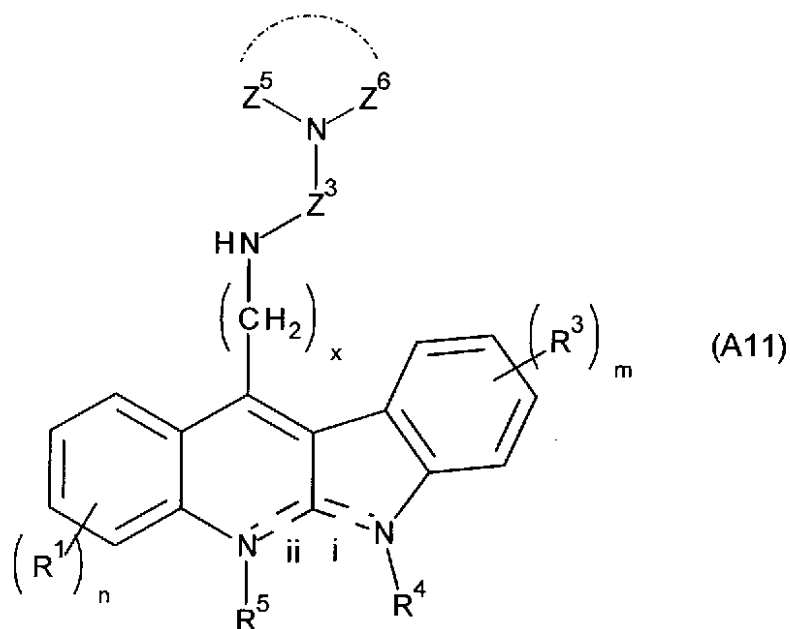
〔 9 〕 前記インドールキノリン誘導体 (A) として下記式 (A11) で表される化合物を製造する場合の製造方法であって、

前記工程 [1] または [1'] が、前記アミン化合物 (r2) として下記式 (r21) で表される化合物を用いることにより、下記式 (A10) で表される化合物を得る工程であり、

当該工程 [1] の後に下記工程 [2] を含む、〔 7 〕 または〔 8 〕 に記載の製造方法。

【 0 0 5 0 】

【化 2 1】



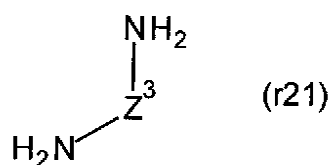
10

式 (A 11) 中、 R^1 、 n 、 x 、 R^3 、 m 、 R^4 、 R^5 、 i および ii は前記式 (A) と同義であり、 Z^3 は前記式 (Z 2) と同義であり、 Z^5 および Z^6 は、前記 [Z 4 - I I I] をとらないことを除き、前記式 (Z 4) と同義である。

20

【0051】

【化 2 2】

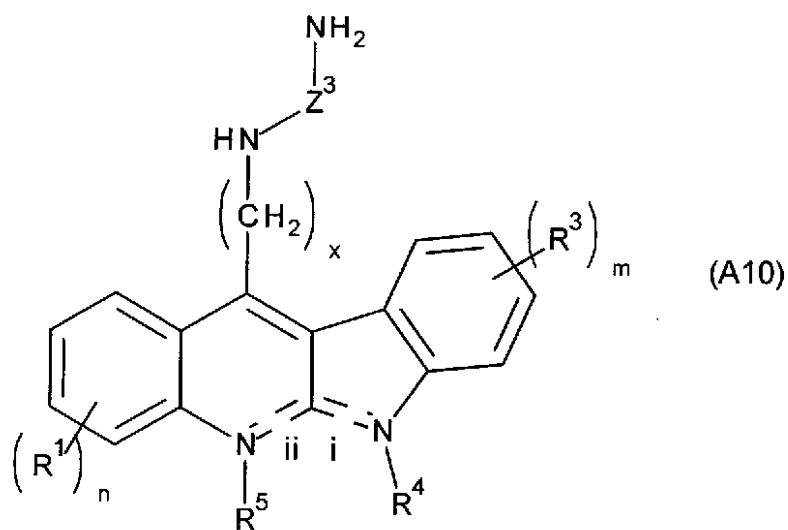


30

式 (r 2 1) 中、 Z^3 は前記式 (Z 2) と同義である。

【0052】

【化 2 3】



40

式 (A 10) 中、 R^1 、 n 、 x 、 R^3 、 m 、 R^4 、 R^5 、 i および ii は前記式 (A) と同義であり、 Z^3 は前記式 (Z 2) と同義である。

50

【 0 0 5 3 】

工程 [2]

前記工程 [1] で得られた化合物 (A 1 0) と、当該化合物 (A 1 0) の末端のアミノ基と反応しうる化合物 (z 4) とを反応させて、前記化合物 (A 1 1) を得る工程。

【 0 0 5 4 】

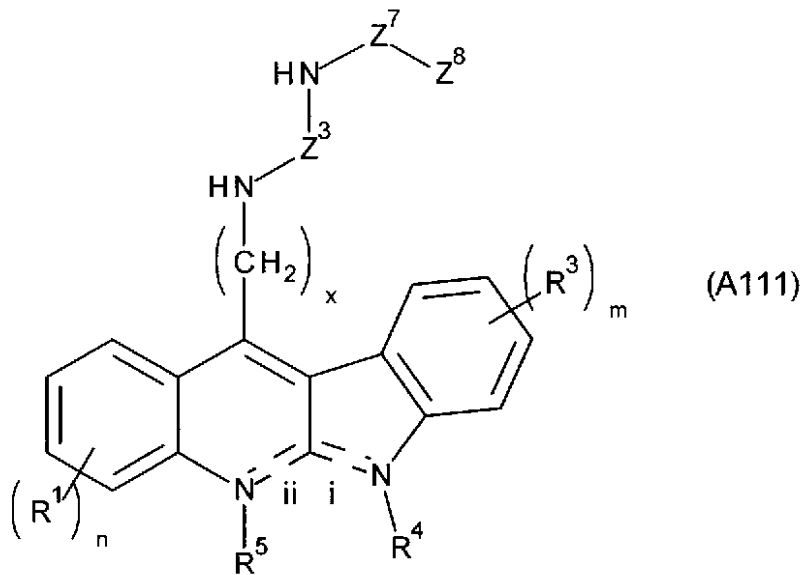
[1 0] 前記インドールキノリン誘導体 (A 1 1) として下記式 (A 1 1 1) で表される化合物を製造する場合の製造方法であって、

前記工程 [2] が、前記化合物 (z 4) として下記式 (z 6 1 1) ~ (z 6 1 4) のいずれかで表される化合物を用いることにより、前記化合物 (A 1 1 1) を得る工程である、 [9] に記載の製造方法。

10

【 0 0 5 5 】

【化 2 4 】



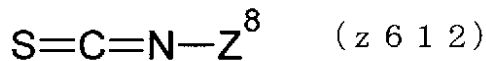
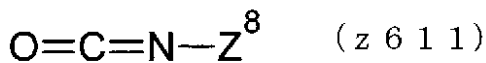
20

式 (A 1 1 2) 中、 R^1 、 x 、 n 、 R^3 、 m 、 R^4 、 R^5 、 i および ii は前記式 (A) と同義であり、 Z^3 は前記式 (Z 2) と同義であり、 Z^7 および Z^8 は前記式 (Z 6) と同義である。

30

【 0 0 5 6 】

【化 2 5 】



40

式 (z 6 1 1) ~ (z 6 1 4) 中、 Z^8 は前記式 (Z 6) と同義であり、 X はハロゲン原子である。

【 0 0 5 7 】

[1 1] 前記 Z^8 が置換基を有していてもよいフェニル基、または置換基を有していてもよいピリジル基、チエニル基もしくはインドリル基である、 [1 0] に記載の製造方

50

法。

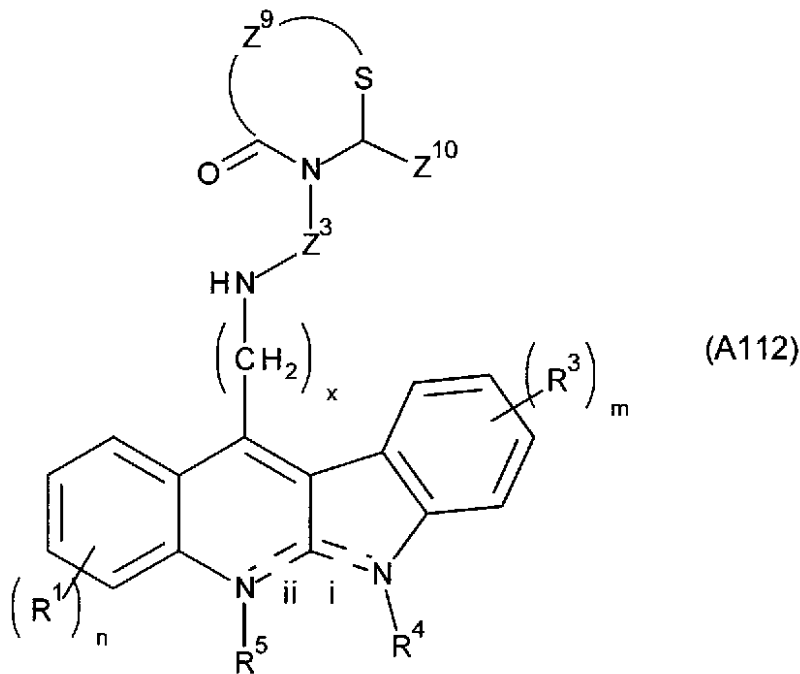
【0058】

〔12〕 前記インドールキノリン誘導体（A11）として下記式（A112）で表される化合物を製造する場合の方法であって、

前記工程〔2〕が、前記化合物（z4）として、下記式（z91）または（z92）のいずれかで表される化合物と、下記式（z10）で表される化合物とを用いることにより、前記化合物（A112）を得る工程である、〔9〕に記載の製造方法。

【0059】

【化26】



式（A112）中、 R^1 、 n 、 x 、 R^3 、 m 、 R^4 、 R^5 、 i および ii は前記式（A）と同義であり、 Z^3 は前記式（Z2）と同義であり、 Z^9 および Z^{10} は前記式（Z42）と同義である。

【0060】

【化27】



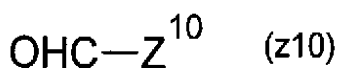
式（z91）中、 R^{91} および p は前記式（Z91）と同義である。

【0061】

式（z92）中、 R^{92} および q は前記式（Z92）と同義である。

【0062】

【化28】



10

20

30

40

50

式 (z 1 0) 中、Z¹⁰は前記式 (Z 4 2) と同義である。

【 0 0 6 3 】

〔 1 3 〕 前記 Z¹⁰が置換基を有していてもよいフェニル基である、〔 1 2 〕に記載の製造方法。

〔 1 4 〕 〔 1 〕 ~ 〔 6 〕のいずれかに記載のインドールキノリン誘導体 (A) またはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含むことを特徴とする抗マラリア剤。

【 0 0 6 4 】

〔 1 5 〕 〔 1 〕 ~ 〔 6 〕のいずれかに記載のインドールキノリン誘導体 (A) またはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含むことを特徴とする抗がん剤。

【 発明の効果 】

10

【 0 0 6 5 】

本発明のインドールキノリン誘導体は、クロロキン耐性のマラリア原虫に対しても高い抗マラリア活性を有し、また、複数の種類のがん細胞に対して高い抗腫瘍活性を有する一方、正常細胞に対する毒性が比較的低いので、抗マラリア剤および抗がん剤の有効成分としての有用性に優れている (正常細胞に対する低い毒性は、本発明のインドールキノリン誘導体を抗がん剤の有効成分として用いる場合のみならず、抗マラリア剤の有効成分として用いる場合にも高い安全性をもたらす) 。また、本発明のインドールキノリン誘導体は、インドールキノリン母核を有しているため化学的安定性が高く、さらに、インドールキノリン母核は天然物起源であるため類縁化合物の医薬情報が得られるといった利点も有する。

20

【 0 0 6 6 】

なお、本発明のインドールキノリン誘導体は、ヘモグロビンが切断されてヘムからヘモゾインができる過程を阻害し、その結果ヘムが増えて寄生虫に対する毒性が誘発され、抗マラリア活性を示すと考えられる。また、インドールキノリン誘導体は、母核が四環性平面分子であるためDNAにインターカレートして、トポイソメラーゼIIの有するDNAを切断し再結合する機能を阻害し、抗ガン活性を示すと考えられる。

【 0 0 6 7 】

一方、本発明のインドールキノリン誘導体の製造方法によれば、安定的に高純度な化合物を供給できる。また、この製造方法は多様性志向型合成法の観点から行われているため、高活性化合物の合成、特に抗マラリア活性または抗腫瘍活性の改善のための化学修飾のために、好適に用いられる。

30

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 6 8 】

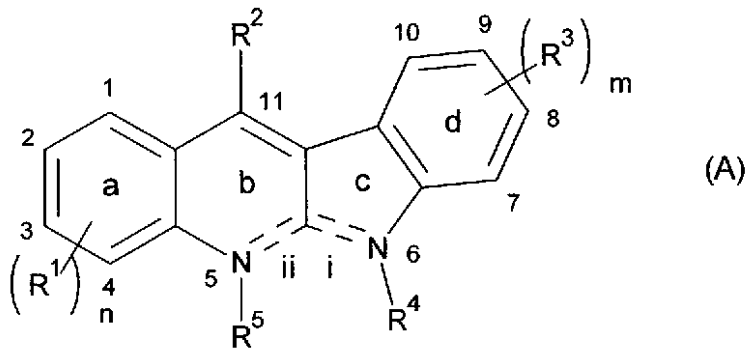
以下の記載において、「式 (...) で表される化合物」を「化合物 (...) 」と表記する場合がある。

- インドールキノリン誘導体 (A) およびその塩 -

インドールキノリン誘導体 (A) は下記式 (A) で表わされる、環 a、環 b、環 c および環 d からなるインドールキノリン母核を有する化合物である。

【 0 0 6 9 】

【化 2 9】



10

式 (A) 中の定義は次の通りである。

【0070】

R¹はハロゲン原子、アルキル基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基またはニトロ基を表す。

ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられ、塩素原子、臭素原子が好ましい。

【0071】

アルキル基は直鎖状でも分枝鎖状でもよく、炭素原子数が1~10のもの、たとえばメチル基、エチル基、プロピル基、iso-プロピル基(1-メチルエチル基)、ブチル基、iso-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、iso-ペンチル基、sec-ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、2-エチルヘキシル基、ノニル基、デシル基などが挙げられる。当該アルキル基は一部または全ての水素原子がハロゲン原子で置換されていてもよく、このようなハロゲン化アルキル基としては、たとえばトリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、クロロメチル基、ジクロロメチル基、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、2,2,2-トリクロロエチル基、ヘプタフルオロイソプロピル基などが挙げられる。これらのアルキル基のうち、メチル基、トリフルオロメチル基が好ましい。

20

【0072】

アルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、n-ブトキシ基、t-ブトキシ基などが挙げられる。

30

アルコキシカルボニル基のアルコキシ部としては、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、n-ブトキシ基、t-ブトキシ基などが挙げられる。

【0073】

nは0~4の整数を表す。すなわち、環aはR¹で表わされる基を有しておらず(n=0)、式(A)に示した1~4の位置の炭素原子には水素原子が結合していてもよい(つまり無置換であってもよい)し、1~4の位置の炭素原子のいずれか一つまたは複数にR¹で表わされる基を有していてもよい(n=1~4)。この中で、nは0または1であることが好ましく、nが1のとき、R¹で表わされる基は1~4の位置の炭素原子のいずれかに結合していることが好ましく、2の位置の炭素原子に結合していることがより好ましい。R¹で表わされる基が複数あるときは、これらの基は同じ基であっても異なる基であってもよい。

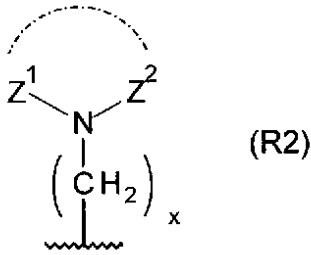
40

【0074】

R²は下記式(R2)で表される基を表す。

【0075】

【化 3 0】



式 (R 2) 中、 x は 1 または 0 であり、 Z^1 、 Z^2 、および Z^1 と Z^2 の間の結合に係る一点鎖線は下記 [R 2 - I] または [R 2 - I I] の通りである。 10

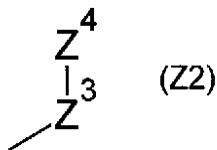
【 0 0 7 6】

[R 2 - I]

Z^1 および Z^2 の間の一点鎖線による結合は存在せず、 Z^1 は水素原子であり、 Z^2 は下記式 (Z 2) で表される基、あるいは置換基を有していてもよいアリール基、アルケニル基またはアルキニル基である。

【 0 0 7 7】

【化 3 1】



式 (Z 2) 中、 Z^3 は炭素原子数が 1 ~ 12 の直鎖状または分岐鎖状のアルキレン基であり、 Z^4 は置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい含窒素ヘテロアリール基、またはヒドロキシ基である。 20

【 0 0 7 8】

式 (R 2) に関して、 Z^2 の置換基を有していてもよいアリール基としては、たとえば、置換基を有していてもよいフェニル基が挙げられる。また、上記アリール基が有していてもよい置換基としては、式 (A) 中の環 a の置換基としての R^1 と同様の置換基、すなわち、ハロゲン原子、アルキル基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基およびニトロ基が挙げられる。置換基を有するフェニル基の具体例としては、*p*-クロロフェニル基、メチルフェニル基 (トリル基)、ジメチルフェニル基 (キシリル基)、トリメチルフェニル基、エチルフェニル基、ジエチルフェニル基、イソプロピルフェニル基、*tert*-ブチルフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、3, 4, 5-トリメトキシフェニル基などが挙げられる。 30

【 0 0 7 9】

Z^2 のアルケニル基としては、2-プロペニル基 (アリル基)、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-メチル-2-プロペニル基、1-メチル-2-プロペニル基などが挙げられる。 40

【 0 0 8 0】

Z^2 のアルキニル基としては、2-プロピニル基 (プロパルジル基)、2-ブチニル基、3-ブチニル基などが挙げられる。

一方、式 (Z 2) に関して、 Z^3 の炭素原子数が 1 ~ 12 の直鎖状または分岐鎖状のアルキレン基は、炭素原子数が 1 ~ 12 の直鎖状アルキレン基 (ノルマルアルキレン基) であってもよいし、主鎖および側鎖 (たとえばメチル基) の合計の炭素原子数が 1 ~ 12 の分岐鎖状アルキレン基であってもよく、たとえば、メチレン基、エチレン基、プロパン-1, 3-ジイル基、ブタン-1, 4-ジイル基、ペンタン-2, 5-ジイル基が挙げられる。

【 0 0 8 1】

50

Z⁴の置換基を有していてもよい含窒素ヘテロアリアル基としては、置換基を有していてもよいピリジル基、インドリル基が挙げられる。また、上記含窒素ヘテロアリアル基が有していてもよい置換基としては、式(A)中の環aの置換基としてのR¹と同様の置換基、すなわち、ハロゲン原子、アルキル基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基およびニトロ基が挙げられる。

Z⁴の置換基を有していてもよいアミノ基については別途後述する。

【0082】

[R2 - II]

Z¹およびZ²は一点鎖線によって結合しており、それらが結合している窒素原子と一体となって、置換されていてもよい3～8員環構造を形成する原子群を表す。

10

【0083】

置換されていてもよい3～8員環構造としては、炭素原子またはヘテロ原子が置換されていてもよい、モルホリン(6員環)、ジアゼピン(7員環)などの含窒素環状化合物から形成される基が挙げられる。また、上記3～8員環構造が有していてもよい置換基としては、式(A)中の環aの置換基としてのR¹と同様の置換基、すなわち、ハロゲン原子、アルキル基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基およびニトロ基が挙げられる。

【0084】

R³はハロゲン原子、カルボキシ基、またはアルコキシカルボニル基を表す。R³のハロゲン原子およびアルコキシカルボニル基の具体例および好ましい範囲は、R¹について説明したものと同一である。

20

【0085】

mは0～4の整数を表す。すなわち、環dはR³で表わされる基を有しておらず(m=0)、式(A)に示した7～10の位置の炭素原子には水素原子が結合していてもよい(つまり無置換であってもよい)し、7～10の位置の炭素原子のいずれか一つまたは複数にR³で表わされる基を有していてもよい(m=1～4)。この中で、mは0または1であることが好ましく、mが1のとき、R³で表わされる基は7～10の位置の炭素原子のいずれかに結合していることが好ましく、9の位置の炭素原子に結合していることがより好ましい。R³で表わされる基が複数あるときは、これらの基は同じ基であっても異なる基であってもよい。

30

【0086】

R⁴、R⁵、破線(i)および破線(ii)は下記[R4 - I]または[R4 - II]の通りである。

[R4 - I] R⁴は存在せず、R⁵はアルキル基であり、破線(i)は二重結合であり、破線(ii)は単結合である。すなわち、インドールキノリン誘導体(A)は、5-メチル-5H-インドロ[2,3-b]キノリン類を表す。

【0087】

[R4 - II] R⁴はアルキル基であり、R⁵は存在せず、破線(i)は単結合であり、破線(ii)は二重結合である。すなわち、インドールキノリン誘導体(A)は、6-メチル-6H-インドロ[2,3-b]キノリン類を表す。

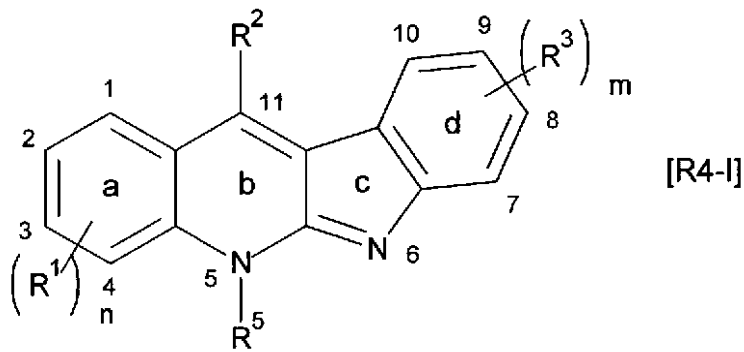
40

【0088】

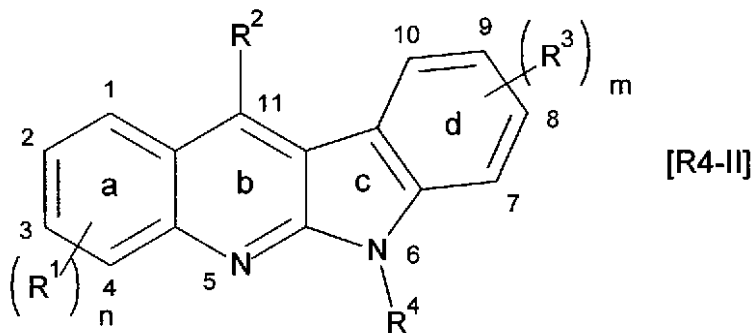
上記[R4 - I]および[R4 - II]それぞれに対応する式(A)を具体的に示せば次の通りである。

【0089】

【化32】



10



20

R^4 および R^5 のアルキル基の具体例および好ましい範囲は、 R^1 について説明したものと同一である。

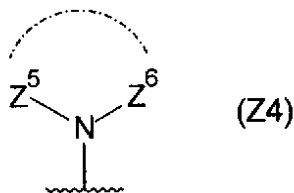
【0090】

前述した Z^4 の置換基を有していてもよいアミノ基は、無置換のアミノ基(-NH₂)であってもよいし、アミノ基の1つまたは2つの水素原子が置換された非環状のアミノ基であってもよいし、置換されていてもよい環状アミノ基であってもよいが、たとえば、下記式(Z4)で表されるアミノ基が好適である。

【0091】

30

【化33】



式(Z4)中、 Z^5 、 Z^6 、および Z^5 と Z^6 の間の結合に係る一点鎖線は下記[Z4-I]、[Z4-II]または[Z4-III]の通りである。

【0092】

40

[Z4-I]

Z^5 および Z^6 の一点鎖線による結合は存在せず、 Z^5 は水素原子であり、 Z^6 は置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基またはアルキル基を含む基である。

【0093】

Z^6 の置換基を有していてもよいアリール基としては、たとえば、置換基を有していてもよいフェニル基、ナフチル基が挙げられる。

Z^6 の置換基を有していてもよいヘテロアリール基としては、たとえば、置換基を有していてもよいピリジル基、チエニル基、インドリル基が挙げられる。

【0094】

50

上記アリール基およびヘテロアリール基が有していてもよい置換基としては、式(A)中のR¹と同様の、ハロゲン原子、アルキル基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基およびニトロ基が挙げられる。

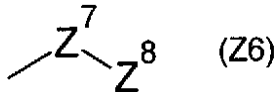
【0095】

Z⁶のアルキル基としては、式(A)中のR¹と同様のアルキル基が挙げられる。

上記の置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基またはアルキル基を含む基は、それらの基のみからなる基であってもよいし、それらの基と他の構造とからなる基であってもよいが、たとえば、下記式(Z6)で表される基が好適である。

【0096】

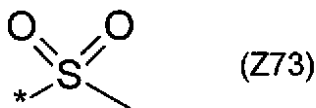
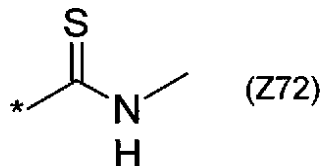
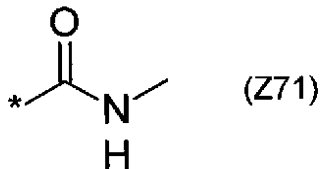
【化34】



式(Z6)中、Z⁷は下記式(Z71)、(Z72)、(Z73)または(Z74)で表される二価の基である。式(Z71)および(Z72)で表される二価の基については、*印がZ⁸ではなくNに結合していることが好ましい。

【0097】

【化35】



Z⁸は、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、またはアルキル基である。Z⁸の置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基およびアルキル基としては、それぞれ、前記Z⁶と同様の置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基およびアルキル基が挙げられる。

【0098】

[Z4 - II]

Z⁵およびZ⁶は一点鎖線によって結合しており、それらが結合している窒素原子と一体となって、置換基を有していてもよいアリール基を置換基として有する、5員環構造または6員環構造(環e)を形成する原子群を表す。

【0099】

上記5員環構造または6員環構造としては、たとえば、下記式(Z42)で表される基が好ましい。

10

20

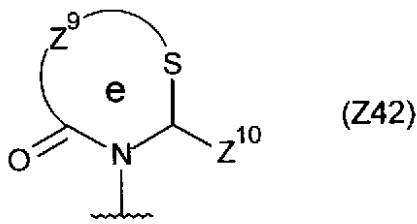
30

40

50

【 0 1 0 0 】

【 化 3 6 】



10

式 (Z 4 2) 中、 Z^9 は下記式 (Z 9 1) または (Z 9 2) で表わされる二価の基であり、 Z^{10} は置換基を有していてもよいアリール基である。

【 0 1 0 1 】

【 化 3 7 】



20

式 (Z 9 1) 中、 R^{91} はそれぞれ独立して、水素原子、あるいはハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、カルボキシ基、またはアルコキシカルボニル基を表す。上記各置換基の具体例および好ましい範囲は、それぞれ、式 (A) 中の R^1 と同様のものが挙げられる。

【 0 1 0 2 】

p は 1 または 2 である。

なお、 Z^9 が式 (Z 9 1) で表され、 $q = 1$ のとき、環 e は 5 員環となり、 Z^9 が式 (Z 9 1) で表され、 $q = 2$ のとき、あるいは Z^9 が式 (Z 9 2) で表されるとき、環 e は 6 員環となる。

30

【 0 1 0 3 】

式 (Z 9 2) 中、 R^{92} はハロゲン原子、アルキル基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、またはニトロ基を表す。上記各置換基の具体例および好ましい範囲は、それぞれ、式 (A) の R^1 について説明したものと同一である。

【 0 1 0 4 】

q は 0 ~ 4 の整数を表す。すなわち、式 (Z 9 2) で表されるフェニレン基は R^{92} で表わされる基を有しておらず ($n = 0$)、 $1' \sim 4'$ の位置の炭素原子には水素原子が結合していてもよい (つまり無置換であってもよい) し、 $1' \sim 4'$ の位置の炭素原子のいずれか一つまたは複数に R^{92} で表わされる基を有していてもよい ($n = 1 \sim 4$)。

40

【 0 1 0 5 】

また、 Z^{10} に相当する、前記 5 員環構造または 6 員環構造の置換基としての、置換基を有していてもよいアリール基としては、たとえば、置換基を有していてもよいフェニル基、ナフチル基が挙げられる。

【 0 1 0 6 】

上記アリール基が有していてもよい置換基としては、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ基が挙げられる。

ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられ、塩素原子、臭素原子が好ましい。

50

【0107】

置換されていてもよいアミノ基としては、無置換のアミノ基(-NH₂)のほか、たとえば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、n-プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、n-ブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基、n-ペンチルアミノ基、n-ヘキシルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジ-n-プロピルアミノ基、ジ-n-ブチルアミノ基、ジ-n-ペンチルアミノ基、ジ-n-ヘキシルアミノ基、N-メチル-N-エチルアミノ基、N-エチル-N-n-プロピルアミノ基、N-メチル-N-n-ブチルアミノ基、N-メチル-N-n-ヘキシルアミノ基などの置換アミノ基が挙げられるが、無置換のアミノ基が好ましい。

【0108】

Z¹⁰は、置換基としてハロゲン原子または置換されていてもよいアミノ基を有するフェニル基であることが好ましい。この場合、当該置換基は、Z¹⁰において環eに結合している炭素原子に対してパラ位に存在していることが好ましい。

10

【0109】

[Z4-IIII]

Z⁵およびZ⁶の一点鎖線による結合は存在せず、Z⁵およびZ⁶は互いに独立したアルキル基である。

【0110】

Z⁵およびZ⁶のアルキル基としては、式(A)中のR¹と同様のアルキル基が挙げられる。そのようなアルキル基を有する[Z4-IIII]のアミノ基の具体例としては、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジ-n-プロピルアミノ基、ジ-n-ブチルアミノ基、ジ-n-ペンチルアミノ基、ジ-n-ヘキシルアミノ基、N-メチル-N-エチルアミノ基、N-エチル-N-n-プロピルアミノ基、N-メチル-N-n-ブチルアミノ基、N-メチル-N-n-ヘキシルアミノ基などが挙げられる。

20

【0111】

インドールキノリン誘導体(A)は、塩、特に製薬学的に許容し得る塩を形成していてもよい。たとえば、インドールキノリン誘導体(A)のアミノ基は有機酸または無機酸と酸付加塩を形成する場合があります、また置換基の種類によっては塩基との塩を形成する場合もある。無機酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などが挙げられ、有機酸としては、酢酸、蔞酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸、10-カンファースルホン酸などが挙げられる。

30

インドールキノリン誘導体(A)の構造は、NMR測定、元素分析、および分子量測定により同定が可能である。

【0112】

- インドールキノリン誘導体(A)およびその塩の製造方法 -

本発明のインドールキノリン誘導体(A)およびその塩の製造方法は、基本的に下記工程[1]または[1']を含み、当該化合物中のR²で表される置換基によっては、必要に応じてさらに下記工程[2]を含む。

【0113】

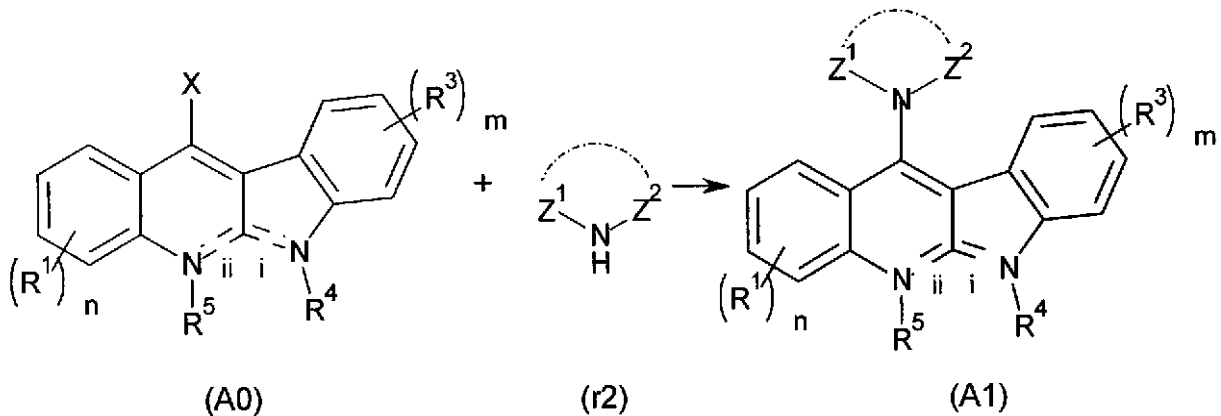
工程[1]: 化合物(A1)の合成工程

工程[1]は、下記式(A0)で表わされるインドールキノリン母核構造を有する化合物と、下記式(r2)で表されるアミン化合物とを反応させて、下記式(A1)で表される化合物を得る工程である。上記反応により、化合物(A0)のハロゲン原子がアミン化合物(r2)中のアミノ基で置換される。

40

【0114】

【化 3 8】



10

式 (A0) 中、 R^1 、 n 、 R^3 、 m 、 R^4 、 R^5 、 i および ii は前記式 (A) と同義である。目的とするインドールキノリン誘導体 (A) に対応するこれらの置換基等を有する化合物 (A0) を選択すればよい。

【0115】

X はハロゲン原子または低級アシロキシ基を表す。ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられ、塩素原子、臭素原子が好ましい。低級アシロキシ基としては、置換されていてもよい、C1 ~ C8 の飽和もしくは不飽和のアシロキシ基、具体的にはアセトキシ基、トリクロロアセトキシ基、トリフルオロアセトキシ基、プロピオニロキシ基などが挙げられ、アセトキシ基が好ましい。

20

【0116】

式 (r2) 中、 Z^1 および Z^2 は前記式 (R2) と同義である。目的とするインドールキノリン誘導体 (A) の R^2 に対応する Z^1 および Z^2 を有するアミン化合物 (r2) を選択すればよい。

【0117】

式 (A1) 中、 R^1 、 n 、 R^3 、 m 、 R^4 、 R^5 、 i および ii は前記式 (A0) と同義であり、 Z^1 および Z^2 は前記式 (R2) と同義である。化合物 (A1) 中のこれらの置換基等は、原料として用いた化合物 (A0) および化合物 (r2) のこれらの置換基等に対応したものとなる。

30

【0118】

工程 [1] のアミン化合物 (r2) としては、基本的に、式 (A) における R^2 を表す式 (R21) 中の Z^1 および Z^2 と同義の Z^1 および Z^2 を有するものを用いることができる。この場合、目的とするインドールキノリン誘導体 (A) が、工程 [1] により得られる式 (A1) で表される化合物として、一段階で合成される。

【0119】

ただし、目的とするインドールキノリン誘導体 (A) が後記式 (A11) で表されるものである場合、つまり、式 (A) における R^2 を表す式 (R2) の定義が後記 [R2-I] の通りであって (R^2 が $-NH-Z^3-Z^4$ を表し)、かつ Z^4 を表す式 (Z4) の定義が後記 [Z4-I] または [Z4-II] の通りである (Z^4 が一置換アミノ基または環状アミノ基を表し、二置換 (ジアルキル) アミノ基ではない) 場合、工程 [1] におけるアミン化合物 (r2) として、そのような目的とするインドールキノリン誘導体 (A) と同一の Z^4 を含む Z^2 を有するアミン化合物ではなく、 Z^4 に対応する位置に無置換のアミノ基を有するアミン化合物 (r21) を用いることが好適である。そして、後述する工程 [2] において、そのような工程 [1] で得られる中間体 (後記化合物 (A111)) が有する無置換のアミノ基に、所定の反応により、目的とするインドールキノリン誘導体 (A) の Z^4 を導入するようにする。

40

【0120】

また、上記以外にも、この工程 [1] で用いるアミン化合物 (r2) として、 Z^1 および Z^2 が目的とするインドールキノリン誘導体 (A) とは異なるものを用いて中

50

間体を合成し、一または複数の工程を経てその官能基を修飾し、最終的に目的とするインドールキノリン誘導体(A)を合成することもできる。たとえば、Z²としてアルケニル基またはアルキニル基(つまり不飽和結合)を有するアミン化合物を用いた後、得られた化合物を他のアルケニルまたはアルキニル基を有する化合物と反応させて再修飾を行うことができる。

【0121】

以上のことは、後述する工程[1']を経てアミノ化する場合も同様である。

工程[1]において、化合物(A0)のXで表わされるハロゲン原子または低級アシロキシ基がアミン化合物(r2)中のアミノ基で置換できる限り、反応条件は特に限定されないが、化合物(A0)1モルあたりアミン化合物(r2)を5~20モル用いることが好ましい。また、化合物(A0)とアミン化合物(r2)との反応は、必要に応じてDMFなどの有機溶媒中、トリエチルアミンなどの存在下に行われる。反応温度は通常135~155であり、反応時間は通常2~6時間である。反応の終了は、たとえばTLC(薄層クロマトグラフィー)における化合物(A0)のスポットの消失により確認することができる。

10

【0122】

工程[1]により得られた化合物(A1)は、たとえばカラムクロマトグラフィー、再結晶などの分離手段により反応混合物から単離精製可能である。

ここで、工程[1]の原料として用いる化合物(A0)の合成方法は特に限定されないが、たとえば以下のようにして合成することができる。

20

【0123】

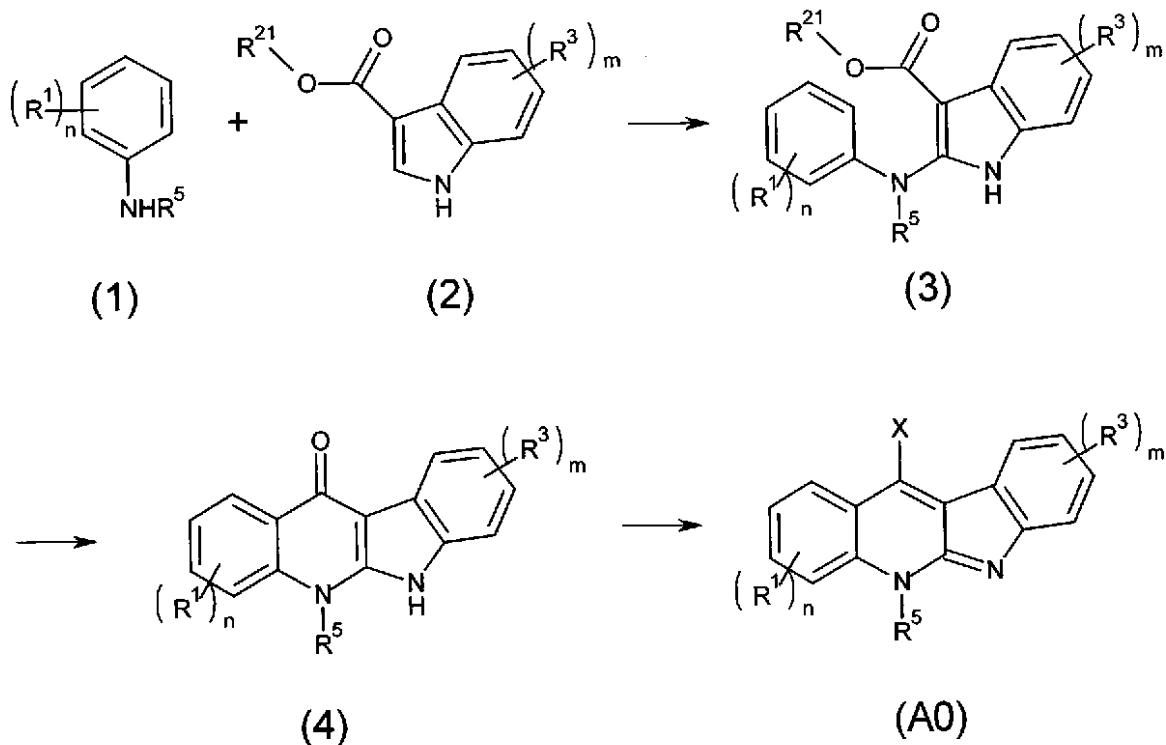
まず、化合物(A0)のうち、置換基R⁴およびR⁵ならびに破線(i)および(ii)の定義が前記[R4-I]の場合であって、インドールキノリン骨格の環bの窒素原子(5位)がアルキル化されている化合物の合成方法として、下記のルート(a)~(c)が挙げられる。

【0124】

(ルート(a))

【0125】

【化39】



30

40

50

ルート (a) では、まず、化合物 (1) と化合物 (2) とを共アミノ化させて化合物 (3) を得る。

【 0 1 2 6 】

化合物 (1) 中、 R^1 、 R^5 、 n は前記式 (A) と同義である。

化合物 (2) 中、 R^{21} はアルキル基を表す。このアルキル基は、化合物 (3) から化合物 (4) への反応が起こる限り特に限定されないが、メチル基が好ましい。

【 0 1 2 7 】

共アミノ化工程においては、化合物 (1) と化合物 (2) との反応が進み化合物 (3) が得られる限り、反応条件は特に限定されないが、化合物 (1) 1 モルあたり化合物 (2) を 1 . 5 ~ 3 モル用いることが好ましい。また、化合物 (1) と化合物 (2) との反応は、通常ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素溶媒中、必要に応じて N-クロロスクシンイミド、1, 4-ジメチルピペラジンやトリクロロ酢酸などの存在下に行われる。反応温度は通常 0 ~ 5 °C であり、反応時間は通常 2 ~ 6 時間である。

10

【 0 1 2 8 】

次に、化合物 (3) を分子内アシル化させて化合物 (4) を得る。

分子内アシル化工程においては、反応が進み化合物 (4) が得られる限り、反応条件は特に限定されないが、通常ジフェニルエーテル、ジオキサソラン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ジメトキシエタンなどのエーテル中で還流させる。

【 0 1 2 9 】

最後に、化合物 (4) を脱ヒドロキシルハロゲン化またはエノールアセチル化によりアシロキシ化させて化合物 (A 0) を得る。

20

脱ヒドロキシルハロゲン化工程においては、反応が進み化合物 (A 0) が得られる限り、反応条件は特に限定されないが、通常ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素溶媒中、 $POCl_3$ などのハロゲン化試薬の存在下で還流させる。また、エノールアセチル化によるアシロキシ化工程においては、上記条件で無水酢酸などの酸無水物の存在下で加熱する。

【 0 1 3 0 】

上記のそれぞれの工程での反応の終了は、TLCにおいて、原料化合物の消失により確認することができる。

また、上記のそれぞれの工程で得られた化合物は、たとえばカラムクロマトグラフィー、再結晶などの分離手段により反応混合物から単離精製可能である。

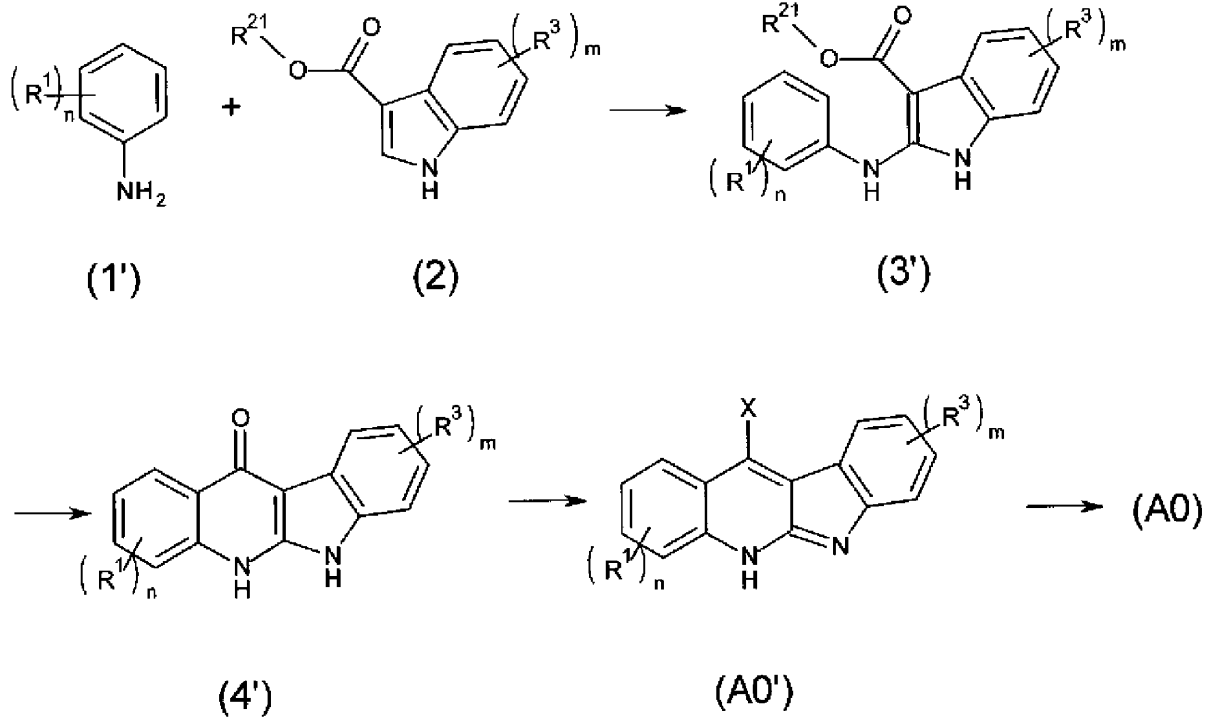
30

【 0 1 3 1 】

(ルート (b))

【 0 1 3 2 】

【化 4 0】



10

20

ルート (b) では、ルート (a) で用いる化合物 (1) の代わりに化合物 (1') を用いて、共アミノ化工程 (化合物 (3') の製造)、分子内アシル化工程 (化合物 (4') の製造) および脱ヒドロキシルハロゲン化工程またはアシロキシ化工程 (化合物 (A 0') の製造) を行う。化合物 (1')、(3')、(4') および (A 0') における R^1 、 n は、化合物 (1) ~ (A 0) について説明したものと同一である。化合物 (2) は、ルート (a) で説明した化合物 (2) と同一である。

【 0 1 3 3 】

最後に、化合物 (A 0') をアルキル化させて化合物 (A 0) を得る。この化合物 (A 0) は、ルート (a) で説明した化合物 (A 0) と同一である。

30

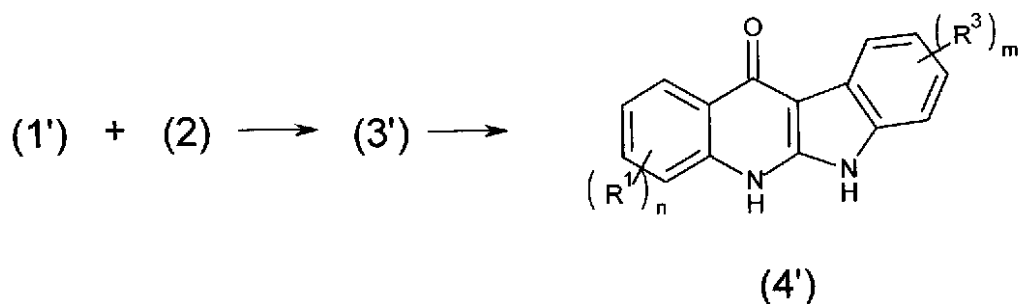
アルキル化工程においては、反応が進み化合物 (A 0) が得られる限り、反応条件は特に限定されないが、通常ヨウ化アルキルなどを用いてジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル中で還流させる。

【 0 1 3 4 】

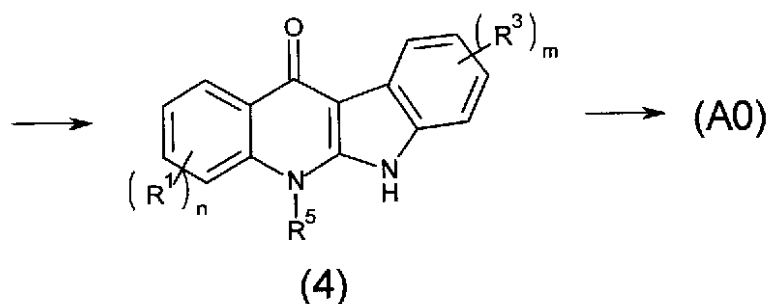
(ルート (c))

【 0 1 3 5 】

【化 4 1】



10



ルート(c)では、ルート(b)と同様に共アミノ化工程(化合物(3')の製造)および分子内アシル化工程(化合物(4')の製造)まで行い、ここでアルキル化工程により、化合物(4')から化合物(4)を得る。この化合物(4)は、ルート(a)で説明した化合物(4)と同じである。

20

【0136】

アルキル化工程においては、反応が進み化合物(4)が得られる限り、反応条件は特に限定されないが、通常ヨウ化アルキルなどを用いてジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル中で還流させる。

【0137】

次いで、ルート(a)と同様に脱ヒドロキシルハロゲン化工程またはアシロキシ化工程(化合物(A0)の製造)を行い、化合物(A0)を得る。

30

ルート(a)~(c)のうち、反応の進みやすさから、ルート(a)、(c)が好ましく、高い収率で純度の高い化合物が得られることから、ルート(a)がより好ましい。

【0138】

一方、化合物(A0)のうち、置換基R⁴およびR⁵ならびに破線(i)および(ii)の定義が前記[R4-II]の場合であって、インドールキノリン骨格の環cの窒素原子(6位)がアルキル化されている化合物の合成方法としては、下記のルート(d)が挙げられる。

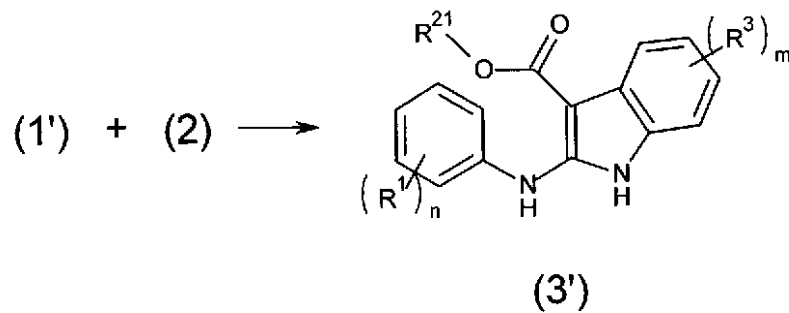
【0139】

(ルート(d))

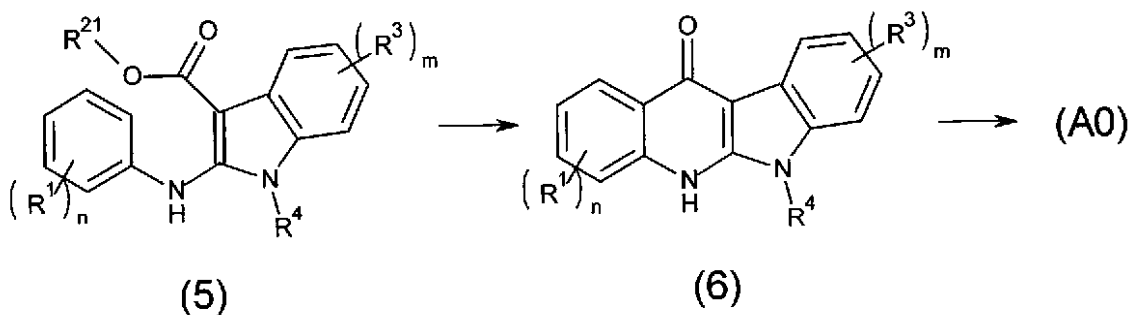
【0140】

40

【化 4 2】



10



20

ルート (d) では、ルート (b) と同様に共アミノ化工程 (化合物 (3') の製造) まで行い、ここでアルキル化工程により、化合物 (3') から化合物 (5) を得る。この化合物 (5) は、ルート (a) で説明した 5 位がアルキル化されている化合物 (3) とは異なり、6 位がアルキル化されている。

【0141】

アルキル化工程においては、反応が進み化合物 (5) が得られる限り、反応条件は特に限定されないが、通常ヨウ化アルキルなどを用いてジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル中で還流させる。

30

【0142】

次いで、ルート (a) と同様に分子内アシル化工程 (化合物 (6) の製造) および脱ヒドロキシルハロゲン化工程またはアシロキシ化工程 (化合物 (A0) の製造) を行い、化合物 (A0) を得る。

【0143】

工程 [1'] : 化合物 (A1') の合成工程

工程 [1'] は、前記工程 [1] で得られる化合物 (A0) から下記式 (A1') で表わされる化合物、すなわち化合物 (A1) と異なりメチレン基を介してアミノ基等が結合している化合物を得るための工程であり、たとえば、次の 3 つのステップを含む。

【0144】

第 1 ステップ : 下記式 (A0) で表されるインドールキノリン母核構造を有する化合物に、ニトロメタンを付加して、下記式 (A0') で表される化合物を得るステップ ;

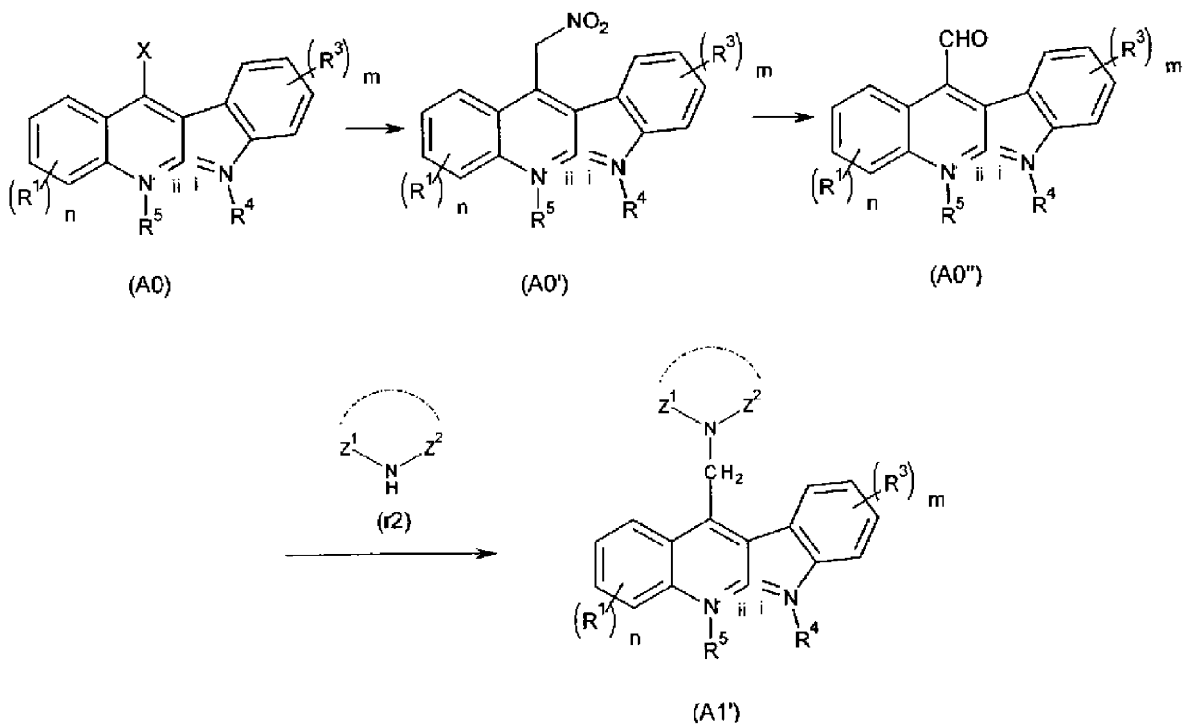
第 2 ステップ : 下記式 (A0') で表される化合物から、Nef 反応を酸化的条件で行って、下記式 (A0'') で表される化合物を得るステップ ;

第 3 ステップ : 下記式 (A0'') で表される化合物から、下記式 (r2) で表されるアミン化合物を用いた還元的アミノ化により、下記式 (A1') で表される化合物を得るステップ。

40

【0145】

【化 4 3】



10

20

30

40

50

式(A0)中、 R^1 、 n 、 R^3 、 m 、 R^4 、 R^5 、 i および ii は前記式(A)と同義であり、 X はハロゲン原子または低級アシロキシ基である。目的とするインドールキノリン誘導体(A)に対応するこれらの置換基等を有する化合物(A0)を選択すればよい。

【0146】

式(A0')および(A0'')中、 R^1 、 n 、 R^3 、 m 、 R^4 、 R^5 、 i および ii は前記式(A)と同義である。

式(r2)中、 Z^1 および Z^2 は前記式(r2)と同義である。目的とするインドールキノリン誘導体(A)の R^2 に対応する Z^1 および Z^2 を有するアミン化合物(r2)を選択すればよい。

【0147】

式(A1')中、 R^1 、 n 、 R^3 、 m 、 R^4 、 R^5 、 i および ii は前記式(A0)と同義であり、 Z^1 および Z^2 は前記式(r2)と同義である。化合物(A1')中のこれらの置換基等は、原料として用いた化合物(A0)および化合物(r2)のこれらの置換基等に対応したものとなる。

【0148】

工程[2]

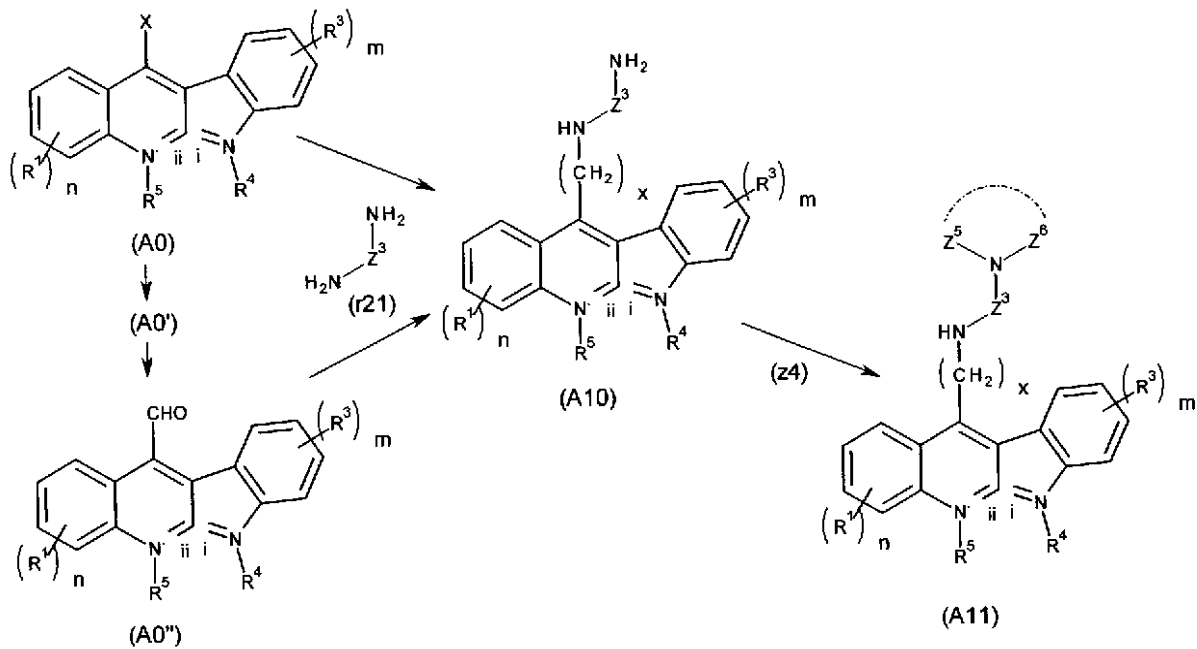
工程[2]は、前記工程[1]または[1']により一段階で目的とするインドールキノリン誘導体(A)が得られない場合にさらに行われる工程であって、工程[1]で合成した化合物(中間体)から所定の反応により目的とするインドールキノリン誘導体(A)または第2の中間体を合成するための工程である。

【0149】

典型的には、インドールキノリン誘導体(A)として下記式(A11)で表される化合物を製造する場合に行われる。この場合、工程[1]または[1']は、前記アミン化合物(r2)として下記式(r21)で表される化合物を用いることにより、下記式(A10)で表される化合物を得る工程となり、工程[2]は、前記工程[1]または[1']で得られた化合物(A10)と、当該化合物(A10)の末端のアミノ基と反応しうる化合物(z4)とを反応させて、前記化合物(A11)を得る工程となる。

【0150】

【化 4 4】



10

20

式 (A11) 中、 R^1 、 n 、 R^3 、 m 、 R^4 、 R^5 、 i および ii は前記式 (A) と同義であり、 Z^3 は前記式 (Z2) と同義であり、 Z^5 および Z^6 は、前記 [Z4 - III] をとらないことを除き、前記式 (Z4) と同義である。すなわち、前記 [Z4 - III] のように Z^5 および Z^6 が互いに独立したアルキル基である (つまり Z^4 がジアルキルアミノ基である) インドールキノリン誘導体 (A) を製造する場合は、一般的にこのような工程 [2] は行われず、前記工程 [1] または [1'] において、末端にそのようなジアルキルアミノ基を有するアミン化合物 (r2) を化合物 (A0) と反応させればよい。

【0151】

式 (r21) 中、 Z^3 は前記式 (Z2) と同義である。

式 (A10) 中、 R^1 、 n 、 R^3 、 m 、 R^4 、 R^5 、 i および ii は前記式 (A) と同義であり、 Z^3 は前記式 (Z2) と同義である。

30

【0152】

工程 [2]、特に当該工程に用いられる化合物 (z4) の具体例としては、たとえば次の2通りの態様が挙げられる。

【0153】

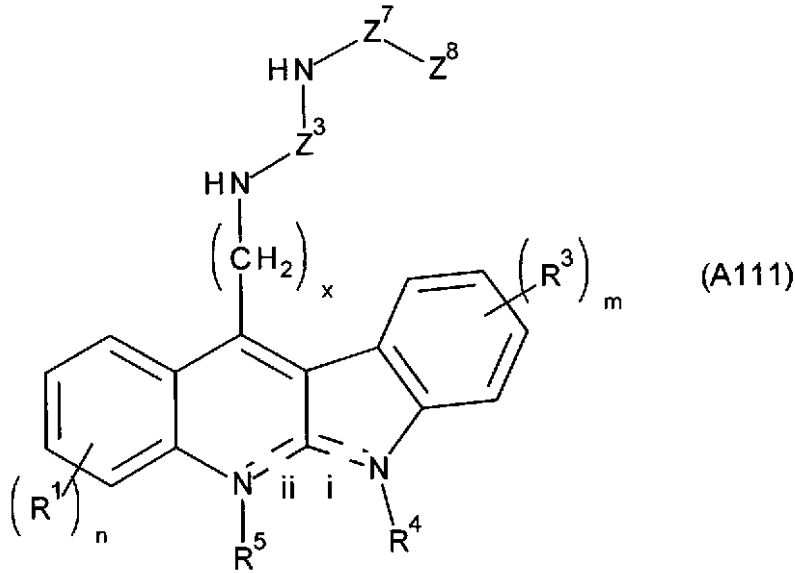
工程 [2] の第1実施形態

インドールキノリン誘導体 (A) として下記式 (A111) で表される化合物を製造する場合、つまり前記式 (A11) 中の Z^5 、 Z^6 、および Z^5 と Z^6 の間の結合に係る一点鎖線が前記 [Z4 - I] の通りであって、かつ、前記式 (Z6) で表される基を有する場合、工程 [2] は、前記化合物 (z4) として下記式 (z611) ~ (z614) のいずれかで表される化合物を用いることにより、化合物 (A111) を得る工程となる。

40

【0154】

【化 4 5】



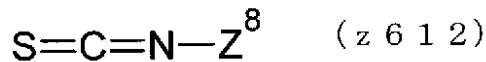
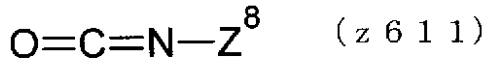
10

式 (A 1 1 1) 中、 x 、 R^1 、 n 、 R^3 、 m 、 R^4 、 R^5 、 i および ii は前記式 (A) と同義であり、 Z^3 は前記式 (Z 2) と同義であり、 Z^7 および Z^8 は前記式 (Z 6) と同義である。

20

【0 1 5 5】

【化 4 6】



30

式 (z 6 1 1) ~ (z 6 1 4) 中、 Z^8 は前記式 (Z 6) と同義である。目的とする化合物 (A 1 1 1) に対応した Z^8 を有する化合物 (z 6 1 1) ~ (z 6 1 4) を選択すればよい。

【0 1 5 6】

X はハロゲン原子を表す。ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられ、塩素原子、臭素原子が好ましい。

40

工程 [2] の第 1 実施形態において、化合物 (A 1 0) の末端の $-NH_2$ が化合物 (z 6 1 1) ~ (z 6 1 4) と反応する限り、反応条件は特に限定されないが、化合物 (A 1 0) 1 モルあたり化合物 (z 6 1 1) ~ (z 6 1 4) を 1 ~ 3 モル用いることが好ましい。

【0 1 5 7】

化合物 (A 1 0) と化合物 (z 6 1 1) または (z 6 1 2) との反応は、通常ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素溶媒中で行われる。また、化合物 (A 1) と化合物 (z 6 1 3) または (z 6 1 4) との反応は、通常ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどのアルキルアミド溶媒中、必要に応じてトリエチルアミンなどの存在下で行われる。

50

【0158】

反応温度は通常0～5であり、反応時間は通常2～6時間である。反応の終了は、TLCにおける化合物(A10)のスポットの消失により確認することができる。

得られたインドールキノリン誘導体(A111)は、たとえばカラムクロマトグラフィー、再結晶などの分離手段により反応混合物から単離精製可能である。

【0159】

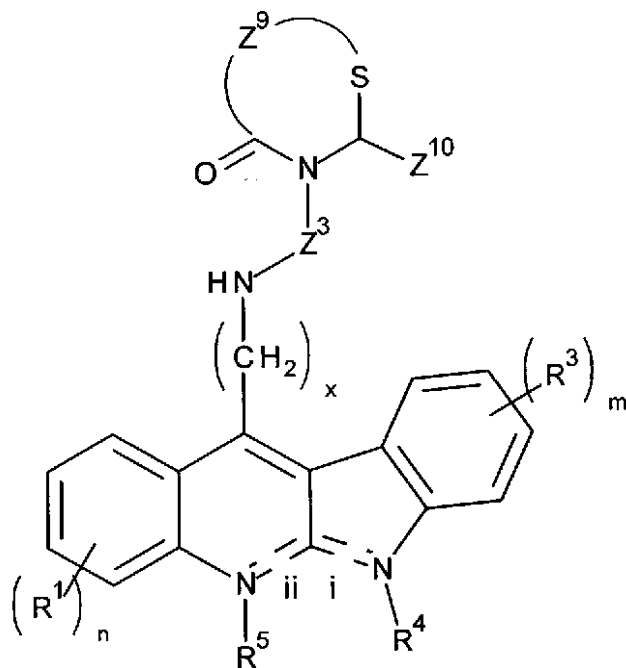
工程[2]の第2実施形態

インドールキノリン誘導体(A)として下記式(A112)で表される化合物を製造する場合、つまり前記式(A11)中のZ⁵、Z⁶、およびZ⁵とZ⁶の間の結合に係る一点鎖線が前記[Z4-II]の通りであって、かつ、前記式(Z42)で表される基(環構造)を有する場合、工程[2]は、前記化合物(z4)として下記式(z91)または(z92)のいずれかで表される化合物と、下記式(z10)で表される化合物とを用いることにより、前記化合物(A112)を得る工程となる。

10

【0160】

【化47】



(A112)

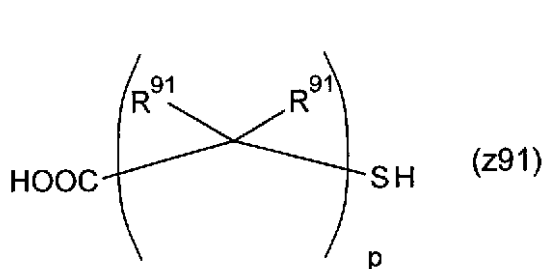
20

30

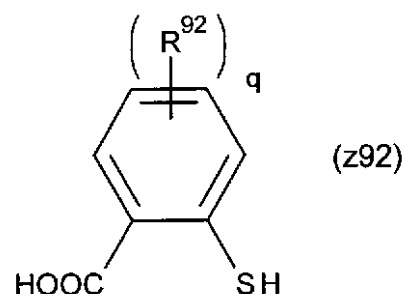
式(A112)中、R¹、n、x、R³、m、R⁴、R⁵、iおよびiiは前記式(A)と同義であり、Z³は前記式(Z2)と同義であり、Z⁹およびZ¹⁰は前記式(Z42)と同義である。

【0161】

【化48】



(z91)



(z92)

40

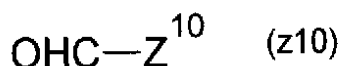
式(z91)中、R⁹¹およびpは前記式(Z91)と同義である。式(z92)中、R⁹²およびqは前記式(Z92)と同義である。目的とする化合物(A112)に対応したR⁹¹およびpを有する化合物(z91)、または目的とする化合物(A112)に対応し

50

た R^{92} および q を有する化合物 ($z92$) を選択すればよい。

【 0 1 6 2 】

【 化 4 9 】



式 ($z10$) 中、 Z^{10} は前記 ($Z42$) と同義である。目的とする化合物 ($A112$) に対応した R^{10} を有する化合物 ($z10$) を選択すればよい。

【 0 1 6 3 】

工程 [2] の第 2 実施形態において、化合物 ($A10$) の末端の $-NH_2$ が化合物 ($z91$) または ($z92$) および化合物 ($z10$) と反応する限り、反応条件は特に限定されないが、化合物 ($A10$) 1 モルあたり、化合物 ($z91$) または ($z92$) を 1 ~ 5 モル、化合物 ($z10$) を 1 ~ 3 モル用いることが好ましい。

10

【 0 1 6 4 】

化合物 ($A10$) と、化合物 ($z91$) および化合物 ($z10$) との反応は、通常ジオキサン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ジメトキシエタンなどのエーテル中、必要に応じて N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミドなどの脱水試薬の存在下に行われる。反応温度は通常 0 ~ 5 であり、反応時間は通常 1 ~ 6 時間である。反応の終了は、 TLC における化合物 ($A10$) のスポットの消失により確認することができる。

【 0 1 6 5 】

20

一方、化合物 ($A10$) と、化合物 ($z92$) および化合物 ($z10$) との反応は、通常ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素溶媒中、必要に応じて N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミドなどの脱水試薬の存在下に行われる。反応温度は通常 110 ~ 120 であり、反応時間は通常 10 ~ 20 時間である。反応の終了は、 TLC における化合物 ($A10$) のスポットの消失により確認することができる。

得られたインドールキノリン誘導体 ($A111$) は、たとえばカラムクロマトグラフィー、再結晶などの分離手段により反応混合物から単離精製可能である。

【 0 1 6 6 】

工程 [3]

インドールキノリン誘導体 (A) の製薬学的に許容される塩を製造する場合、上記工程 [1] および必要に応じて行われる工程 [2] に続いて、合成されたインドールキノリン誘導体 (A) を塩に変換する工程 [3] を行う。

30

【 0 1 6 7 】

工程 [3] は通常、適当な溶媒中にインドールキノリン誘導体 (A) を溶解させ、次いで合成しようとする塩に対応する化合物、たとえば前述したような無機酸または有機酸を添加して行う。

【 0 1 6 8 】

- インドールキノリン誘導体 (A) およびその塩の用途 -

本発明に係るインドールキノリン誘導体 (A) およびその (製薬学的に許容される) 塩の用途は特に限定されるものではないが、代表的には、特定の医薬品の有効成分として利用することができる。すなわち、本発明に係る医薬品の第 1 実施形態として、インドールキノリン誘導体 (A) またはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含む「抗マラリア剤」が提供される。また、本発明に係る医薬品の第 2 実施形態として、インドールキノリン誘導体 (A) またはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含む「抗がん剤」が提供される。

40

【 0 1 6 9 】

なお、本発明の医薬品の有効成分として、インドールキノリン誘導体 (A) またはその製薬学的に許容される塩は、いずれか一種を単独で用いても、二種以上を併用してもよい。

【 0 1 7 0 】

50

本発明の抗マラリア剤の適用対象となるマラリア原虫類は特定のものに限定されるものではなく、熱帯熱マラリア原虫、三日熱マラリア原虫、卵型マラリア原虫、四日熱マラリア原虫などに広く適用できる。さらに薬剤耐性マラリア原虫に対しても適用できる。

【0171】

また、本発明の抗がん剤の適用対象となるがんとしては、悪性リンパ腫(ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫など)、胃がん、陰茎がん、咽頭がん(上咽頭がん、中咽頭がん、下咽頭がんなど)、外陰がん、下垂体線腫、肝細胞がん、胸腺腫、菌状息肉症、原発不明がん、骨髄異形成症候群、子宮がん(子宮頸部がん、子宮体部がん、子宮肉腫など)、絨毛性疾患、食道がん、腎盂がん、尿管がん、神経膠腫、腎細胞がん、膵がん、膵内分泌腫瘍、精巣腫瘍、前立腺がん、大腸がん(盲腸がん、結腸がん、直腸がんなど)、多発性骨髄腫、胆管がん、胆嚢がん、腔がん、中皮腫、聴神経鞘腫、軟部肉腫、乳がん、脳腫瘍、肺がん、白血病(急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、成人T細胞白血病リンパ腫、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病など)、皮膚がん(悪性黒色腫など)、膀胱がん、慢性骨髄増殖性疾患、卵巣がん、卵巣胚細胞腫瘍などが挙げられるが、これらに限定されるものではなく、用いるインドールキノリン誘導体(A)の抗腫瘍活性を考慮しながら適宜選択することができる。

10

【0172】

本発明に係る上記医薬品の剤型は特に限定されず、投与経路に応じた適切な剤型を選択して調製することが可能である。本発明の医薬品は、ヒトまたはヒト以外の哺乳類動物に対し、経口的または非経口的(たとえば静脈内、筋肉内、皮下、直腸内等)に投与することができる。したがって、本発明の医薬品は、錠剤、カプセル剤、軟カプセル剤、顆粒剤、散剤、細粒剤、シロップ、溶液剤、懸濁剤などの経口投与用の医薬組成物として調製してもよいし、皮下、筋肉内もしくは静脈内投与用の注射剤、点滴剤、坐剤など非経口投与用の医薬組成物として調製してもよい。これらの医薬組成物は、剤形に応じて、製剤化の際に一般的に用いられる各種の添加剤をさらに含有していてもよい。このような医薬品は、その剤形に応じて当業界で汎用の方法に従って製造できる。

20

【0173】

たとえば、注射剤は、たとえば当業者が利用可能な希釈剤(たとえば生理食塩水、ブドウ糖注射液、乳糖注射液、マンニット注射液等)に上記有効成分を溶解し、濾過滅菌等の滅菌処理を施してアンプル等の密封容器に充填して得られる。また、日本薬局方に基づいて凍結乾燥した形態の注射剤や塩化ナトリウムと混合した粉末注射剤を製造してもよい。また、添加剤として、たとえばポリエチレングリコール、HCO-60(界面活性剤;日光ケミカル社製)等の補助剤、エタノールおよび/またはリポソーム、シクロデキストリン等の担体を用いてもよい。

30

【0174】

経口投与または直腸投与に適する医薬組成物は、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、懸濁化剤、等張化剤、乳化剤などの添加剤と上記有効成分とを常法により混合成形することにより得られる。使用される賦形剤としては、セルロース誘導体(たとえば結晶セルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等)、ポリビニルピロリドン、デキストリン、デンプン、乳糖、マニトール、ソルビトール、植物油(たとえばトウモロコシ油、綿実油、ココナッツ油、アーモンド油、オリーブ油、落花生油等)、中鎖脂肪酸グルセリド油等の油状エステル、鉱物油、トリカプリリン、トリアセチン等のグリセリンエステル類、エタノール等のアルコール類、生理食塩水、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、動物油脂、ワセリンなどを挙げることができる。

40

【0175】

本発明の医薬品の投与量および投与回数は特に限定されず、治療または予防の目的、投与経路、患者の年齢、体重、疾患の重篤度などの条件に応じて適宜選択可能である。投与量は、一般的には成人一日あたり5~1500mg(有効成分重量)、好ましくは10~600mgであり、一日1回または2~4回程度に分けて投与するのが好ましい。

50

【0176】

なお、本発明の医薬品は、同じ目的において有効な公知の他の物質（薬剤やその他の薬理的に活性な物質）と併用してもよく、そのような有効成分と組み合わせた組成物（いわゆる合剤）として用いてもよい。たとえば、本発明の抗マラリア剤は、マラリアの治療または予防に用いられている他の抗マラリア剤などと併用してもよく、本発明の抗がん剤は、がんの治療または予防に用いられている他の抗がん剤などと併用してもよい。

【0177】

さらに、本発明のインドールキノリン誘導体（A）およびその製薬学的に許容される塩は、他の医薬品、たとえば抗バクテリア剤、抗寄生虫病剤、抗菌剤、抗真菌剤、抗感染症剤などの有効成分として利用できる可能性がある。

10

【実施例】

【0178】

- 実施例群 I -

下記の実施例群 I（製造例 1、実施例 1～8 および抗マラリア活性の評価試験）では、化合物の番号は Scheme 1 および 2 におけるものに対応する。

【0179】

Scheme 1 に示す通り、N - メチルアニリン 1 およびメチル インドール - 3 - カルボキシラート 2 を原料として中間体 3 を合成し（ステップ i）、続いて環化を行い 5 - メチル - 5 H - インドロ [2 , 3 - b] キノリン - 1 1 (6 H) - オン 4 を得た（ステップ ii）。この化合物を塩化ホスホリルで脱水と塩素化して、1 1 - クロロ - 5 - メチル - 5 H - インドロ [2 , 3 - b] キノリン 5 に導いた（ステップ iii）。これらに一連のアミンを反応させ、1 1 - アミノ誘導体 6a-h を得た（ステップ iv）。

20

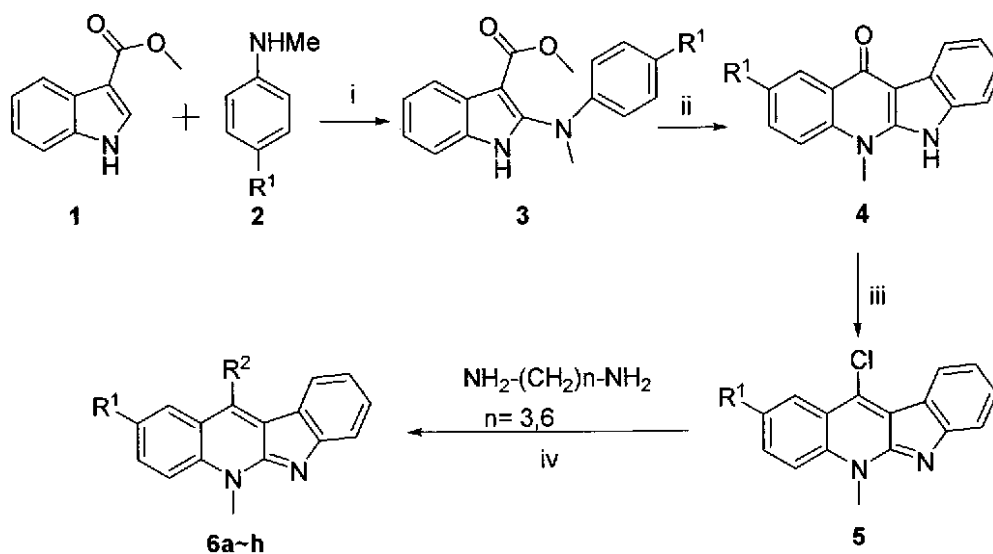
【0180】

さらに、Scheme 2 に示す通り、1 1 - アミノ誘導体 6a-c の側鎖のアミノ基を修飾することにより、インドールキノリン誘導体 9a-d, 11, 13a-b, 15, 17a-j を得た。

【0181】

【化 5 0】

Scheme 1. Synthesis of neocryptolepines with substituents in the C-2 and C-11 position



10

20

$\text{R}^1 = \text{H}, \text{Br}, \text{Cl}, \text{F}, \text{CF}_3, \text{OMe}, \text{NO}_2$; $\text{R}^2 = \text{Table 1}$.

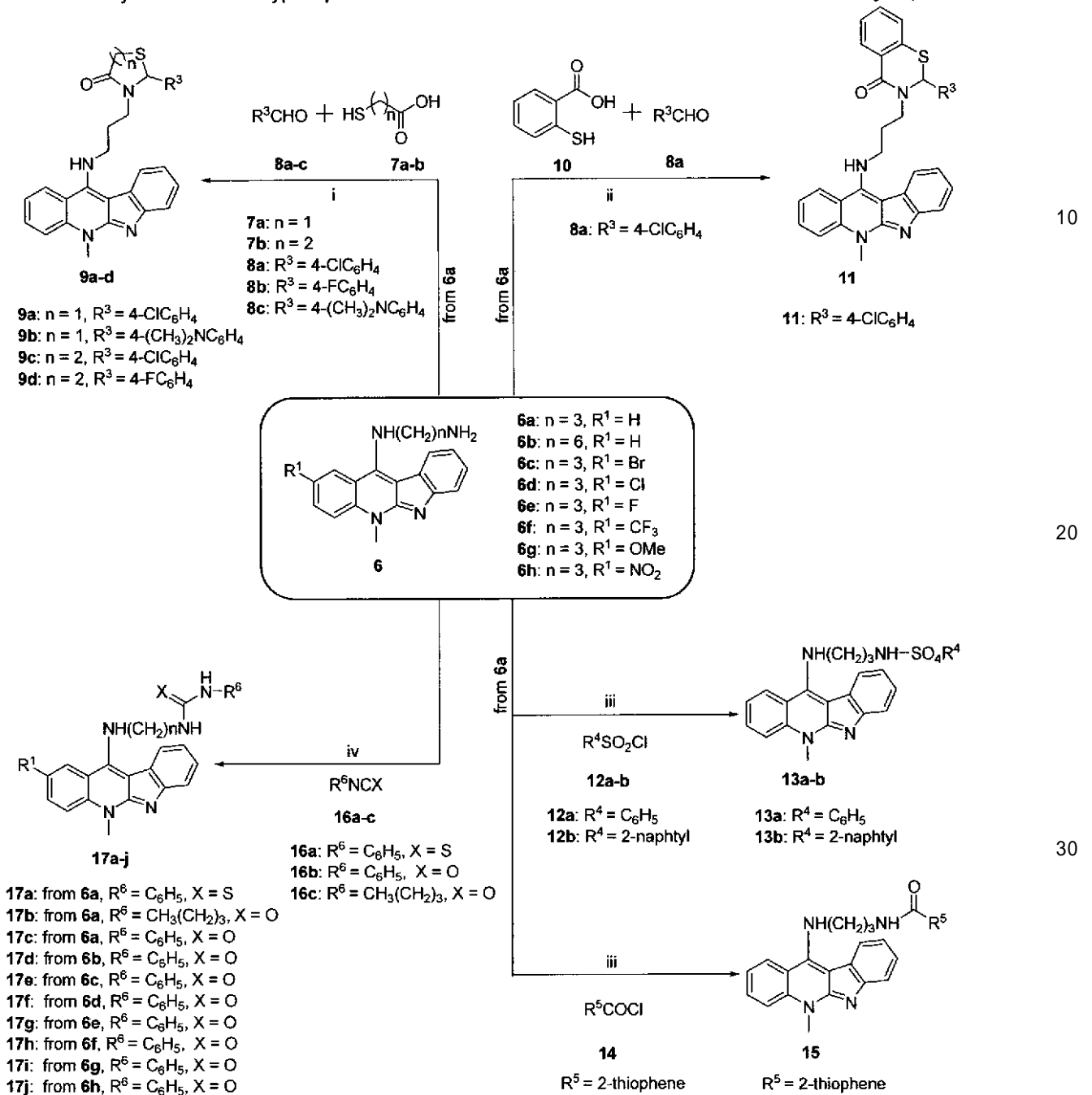
Reagents and conditions:

(i) a. N-Chlorosuccinimide, 1,4-dimethylpiperazine, CH_2Cl_2 , 0 °C, 2h; b. trichloroacetic acid, RT, 2h;
 (ii) diphenyl ether, reflux, 1-3h; (iii) POCl_3 , toluene, reflux, 6-12h; (iv) appropriate amine, DMF, 135 °C.

【 0 1 8 2 】

【化 5 1】

Scheme 2. Synthesis of neocryptolepine derivatives with further modifications at the lateral amino group



Reagents and conditions:

(i) DCC, THF, RT; (ii) DCC, toluene, reflux; (iii) DMF, Et₃N, RT; (iv) CH₂Cl₂, RT.

【 0 1 8 3 】

〔 製造例 1 〕

〔メチル 2 - (メチル (フェニル) アミノ) - 1 H - インドール - 3 - カルボキシラート (化合物 (3)) の調製〕

塩化メチレン (5 mL) にメチル インドール - 3 - カルボキシラート (438.0 mg、2.5 mmol) を溶かした溶液をアルゴンガスでフラッシュし、該溶液に、塩化メチレン (1 mL) に N-クロロスクシンイミド (367.1 mg、2.75 mmol) および 1, 4 - ジメチルピペラジン (142.7 mg、1.25 mmol) を溶かした溶液を 0 で滴下した。得られた混合溶液を 0 で 2 時間攪拌し、次いで塩化メチレン (2 m

10

20

30

40

50

L) にトリクロロ酢酸 (102.1 mg、0.625 mmol) および N - メチルアニリン (5 mmol、2.0 equiv.) を溶かした溶液を滴下した。この混合溶液を室温まで温め、さらに 3.5 時間攪拌して反応させた。反応後の混合溶液を、飽和 NaHCO₃ 水溶液、1 N HCl、食塩水および水をこの順で用いて洗浄した。有機相は、無水 MgSO₄ を用いて乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物はカラムクロマトグラフィー (SiO₂、n - ヘキサン / 酢酸エチル = 7 / 1) で精製し、メチル 2 - (メチル (フェニル) アミノ) - 1 H - インドール - 3 - カルボキシレート (585.0 mg) を得た (収率 83%)。得られた固体は白色であり、mp = 133.6 ~ 135.1、Rf (相対移動距離) = 0.40 (展開溶媒 酢酸エチル / ヘキサン = 1 : 5) であった。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): ppm 3.45 (s, 3 H), 3.82 (s, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.92 (t, J=7.20 Hz, 1H), 7.21-7.27 (m, 5H), 8.13 (d, J=7.20 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H). ¹³C NMR (150.8MHz, CDCl₃): ppm 39.98, 50.82, 97.96, 110.43, 116.22(2C), 120.58, 121.42, 121.87, 122.69, 126.67, 129.23(2C), 131.76, 147.01, 147.78, 164.53.

10

【0184】

〔5 - メチル - 5 H - インドロ [2 , 3 - b] キノリン - 1 1 (6 H) - オン (化合物 (4)) の調製〕

調製例 1 で得られたメチル 2 - (メチル (フェニル) アミノ) - 1 H - インドール - 3 - カルボキシレートをジフェニルエーテル (8 mL) 中、250 で 2 時間還流させた。得られた固体をろ別し、ジエチルエーテルで洗浄し、5 - メチル - 5 H - インドロ [2 , 3 - b] キノリン - 1 1 (6 H) - オン (476.0 mg) を得た (収率 98%)。得られた固体はグレー色であり、mp > 370 であった。

20

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆): ppm 3.96 (s, 3 H), 7.18 - 7.29 (m, 2 H), 7.38 (t, J=7.20 Hz, 1H), 7.47 (d, J =7.90 Hz 1 H), 7.71- 7.78 (m, 2 H), 8.20 (d, J =7.20 Hz, 1H), 8.39 (d, J =7.20 Hz, 1H), 12.07 (s, 1 H). ¹³C NMR (150.8 MHz, DMSO-d₆): ppm 33.26, 102.27, 110.79, 115.21, 120.12, 121.17, 121.65, 122.79, 124.06, 124.68, 125.75, 131.16, 134.71, 139.17, 146.88, 171.52.

【0185】

〔11 - クロロ - 5 - メチル - 5 H - インドロ [2 , 3 - b] キノリン (化合物 (5)) の調製〕

30

トルエン (8 mL) に 5 - メチル - 5 H - インドロ [2 , 3 - b] キノリン - 1 1 (6 H) - オン (1.0 equiv.) を加えて得られたサスペンションに、塩化ホスホリル (40.0 equiv.) を加えた。この混合液を加熱し 6 時間還流し、次いで攪拌しながら氷を入れたアイスバス中で冷却した。温度は 30 以下に保った。液体を除去し、得られた固体を、エーテル、飽和 NaHCO₃ 水溶液および水をこの順で用いて洗浄した。オレンジ色の生成物を減圧下で P₂O₅ を用いて乾燥させた。11 - クロロ - 5 - メチル - 5 H - インドロ [2 , 3 - b] キノリン (451.0 mg) を得た (収率 94%)。得られた固体はオレンジ色であり、mp 176.0 ~ 177.0 であった。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): ppm 4.33 (s, 3 H), 7.28 (t, J =7.20 Hz, 1H), 7.51 (t, J =7.20 Hz, 1H), 7.58 (t, J =7.20 Hz, 1H), 7.72 - 7.74 (m, 2 H), 7.79 (t, J =7.20 Hz, 1H), 8.43 (m, 2H). ¹³C NMR (150.8MHz, CDCl₃): ppm 33.15, 114.23, 117.66, 119.16, 120.23, 122.22, 123.89, 123.91, 124.98, 126.07, 129.73, 131.05, 135.85, 136.97, 155.13, 155.51.

40

【0186】

〔実施例 1〕

〔11 - アミノ - 5 - メチル - 5 H - インドロ [2 , 3 - b] キノリン類 (化合物 (6a-h)) の調製〕

調製例 1 で得られた適切な 11 - クロロ - 5 - メチル - 5 H - インドロ [2 , 3 - b] キノリン (化合物 (5)) に、過量の適切なアミノアルキルアミン (化合物 (5) 1 等量に対して 10 等量) を加えて、135 ~ 155 で 1 ~ 4 時間かき混ぜた。TLC で反応を

50

追い、化合物(5)が消失したら完了とした。反応後、粗生成物はカラムクロマトグラフィー(SiO₂)で、酢酸エチル-アンモニアを含むメタノール(2N)(9:1)で溶出して目的の化合物(化合物(6a-h))を得た。

【 0 1 8 7 】

(6a) N-(3-aminopropyl)-5-methyl-5H-indolo[2,3-b]quinolin-11-amine:

Yield: 96%, yellow solids. Mp: 69 - 71 °C; IR (KBr) 3435, 2928, 2868, 2359, 2342, 1622, 1559, 1489, 1441, 1418, 1287, 1248, 1057, 750, 669 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) ppm 1.80 (quint, J=6.0 Hz, 2 H), 3.01 (t, J=6.0 Hz, 2 H), 4.01 (t, J=6.0 Hz, 2 H), 4.22 (s, 3 H), 7.17 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.18 (br. s., 1 H), 7.31 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.41 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.61 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.67 (td, J=7.2, 1.2 Hz, 1 H), 7.76 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.95 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.13 (d, J=8.4 Hz, 1 H); ¹³C NMR (150.8 MHz, CDCl₃) ppm 32.64, 32.66, 41.26, 49.25, 105.61, 114.40, 115.86, 116.94, 118.49, 120.35, 121.37, 124.06, 124.12, 125.16, 130.08, 137.79, 148.52, 151.94, 156.55. HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₂₁N₄ [M+H]⁺ Exact Mass: 305.1761, found 305.1765.

10

【 0 1 8 8 】

(6b) N-(6-aminohexyl)-5-methyl-5H-indolo[2,3-b]quinolin-11-amine:

Yield: 96%, yellow solids. Mp: 54 - 56 °C; IR (KBr) 3350, 2928, 2855, 1622, 1593, 1568, 1489, 1441, 1422, 1281, 1246, 1200, 1142, 882, 752 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.19 (m, 5 H), 1.36 (m, 1 H), 1.68 (m, 2 H), 2.38 (t, J=6.6 Hz, 1 H), 2.95 (t, J=6.6 Hz, 1 H), 3.83 (m, 2 H), 4.16 (s, 3 H), 6.99 (br. s., 1 H), 7.07 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.28 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.41 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.50 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.79 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.84 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.90 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.53 (d, J=7.2 Hz, 1 H); ¹³C NMR (150.8 MHz, DMSO-d₆) ppm 22.58, 26.24, 26.27, 30.98, 32.66, 41.20, 48.13, 104.68, 115.41, 115.82, 116.79, 118.47, 121.12, 122.22, 124.20 (2C), 124.98, 131.13, 137.61, 148.78, 152.10, 156.59. HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₂₇N₄ [M+H]⁺ Exact Mass: 347.2230, found 347.2235.

20

【 0 1 8 9 】

(6c) N-(3-aminopropyl)-2-bromo-5-methyl-5H-indolo[2,3-b]quinolin-11-amine:

Yield: 94%, yellow solids. Mp: 137 - 139 °C; IR (KBr) 3229, 3152, 3067, 2940, 2909, 2857, 1622, 1589, 1557, 1505, 1487, 1441, 1418, 1389, 1281, 1238, 1209, 1109, 1057, 876, 800, 762, 743 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) ppm 1.82 (quint, J=6.0 Hz, 2 H), 3.08 (t, J=6.0 Hz, 2 H), 4.03 (m, 2 H), 4.21 (s, 3 H), 7.17 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.42 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.46 (br. s., 1 H), 7.50 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.72 - 7.75 (m, 2 H), 7.97 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.30 (d, J=2.4 Hz, 1 H); ¹³C NMR (150.8 MHz, CDCl₃) ppm 32.23, 32.68, 41.51, 49.68, 106.28, 113.02, 116.07, 117.29, 117.52, 118.70, 121.67, 124.17, 125.56, 126.72, 132.57, 136.66, 147.17, 152.59, 156.65. HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₁₈BrN₄ [M-H]⁻ Exact Mass: 381.0720, found 381.0710.

30

【 0 1 9 0 】

(6d) N-(3-aminopropyl)-2-chloro-5-methyl-5H-indolo[2,3-b]quinolin-11-amine:

Yield: 92%, yellow solids. Mp: 132 - 134 °C; IR (KBr) 3420, 3264, 3050, 2934, 2870, 1618, 1587, 1559, 1491, 1443, 1418, 1341, 1290, 1279, 1248, 1217, 1115, 1065, 876, 797, 756, 731 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.74 (quint, J=6.6 Hz, 2 H), 2.59 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 3.91 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 4.14 (s, 3 H), 7.08 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.29 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.50 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.77 - 7.81 (m, 1 H), 7.85 (m, 1 H), 7.92 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.59 (d, J=2.4 Hz, 1 H); ¹³C NMR (150.8 MHz, DMSO-d₆) ppm 32.40, 33.53, 39.46, 46.75, 104.57, 116.70, 116.80, 117.11, 118.18, 122.38, 123.09, 124.11, 124.79, 125.04, 130.24, 136.06, 147.10, 152.38, 156.34. HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₂₀ClN₄ [M+H]⁺ Exact Mass: 339.1371, f

40

50

ound 339.1382..

【 0 1 9 1 】

(6e) N-(3-aminopropyl)-2-fluoro-5-methyl-5H-indolo[2,3-b]quinolin-11-amine:

Yield: 89%, yellow solids. Mp: 87 - 88 °C; IR (KBr) 3283, 3055, 2932, 2359, 1614, 1601, 1568, 1489, 1445, 1424, 1344, 1281, 1242, 1136, 856, 795, 760, 739 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.73 (quint, J=6.6 Hz, 2 H), 2.60 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 3.92 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 4.16 (s, 3 H), 7.07 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.29 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.49 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.68 - 7.71 (m, 1 H), 7.88 (m, 1 H), 7.93 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.36 (dd, J=11.4, 2.4 Hz, 1 H); ¹³C NMR (150.8 MHz, DMSO-d₆) ppm 32.48, 33.53, 39.46, 46.79, 104.78, 109.10 (d, J=24.1 Hz), 116.31 (d, J=7.8 Hz), 116.53, 117.16 (d, J=8.4 Hz), 117.97, 118.49 (d, J=24.1 Hz), 122.35, 123.86, 124.79, 134.20, 147.32 (d, J=3.3 Hz), 152.52, 156.46, 156.58 (d, J=236.8 Hz); ¹⁹F NMR (564 MHz, DMSO-d₆) ppm -121.26. HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₂₀FN₄ [M+H]⁺ Exact Mass: 323.1667, found 323.1670..

10

【 0 1 9 2 】

(6f) N-(3-aminopropyl)-5-methyl-2-(trifluoromethyl)-5H-indolo[2,3-b]quinolin-11-amine:

Yield: 87%, yellow solids. Mp: 64 - 65 °C; IR (KBr) 3430, 2930, 2351, 1634, 1595, 1568, 1505, 1443, 1429, 1402, 1333, 1279, 1246, 1146, 1117, 1088, 814, 762, 746 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.76 (quint, J=6.0 Hz, 2 H), 2.63 (t, J=6.0 Hz, 2 H), 3.97 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 4.18 (s, 3 H), 7.11 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.30 (m, 1 H), 7.53 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 7.96 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.00 (t, J=6.6 Hz, 1 H), 8.04 (m, 1 H), 8.86 (s, 1 H); ¹³C NMR (150.8 MHz, DMSO-d₆) ppm 32.51, 33.24, 39.56, 46.98, 104.22, 115.25, 116.17, 116.93, 118.53, 123.21 (q, J=268.1 Hz), 121.79, 124.12, 124.78, 124.89, 126.37, 139.37, 147.60, 152.10, 156.41; ¹⁹F NMR (564 MHz, DMSO-d₆) ppm -58.64. HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₂₀F₃N₄ [M+H]⁺ Exact Mass: 373.1635, found 373.1646..

20

【 0 1 9 3 】

(6g) N-(3-aminopropyl)-2-methoxy-5-methyl-5H-indolo[2,3-b]quinolin-11-amine:

Yield: 99%, yellow solids. Mp: 105 - 106 °C; IR (KBr) 3381, 3268, 2934, 1614, 1593, 1568, 1489, 1445, 1424, 1348, 1288, 1246, 1184, 1140, 1038, 937, 810, 760 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.72 (quint, J=6.6 Hz, 2 H), 2.64 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 3.94 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 4.14 (s, 3 H), 7.04 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.26 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.43 - 7.47 (m, 2 H), 7.79 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 7.92 (m, 2 H); ¹³C NMR (150.8 MHz, DMSO-d₆) ppm 32.23, 33.44, 39.82, 47.18, 55.80, 104.47, 105.88, 116.18, 116.28, 116.43, 117.47, 119.52, 122.15, 123.98, 124.43, 132.18, 147.73, 152.50, 153.55, 156.26. HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₂₃N₄O [M+H]⁺ Exact Mass: 335.1866, found 335.1864..

30

【 0 1 9 4 】

(6h) N-(3-aminopropyl)-5-methyl-2-nitro-5H-indolo[2,3-b]quinolin-11-amine:

Yield: 83%, red solids. Mp: 159 - 162 °C; IR (KBr) 3430, 3069, 2940, 2868, 1616, 1570, 1505, 1441, 1424, 1329, 1294, 1246, 1121, 941, 826, 760, 739 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.78 (quint, J=6.6 Hz, 2 H), 2.67 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 4.00 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 4.20 (s, 3 H), 7.13 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.31 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.98 (t, J=7.8 Hz, 2 H), 8.52 (m, 1 H), 9.45 (d, J=2.4 Hz, 1 H); ¹³C NMR (150.8 MHz, DMSO-d₆) ppm 32.85, 32.96, 39.90, 47.21, 103.96, 115.06, 116.11, 117.26, 119.04, 121.08, 122.41, 124.21, 124.56, 124.88, 140.18, 141.06, 147.60, 151.90, 156.17. HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₁₈N₅O₂ [M-H]⁻ Exact Mass: 348.1466, found 348.1485..

40

【 0 1 9 5 】

50

[実施例 2]

〔化合物 (17a-j) の調製〕

11-アミノ-5-メチル-5H-インドロ[2,3-b]キノリン類 (化合物 (6a-h)、50 mg) を塩化メチレン1 mLに溶かした。この溶液に、フェニルイソシアナート類 (化合物 (16a-c)、化合物 (6a-h) 1等量に対して1.1等量) を塩化メチレン1 mLに溶かした溶液を加えて、2 ~ 4 時間かき混ぜた。TLCで反応を追い、化合物 (6a-h) が消失したら完了とした。反応後、反応液はエバポレーターで濃縮し、粗生成物はカラムクロマトグラフィー (SiO₂) で、酢酸エチル-アンモニアを含むメタノール (2N) (9 : 1) で溶出して目的の化合物 (17a-j) を得た。

【 0 1 9 6 】

(17a) 1-(3-(5-methyl-5H-indolo[2,3-b]quinolin-11-ylamino)propyl)-3-phenylthiourea:

Yield: 99%, yellow solids. Mp: 201 - 203 °C; IR (KBr) 3335, 3208, 3055, 2938, 1622, 1595, 1568, 1539, 1512, 1485, 1441, 1422, 1406, 1310, 1277, 1242, 1190, 1142, 1103, 1072, 955, 858, 748, 733 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.98 (quint, J=6.6 Hz, 2 H), 3.51 (m, 2 H), 3.89 (q, J=6.6 Hz, 2 H), 4.16 (s, 3 H), 7.06 - 7.11 (m, 3 H), 7.24 (d, J=4.2 Hz, 4 H), 7.30 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.43 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.51 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.73 (br. s., 1 H), 7.80 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.86 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.96 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.55 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 9.46 (br. s., 1 H); ¹³C NMR (150.8 MHz, DMSO-d₆) ppm 30.36, 32.33, 41.39, 45.60, 104.58, 115.09, 115.68, 116.35, 118.22, 120.69, 122.17 (2C), 123.16, 123.93, 124.04 (2C), 124.21, 124.69, 128.66, 130.73, 137.33, 138.87, 148.28, 151.74, 156.11, 180.24. HRMS (ESI) calcd for C₂₆H₂₄N₅S [M - H]⁻ Exact Mass: 438.1758, found 438.1751.

10

20

【 0 1 9 7 】

(17b) 1-butyl-3-(3-(5-methyl-5H-indolo[2,3-b]quinolin-11-ylamino)propyl)urea:
Yield: 86%, yellow solids. Mp: 80 - 81 °C; IR (KBr) 3360, 3312, 2953, 2920, 2870, 1622, 1593, 1568, 1520, 1489, 1443, 1416, 1400, 1288, 1250, 1196, 1065, 1022, 841, 750 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) ppm 0.86 (t, J=7.8 Hz, 3 H), 1.31 (sext, J=7.8 Hz, 2 H), 1.45 (quint, J=7.2 Hz, 2 H), 1.68 (quint, J=6.0 Hz, 2 H), 3.19 (q, J=6.6 Hz, 2 H), 3.36 (q, J=6.6 Hz, 2 H), 3.85 (q, J=6.0 Hz, 2 H), 4.10 (s, 3 H), 5.49 (br. s., 1 H), 5.79 (br. s., 1 H), 6.92 (m, 1 H), 7.13 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.31 - 7.38 (m, 2 H), 7.51 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.63 - 7.67 (m, 2 H), 7.82 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.39 (dd, J=9.0, 1.2 Hz, 1 H); ¹³C NMR (150.8MHz, CDCl₃) ppm 13.77, 20.04, 32.33, 32.38, 33.07, 36.60, 40.19, 44.25, 105.39, 114.51, 116.07, 116.41, 119.25, 121.44, 121.83, 123.48, 124.28, 125.44, 130.64, 137.45, 149.30, 152.45, 155.40, 159.77. HRMS (ESI) calcd for C₂₄H₂₈N₅O [M - H]⁻ Exact Mass: 402.2299, found 402.2319.

30

【 0 1 9 8 】

(17c) 1-(3-(5-methyl-5H-indolo[2,3-b]quinolin-11-ylamino)propyl)-3-phenylurea:
Yield: 99%, yellow solids. Mp: 215 °C; IR (KBr) 3341, 3048, 3024, 2969, 2930, 1694, 1620, 1591, 1557, 1489, 1443, 1406, 1314, 1275, 1227, 1177, 1144, 891, 758, 718, 692 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.86 (quint, J=6.6 Hz, 2 H), 3.14 (q, J=6.6 Hz, 2 H), 3.86 (q, J=6.6 Hz, 2 H), 4.16 (s, 3 H), 6.18 (t, J=6.0 Hz, 1 H), 6.87 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.06 (m, 2 H), 7.20 (t, J=7.8 Hz, 2 H), 7.27 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.35 (d, J=7.8 Hz, 2 H), 7.42 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.50 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.79 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.85 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.96 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.54 (d, J=8.4 Hz, 1 H); ¹³C NMR (150.8 MHz, DMSO-d₆) ppm 31.62, 32.20, 36.48, 45.43, 105.02, 115.06, 115.62, 116.55, 117.72 (2C), 117.98, 120.55, 121.03, 122.05, 124.00, 124.07, 124.65, 128.59 (2C), 130.63, 137.40,

40

50

140.40, 148.23, 152.38, 155.52, 156.40. HRMS (ESI) calcd for $C_{26}H_{24}N_5O$ $[M - H]^-$
Exact Mass: 422.1986, found 422.2003.。

【 0 1 9 9 】

(17d) 1-(6-(5-methyl-5H-indolo[2,3-b]quinolin-11-ylamino)hexyl)-3-phenylurea:
Yield: 89%, yellow solids. Mp: 101 - 104 °C; IR (KBr) 3356, 3053, 2930, 2855, 166
8, 1622, 1595, 1559, 1499, 1441, 1420, 1312, 1279, 1244, 1071, 750, 694 cm^{-1} ; 1H
NMR (600 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.19 - 1.25 (m, 4 H), 1.31 (quint, J=6.6 Hz, 2 H),
1.68 (quint, J=6.6 Hz, 2 H), 2.95 (q, J=6.0 Hz, 2 H), 3.83 (q, J=6.6 Hz, 2 H),
4.16 (s, 3 H), 6.03 (t, J=6.0 Hz, 1 H), 6.86 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.01 (t, J=5.4
Hz, 1 H), 7.08 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.19 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 7.28 (t, J=7.2 Hz, 1
H), 7.34 (d, J=7.2 Hz, 2 H), 7.42 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.50 (d, J=7.8 Hz, 1 H),
7.78 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.84 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.91 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.34
(s, 1 H), 8.53 (d, J=8.4 Hz, 1 H); ^{13}C NMR (150.8 MHz, DMSO- d_6) ppm 25.90, 26
.03, 29.60, 30.75, 32.22, 38.82, 48.00, 104.48, 115.06, 115.61, 116.50, 117.52 (2C),
117.96, 120.59, 120.86, 121.98, 123.98, 124.09, 124.59, 128.61 (2C), 130.66
, 137.37, 140.58, 148.35, 152.10, 155.15, 156.34. HRMS (ESI) calcd for $C_{29}H_{30}N_5O$
 $[M - H]^-$ Exact Mass: 464.2456, found 464.2480.。

10

【 0 2 0 0 】

(17e) 1-(3-(2-bromo-5-methyl-5H-indolo[2,3-b]quinolin-11-ylamino)propyl)-3-phenylurea:
Yield: 80%, yellow solids. Mp: 132 - 135 °C; IR (KBr) 3347, 3050, 2938, 1680, 161
6, 1591, 1557, 1499, 1487, 1443, 1424, 1314, 1281, 1246, 1200, 1111, 1086, 885,
799, 760, 741, 694 cm^{-1} ; 1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.88 (quint, J=6.6 Hz,
2 H), 3.14 (q, J=6.0 Hz, 2 H), 3.84 (q, J=6.6 Hz, 2 H), 4.13 (s, 3 H), 6.18 (t,
J=6.0 Hz, 1 H), 6.87 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.07 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.19 (t, J=7.
2 Hz, 3 H), 7.28 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.35 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.50 (d, J=7.8 Hz,
1 H), 7.80 (m, 1 H), 7.90 (d, J=7.2 Hz, 2 H), 8.41 (s, 1 H), 8.78 (d, J=1.8 Hz,
1 H); ^{13}C NMR (150.8 MHz, DMSO- d_6) ppm 31.46, 32.37, 36.50, 45.38, 105.23, 1
12.92, 116.74, 117.35, 117.38, 117.70 (2C), 118.28, 121.01, 122.37, 124.02, 124.
94, 125.92, 128.59 (2C), 132.94, 136.32, 140.40, 146.99, 152.49, 155.48, 156.32.
HRMS (ESI) calcd for $C_{26}H_{23}BrN_5O$ $[M - H]^-$ Exact Mass: 500.1091, found 500.1087.
。

20

30

【 0 2 0 1 】

(17f) 1-(3-(2-chloro-5-methyl-5H-indolo[2,3-b]quinolin-11-ylamino)propyl)-3-phenylurea:
Yield: 83%, yellow solids. Mp: 130-133 °C; IR (KBr) 3347, 3051, 2938, 1680, 1622,
1595, 1557, 1499, 1443, 1422, 1314, 1281, 1246, 1200, 1119, 991, 800, 760, 743,
694 cm^{-1} ; 1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.89 (quint, J=6.6 Hz, 2 H), 3.14 (q,
J=6.0 Hz, 2 H), 3.84 (q, J=6.6 Hz, 2 H), 4.14 (s, 3 H), 6.17 (t, J=6.0 Hz, 1 H),
6.87 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.07 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.17 (m, 3 H), 7.29 (t, J=7.
.2 Hz, 1 H), 7.34 (d, J=7.8 Hz, 2 H), 7.50 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.80 (dd, J=9.0,
2.4 Hz, 1 H), 7.86 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 7.91 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8
.67 (d, J=2.4 Hz, 1 H); ^{13}C NMR (150.8 MHz, DMSO- d_6) ppm 31.45, 32.41, 36.49,
45.41, 105.32, 116.70, 116.89, 117.10, 117.69 (2C), 118.27, 121.00, 122.37, 123
.02, 123.96, 124.95, 125.14, 128.57 (2C), 130.25, 136.01, 140.39, 147.06, 152.45
, 155.46, 156.32. HRMS (ESI) calcd for $C_{26}H_{25}ClN_5O$ $[M+H]^+$ Exact Mass: 458.1742,
found 458.1747.。

40

【 0 2 0 2 】

(17g) 1-(3-(2-fluoro-5-methyl-5H-indolo[2,3-b]quinolin-11-ylamino)propyl)-3-phenylurea:

50

Yield: 87%, yellow solids. Mp: 218 - 220 °C; IR (KBr) 3339, 3053, 2926, 1690, 1613, 1599, 1566, 1499, 1487, 1445, 1400, 1317, 1281, 1234, 1144, 878, 795, 760, 692 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.84 (quint, J=6.6 Hz, 2 H), 3.11 (q, J=6.0 Hz, 2 H), 3.82 (q, J=6.6 Hz, 2 H), 4.14 (s, 3 H), 6.13 (t, J=6.0 Hz, 1 H), 6.84 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 6.99 (t, J=6.0 Hz, 1 H), 7.04 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.16 (t, J=7.8 Hz, 2 H), 7.26 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.31 (dd, J=8.4, 1.2 Hz, 2 H), 7.47 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.67 (m, 1 H), 7.86 (dd, J=9.6, 4.8 Hz, 1 H), 7.89 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.42 (dd, J=10.8, 2.4 Hz, 1 H); ¹³C NMR (150.8 MHz, DMSO-d), 116.44 (d, J=7.8 Hz), 116.55, 117.16 (d, J=8.4 Hz), 117.69 (2C), 118.08, 118.53 (d, J=23.5 Hz), 121.00, 122.36, 123.73, 124.99, 128.57 (2C), 134.15, 140.39, 147.27 (d, J=2.9 Hz), 152.65, 155.44, 156.45, 156.65 (d, J=237.2 Hz); ¹⁹F NMR (564 MHz, DMSO-d₆) ppm - 121.25. HRMS (ESI) calcd for C₂₆H₂₃FN₅O [M - H]⁻ Exact Mass: 440.1892, found 440.1890.

10

【 0 2 0 3 】

(17h) 1-(3-(5-methyl-2-(trifluoromethyl)-5H-indolo[2,3-b]quinolin-11-ylamino)propyl)-3-phenylurea:

Yield: 77%, yellow solids. Mp: 204 - 205 °C; IR (KBr) 3335, 3055, 2938, 1688, 1614, 1597, 1553, 1499, 1443, 1435, 1333, 1317, 1277, 1242, 1196, 1148, 1119, 1090, 912, 816, 766, 752, 725 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.90 (quint, J=6.6 Hz, 2 H), 3.15 (q, J=6.0 Hz, 2 H), 3.88 (q, J=6.6 Hz, 2 H), 4.19 (s, 3 H), 6.17 (t, J=6.0 Hz, 1 H), 6.87 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.10 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.19 (t, J=7.8 Hz, 2 H), 7.29-7.34 (m, 3 H), 7.46 (t, J=6.0 Hz, 1 H), 7.53 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.94 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.00 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 8.05 (dd, J=9.0, 1.2 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.94 (s, 1 H); ¹³C NMR (150.8 MHz, DMSO-d₆) ppm 31.47, 32.55, 36.45, 45.34, 105.04, 115.37, 116.16, 116.97, 117.70 (2C), 118.66, 120.95, 121.03, 121.73, 121.75, 123.22 (q, J=244.6 Hz), 123.80, 124.98, 126.38, 128.57 (2C), 139.33, 140.39, 147.61, 152.25, 155.52, 156.46; ¹⁹F NMR (564 MHz, DMSO-d₆) ppm - 58.57. HRMS (ESI) calcd for C₂₇H₂₃F₃N₅O [M - H]⁻ Exact Mass: 490.1860, found 490.1889.

20

【 0 2 0 4 】

(17i) 1-(3-(2-methoxy-5-methyl-5H-indolo[2,3-b]quinolin-11-ylamino)propyl)-3-phenylurea:

Yield: 98%, yellow solids. Mp: 122 - 124 °C; IR (KBr) 3383, 3050, 2936, 1682, 1614, 1597, 1568, 1532, 1499, 1445, 1314, 1288, 1246, 1142, 1036, 804, 758, 694 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.84 (quint, J=6.6 Hz, 2 H), 3.15 (q, J=6.6 Hz, 2 H), 3.85 (q, J=6.6 Hz, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 4.15 (s, 3 H), 6.19 (t, J=6.0 Hz, 1 H), 6.88 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.02-7.06 (m, 2 H), 7.20 (t, J=7.8 Hz, 2 H), 7.27 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.35 (d, J=7.2 Hz, 2 H), 7.45-7.49 (m, 2 H), 7.81 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 7.93 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.00 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 8.43 (s, 1 H); ¹³C NMR (150.8 MHz, DMSO-d₆) ppm 31.74, 32.31, 36.45, 45.19, 55.87, 105.69, 105.86, 116.32, 116.35, 116.50, 117.65, 117.76 (2C), 119.65, 121.06, 122.19, 123.81, 124.75, 128.59 (2C), 132.20, 140.38, 147.72, 152.65, 153.66, 155.60, 156.21. HRMS (ESI) calcd for C₂₇H₂₆N₅O₂ [M - H]⁻ Exact Mass: 452.2092, found 452.2102.

30

40

【 0 2 0 5 】

(17j) 1-(3-(5-methyl-2-nitro-5H-indolo[2,3-b]quinolin-11-ylamino)propyl)-3-phenylurea:

Yield: 92%, orange solids. Mp: 222 - 225 °C; IR (KBr) 3360, 2930, 1649, 1616, 1568, 1501, 1439, 1424, 1323, 1290, 1240, 1121, 1071, 814, 754, 739, 694 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.92 (quint, J=6.6 Hz, 2 H), 3.15 (q, J=6.0 Hz, 2 H)

50

), 3.90 (q, J=6.6 Hz, 2 H), 4.17 (s, 3 H), 6.15 (t, J=6.0 Hz, 1 H), 6.87 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.12 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.18 (t, J=7.8 Hz, 2 H), 7.30 (m, 3 H), 7.54 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.65 (t, J=6.0 Hz, 1 H), 7.94 - 7.97 (m, 2 H), 8.36 (s, 1 H), 8.50 (dd, J=9.6, 2.4 Hz, 1 H), 9.50 (d, J=2.4 Hz, 1 H); ^{13}C NMR (150.8 MHz, DMSO- d_6) ppm 31.31, 32.87, 36.48, 45.54, 104.83, 115.20, 116.10, 117.28, 117.66 (2C), 119.15, 121.00, 121.02, 122.41, 124.12, 124.55, 125.07, 128.56 (2C), 140.28, 140.37, 141.00, 147.68, 152.05, 155.42, 156.24. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O}_3$ [M - H] $^-$ Exact Mass: 467.1837, found 467.1835.

【 0 2 0 6 】

[実施例 3]

[化合物 (13a-b) の調製]

11-(3-アミノプロピルアミノ)-5-メチル-5H-インドロ[2,3-b]キノリン(化合物(6a)、50 mg)をジメチルホルムアミド2 mLに溶かした。この溶液に、塩化スルホニル類(化合物(12a-b)、化合物(6a)1等量に対して1.2等量)をジメチルホルムアミド2 mLに溶かした溶液を加え、さらにトリエチルアミン(化合物(6a)1等量に対して2等量)を加えて、室温下で2~4時間かき混ぜた。TLCで反応を追い、化合物(6a)が消失したら完了とした。反応後、反応液はエバポレーターで濃縮し、粗生成物はカラムクロマトグラフィー(SiO_2)で、酢酸エチル-アンモニアを含むメタノール(2N)(9:1)で溶出して目的の化合物(13a-b)(黄オレンジ色)を得た。

【 0 2 0 7 】

(13a) N-(3-(5-methyl-5H-indolo[2,3-b]quinolin-11-ylamino)propyl)benzenesulfonamide:

Yield: 68%, yellow solids. Mp: 189 - 192 °C; IR (KBr) 3389, 3055, 2932, 1626, 1568, 1489, 1445, 1420, 1308, 1281, 1246, 1153, 1092, 878, 860, 743, 691 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.79 (quin, J=7.2 Hz, 2 H), 2.70 (q, J=6.6 Hz, 2 H), 3.80 (q, J=6.6 Hz, 2 H), 4.16 (s, 3 H), 6.88 (t, J=5.4 Hz, 1 H), 7.06 (t, J=6.6 Hz, 1 H), 7.29 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.40 (t, J=6.6 Hz, 1 H), 7.45 (t, J=7.8 Hz, 2 H), 7.49 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 7.55 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.60 (m, 3 H), 7.80 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.85 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.45 (d, J=8.4 Hz, 1H); ^{13}C NMR (150.8 MHz, DMSO- d_6) ppm 30.80, 32.24, 40.10, 45.42, 105.16, 115.04, 115.07, 115.62, 116.48, 118.04, 120.59, 122.07, 123.97, 124.73, 126.28 (2C), 129.06 (2C), 130.64, 132.25, 137.34, 140.12, 148.08, 152.20, 156.28. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ [M+H] $^+$ Exact Mass: 445.1693, found 445.1718.

【 0 2 0 8 】

(13b) N-(3-(5-methyl-5H-indolo[2,3-b]quinolin-11-ylamino)propyl)naphthalene-2-sulfonamide:

Yield: 76%, yellow solids. Mp: 198 °C; IR (KBr) 3393, 3055, 2924, 2874, 2359, 1738, 1626, 1574, 1489, 1443, 1424, 1314, 1283, 1242, 1144, 1103, 1080, 878, 862, 814, 745 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.81 (quin, J=7.2 Hz, 2 H), 2.75 (q, J=6.0 Hz, 2 H), 3.80 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 4.13 (s, 3 H), 6.86 (t, J=6.0 Hz, 1 H), 7.03 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.27 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.33 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.48 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.62 - 7.71 (m, 4 H), 7.75 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.81 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.86 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 8.05 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.41 (d, J=8.4 Hz, 1 H); ^{13}C NMR (150.8 MHz, DMSO- d_6) ppm 30.84, 32.19, 40.16, 45.44, 105.21, 114.98, 115.57, 116.52, 117.98, 120.48, 122.04, 122.06, 123.92, 123.98, 124.70, 127.25, 127.50, 127.79, 128.62, 129.10, 129.28, 130.58, 131.62, 134.04, 137.15, 137.31, 148.02, 152.35, 156.34. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ [M+H] $^+$ Exact Mass: 495.1849, found 495.1878.

【 0 2 0 9 】

[実施例 4]

〔化合物(15)の調製〕

11-(3-アミノプロピルアミノ)-5-メチル-5H-インドロ[2,3-b]キノリン(化合物(6a)、50 mg)をジメチルホルムアミド2 mLに溶かした。この溶液に、2-チオフェンカルボニルクロリド(化合物(14)、化合物(6a)1等量に対して1.2等量)をジメチルホルムアミド2 mLに溶かした溶液を加え、さらにトリエチルアミン(化合物(6a)1等量に対して2等量)を加えて、室温下で2~4時間かき混ぜた。TLCで反応を追い、化合物(6a)が消失したら完了とした。反応後、反応液はエバポレーターで濃縮し、粗生成物はカラムクロマトグラフィー(SiO₂)で、酢酸エチル-アンモニアを含むメタノール(2N)(9:1)で溶出して目的の化合物(A1-4)を得た。

【0210】

10

(15) N-(3-(5-methyl-5H-indolo[2,3-b]quinolin-11-ylamino)propyl)thiophene-2-carboxamide:

Yield: 95%, yellow solids. Mp: 204 - 205 °C; IR (KBr) 3424, 3333, 3059, 2930, 1732, 1622, 1593, 1566, 1545, 1499, 1439, 1418, 1358, 1294, 1248, 1204, 1144, 1071, 862, 745, 719 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.92 (quint, J=7.2 Hz, 2 H), 3.26 (q, J=6.6 Hz, 2 H), 3.88 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 4.16 (s, 3 H), 7.02 - 7.07 (m, 2 H), 7.10 (dd, J=4.8, 2.4 Hz, 1 H), 7.27 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.41 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.49 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.64 (dd, J=3.6, 1.2 Hz, 1 H), 7.72 (dd, J=5.4, 1.2 Hz, 1 H), 7.79 (td, J=7.2 1.2 Hz, 1 H), 7.85 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.94 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 8.52 (d, J=6.6 Hz, 2 H); ¹³C NMR (150.8 MHz, DMSO-d₆) ppm 30.92, 32.22, 36.69, 45.39, 105.08, 115.06, 115.65, 116.55, 118.00, 120.58, 122.08, 123.97, 124.02, 124.68, 127.81, 127.93, 130.64 (2C), 137.39, 139.84, 148.14, 152.38, 156.40, 161.33. HRMS (ESI) calcd for C₂₄H₂₃N₄OS [M+H]⁺ Exact Mass: 415.1587, found 415.1597.。

20

【0211】

〔実施例5〕

〔化合物(9a-d)の調製〕

11-(3-アミノプロピルアミノ)-5-メチル-5H-インドロ[2,3-b]キノリン(化合物(6a)、100 mg)とアルデヒド類(8a-c)(化合物(6a)1等量に対して2等量)をテトラヒドロフラン(THF, 4 mL)に溶かし、この溶液に、氷冷下で-メルカプトカルボン酸類(7a-b)(化合物(6a)1等量に対して3等量)を加えた。5分後、0 でN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC, 化合物(6a)1等量に対して1.2等量)を加え、その後室温で1~3時間かき混ぜた。N,N'-ジシクロヘキシル尿素(DCU)はろ別し、ろ液を濃縮して、残液をクロロホルムで抽出した。有機相は重曹水、食塩水で洗い、エバポレーターで濃縮した。粗生成物はカラムクロマトグラフィー(SiO₂)で、酢酸エチル-アンモニアを含むメタノール(2N)(9:1)で溶出して目的の化合物(9a-d)を得た。

30

【0212】

(9a) 2-(4-chlorophenyl)-3-(3-(5-methyl-5H-indolo[2,3-b]quinolin-11-ylamino)propyl)thiazolidin-4-one:

Yield: 30.4%, yellowish-orange solids. Mp: 151 - 154 °C; IR (KBr) 3368, 3057, 2930, 2864, 1668, 1616, 1593, 1489, 1462, 1408, 1316, 1261, 1217, 1088, 1013, 856, 802, 756 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.86 (quint, J=7.2 Hz, 2 H), 2.60 (m, 1 H), 3.37 - 3.46 (m, 2 H), 3.77 (dd, J=15.6, 1.8 Hz, 1 H), 3.82 - 3.92 (m, 2 H), 4.20 (s, 3 H), 5.75 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 7.27 (m, 2 H), 7.34 (m, 3 H), 7.49 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.64 (m, 2 H), 7.98 (t, J=8.4 Hz, 2 H), 8.08 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 8.15 (br. s., 1 H), 8.61 (d, J=8.4 Hz, 1 H); ¹³C NMR (150.8 MHz, CDCl₃) ppm 28.26, 32.97, 36.41, 40.03, 44.55, 63.37, 100.58, 113.49, 115.67, 116.45, 119.81, 121.40, 122.16, 124.17, 125.16, 126.21, 128.82 (2C), 129.45 (2C), 132.56, 135.44, 136.70, 137.22, 137.80, 147.42, 151.77, 172.75. HRMS (ESI) calcd for C₂₈H₂₄ClN₄OS [M-H]⁻ Exact Mass: 499.1365, found 499.1374.。

40

50

【 0 2 1 3 】

(9b) 2-(4-(dimethylamino)phenyl)-3-(3-(5-methyl-5H-indolo[2,3-b]quinolin-11-ylamino)propyl)thiazolidin-4-one:

Yield: 65%, yellow solids. Mp: 102 - 104 °C; IR (KBr) 3356, 2928, 1661, 1614, 1593, 1564, 1524, 1493, 1441, 1418, 1352, 1281, 1246, 1184, 1167, 1063, 945, 799, 752 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) ppm 1.49 (m, 1 H), 1.69 (m, 1 H), 2.94 (s, 6 H), 3.15 (m, 1 H), 3.58 (m, 1 H), 3.69 (m, 1 H), 3.77 - 3.94 (m, 3 H), 4.28 (s, 3 H), 5.56 (s, 1 H), 6.63 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 6.91 (br. s., 1 H), 7.19 (m, 3 H), 7.38 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.46 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.66 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.74 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.81 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.84 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.41 (d, J=8.4 Hz, 1 H); ¹³C NMR (150.8 MHz, CDCl₃) ppm 28.36, 33.19, 33.96, 39.94, 40.23 (2C), 43.71, 64.58, 105.16, 112.13 (2C), 114.90, 116.10, 116.43, 119.80, 121.76, 121.96, 122.63, 124.01, 124.48, 125.87, 128.57 (2C), 131.01, 137.38, 147.94, 149.30, 151.15, 154.07, 172.54. HRMS (ESI) calcd for C₃₀H₃₀N₅OS [M - H]⁻ Exact Mass: 508.2171, found 508.2197.。

10

【 0 2 1 4 】

(9c) 2-(4-chlorophenyl)-3-(3-(5-methyl-5H-indolo[2,3-b]quinolin-11-ylamino)propyl)-1,3-thiazinan-4-one:

Yield: 42%, yellow solids. Mp: 87 - 89 °C; IR (KBr) 3420, 2934, 1622, 1593, 1568, 1489, 1441, 1420, 1314, 1285, 1246, 1202, 1144, 1092, 1013, 829, 754 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.95 (m, 2 H), 2.53 - 2.65 (m, 5 H), 3.81 (m, 1 H), 3.85 - 3.95 (m, 2 H), 4.18 (s, 3 H), 5.76 (s, 1 H), 7.12 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.21 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.33 - 7.42 (m, 3 H), 7.51 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.57 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.62 (br. s., 1 H), 7.88 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.96 (d, J=7.8 Hz, 2 H), 8.56 (d, J=8.4 Hz, 1 H); ¹³C NMR (150.8 MHz, DMSO-d₆) ppm 20.83, 28.50, 33.48, 33.82, 44.37, 45.45, 59.97, 114.63, 115.73, 115.93, 119.81, 122.06, 122.38, 122.55, 124.12, 125.22, 128.12 (2C), 128.33 (2C), 129.39, 131.20, 131.53, 132.21, 137.01, 138.88, 149.75, 168.60, 171.47. HRMS (ESI) calcd for C₂₉H₂₆ClN₄OS [M - H]⁻ Exact Mass: 513.1521, found 513.1535.。

20

【 0 2 1 5 】

(9d) 2-(4-fluorophenyl)-3-(3-(5-methyl-5H-indolo[2,3-b]quinolin-11-ylamino)propyl)-1,3-thiazinan-4-one:

Yield: 29.3%, yellowish-orange solids. Mp: 92 - 94 °C; IR (KBr) 3420, 3063, 2932, 1616, 1593, 1564, 1506, 1464, 1435, 1402, 1323, 1225, 1157, 1103, 1065, 835, 754 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) ppm 1.85 (m, 1 H), 1.96 (m, 1 H), 2.70 (m, 1 H), 2.77 - 2.84 (m, 2 H), 2.91 (m, 2 H), 3.62 - 3.67 (m, 1 H), 4.13 - 4.18 (m, 1 H), 4.27 (s, 3 H), 4.29 - 4.35 (m, 1 H), 5.54 (s, 1 H), 7.05 (t, J=8.4 Hz, 2 H), 7.16 - 7.23 (m, 3 H), 7.33 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.42 (br. s., 1 H), 7.51 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.77 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.83 (t, J=9.0 Hz, 2 H), 8.48 (d, J=8.4 Hz, 1 H); ¹³C NMR (150.8 MHz, CDCl₃) ppm 21.62, 28.67, 29.66, 34.22, 34.76, 44.00, 61.11, 103.37, 115.17, 115.75 (d, J=21.9 Hz, 2C), 116.56, 120.68, 121.74, 122.79, 124.31, 125.99, 128.16 (2C), 128.21 (2C), 131.53, 134.25, 134.27, 137.11, 150.23, 161.61, 163.26, 170.82; ¹⁹F NMR (564 MHz, CDCl₃) ppm -113.09. HRMS (ESI) calcd for C₂₉H₂₆FN₄OS [M - H]⁻ Exact Mass: 497.1817, found 497.1820.。

30

40

【 0 2 1 6 】

[実施例 6]

〔 化合物 (11) の調製 〕

11-(3-アミノプロピルアミノ)-5-メチル-5H-インドロ[2,3-b]キノリン(化合物(6a)、100 mg)とベンズアルデヒド(8a)(化合物(6a)1等量に対して2等量)をトルエン

50

(4 mL)中、70～80 で5分間加熱して溶かし、この溶液に、チオサリチル酸(10)(化合物(6a)1等量に対して3等量)を加えた。つづいてN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC, 化合物(6a)1等量に対して1.2等量)を加え、還流下に10～15時間かき混ぜた。室温まで冷やし、N,N'-ジシクロヘキシル尿素(DCU)はろ別し、ろ液を濃縮して、残液をクロロホルムで抽出した。有機相は重曹水、食塩水で洗い、エバポレーターで濃縮した。粗生成物はカラムクロマトグラフィー(SiO₂)で、酢酸エチル-アンモニアを含むメタノール(2N)(9:1)で溶出して目的の化合物(11)(黄オレンジ色)を得た。

【0217】

(11) 2-(4-chlorophenyl)-3-(3-(5-methyl-5H-indolo[2,3-b]quinolin-11-ylamino)propyl)-2,3-dihydrobenzo[e][1,3]thiazin-4-one:

10

Yield: 49.7%, yellow solids. Mp: 124 - 126 °C; IR (KBr) 3349, 3055, 2932, 1622, 1591, 1564, 1489, 1456, 1441, 1422, 1310, 1277, 1246, 1204, 1146, 1092, 1013, 841, 748 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) ppm 2.06 (m, 1 H), 2.13 (m, 1 H), 3.23 (d, J=15.0, 5.4 Hz, 1 H), 3.82 (m, 1 H), 4.22 (m, 1 H), 4.34 (s, 3 H), 4.51 (m, 1 H), 5.73 (s, 1 H), 7.11 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.15 - 7.22 (m, 5 H), 7.29 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.32 - 7.36 (m, 2 H), 7.58 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.68 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.70 (br. s., 1 H), 7.81 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.86 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.91 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.16 (dd, J=7.8, 1.2 Hz, 1 H), 8.63 (d, J=8.4 Hz, 1 H); ¹³C NMR (150.8 MHz, CDCl₃) ppm 29.56, 35.64, 44.08, 45.23, 61.03, 102.48, 114.67, 115.41, 116.73, 120.94, 121.41, 121.77, 123.46, 124.67, 126.25, 126.71, 127.45 (2C), 127.79, 128.49, 128.82 (2C), 129.01, 129.95, 131.99, 132.53, 132.74, 134.51, 136.77, 136.97, 150.09, 151.09, 165.22. HRMS (ESI) calcd for C₃₃H₂₆ClN₄OS [M - H]⁻ Exact Mass: 561.1516, found 561.1517..

20

【0218】

[抗マラリア活性の評価試験]

上記のように合成した化合物について、抗マラリア活性の *in vitro* 評価を行った。

【0219】

[熱帯熱マラリア原虫(Plasmodium falciparum)に対する活性試験(Activity against P. falciparum.)]

30

赤血球段階の熱帯熱マラリア原虫(Plasmodium falciparum)に対して *in vitro* での活性は、³H-ヒポキサンチン取り込み評価法(Desjardins et al. 1979, Matiel and Pink. 1990らの方法による)を用いて、タイ国(Thaitong et al. 1983)を発生起源とするクロロキンとピリメタミンに抵抗性のK1原虫株、公知の抗マラリア剤に感受性のNF54原虫株、およびクロロキン(シグマ社製C6628)を標準薬に用いて決定した。検査化合物はDMSO(ジメチルスルホキシド)に10 mg/mLの濃度で溶かし、ヒポキサンチンを加えないRPMI 1640媒体中で、HEPES (5.94 g/L)、NaHCO₃ (2.1 g/L)、ネオマイシン(neomycin) (100 U/mL)、Albumax (登録商標) (5 g/L)、および2.5%のヘマトクリット(haematocrit) (0.3% parasitaemia)で洗浄したヒト赤血球細胞A⁺で栄養補助した寄生虫菌培養液に加えた。

【0220】

40

100から0.002 μg/mLの範囲の、11個の3倍希釈過程の連続的な薬の希釈液を作製した。96-ウエルプレート(37 °C; 4% CO₂, 3% O₂, 93% N₂)で加湿の保たれた雰囲気下で培養に付した。

【0221】

48時間後、50 μLの³H-ヒポキサンチン(=0.5 μCi)をそれぞれのプレートウエルに加えた。プレートはさらに24時間、同条件で培養した。

つづいてプレートはBetaplateTM cell ハーベスター(Wallac, Zurich, Switzerland)で集菌し、そして赤血球細胞はガラス繊維フィルター上に移し、さらに蒸留水で洗浄した。乾燥したフィルターはシンチレーション液体10 mLの付いたプラスチック板に挿入し、BetaplateTM液体シンチレーションカウンター(Wallac, Zurich, Switzerland)で数値の

50

読み取りを行った。IC₅₀値はマイクロソフトExcelを使い、線形回帰(Huber 1993)によりシグモイド (sigmoid) 阻害曲線から求めた。

【 0 2 2 2 】

〔L-6セルを用いるin vitro細胞毒試験〕

活性試験は96-ウエルマイクロタイタープレート中で実施した。各ウエルは100 μLの RPMI 1640媒体中で、1% L-グルタミン酸(200 mM)と 10%ウシ胎仔血清(fetal bovine serum)および4000 L-6セル(ラット骨格筋芽細胞からとった第一級の細胞株)で栄養補助したものを含有していた。

【 0 2 2 3 】

100から0.002 μg/mLの範囲の、11個の3倍希釈過程の連続的な薬の希釈液を作製した。70時間の培養後、プレートは逆転型のマイクロスコープで標準物と無菌条件の成長を確かめて確認した。10 μLのアラマーブルー(AlamarBlue)を各ウエルとさらに2時間培養したプレートに加えた。つづいて、プレートは発光マイクロプレート蛍光計(Molecular Devices Cooperation, Sunnyvale, CA, USA)で励起波長536nm、発光波長588 nmで読み取りを行った。IC₅₀の値は線形回帰(Huber 1993) SoftmaxPro software (Molecular Devices Cooperation, Sunnyvale, CA, USA)によりシグモイド (sigmoid) 阻害曲線から求めた。

10

【 0 2 2 4 】

表1に、クロロキン感受性の熱帯熱マラリア原虫株(NF54)に対するIC₅₀の値(μM/L)、L-6セルに対するIC₅₀の値(μM/L)、および選択性指標(SI)を示す。選択毒性の指標となる選択性指標(SI)は、L-6セルに対するIC₅₀の値/熱帯熱マラリア原虫に対するIC₅₀の値より求めた。

20

【 0 2 2 5 】

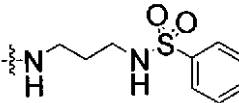
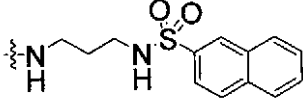
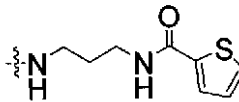
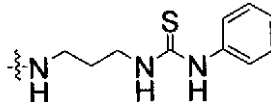
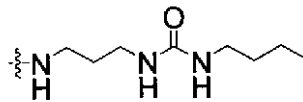
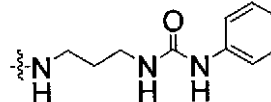
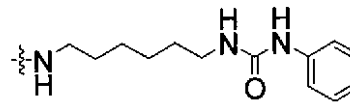
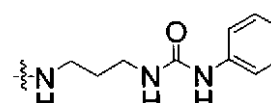
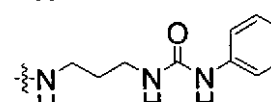
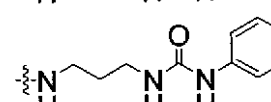
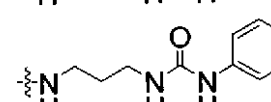
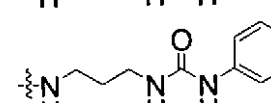
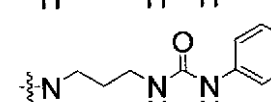
【表 1 - 1】

表1 Antiplasmodial activity against *P. falciparum*(NF54) and cytotoxicity on L6 cells of neocryptolepine derivatives

NO	R ¹	R ²	Cytotoxicity (L6 cells) IC ₅₀ nM	Plasmodium falciparum (NF54) IC ₅₀ nM	SI ^a (L6/NF54)
6a	2-H		279.2	78.8	3.54
6b	2-H		692.7	98.1	7.06
6c	2-Br		258.3	10.4	24.75
6d	2-Cl		268.6	11.8	22.75
6e	2-F		338.1	49.6	6.82
6f	2-CF ₃		923.8	10.7	86.00
6g	2-MeO		382.8	74.8	5.12
6h	2-NO ₂		208.9	11.4	18.25
9a	2-H		3472.8	63.9	54.38
9b	2-H		3551.3	54.9	64.69
9c	2-H		3358.8	52.4	64.10
9d	2-H		2727.6	38.1	71.58
11	2-H		1099.3	26.6	41.33

【表 1 - 2】

表1 (つづき)

NO	R ¹	R ²	Cytotoxicity (L6 cells) IC ₅₀ nM	Plasmodium falciparum (NF54) IC ₅₀ nM	SI ^a (L6/NF54)
13a	2-H		65.2	63.0	1.03
13b	2-H		18.2	14.2	1.29
15	2-H		4463.0	258.1	17.29
17a	2-H		1228.4	9.1	134.99
17b	2-H		1739.7	104.1	16.71
17c	2-H		1244.4	21.3	58.42
17d	2-H		397.3	25.8	15.40
17e	2-Br		2826.4	4.0	710.00
17f	2-Cl		3078.9	2.2	1410.00
17g	2-F		3556.1	24.9	142.81
17h	2-CF ₃		1281.8	4.1	315.00
17i	2-MeO		2734.1	4.4	621.38
17j	2-NO ₂		2732.1	2.1	1300.99
		Podophylotoxin	14.5		
		Chloroquine		9.4	

a, Selectivity Index is the ratio of IC₅₀ for cytotoxicity versus antiplasmodial activity (L6/P.f.)

fは、無置換の化合物6aに比べて、クロロキン感受性原虫株（NF54）に対する抗マラリア活性が向上した。NO₃で置換された化合物6hも顕著に活性が向上した。

【0227】

長鎖（6-アミノヘキシルアミノ基）を有する化合物6bは、短鎖（1,3-ジアミノメチレン）を有する化合物6aよりも活性がやや劣っていたので、3-アミノプロピルアミノ基をさらに修飾して高い活性を目指すこととした。

【0228】

イソチアゾリン-4-オンで置換された化合物9a-dおよび11は、化合物6aよりもやや活性が向上した。3-アミノアルキルアミノ基の末端に非塩基性側鎖が位置することにより、末端がフリーのアミノ基の場合よりも抗マラリア活性が高まり、SIも高まることが分かった。

10

【0229】

ナフタレンスルホニル誘導体である化合物13bは、ベンゼンスルホニル誘導体である化合物13aに比べ、SIは同等であるものの抗マラリア活性が高い。

尿素誘導体である化合物17a-cについても素晴らしい抗マラリア活性が見られ、これらの中では化合物17aが、SI値が134.99という高い選択性をもって、クロロキン感受性原虫株（NF54）に対して最も高い抗マラリア活性（IC₅₀=9.1nM）を示し、クロロキン（IC₅₀=9.4nM）よりも高かった。また、長鎖（6-アミノヘキシルアミノ基）を有する化合物17dは、短鎖（1,3-ジアミノメチレン）を有する化合物17cよりも活性がやや劣っており、前述した化合物6aおよび6bの対比と同様の傾向が見られた。

20

【0230】

C2位がHである化合物17cと、C2位に置換基を有する化合物17e-jの比較により、置換基として電子吸引性基（CF₃およびNO₂）を有する場合でも電子供与性基（MeO）を有する場合でも、置換基を有さない場合よりクロロキン感受性原虫株（NF54）に対する抗マラリア活性が明らかに向上した。同様に、ハロゲン原子（BrおよびCl）で置換された化合物17eおよび17f、特に塩素原子で置換された17fは、全ての合成された化合物の中で最も高いSI値（1410）およびクロロキン感受性原虫株（NF54）に対するIC₅₀（2.2nM）を示した。

【0231】

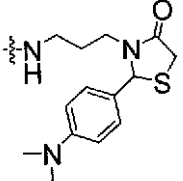
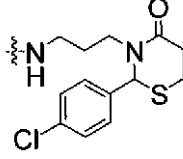
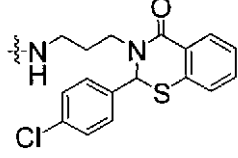
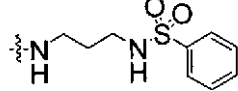
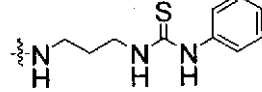
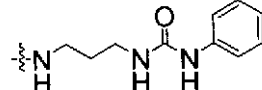
表2に、いくつかの化合物についてさらに測定した、クロロキン抵抗性の熱帯熱マラリア原虫株（K1）に対するIC₅₀の値（nM）、L-6セルに対する選択性指標（SI）、およびK1に対する抵抗性指標（RI）を示す（参考のため、表1に示したデータも再掲する）。

30

【0232】

【表 2】

表2 Antiplasmodial activities and cytotoxicity of tested compounds

NO	R ¹	R ²	Cytotoxicity (L6 cells) IC ₅₀ nM	Plasmodium falciparum (NF54) IC ₅₀ nM	SI ^a (L6/NF 54)	Plasmodium falciparum (K1) IC ₅₀ nM	SI ^a (L6/K1)	RI ^b (K1/NF 54)	
9b	2-H		3551.3	54.9	64.69	143.2	24.80	2.61	10
9c	2-H		3358.8	52.4	64.10	38.8	86.57	0.74	
11	2-H		1099.3	26.6	41.33	21.3	51.59	0.80	20
13a	2-H		65.2	63.0	1.03	123.7	0.53	1.96	
17a	2-H		1228.4	9.1	134.99	111.5	11.02	12.25	
17c	2-H		1244.4	21.3	58.42	9.4	131.75	0.44	
Podophylotoxin			14.5						30
Chloroquine				9.4		209.5		22.28	

a, Selectivity Index is the ratio of IC₅₀ for cytotoxicity versus antiplasmodial activity (L6/P.f.)

b, Resistance Index is the ratio of IC₅₀ for the resistant versus the sensitive strain (K1/NF54)

表 2 に示す 6 つの化合物はすべて、クロロキンよりも、クロロキン耐性原虫株 (K1) に対して顕著に高い効力を有することが確認された。

【 0 2 3 3 】

[実施例 7]

化合物 1 としてインドール骨格の 5 位 (インドールキノリン骨格の 9 位に相当) に表 3 に示す置換基 R³ を有するメチル インドール - 3 - カルボキシラート - 5 - 誘導体を用い、それ以外は前記 Scheme 1 および 2 と同様にして、化合物 18a-h を合成した。そして、前記と同様にしてそれらの化合物の抗マラリア活性の評価試験を行った。結果は表 3 に示す通りである。

【 0 2 3 4 】

【表 3】
表3

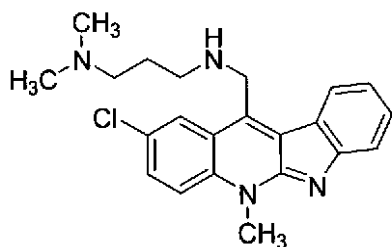
NO	R ¹	R ²	R ³	分子量	Cytotoxicity (L6 cells) IC ₅₀ µg/mL	Plasmodium falciparum (N F54) IC ₅₀ µg/mL	SI ^a (L6/NF54)
18a	-H		-CO ₂ H	348.16	39.3	0.59	66.6
18b	-H		-CO ₂ H	362.17	7.24	0.923	7.84
18c	-H		-CO ₂ H	376.19	24.9	0.811	30.7
18d	-H		-CO ₂ Me	481.21	1.24	0.007	177
18e	-H		-CO ₂ Me	572.16	1.53	0.025	61.2
18f	-H		-CO ₂ Me	620.16	1.07	0.019	56.3
18g	-CO ₂ Me		-H	362.17	0.122	0.003	40.7
18h	-CO ₂ Me		-H	481.21	0.363	0.002	182

【実施例 8】

下記式で表される化合物19について、前記と同様にして抗マラリア活性の評価試験を行った。結果は表4に示す通りである。なお、当該化合物は後記実施例群IIにおける化合物25jと同一であり、それと同様にして合成した。

【0235】

【化52】



【0236】

10


20

30

40

【表 4】

表4

NO	R ¹	R ²	R ³	Cytotoxicity (L6 cells) IC ₅₀ µg/mL	Plasmodiumfal ciparum (NF54) IC ₅₀ µg/mL	SI ^a (L6/NF54)
19	-Cl		-H	0.338	0.009	37.6

- 実施例群 II -

下記の実施例群 II (実施例 9 ~ 10 および抗腫瘍活性の評価試験) では、化合物の番号は Scheme 3, 4 および 5 におけるものに対応する。

10

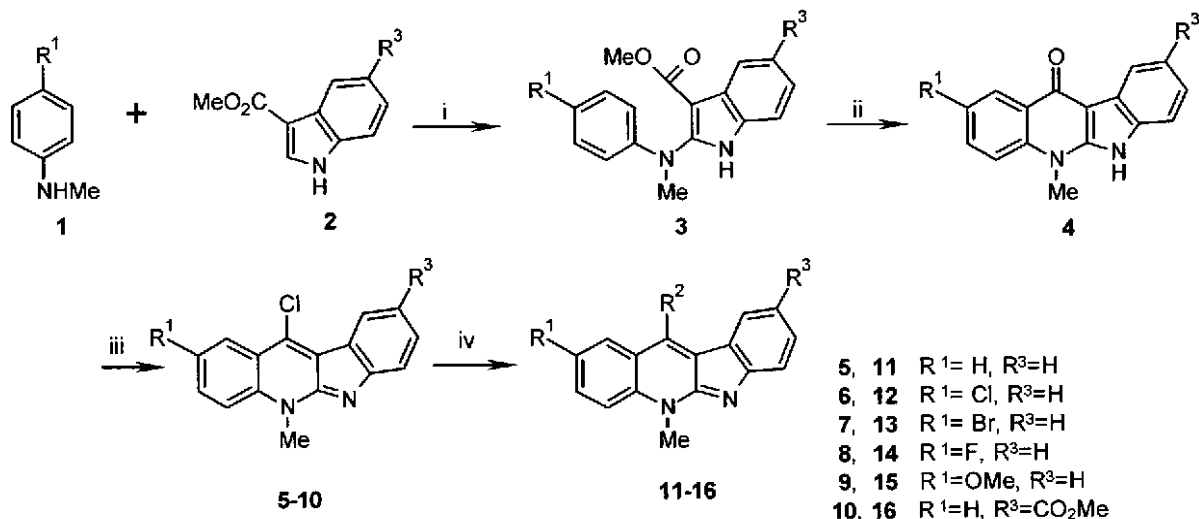
【0237】

11-アミノ-5-メチル-5H-インドロ[2,3-b]キノリン類 11-16 は、Scheme 3 に示すように、置換 N-メチルアニリン 1 とインドール-3-カルボン酸エステル 2 を原料に用いて合成した。まず、中間体 3 を作製し (ステップ i)、続いて環化を行い 5-メチル-5H-インドロ[2,3-b]キノリン-11(6H)-オン 4 を得た (ステップ ii)。この化合物を塩化ホスホリルで脱水と塩素化して、11-クロロインドロ[2,3-b]キノリン骨格 5-10 に導いた (ステップ iii)。これらに一連のアミンを反応させ、11-アミノ誘導体 11-16 を得た (ステップ iv)。

【0238】

【化 5 3】

20



30

Scheme 3. Preparation of 11-chloroneocryptolepines 5-10 and their 11-amino derivatives 11-16.
 Reagents and conditions: (i) a. *N*-chlorosuccinimide, 1, 4-dimethylpiperazine. b. trichloroacetic acid.
 (ii) diphenyl ether, reflux. (iii) POCl₃ (iv) appropriate amines

なお、Scheme 3 のステップ i ~ iii の具体的な手順は、前記 [製造例 1] において Scheme 1 のステップ i ~ iii として記載した手順と同様である。

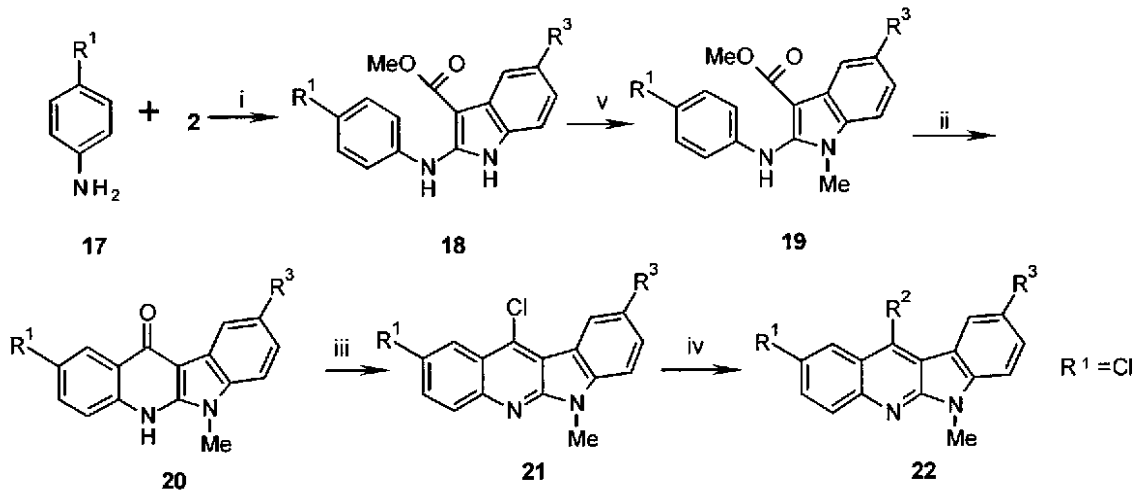
【0239】

40

一方、11-アミノ-6-メチル-6H-インドロ[2,3-b]キノリン類 22 は、Scheme 4 に示すように、置換アニリン 17 とインドール-3-カルボン酸エステル 2 を原料に用いて合成した。まず、中間体 18 を作製し (ステップ i)、続いて塩基とヨウ化メチル化を作用させるとインドール環の N 上でメチル化が起こり、中間体 19 が得られた (ステップ v)。この化合物の環化を行い中間体 20 に変換した (ステップ ii)。つづいて、塩化ホスホリルで脱水と塩素化して 11-クロロインドロ[2,3-b]キノリン骨格 21 に導いた (ステップ iii)。これらに一連のアミンを反応させ、11-アミノ誘導体 22 を得た (ステップ iv)。

【0240】

【化54】

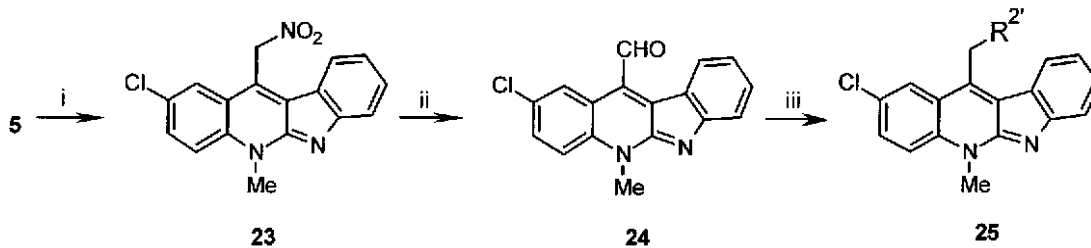


Scheme 4. Preparation of 11-chloro-6-methylindolo[2,3-b]quinolines **21** and their 11-amino derivatives **22**. Reagents and conditions: (i) a. *N*-chlorosuccinimide, 1, 4-dimethylpiperazine. b. trichloroacetic acid. (ii) diphenyl ether, reflux (iii) POCl, toluene, reflux (iv) appropriate amines. (v) NaH, MeI, THF.

さらに、11-アミノメチル-5-メチル-5H-インドロ[2,3-b]キノリン体25は鍵化合物5から調製した。すなわち、化合物5にニトロメタンを付加させて中間体23とし、つづいてNef反応を酸化的条件で行って11-ホルミル-5-メチル-5H-インドロ[2,3-b]キノリン体24を得た。このものに還元的アミノ化を行い、25を得た。

【0241】

【化55】



Scheme 5. Preparation of 11-aminoalkylaminomethylated neocryptepine **25**. Reagents and conditions: (i) CH_3NO_2 , NaH. (ii) KMnO_4 . (iii) appropriate amines, NaBH_3CN

【0242】

【実施例9】 11-アミノ-5-メチル-5H-インドロ[2,3-b]キノリン類(化合物(11-16))およびの11-アミノ-6-メチル-6H-インドロ[2,3-b]キノリン類(化合物(22))の合成

適切な11-クロロ-インドロ[2,3-b]キノリン類(化合物(5-10, 21))に、過量の適切なアミン(化合物(5-10, 21))1等量に対して10等量)を加えて、80 ~ 120 で1 ~ 8時間かき混ぜた。TLCで反応を追い、化合物(5-10, 21)が消失したら完了とした。反応後、反応物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、反応の後処理を行った。粗生成物はカラムクロマトグラフィー(SiO_2)で、酢酸エチル-アンモニアを含むメタノール(2N)(9:1)で溶出して目的の化合物(化合物(11-16, 22))を得た。

【0243】

(11a) *N*-(5-(Diethylamino)pentan-2-yl)-5-methyl-5H-indolo[2,3-b]quinolin-11-amine:

Yield: 98%, yellow solid, Mp: 89-91 °C; ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) ppm 0.70 (t, $J=7.19$ Hz, 6 H), 1.13-1.27 (m, 2 H), 1.44 (d, $J=6.46$ Hz, 3 H), 1.57-1.65 (m, 1

10

20

30

40

50

H), 1.65-1.74 (m, 1 H), 2.01-2.12 (m, 2 H), 2.16 (q, J=5.87 Hz, 4 H), 4.18 (s, 3 H), 4.29-4.39 (m, 1 H), 6.57 (d, J=10.27 Hz, 1 H), 7.09 (m, 1 H), 7.30 (m Hz, 1 H), 7.43 (t, J=1.17 Hz, 1 H), 7.51 (d, J=7.92 Hz, 1 H), 7.80 (m, 1 H), 7.86 (t, J=6.90 Hz, 2 H), 8.58 (dd, J=8.36, 1.03 Hz, 1 H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.5, 21.6, 23.4, 32.2, 36.2, 46.0, 51.9, 52.6, 106.1, 115.0, 116.0, 116.6, 117.9, 120.6, 121.7, 124.1, 124.2, 124.9, 130.6, 137.4, 148.3, 152.5, 156.4; HRMS (ESI) Calcd for C₂₅H₃₁N₄ [M-H]⁻ 387.2554. Found 387.2522.。

【 0 2 4 4 】

(11b) N-(2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)-5-methyl-5H-indolo[2,3-b]quinolin-11-amine:
Yield: 90%, yellow solid, Mp: 201-203 °C; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) ppm 3.12 (t, J=7.63 Hz, 2 H), 4.09-4.15 (m, 2 H), 4.16 (s, 3 H), 6.91 (ddd, J=7.92, 7.04, 0.88 Hz, 1 H), 6.98-7.05 (m, 2 H), 7.08 (d, J=2.35 Hz, 1 H), 7.12 (t, J=5.87 Hz, 1 H), 7.25-7.28 (m, 1 H), 7.28-7.31 (m, 1 H), 7.41 (ddd, J=8.22, 7.04, 1.17 Hz, 1 H), 7.47 (d, J=7.92 Hz, 1 H), 7.50 (d, J=7.92 Hz, 1 H), 7.77-7.81 (m, 1 H), 7.82-7.85 (m, 1 H), 7.87 (d, J=7.63 Hz, 1 H), 8.54 (dd, J=8.36, 1.03 Hz, 1 H), 10.80 (brs., 1 H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-d₆) ppm 26.7, 32.2, 48.6, 104.7, 110.9, 111.4, 115.0, 115.6, 116.5, 117.9, 118.2, 118.3, 120.5, 121.0, 121.9, 122.9, 124.0, 124.1, 124.6, 127.0, 130.6, 136.1, 137.4, 148.1, 152.3, 156.4; HRMS (ESI) Calcd for C₂₆H₂₁N₄ [M-H]⁻ 389.1772. Found 389.1760. 。

10

【 0 2 4 5 】

(11c) 3-(5-Methyl-5H-indolo[2,3-b]quinolin-11-ylamino)propan-1-ol:
Yield: 94%, yellow solid, Mp: 183-186 °C; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.85 (quin, J=6.38 Hz, 2 H), 3.46 (t, J=5.43 Hz, 2 H), 3.90-3.98 (m, 2 H), 4.16 (s, 3 H), 4.60 (brs., 1 H), 7.04 (t, J=5.58 Hz, 1 H), 7.06-7.10 (m, 1 H), 7.26-7.31 (m, 1 H), 7.41 (ddd, J=8.14, 6.97, 1.03 Hz, 1 H), 7.50 (d, J=7.63 Hz, 1 H), 7.76-7.81 (m, 1 H), 7.82-7.87 (m, 1 H), 7.97 (d, J=7.63 Hz, 1 H), 8.48 (dd, J=8.22, 1.17 Hz, 1 H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-d₆) ppm 32.2, 33.5, 46.0, 58.5, 104.5, 115.0, 115.5, 116.4, 117.9, 120.5, 121.9, 124.0, 124.1, 124.5, 130.6, 137.4, 148.3, 152.0, 156.2; HRMS (ESI) Calcd for C₁₉H₁₈N₃O [M-H]⁻ 304.1455. Found 304.1461. 。

20

30

【 0 2 4 6 】

(11d) 5-methyl-11-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)-5H-indolo[2,3-b]quinoline:
Yield: 94 %, orange solid, Mp: 106-107 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 2.12-2.20 (m, 2 H), 2.53 (s, 3 H), 2.82-2.88 (m, 2 H), 2.92-2.97 (t, J=5.60 Hz, 2 H), 3.70 (t, J=6.06 Hz, 2 H), 3.74-3.79 (m, 2 H), 4.31 (s, 3 H), 7.21-7.27 (m, 1 H), 7.42 (ddd, J=8.17, 5.14, 2.93 Hz, 1 H), 7.48-7.55 (m, 1 H), 7.65-7.80 (m, 3 H), 8.19 (dd, J=7.63, 0.59 Hz, 1 H), 8.45-8.53 (d, J=8.40 Hz, 1 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) ppm 30.0, 32.9, 47.5, 52.0, 53.0, 58.3, 60.9, 114.3, 117.3, 119.3, 120.8, 121.2, 122.3, 122.9, 123.8, 126.6, 128.0, 130.1, 138.2, 151.4, 154.1, 157.8. 。

40

【 0 2 4 7 】

(11e) N-(4-aminobutyl)-5-methyl-5H-indolo[2,3-b]quinolin-11-amine:
Yield: 96 %, yellow solid, Mp: 69-70 °C; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) ppm 1.44-1.49 (m, 2 H), 1.70 (dt, J=14.75, 7.15 Hz, 2 H), 2.66 (t, J=6.75 Hz, 2 H), 3.73 (t, J=6.90 Hz, 2 H), 4.15 (s, 3 H), 5.53 (brs., 1 H), 7.15-7.19 (m, 1 H), 7.24-7.28 (m, 1 H), 7.40-7.44 (m, 1 H), 7.53 (d, J=8.22 Hz, 1 H), 7.61 (ddd, J=8.44, 6.97, 1.32 Hz, 1 H), 7.76 (d, J=7.92 Hz, 1 H), 7.83 (d, J=7.63 Hz, 1 H), 8.04 (dd, J=8.22, 1.17 Hz, 1 H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) ppm 29.1, 30.5, 32.5, 41.4, 48.9, 107.3, 114.5, 115.6, 117.1, 118.6, 120.3, 120.8, 123.9, 124.1, 125.6, 130.1, 137.8, 148.4, 152.4, 156.4; HRMS (ESI) Calcd for C₂₀H₂₁N₄ [M-H]⁻ 317.1772. Found 317.1760. 。

50

d 317.1769..

【 0 2 4 8 】

(11f) N-(3-Aminopropyl)-5-methyl-5H-indolo[2,3-b]quinolin-11-amine:

Yield: 45%, yellow solid, Mp: 95-97 °C; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) ppm 1.77-1.80 (m, 2 H), 2.97-3.01 (t, J=6.16 Hz, 2 H), 3.99 (t, J=6.16 Hz, 2 H), 4.20 (s, 3 H), 7.16 (td, J=7.48, 1.17 Hz, 1 H), 7.29 (ddd, J=8.22, 7.04, 1.17 Hz, 1 H), 7.41 (td, J=7.48, 1.17 Hz, 1 H), 7.56-7.61 (m, 1 H), 7.65 (ddd, J=8.51, 7.04, 1.47 Hz, 1 H), 7.75 (d, J=7.63 Hz, 1 H), 7.95 (d, J=7.63 Hz, 1 H), 8.11 (dd, J=8.36, 1.32 Hz, 1 H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) ppm 32.6, 32.7, 41.3, 49.3, 105.8, 114.4, 115.9, 117.0, 118.5, 120.3, 121.4, 124.1, 124.2, 125.2, 130.1, 137.9, 148.5, 152.2, 156.7..

10

【 0 2 4 9 】

(11g) 5-Methyl-11-morpholino-5H-indolo[2,3-b]quinoline:

Yield: 92%, red solid, Mp: 212-215 °C; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) ppm 3.50-3.55 (m, 4 H) 4.03-4.08 (m, 4 H) 4.30 (s, 3 H) 7.23-7.28 (m, 1 H) 7.43 (ddd, J=8.16, 6.84, 1.10 Hz, 1 H) 7.52 (td, J=7.61, 1.10 Hz, 1 H) 7.68-7.76 (m, 3 H) 8.33 (d, J=7.94 Hz, 1 H) 8.53 (dd, J=8.27, 1.21 Hz, 1 H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) ppm 33.0, 49.2, 67.6, 114.3, 117.5, 119.4, 120.6, 121.2, 122.7, 123.2, 124.8, 126.1, 128.3, 130.3, 137.9, 149.8, 154.5, 157.6..

20

【 0 2 5 0 】

(12a) 2-Chloro-N-(5-(diethylamino)pentan-2-yl)-5-methyl-5H-indolo[2,3-b]quinolin-11-amine:

Yield: 55%, brown solid, Mp: 76-78 °C; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) ppm 0.71 (t, J=6.60 Hz, 6 H), 1.11-1.26 (m, 2 H), 1.44 (d, J=6.46 Hz, 3 H), 1.55-1.64 (m, 1 H), 1.64-1.73 (m, 1 H), 2.01-2.13 (m, 2 H), 2.13-2.23 (m, 4 H), 4.16 (s, 3 H), 4.29-4.38 (m, 1 H), 6.73 (d, J=10.27 Hz, 1 H), 7.11 (t, J=7.48 Hz, 1 H), 7.32 (t, J=7.80 Hz, 1 H), 7.52 (d, J=7.92 Hz, 1 H), 7.77-7.83 (m, 2 H), 7.88 (dd, J=9.10, 0.88 Hz, 1 H), 8.74 (d, J=2.05 Hz, 1 H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.4, 21.4, 23.4, 32.5, 36.1, 46.0, 51.8, 52.4, 106.5, 116.8, 117.1, 117.3, 118.2, 122.0, 123.2, 124.0, 125.2, 125.3, 130.3, 136.0, 147.1, 152.6, 156.4; HRMS (ESI) Calcd for C₂₅H₃₀ClN₄ [M-H]⁻ 421.2164. Found 421.2153..

30

【 0 2 5 1 】

(12b) N-(2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)-2-chloro-5-methyl-5H-indolo[2,3-b]quinolin-11-amine:

Yield: 67%, yellow solid, Mp: 173-175 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 3.19 (t, J=6.40 Hz, 2 H), 4.18 (t, J=6.40 Hz, 2 H), 4.22 (s, 3H), 5.25 (brs, 3H), 7.03-7.07 (m, 2H), 7.12 (t, J=7.20 Hz, 6 H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.38-7.43 (m, 2H), 7.46 (d, J=12.00 Hz, 1 H), 7.55-7.64 (m, 3H), 7.75 (d, J=7.60 Hz, 1 H), 7.96 (d, J=2.00 Hz, 1 H), 8.29 (brs, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) ppm 26.5, 32.50, 48.6, 104.9, 110.9, 111.4, 116.5, 116.9, 117.0, 118.2, 118.3, 118.3, 120.9, 122.4, 122.9, 123.1, 123.8, 125.0, 125.2, 127.0, 130.3, 135.9, 136.1, 147.1, 151.7, 155.9; HRMS (ESI) Calcd for C₂₆H₂₀ClN₄ [M-H]⁻ 423.1382. Found 423.1393..

40

【 0 2 5 2 】

(12c) 3-(2-Chloro-5-methyl-5H-indolo[2,3-b]quinolin-11-ylamino)propan-1-ol:

Yield: 27%, yellowish green solid, Mp: 223-226 °C; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.87-1.89 (m, 2 H), 3.45-3.48 (q, J=4.80 Hz, 2 H), 3.95 (q, J=6.00 Hz, 2 H), 4.19 (s, 3 H), 4.58 (t, J=4.80 Hz, 1 H), 7.11-7.16 (m, 2 H), 7.33 (t, J=7.80 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=7.80 Hz, 1 H), 7.84-7.86 (m, 1 H), 7.92 (d, J=9.00 Hz, 1 H), 7.97 (d, J=7.80 Hz, 1 H), 8.66 (d, J=2.40 Hz, 1 H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-d₆) ppm 32.4, 33.5, 45.7, 58.3, 105.0, 116.7, 116.8, 117.1, 118.2, 122.3, 123.0,

50

124.1, 124.8, 125.0, 130.2, 136.0, 147.1, 152.4, 156.3; HRMS (ESI) Calcd for C₁₉H₁₈ClN₃O [M-H]⁻ 338.1066. Found 338.1036.。

【 0 2 5 3 】

(12d) 2-Chloro-5-methyl-11-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)-5H-indolo[2,3-b]quinoline:

Yield: 48%, orange solid, Mp: 103-105 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm 2.13-2.16 (m, 2 H), 2.57 (s, 3 H), 2.89 (t, J=5.10 Hz, 2 H), 2.95 (t, J=5.40 Hz, 2 H), 3.69-3.77 (m, 4 H), 4.31 (s, 3 H), 7.23 (t, J=9.90 Hz, 1 H), 7.53 (t, J=7.20 Hz, 1 H), 7.66 (d, J=1.20 Hz, 2 H), 7.75 (d, J=8.10 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=7.20 Hz, 1 H), 8.61 (s, 1 H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) ppm 30.3, 33.2, 47.7, 52.1, 53.0, 58.6, 60.7, 115.9, 117.6, 119.8, 122.2, 122.9, 123.2, 124.1, 126.1, 127.0, 128.6, 130.2, 136.8, 150.1, 154.5, 157.7.。

10

【 0 2 5 4 】

(12e) N-(4-Aminobutyl)-2-chloro-5-methyl-5H-indolo[2,3-b]quinolin-11-amine:

Yield: 86%, yellow solid, Mp: 208-210 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 1.40-1.50 (m, 2 H), 1.66 (dt, J=14.23, 7.07 Hz, 2 H), 2.66 (t, J=6.65 Hz, 2 H), 3.64 (t, J=6.75 Hz, 2 H), 4.00-4.07 (s, 3 H), 5.59-5.91 (brs, 1 H), 7.09-7.17 (m, 1 H), 7.32-7.42 (m, 2 H), 7.43-7.52 (m, 1 H), 7.68 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.76 (d, J=7.63 Hz, 1 H), 7.99 (d, J=2.15 Hz, 1 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) ppm 28.9, 30.3, 32.6, 41.3, 48.8, 107.4, 115.7, 116.6, 117.1, 118.8, 121.1, 123.5, 123.8, 125.6, 125.8, 129.9, 136.1, 147.2, 152.4, 156.2.。

20

【 0 2 5 5 】

(12f) N-(3-aminopropyl)-2-chloro-5-methyl-5H-indolo[2,3-b]quinolin-11-amine:

Yield: 97%, yellow solid, Mp: 123-125 °C; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.73-1.77 (m, 2 H), 2.61 (t, J=6.46 Hz, 2 H), 3.91 (t, J=6.75 Hz, 2 H), 4.13-4.16 (s, 3 H), 7.06-7.10 (m, 1 H), 7.27-7.31 (m, 1 H), 7.50 (d, J=7.63 Hz, 1 H), 7.78-7.82 (m, 1 H), 7.85-7.88 (m, 1 H), 7.92 (d, J=7.92 Hz, 1 H), 8.60 (d, J=2.35 Hz, 1 H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-d₆) ppm 32.4, 33.1, 40.0, 46.6, 104.7, 116.7, 116.8, 117.1, 118.2, 122.4, 123.1, 124.1, 124.8, 125.0, 130.2, 136.0, 147.0, 152.4, 156.3.。

30

【 0 2 5 6 】

(13a) 2-Bromo-N-(5-(diethylamino)pentan-2-yl)-5-methyl-5H-indolo[2,3-b]quinolin-11-amine:

Yield: 64%, yellow solid, Mp: 77-79 °C; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) ppm 0.72 (t, J=6.90 Hz, 6 H), 1.12-1.27 (m, 2 H), 1.44 (d, J=6.46 Hz, 3 H), 1.55-1.64 (m, 1 H), 1.64-1.74 (m, 1 H), 2.08-2.19 (m, 6 H), 4.16 (s, 3 H), 4.27-4.39 (m, 1 H), 6.72-6.79 (m, 1 H), 7.11 (t, J=7.20 Hz, 1 H), 7.32 (t, J=7.80 Hz, 1 H), 7.52 (d, J=7.92 Hz, 1 H), 7.79 (d, J=7.63 Hz, 1 H), 7.82 (d, J=9.10 Hz, 1 H), 7.92 (dd, J=9.10, 2.05 Hz, 1 H), 8.86 (d, J=2.35 Hz, 1 H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.4, 21.4, 23.3, 32.4, 36.0, 46.0, 51.8, 52.4, 106.4, 113.1, 116.8, 117.4, 117.8, 118.2, 122.0, 124.0, 125.2, 126.1, 133.0, 136.3, 147.0, 152.6, 156.3; HRMS (ESI) Calcd for C₂₅H₃₀BrN₄ [M-H]⁻ 465.1659. Found 465.1667.。

40

【 0 2 5 7 】

(13c) 3-(2-Bromo-5-methyl-5H-indolo[2,3-b]quinolin-11-ylamino)propan-1-ol:

Yield: 70%, yellow solid, Mp: 234-236 °C; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.84 (s, 2 H), 3.42 (d, J=4.99 Hz, 2 H), 3.90 (d, J=6.16 Hz, 2 H), 4.14 (s, 3 H), 4.54 (s, 1 H), 7.05-7.10 (m, 1 H), 7.11-7.16 (m, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.80 (d, J=9.10 Hz, 1 H), 7.88-7.94 (m, 2 H), 8.73 (d, J=2.05 Hz, 1 H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-d₆) ppm 32.3, 33.5, 45.7, 58.3, 104.9, 112.8, 116.7, 117.3, 117.3, 118.2, 122.4, 124.1, 124.8, 125.9, 132.9, 136.3, 147.0, 152.4, 156.3; HRM

50

S (ESI) Calcd for $C_{19}H_{17}BrN_3O$ $[M-H]^-$ 382.0560. Found 382.0574.。

【 0 2 5 8 】

(13d) 2-bromo-5-methyl-11-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)-5H-indolo[2,3-b]quinoline:

Yield: 82%, yellow solid, Mp: 134-137 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ppm 2.10-2.19 (m, 2 H), 2.55-2.61 (s, 3 H), 2.86-2.92 (t, $J=4.80$ Hz, 2 H), 2.93-2.99 (t, $J=5.20$ Hz, 2 H), 3.70 (t, $J=5.97$ Hz, 2 H), 3.73-3.78 (t, $J=4.80$ Hz, 2 H), 4.29 (s, 3 H), 7.22-7.28 (m, 1 H), 7.49-7.55 (t, $J=7.20$ Hz, 1 H), 7.58 (d, $J=9.00$ Hz, 1 H), 7.71-7.75 (d, $J=8.00$ Hz, 1 H), 7.75-7.81 (dd, $J=8.80, 2.00$ Hz, 1 H), 8.12 (d, $J=7.63$ Hz, 1 H), 8.78 (d, $J=2.15$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) ppm 30.0, 33.2, 47.5, 51.9, 52.8, 58.4, 60.6, 114.4, 116.1, 117.5, 119.8, 122.5, 122.7, 122.9, 123.9, 128.5, 129.2, 132.8, 137.2, 149.9, 154.0, 157.4.。

10

【 0 2 5 9 】

(13e) N-(4-aminobutyl)-2-bromo-5-methyl-5H-indolo[2,3-b]quinolin-11-amine:

Yield: 96%, yellow solid, Mp: 81-82 °C; 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) ppm 1.45-1.50 (m, 2 H), 1.65-1.69 (m, 2 H), 2.68 (t, $J=6.60$ Hz, 2 H), 3.64 (d, $J=4.11$ Hz, 2 H), 4.05 (s, 3 H), 5.72 (br., 1 H), 7.17 (t, $J=7.34$ Hz, 1 H), 7.29 (d, $J=8.80$ Hz, 1 H), 7.39-7.44 (m, 1 H), 7.58 (dd, $J=9.10, 1.17$ Hz, 1 H), 7.73 (d, $J=7.92$ Hz, 1 H), 7.78 (d, $J=7.92$ Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) ppm 29.0, 30.5, 32.6, 41.4, 48.9, 107.6, 112.9, 116.0, 117.1, 117.3, 118.8, 121.1, 123.9, 125.9, 126.6, 132.5, 136.5, 147.0, 152.7, 156.2; HRMS (ESI) Calcd for $C_{20}H_{20}BrN_4$ $[M-H]^-$ 395.0877. Found 395.0862.。

20

【 0 2 6 0 】

(13f) 2-Bromo-5-methyl-11-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)-5H-indolo[2,3-b]quinoline:

Yield: 63%, yellow solid, Mp: 143-145 °C; 1H NMR (600 MHz, $DMSO-d_6$) ppm 1.71-1.77 (m, 2 H), 2.59 (t, $J=6.46$ Hz, 2 H), 3.91 (t, $J=6.75$ Hz, 2 H), 4.11-4.16 (m, 3 H), 7.08 (ddd, $J=7.92, 7.04, 0.88$ Hz, 1 H), 7.29 (td, $J=7.63, 1.17$ Hz, 1 H), 7.50 (dd, $J=7.92, 0.59$ Hz, 1 H), 7.79 (d, $J=9.10$ Hz, 1 H), 7.90 (dd, $J=9.10, 2.05$ Hz, 1 H), 7.92 (d, $J=7.63$ Hz, 1 H), 8.71 (d, $J=2.35$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (150 MHz, $DMSO-d_6$) ppm 32.3, 33.5, 39.5, 46.7, 104.5, 112.8, 116.7, 117.3, 117.3, 118.1, 122.4, 124.1, 124.7, 126.0, 132.9, 136.3, 147.0, 152.4, 156.3; HRMS (ESI) Calcd for $C_{19}H_{18}BrN_4$ $[M-H]^-$ 381.0720. Found 381.0714.。

30

【 0 2 6 1 】

(14e) N-(4-aminobutyl)-2-fluoro-5-methyl-5H-indolo[2,3-b]quinolin-11-amine:

Yield: 94%, yellow solid, Mp: 78-79 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ppm 1.47-1.53 (m, 2 H), 1.65-1.75 (m, 2 H), 2.69 (t, $J=6.65$ Hz, 2 H), 3.62-3.72 (m, 2 H), 4.12 (s, 3 H), 5.57 (brs., 1 H), 7.12-7.20 (t, $J=7.60$ Hz, 1 H), 7.31-7.38 (m, 1 H), 7.39-7.50 (m, 2 H), 7.70-7.77 (m, 2 H), 7.80 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) ppm 29.1, 30.5, 32.8, 41.4, 48.8, 108.2, 109.3, 109.6, 115.9, 116.0, 116.4, 116.4, 117.2, 118.0, 118.2, 118.7, 121.0, 123.6, 126.0, 134.5, 147.5, 152.8, 155.4, 156.4, 157.7; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) ppm 121.33; HRMS (ESI) Calcd for $C_{20}H_{20}FN_4$ $[M-H]^-$ 335.1677. Found 335.1650.。

40

【 0 2 6 2 】

(15c) 3-(2-methoxy-5-methyl-5H-indolo[2,3-b]quinolin-11-ylamino)propan-1-ol:

Yield: 66%, yellow solid, Mp: 206-208 °C; 1H NMR (600 MHz, $DMSO-d_6$) ppm 1.82 (m, 2 H), 3.42-3.47 (q, $J=4.20$ Hz, 2 H), 3.89-3.91 (m, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 4.15 (s, 3 H), 4.60 (t, $J=4.55$ Hz, 1 H), 7.00 (t, $J=5.43$ Hz, 1 H), 7.03-7.07 (m, 1 H), 7.28 (td, $J=7.56, 1.03$ Hz, 1 H), 7.44-7.49 (m, 2 H), 7.81 (d, $J=9.10$ Hz, 1 H), 7.91-7.95 (m, 2 H); ^{13}C NMR (150 MHz, $DMSO-d_6$) ppm 32.3, 33.7, 45.9, 55.9, 50

58.6, 105.2, 106.0, 116.2, 116.3, 116.5, 117.6, 119.5, 122.1, 123.9, 124.6, 132.2, 147.8, 152.3, 153.6, 156.1; HRMS (ESI) Calcd for $C_{20}H_{20}N_3O_2$ [M-H]⁻ 334.1556. Found 334.1537.

【 0 2 6 3 】

(15e) N-(4-aminobutyl)-2-methoxy-5-methyl-5H-indolo[2,3-b]quinolin-11-amine:

Yield: 79%, gel; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) ppm 1.41-1.49 (m, 2 H), 1.67-1.72 (m, 2 H), 2.62-2.67 (m, 2 H), 3.64-3.72 (m, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 4.11 (s, 3 H), 5.49 (brs., 1 H), 7.13 (t, J=7.20 Hz, 1 H), 7.23 (dd, J=6.00, 3.00 Hz, 1 H), 7.38 (t, J=8.40 Hz, 1 H), 7.42-7.47 (m, 2 H), 7.70 (d, J=7.92 Hz, 1 H), 7.81 (d, J=7.63 Hz, 1 H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) ppm 29.1, 30.5, 32.6, 41.4, 48.8, 55.6, 106.4, 108.2, 115.7, 116.4, 116.8, 118.3, 118.9, 120.9, 123.7, 125.7, 132.7, 148.0, 152.6, 153.4, 156.1; HRMS (ESI) Calcd for $C_{21}H_{23}N_4O$ [M-H]⁻ 347.1877. Found 347.1857.

10

【 0 2 6 4 】

(15f) N-(3-aminopropyl)-2-methoxy-5-methyl-5H-indolo[2,3-b]quinolin-11-amine:

Yield: 80%, yellow solid, Mp: 73-74 °C; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) ppm 1.68-1.71 (m, 2 H), 2.92 (t, J=5.87 Hz, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.90 (t, J=5.40 Hz, 2 H), 4.12 (s, 3 H), 7.05 (brs., 1 H), 7.14 (t, J=7.19 Hz, 1 H), 7.21 (dd, J=9.24, 2.79 Hz, 1 H), 7.35-7.44 (m, 3 H), 7.72 (d, J=7.92 Hz, 1 H), 7.93 (d, J=7.63 Hz, 1 H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) ppm 32.5, 32.5, 41.4, 49.2, 55.6, 106.0, 106.4, 115.5, 116.4, 116.8, 118.0, 118.8, 121.5, 124.0, 125.2, 132.6, 147.8, 152.7, 153.4, 156.6; HRMS (ESI) Calcd for $C_{20}H_{21}N_4O$ [M-H]⁻ 333.1721. Found 333.1684.

20

【 0 2 6 5 】

(16c) Methyl 11-(3-hydroxypropylamino)-5-methyl-5H-indolo[2,3-b]quinoline-9-carboxylate:

Yield: 89%, yellow solids. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.89 (q, J=6.31 Hz, 9 H), 3.42-3.51 (m, 9 H), 3.86 (s, 3 H), 3.96 (q, J=6.33 Hz, 9 H), 4.18 (s, 14 H), 4.57 (t, J=4.70 Hz, 5 H), 7.43-7.49 (m, 9 H), 7.51 (d, J=8.41 Hz, 4 H), 7.79-7.85 (m, 5 H), 7.86-7.93 (m, 9 H), 8.53 (d, J=8.22 Hz, 4 H), 8.57 (d, J=1.17 Hz, 4 H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) ppm 32.5, 33.6, 45.8, 51.6, 58.4, 103.1, 115.5, 115.6, 116.0, 118.4, 121.3, 123.6, 124.0, 124.1, 125.7, 131.2, 137.4, 149.2, 155.8, 158.3, 167.4.

30

【 0 2 6 6 】

(16d) Methyl 5-methyl-11-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)-5H-indolo[2,3-b]quinoline-9-carboxylate:

Yield: 87%, orange solids. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 2.30 (brs., 2 H), 2.62 (s, 3 H), 2.99 (d, J=3.91 Hz, 1 H), 3.14 (brs., 2 H), 3.78 (t, J=5.97 Hz, 2 H), 3.89 (d, J=3.52 Hz, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 4.37 (s, 3 H), 7.50 (ddd, J=8.02, 5.38, 2.45 Hz, 1 H), 7.70 (d, J=8.41 Hz, 1 H), 7.77-7.84 (m, 2 H), 8.22 (d, J=8.41 Hz, 1 H), 8.46 (d, J=8.22 Hz, 1 H), 8.93 (s, 1 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) ppm 29.2, 33.3, 47.2, 51.9, 52.2, 52.9, 57.9, 61.3, 115.0, 116.8, 120.8, 121.0, 121.5, 122.0, 122.8, 125.7, 126.8, 129.7, 130.7, 138.5, 152.3, 157.9, 159.5, 168.1.

40

【 0 2 6 7 】

(16e) Methyl 11-(4-aminobutylamino)-5-methyl-5H-indolo[2,3-b]quinoline-9-carboxylate:

Yield: 94%, yellow solids. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.42-1.51 (m, 2 H), 1.75-1.84 (m, 2 H), 2.66 (t, J=7.48 Hz, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.89 (t, J=7.04 Hz, 2 H), 4.19 (s, 3 H), 7.48 (t, J=7.48 Hz, 1 H), 7.53 (d, J=8.22 Hz, 1 H), 7.82-7.86 (m, 1 H), 7.89-7.93 (m, 2 H), 8.52 (s, 1 H), 8.61 (brs., 1 H); ¹³C NMR (150

50

MHz, DMSO-d₆) ppm 24.9, 27.6, 32.5, 38.7, 47.3, 51.7, 103.0, 115.5, 115.7, 116.9, 118.4, 121.4, 123.7, 124.0, 124.1, 125.8, 131.2, 137.4, 149.0, 155.9, 158.4, 167.4.

【 0 2 6 8 】

(16f) Methyl 11-(3-aminopropylamino)-5-methyl-5H-indolo[2,3-b]quinoline-9-carboxylate:

Yield: 92%, yield solids. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.81 (q, J=6.36 Hz, 2 H), 2.71 (t, J=6.26 Hz, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 4.00 (t, J=6.55 Hz, 2 H), 4.19 (s, 3 H), 7.46 (t, J=7.43 Hz, 1 H), 7.52 (d, J=8.41 Hz, 1 H), 7.79-7.86 (m, 1 H), 7.86-7.94 (m, 2 H), 8.52 (d, J=8.22 Hz, 1 H), 8.63 (s, 1 H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-d₆) ppm 32.5, 33.2, 40.1, 47.2, 51.6, 102.6, 115.5, 115.6, 116.0, 118.3, 121.2, 123.6, 124.1, 124.2, 125.6, 131.1, 137.5, 149.1, 155.7, 158.3, 167.4.

10

【 0 2 6 9 】

(16g) Methyl 5-methyl-11-morpholino-5H-indolo[2,3-b]quinoline-9-carboxylate:

Yield: 90%, orange solids. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 3.67-3.75 (m, 4 H), 3.98 (s, 3 H), 4.10-4.18 (m, 4 H), 4.41 (s, 3 H), 7.52 (dt, J=8.22, 4.11 Hz, 1 H), 7.74 (d, J=8.41 Hz, 1 H), 7.83 (d, J=3.91 Hz, 2 H), 8.20 (dd, J=8.41, 1.57 Hz, 1 H), 8.50 (d, J=8.22 Hz, 1 H), 9.01 (d, J=0.98 Hz, 1 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) ppm 33.7, 51.0, 52.0, 67.6, 115.1, 116.5, 120.7, 121.0, 121.1, 122.0, 122.4, 126.0, 126.5, 129.7, 131.0, 138.1, 151.3, 156.7, 158.4, 167.9.

20

【 0 2 7 0 】

(16h) Methyl 11-(2-(dimethylamino)ethylamino)-5-methyl-5H-indolo[2,3-b]quinoline-9-carboxylate:

Yield: 82%, yellow solids. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.26 (s, 6 H), 2.64 (t, J=6.06 Hz, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.99 (q, J=5.41 Hz, 2 H), 4.20 (s, 3 H), 7.25 (brs., 1 H), 7.47 (t, J=7.53 Hz, 1 H), 7.54 (d, J=8.22 Hz, 1 H), 7.81-7.88 (m, 1 H), 7.89-7.98 (m, 2 H), 8.53 (d, J=8.22 Hz, 1 H), 8.69 (s, 1 H).

【 0 2 7 1 】

(16j) Methyl 11-(3-(dimethylamino)propylamino)-5-methyl-5H-indolo[2,3-b]quinoline-9-carboxylate:

Yield: 87%, yellow solids. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) ppm 1.79-1.88 (m, 7 H), 2.39 (s, 21 H), 2.63-2.73 (m, 7 H), 3.94 (s, 10 H), 4.15 (d, J=4.99 Hz, 7 H), 4.23 (s, 10 H), 7.35 (t, J=7.63 Hz, 3 H), 7.62-7.67 (m, 3 H), 7.67-7.74 (m, 7 H), 8.00 (d, J=8.22 Hz, 3 H), 8.07 (dd, J=8.22, 1.17 Hz, 3 H), 8.65 (s, 7 H).

30

【 0 2 7 2 】

(22a) 2-Chloro-N-(5-(diethylamino)pentan-2-yl)-6-methyl-6H-indolo[2,3-b]quinolin-11-amine:

Yield: 27%, brown gel; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 0.95 (t, J=7.14 Hz, 6 H), 1.31 (d, J=6.26 Hz, 3 H), 1.52-1.66 (m, 3 H), 1.66-1.76 (m, 1 H), 2.39 (t, J=7.34 Hz, 2 H), 2.46 (q, J=7.11 Hz, 4 H), 3.92 (s, 3 H), 4.13 (m, 1 H), 4.52 (d, J=10.76 Hz, 2 H), 7.30 (td, J=7.63, 0.98 Hz, 2 H), 7.38 (d, J=8.02 Hz, 2 H), 7.49-7.55 (m, 2 H), 7.57 (dd, J=9.00, 2.35 Hz, 1 H), 7.97 (d, J=9.00 Hz, 1 H), 8.00 (d, J=7.63 Hz, 2 H), 8.09 (d, J=2.15 Hz, 1 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) ppm 11.1, 22.1, 23.3, 27.6, 36.9, 46.6, 52.5, 54.1, 106.3, 108.4, 119.4, 119.8, 120.3, 121.9, 121.9, 126.4, 126.7, 129.3, 129.5, 141.6, 146.3, 147.4, 153.8; HRMS (ESI) Calcd for C₂₅H₃₀ClN₄ [M-H]⁻ 421.2164. Found 421.2155.

40

【 0 2 7 3 】

(22b) N-(2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)-2-chloro-6-methyl-6H-indolo[2,3-b]quinolin-11-amine:

50

Yield: 28%, grey solid, Mp: 207-209 °C; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) ppm 3.15 (t, J=6.46 Hz, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 4.07 (d, J=5.58 Hz, 2 H), 4.85 (brs., 1 H), 7.04 (s, 1 H), 7.05-7.09 (t, J=7.80 Hz, 1 H), 7.16 (t, J=7.48 Hz, 1 H), 7.26 (t, J=9.60 Hz, 1 H), 7.30 (d, J=7.92 Hz, 1 H), 7.40-7.46 (m, 2 H), 7.49-7.56 (m, 2 H), 7.65 (d, J=7.92 Hz, 1 H), 7.94-8.00 (m, 2 H), 8.43 (brs., 1 H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) ppm 27.1, 27.7, 48.8, 104.9, 108.2, 111.4, 111.8, 118.5, 118.7, 119.7, 119.7, 120.0, 121.9, 122.0, 122.4, 122.9, 126.1, 126.4, 127.1, 129.1, 129.2, 136.5, 141.2, 146.1, 147.8, 153.7; HRMS (ESI) Calcd for C₂₆H₂₀ClN₄ [M-H]⁻ 423.1441. Found 423.1422.

【 0 2 7 4 】

10

(22c) 3-(2-Chloro-6-methyl-6H-indolo[2,3-b]quinolin-11-ylamino)propan-1-ol:

Yield: 74%, grey solid, Mp: 133-135 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.81 (m, 2 H), 3.39-3.49 (m, 2 H), 3.76 (q, J=6.52 Hz, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 4.52 (brs., 1 H), 6.58 (brs., 1 H), 7.24-7.32 (m, 1 H), 7.49 (t, J=8.00 Hz, 1 H), 7.57 (d, J=8.00 Hz, 1 H), 7.64 (dd, J=9.00, 2.15 Hz, 1 H), 7.88 (d, J=9.00 Hz, 1 H), 8.09 (d, J=7.63 Hz, 1 H), 8.58 (d, J=2.15 Hz, 1 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) ppm (ppm) 27.6, 33.8, 46.0, 58.6, 102.7, 108.6, 118.5, 119.8, 119.9, 122.2, 122.9, 125.4, 125.8, 129.0, 140.7, 145.3, 148.2, 153.7; HRMS (ESI) Calcd for C₁₉H₁₇ClN₃O [M-H]⁻ 338.1066. Found 338.1062.

【 0 2 7 5 】

20

(22d) 2-Chloro-6-methyl-11-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)-6H-indolo[2,3-b]quinoline:

Yield: 35%, off white solid, Mp: 183-184 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 2.21 (m, 2 H), 2.58 (s, 3 H), 2.86-2.94 (t, J=2.40 Hz, 2 H), 3.00 (t, J=5.20 Hz, 2 H), 3.68 (t, J=6.06 Hz, 2 H), 3.75 (t, J=4.80 Hz, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 7.34 (t, J=7.53 Hz, 1 H), 7.39 (d, J=8.02 Hz, 1 H), 7.55-7.62 (m, 2 H), 8.02 (d, J=9.00 Hz, 1 H), 8.38 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 8.43 (d, J=2.35 Hz, 1 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) ppm 27.7, 29.9, 47.4, 52.1, 52.9, 58.3, 61.1, 108.3, 114.9, 119.3, 120.0, 123.7, 124.0, 124.5, 127.6, 127.7, 129.1, 129.5, 142.3, 146.7, 150.6, 154.4.

【 0 2 7 6 】

30

(22e) N-(4-Aminobutyl)-2-chloro-6-methyl-6H-indolo[2,3-b]quinolin-11-amine:

Yield: 26%, light grey solid, Mp: 222-224 °C; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) ppm 1.53 (m, 2 H), 1.77 (m, 2 H), 2.71 (t, J=7.20 Hz, 2 H), 3.68 (t, J=7.20 Hz, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 4.92 (brs., 1 H), 7.25-7.29 (m, 1 H), 7.35 (d, J=8.40 Hz, 1 H), 7.46-7.51 (m, 1 H), 7.55 (dd, J=8.80, 2.40 Hz, 1 H), 7.91-7.98 (m, 2 H), 8.09 (d., J=2.40 Hz, 1 H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) ppm 27.6, 29.3, 30.9, 41.7, 49.2, 104.6, 108.3, 118.4, 119.7, 120.2, 121.8, 121.8, 126.1, 126.4, 129.2, 129.4, 141.3, 146.3, 147.9, 153.9; HRMS (ESI) Calcd for C₂₀H₂₀ClN₄ [M-H]⁻ 351.1382. Found 351.1366.

【 0 2 7 7 】

40

(22f) N-(3-Aminopropyl)-2-chloro-6-methyl-6H-indolo[2,3-b]quinolin-11-amine:

Yield: 61%, light grey solid, Mp: 78-79 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 1.84-1.90 (m, 2 H), 2.99 (t, J=6.40 Hz, 2 H), 3.85-3.86 (m, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 6.03 (brs., 1 H), 7.28 (t, J=8.00 Hz, 1 H), 7.38 (d, J=7.60 Hz, 1 H), 7.50 (t, J=7.20 Hz, 1 H), 7.57 (dd, J=8.80, 2.40 Hz, 1 H), 7.97 (s, J=9.20 Hz, 1 H), 8.08 (d, J=8.00 Hz, 1 H), 8.19 (d, J=2.40 Hz, 1 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) ppm 27.7, 33.7, 41.0, 48.9, 104.1, 108.2, 118.5, 119.7, 120.7, 122.1, 122.2, 126.0, 126.3, 129.2, 129.4, 141.3, 146.4, 148.2, 154.2; HRMS (ESI) Calcd for C₁₉H₁₈ClN₄ [M-H]⁻ 337.122. Found 337.1205.

【 0 2 7 8 】

50

(22g) 2-Chloro-6-methyl-11-morpholino-6H-indolo[2,3-b]quinoline:

Yield: 27%, yellow solid, Mp: 245-247 °C; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) ppm 3.54 (m, 4 H), 3.95 (s, 3 H), 4.09-4.14 (t, J=4.80 Hz, 4 H), 7.36 (t, J=7.63 Hz, 1 H), 7.41 (d, J=8.22 Hz, 1 H), 7.58-7.63 (m, 2 H), 8.04 (d, J=8.80 Hz, 1 H), 8.50 (d, J=2.35 Hz, 1 H), 8.54 (d, J=7.63 Hz, 1 H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) ppm (ppm) 27.8, 49.4, 67.8, 108.6, 115.6, 119.2, 20.0, 123.4, 124.0, 125.5, 127.9, 128.0, 129.4, 129.5, 142.6, 146.5, 149.1, 154.1.

【 0 2 7 9 】

(22h) 2-Chloro-N-(2-(dimethylamino)ethyl)-6-methyl-6H-indolo[2,3-b]quinolin-11-amine:

Yield: 44%, brown solid, Mp: 152-153°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 2.44 (s, 6 H), 2.61 (t, J=5.58 Hz, 2 H), 3.82 (q, J=5.22 Hz, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 6.19 (brs., 1 H), 7.28-7.34 (t, J=7.20 Hz, 1 H), 7.39 (d, J=8.02 Hz, 1 H), 7.49-7.54 (m, 1 H), 7.57 (dd, J=9.00, 2.35 Hz, 1 H), 7.98 (d, J=9.00 Hz, 1 H), 8.22 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 8.28 (d, J=2.15 Hz, 1 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) ppm 27.7, 44.9, 46.0, 58.9, 104.6, 108.3, 118.6, 119.9, 120.4, 121.8, 122.8, 126.0, 126.2, 129.2, 129.3, 141.2, 146.5, 148.5, 153.7; HRMS (ESI) Calcd for C₂₀H₂₀ClN₄ [M-H]⁻ 351.1382. Found 351.1380.

【 0 2 8 0 】

(22i) N-(2-Aminoethyl)-2-chloro-6-methyl-6H-indolo[2,3-b]quinolin-11-amine:

Yield: 50%, light grey solid, Mp: 138-141 °C; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) ppm 2.92 (t, J=5.40 Hz, 2 H), 3.65 (q, J=5.28 Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 5.83 (t, J=5.28 Hz, 1 H), 7.24 (t, J=7.48 Hz, 1 H), 7.29 (d, J=7.92 Hz, 1 H), 7.45 (t, J=7.80 Hz, 1 H), 7.51 (dd, J=9.10, 2.35 Hz, 1 H), 7.90 (d, J=9.10 Hz, 1 H), 8.12 (d, J=7.63 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=2.35 Hz, 1 H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) ppm 27.5, 42.0, 50.4, 104.5, 108.0, 118.4, 119.6, 120.1, 121.8, 122.2, 125.9, 126.0, 129.0, 129.1, 141.0, 146.3, 148.0, 153.6; HRMS (ESI) Calcd for C₁₈H₁₆ClN₄ [M-H]⁻ 323.1069. Found 323.1039.

【 0 2 8 1 】

【実施例 10 - 1】 2-chloro-5-methyl-11-(nitromethyl)-5H-indolo[2,3-b]quinoline 23の調製

DMSO (1 mL) にニトロメタン (4 mmol) が溶解した溶液を、乾燥したDMSO (5 mL) にNaHが分散した分散液に攪拌しながら加えた。発泡が収まってから、DMSOに溶解させた化合物5 (1 mmol) を加えた。混合液を80 °C、4時間加熱した。室温まで冷却してから、水20mLを加え、混合液を酢酸エチルで2回洗浄して副生物を取り除いた。水相を飽和NH₄Clで酸性化し、沈殿物を濾別した。濾過物23を水で洗浄し、乾燥した。Yield: 96%, brown solid; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) ppm 4.36 (s, 3 H), 6.89 (s, 2 H), 7.23 (t, J=7.48 Hz, 1 H), 7.54 - 7.59 (m, 1 H), 7.61 - 7.65 (m, 1 H), 7.94 (dd, J=9.10, 2.35 Hz, 1 H), 8.11 (d, J=9.10 Hz, 1 H), 8.18 (d, J=7.92 Hz, 1 H), 8.60 (d, J=2.35 Hz, 1 H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-d₆) ppm 33.5, 72.4, 117.8, 117.8, 120.0, 120.5, 122.6, 123.9, 124.7, 126.8, 128.4, 129.0, 130.2, 130.7, 135.3, 154.9, 156.0; HRMS (ESI) Calcd for C₁₇H₁₁ClN₃O₂ [M-H]⁻ 324.0545. Found 324.0539.

【 0 2 8 2 】

【実施例 10 - 2】 2-chloro-5-methyl-5H-indolo[2,3-b]quinoline-11-carbaldehyde 24の調製

メタノール (5 mL) に化合物23 (0.5 mmol) を分散させた分散液を0 °Cで攪拌しながら、メタノール (10 mL) にKOH (1.5 mmol) を溶解させた新たに調製した溶液を滴下して加えた。30分間攪拌した後、激しく攪拌しながら、水 (30 mL) にKMnO₄ (0.335 mmol) およびMgSO₄ (1.5 mmol) を溶解させた溶液を滴下して加えた。反応が終了したら、混合液をセライトの薄層で濾過した。濾液をCH₂Cl₂で抽出し、有機相を無水MgSO₄で乾燥した。さ

10

20

30

40

50

らにシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィーで精製した。Yield: 27%, red solid, Mp: 261 - 263 °C; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) ppm 4.15 (s, 3 H), 7.08 (ddd, J=7.78, 6.90, 1.17 Hz, 1 H), 7.45 - 7.49 (m, 2 H), 7.50 - 7.52 (m, 1 H), 7.57 (dd, J=9.10, 2.35 Hz, 1 H), 7.84 (d, J=7.63 Hz, 1 H), 8.72 (d, J=2.35 Hz, 1 H), 11.03 (s, 1 H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) ppm 33.7, 115.4, 117.1, 118.3, 120.9, 121.9, 125.9, 126.0, 128.6, 130.1, 130.6, 131.7, 131.8, 134.6, 155.8, 156.7, 190.6.

【 0 2 8 3 】

[実施例 10 - 3] 11-aminoalkylaminomethylated neocryptolepine derivatives25の調製

アルデヒド24 (0.1 mmol) および適切なアミン (0.5 mmol) をMeOHに溶解した。室温で一晩攪拌した後、NaBH₄ (0.5 mmol) を加えた。混合液をさらに2時間攪拌した。飽和NH₄Clで反応をクエンチし、CH₂Cl₂で抽出し、有機相を無水MgSO₄で乾燥した。さらにシリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィーで精製した。

【 0 2 8 4 】

(25d) 2-Chloro-5-methyl-11-((4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)methyl)-5H-indolo[2,3-b]quinoline:

Yield: 36%, orange solid, Mp: 164 - 166 °C; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) ppm 1.83 - 1.90 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 2.54 (dt, J=4.92, 2.38 Hz, 2 H), 2.63 - 2.72 (m, 2 H), 2.88 - 2.93 (m, 2 H), 2.96 (t, J=6.16 Hz, 2 H), 4.32 (s, 3 H), 4.49 (s, 2 H), 7.20 - 7.25 (m, 1 H), 7.54 (td, J=7.63, 1.17 Hz, 1 H), 7.63 - 7.70 (m, 2 H), 7.72 (d, J=7.92 Hz, 1 H), 8.28 (d, J=7.63 Hz, 1 H), 8.60 (d, J=2.05 Hz, 1 H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) ppm 27.3, 33.2, 46.6, 54.1, 55.1, 56.3, 58.1, 115.4, 117.9, 119.9, 122.1, 124.1, 124.3, 126.9, 126.9, 128.3, 129.3, 130.1, 135.2, 139.1, 155.7, 155.9; HRMS (ESI) Calcd for C₂₃H₂₄ClN₄ [M-H]⁻ 391.1689. Found 391.1750.

【 0 2 8 5 】

(25j) N¹-((2-Chloro-5-methyl-5H-indolo[2,3-b]quinolin-11-yl)methyl)-N³,N³-dimethylpropane-1,3-diamine:

Yield: 56%, red solid, Mp: 150 - 153 °C; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) ppm 1.68 - 1.74 (m, 3 H), 2.15 - 2.19 (m, 10 H), 2.29 - 2.34 (m, 4 H), 2.90 (t, J=6.75 Hz, 3 H), 4.25 (s, 5 H), 4.53 (s, 3 H), 7.21 (td, J=7.48, 1.17 Hz, 2 H), 7.50 - 7.54 (m, 2 H), 7.57 - 7.60 (m, 2 H), 7.62 - 7.65 (m, 2 H), 7.69 (d, J=7.92 Hz, 2 H), 8.05 (d, J=7.63 Hz, 2 H), 8.26 (d, J=2.05 Hz, 2 H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) ppm 27.9, 33.3, 45.6, 45.7, 46.6, 49.1, 58.1, 115.8, 118.1, 120.3, 121.6, 123.3, 123.8, 125.5, 127.3, 127.5, 129.4, 130.2, 135.4, 139.6, 155.7, 155.7.

【 0 2 8 6 】

[抗腫瘍活性の評価試験]

実施例群IIで合成した化合物について抗腫瘍活性(がん細胞に対する抗増殖性)のスクリーニングを実施した。スクリーニングは下記機関で実施した:

Prof. Joanna Wietrzyk and Dr. Marta - witalska
Institute of Immunology and Experimental Therapy
Polish Academy of Sciences
12, R. Weigl Street, 53-114 Wroclaw, Poland.

【 0 2 8 7 】

<材料および方法>

(細胞株)

*in vitro*で確立されたヒトのがん細胞株: MV4-11 (混合型(biphenotypic) B骨髄単球性白血病)、A549 (非小細胞肺ガン) およびHCT116 (結腸がん) と、正常なマウス線維芽細胞株: BALB/3T3を用いた。これらの細胞株はアメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション(ロックビル、メリーランド州、USA)から入

10

20

30

40

50

手し、ポーランド、プロツラフにある前記免疫学および実験療養研究所にて保管されている。

【0288】

MV4-11細胞は2 mM L-グルタミン、1.0 mM ピルビン酸ナトリウム、および10%ウシ胎仔血清（全てシグマ-アルドリッチ社製、シュタインハイム、ドイツ）で栄養補給されたRPMI 1640中で培養した。HCT116およびA549細胞は、2 mM L-グルタミン酸と10%ウシ胎仔血清（全てシグマ-アルドリッチ社製、シュタインハイム、ドイツ）で栄養補給されたRPMI 1640 + OptiMEM (50:50) (Gibco社製、スコットランド、UK)中で培養した。BALB/3T3細胞は、2 mM L-グルタミン酸、1.0 mM ピルビン酸ナトリウム、および10%ウシ胎仔血清（全てシグマ-アルドリッチ社製、シュタインハイム、独）で栄養補給されたDulbecco培地 (IIE T) で培養した。全ての培養液は100 units/mLのペニシリンと100 μg/mLのストレプトマイシン（どちらもPolfa、Tarchomin S.A.社製、ポーランド）で栄養補給された。全ての細胞株は37℃、5%CO₂、保湿した環境下で育成した。

10

【0289】

(in vitroでの抗増殖性アッセイ)

被験化合物の試験用溶液1 mg/mLは、各物質を100 μLのDMSOに溶かし、900 μLの組織培養液で満杯にして調製した。その後、被験化合物を組織培養液で薄め、最終濃度が10、1、0.1、0.01、および0.001 μg/mLになるようにした。

20

【0290】

被験化合物を加える24時間前に、1ウエルあたり1 × 10⁴セルの密度で、細胞を96ウエル容器（ザルシュテット、ドイツ）に播種した。

生物活性検査は異なる濃度の被験化合物に72時間曝した後に行った。in vitroでの被験化合物の細胞毒性効果はMTT (MV411) またはSRB (A549, HCT116およびBALB/3T3) アッセイを用いた。

【0291】

被験化合物の癌細胞に対する抗増殖性はIC₅₀ (50%阻害濃度)、すなわち、がん細胞の増殖を密度にして50%阻害する被験化合物の投薬量により評価した。IC値は各実験について別々に計算し、平均値 ± SDで表した。各濃度の化合物は1つの実験について3回行われ、それを3~5回繰り返した。

30

【0292】

なお、正常なマウス繊維芽細胞 (BALB/3T3) に対する抗増殖性活性も、各種のがん細胞株 (MV411、A549およびHCT116) に対する抗増殖性活性と同様に評価できるが、前者に対する抗増殖性活性が低いほど、正常細胞 (非腫瘍細胞) に対する細胞毒性が低いことを意味する。

【0293】

MTTアッセイ:

この技術は懸濁培養液で成長する白血病細胞に対する細胞毒性スクリーニングのために用いられる。アッセイは、0.001から10 μg/mLに濃度を变化させた被験化合物の溶液に72時間曝した後に行った。培養中、最後の3~4時間の間に、20 μLのMTT溶液を各ウエルに加えた。(MTT: 3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウムプロミド、貯留液: 5 mg/mL、シグマ-アルドリッチ社製、ドイツ)。生存細胞中のミトコンドリアは、薄黄色のMTTを紫色のホルマザンに還元する。より多くの生存細胞がウエルに存在するほど、より多くのMTTがホルマザンに還元される。培養時間が終了すると、80 μLのリジング混合物を各ウエルに加えた(リジング混合物: 225 mL ジメチルホルムアミド (POCH、グリヴィツェ、ポーランド)、67.5 g ドデシル硫酸ナトリウム (シグマ-アルドリッチ社製、ドイツ)、および275 mL 蒸留水)。24時間後、ホルマザンの結晶が溶けたら、サンプルの

40

50

光学密度は多重スキャンマイクロプレートリーダー（Lab systems社製、ヘルシンキ、フィンランド）で波長570nmにおける吸光度を測定した。各化合物は1実験あたり3回測定し、それを3～5回繰り返し、50%抑制する被検化合物の濃度（IC₅₀）を求めた。

【0294】

SRBアッセイ：

この技術は接着性の培養液で成長する細胞に対する細胞毒性スクリーニングのために用いられる。この技術の詳細はSkehanによって記述されている。細胞毒性アッセイは0.01から10μg/mLに濃度を变化させた被験化合物の溶液に72時間曝した後にいった。プラスチックに付着した細胞を、各ウェルの培養液の上部に50%TCA（トリクロロ酢酸、シグマ-アルドリッチ、ドイツ）をゆっくりと積層させて、固定した。この試験プレートを4で1時間培養し、水道水で5回洗浄した。光学濃度バックグラウンドを、培養液で満たされたウェルの中で、細胞のない状態で測定した。TCAで固定した細胞を1%酢酸（POCh、グリヴィツェ、ポーランド）中に溶かした0.4%スルホローダミン（SRB、シグマ-アルドリッチ、ドイツ）で30分間染色した。未染色の色素を1%酢酸で4回すすいで除去した。タンパク質に結合した色素を10mM非緩衝トリス塩基（シグマ-アルドリッチ、ドイツ）で抽出し、サンプルの光学密度を、コンピューター制御された96ウェルマイクロタイタープレートリーダー多重スキャンRC光度計（Lab systems社製、ヘルシンキ、フィンランド）を用いて波長540nmで読み取った。

10

20

【0295】

< 活性試験の結果 >

11-アルキルアミノ-および11-アミノアルキルアミノインドロ[2,3-b]キノリン誘導体のin vitroで抗増殖性アッセイの結果を表4～8にまとめた。

【0296】

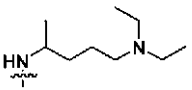
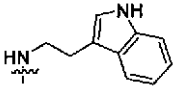
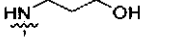
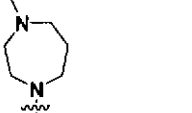
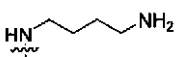
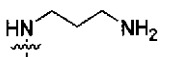
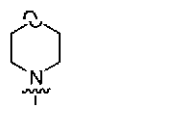
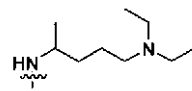
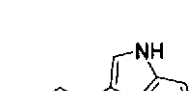

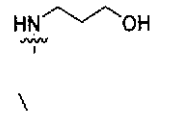


11-アミノ-5-メチル-5H-インドロ[2,3-b]キノリン類11-16（Scheme 3参照）のMV4-11（白血病細胞）に対する抗増殖性アッセイの結果を表4に示す。11d以外の検査をした全ての化合物はヒト白血病細胞株に対して細胞毒性を示し（IC₅₀は0.9μM以下）、それらの抗増殖性はよく知られた抗がん剤であるシスプラチン（IC₅₀ 2.82μM）よりも活性は高いものであった。検査した中で最も活性の高いものは13f（IC₅₀ 0.012 μM）で、ネオクリプトレピン骨格の11位にアミノプロピルアミノ基、2位にプロモ基が置換している。化合物11c, 11e-g, 12b, 12d, 12f, 13e, 14および15なども極めて高い活性を示した（IC₅₀ 0.06-0.45 μM）。2位のハロゲン置換基は抗増殖性に効果が見られた。例えば、11-アミノプロピルアミノ-2-プロインドロ[2,3-b]キノリン13fは対応する非プロモ置換体11fよりも4倍の活性を示している。同じような傾向は11bと12bにも見られる。しかし、3-ヒドロキシプロピルアミノが置換した薬剤では、2位にCl, Brのハロゲンが置換すると、非ハロゲン置換体よりも活性が4倍低下した。電子供与性基であるヒドロキシメチル基が置換基として2位に導入された場合も、良好な抗増殖性が見られた。

30

【0297】

【表 5 - 1】

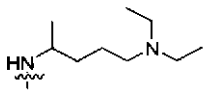

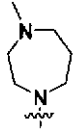
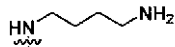

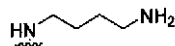

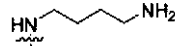
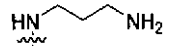
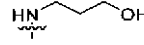
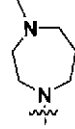
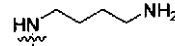


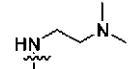

表5 Antiproliferative activity of 11-alkylaminated 5-methyl-indolo[2,3-b]quinolines against human leukemia MV4-11 cell line

Compound	R ¹	R ²	R ³	MV4-11 IC ₅₀ (μM)
cisplatin				2.820±0.450
coksorubicin HCl				0.006±0.002
5	H	Cl	H	1.312±0.262
7	Br	Cl	H	0.810±0.145
9	OMe	Cl	H	1.206±0.182
11a	H		H	0.721±0.154
11b	H		H	0.871±0.256
11c	H		H	0.170±0.010
11d	H		H	7.171±0.987
11e	H		H	0.100±0.035
11f	H		H	0.066±0.023
11g	H		H	0.164±0.047
12a	Cl		H	0.780±0.142
12b	Cl		H	0.447±0.212
12c	Cl		H	0.530±0.118
12d	Cl		H	0.106±0.053
12e	Cl		H	0.680±0.028
12f	Cl		H	0.068±0.018

【 0 2 9 8 】

【表 5 - 2】

表5(つづき)

Compound	R ¹	R ²	R ³	MV4-11 IC ₅₀ (μM)	
13a	Br		H	0.578±0.043	
13c	Br		H	0.703±0.088	10
13d	Br		H	0.737±0.208	
13e	Br		H	0.091±0.015	
13f	Br		H	0.012±0.002	
14e	F		H	0.095±0.012	20
15c	OMe		H	0.135±0.052	
15e	OMe		H	0.132±0.017	
15f	OMe		H	0.102±0.021	
16c	H		CO ₂ Me	0.094±0.030	
16d	H		CO ₂ Me	0.127±0.035	30
16e	H		CO ₂ Me	0.069±0.019	
16f	H		CO ₂ Me	0.044±0.011	
16g	H		CO ₂ Me	0.797±0.227	
16h	H		CO ₂ Me	0.811±0.250	40
16j	H		CO ₂ Me	0.051±0.023	

次に、有望な活性が得られた化合物について、A549（肺がん細胞）、HCT116（結腸がん細胞）およびBALB/3T3（線維芽細胞）に対する抗増殖性をアッセイした。結果を表5に示す。検査した全ての化合物はがん細胞（A549およびHCT116）に対して細胞毒性を示し、それらのがん細胞に対する活性は標準に用いたシスプラチンの活性よりも優れていた。例えば、化合物11f, 13e, 13fおよび15fはA549およびHCT116（がん細胞）に対して高い抗増殖性を示し、細胞毒性は低いデータを示した。BALB/3T3（正常線維芽細胞）に対して、それ

らの抗増殖性は3～4倍低下した。化合物12d, 12f, 14eおよび15cは主としてHCT116（結腸がん細胞）に対して選択的な抗増殖性を示したが、A549（肺がん細胞）およびBALB/3T3（正常線維芽細胞）に対して活性は4倍低下した。これらの結果より、適当なアルキルアミノ基の導入はDNAとの結合生成において活性と選択性の上昇に効果をもつことが明らかである。

【0299】

【表6】

表6 Antiproliferative activity of 11-alkylaminated 5-methyl-indolo[2,3-b]quinolines against normal mice fibroblast BALB/3T3 and against cancer cell lines A549 and HCT116

Compound	BALB/3T3 IC ₅₀ (μM)	A549 IC ₅₀ (μM)	HCT116 IC ₅₀ (μM)
cisplatin	8.700±0.970	9.870±2.400	8.500±0.540
doksorubicin HCl	1.078±0.033	0.329±0.097	0.329±0.097
11c	0.635±0.190	0.973±0.239	0.714±0.085
11e	0.936±0.069	0.911±0.113	0.669±0.229
11f	0.884±0.115	0.205±0.079	0.302±0.056
11g	1.607±0.624	1.509±0.410	1.795±0.277
12d	6.413±2.278	7.390±3.880	1.750±0.335
12f	0.401±0.015	0.761±0.169	0.195±0.044
13c	1.197±0.807	1.587±0.729	0.989±0.234
13d	7.600±0.260	4.535±2.031	1.160±0.097
13e	0.742±0.091	0.579±0.204	0.209±0.111
13f	0.869±0.018	0.543±0.256	0.274±0.050
14e	0.853±0.104	0.785±0.169	0.178±0.048
15c	0.807±0.054	1.010±0.069	0.278±0.160
15e	1.622±0.537	0.674±0.189	0.657±0.382
15f	0.978±0.021	0.407±0.117	0.155±0.042
16c	0.873±0.058	0.587±0.325	0.173±0.058
16d	7.658±0.423	3.168±0.746	0.627±0.373
16e	0.936±0.024	0.712±0.112	0.308±0.112
16f	0.933±0.047	0.820±0.456	0.177±0.055
16g	>25	5.091±2.959	1.314±0.155
16h	1.090±0.319	0.797±0.125	0.444±0.322
16j	0.876±0.023	0.664±0.154	0.151±0.026

11-アミノ-6-メチル-6H-インドロ[2,3-b]キノリン類22（Scheme 4参照）の抗増殖性アッセイの結果を表6および7に示す。6-メチル異性体は対応する5-メチル異性体よりも低い細胞毒性を示した。ただ、22bと22gはMV4-11（白血病細胞）に対して抗増殖性が見られない。22dはHCT116（結腸がん細胞）とA549（肺がん細胞）に効果が見られたが、BALB/3T3（繊維芽細胞）に対して細胞毒性を示さない、IC₅₀は25（μM以上であった）。

【0300】

10

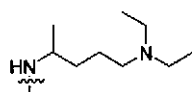
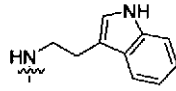

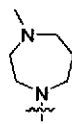
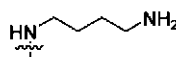
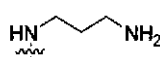
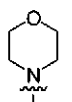
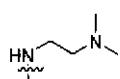
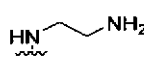
20

30

40

【表7】

表7 Antiproliferative activity of 11-alkylaminated 6-methyl-indolo[2,3-b]quinolines against human leukemia MV4-11 cell line

Compound	R ¹	R ²	R ³	MV4-11 IC ₅₀ (μM)	
cisplatin				2.820±0.450	
doksorubicin HCl				0.006±0.002	
22a	Cl		H	5.248±0.804	10
22b	Cl		H	18.827±3.106	
22c	Cl		H	6.209±0.824	
22d	Cl		H	0.773±0.346	
22e	Cl		H	0.669±0.312	20
22f	Cl		H	0.800±0.159	
22g	Cl		H	>25	
22h	Cl		H	2.834±0.876	
22i	Cl		H	0.456±0.123	30

【0301】

【表8】

表8 Antiproliferative activity of 11-alkylaminated 6-methylindolo[2,3-b]quinolines against normal mice fibroblast BALB/3T3 and against cancer cell lines A549 and HCT116

Compound	BALB/3T3 IC ₅₀ (μM)	A549 IC ₅₀ (μM)	HCT116 IC ₅₀ (μM)	
cisplatin	8.700±0.970	9.870±2.400	8.500±0.540	40
doksorubicin HCl	1.078±0.033	0.329±0.097	0.329±0.097	
20d	>25	11.24±0.950	8.000±0.369	
20e	9.012±1.304	6.093±0.595	5.498±2.182	
20f	9.798±0.354	7.378±0.974	4.486±1.417	
20i	10.437±0.400	8.282±0.585	6.989±1.416	

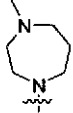

11-アミノ-5-メチル-6H-インドロ[2,3-b]キノリン類25 (Scheme 5参照) の抗増殖性アッセイの結果を表8に示す。11-アミノアルキルアミノネオクリプトレピン誘導体25は、MV4-11 (ヒト白血病細胞) に対する一定の抗増殖性が見られたが、前述の類縁化合物と比

較すると活性は著しく低下した (12d, 22d, 25d)。

【 0 3 0 2 】

【 表 9 】

表 9 Antiproliferative activity of 11-alkylaminated 5-methyl-indolo[2,3-*b*]quinolines against human leukemia MV4-11 cell line

Compound	R ¹	R ²	R ³	MV4-11 IC ₅₀ (μM)
cisplatin				2.820±0.450
doksorubicin HCl				0.006±0.002
25d	Cl		H	3.436±0.585
25j	Cl		H	3.465±0.814

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 K 31/5377 (2006.01) A 6 1 K 31/551
A 6 1 K 31/5377

(72)発明者 佐々木 健二
岡山県岡山市北区津島中一丁目1番1号 国立大学法人岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科内

(72)発明者 梅 振武
岡山県岡山市北区津島中三丁目1番1号 国立大学法人岡山大学 大学院自然科学研究科内

(72)発明者 王 力
岡山県岡山市北区津島中三丁目1番1号 国立大学法人岡山大学 大学院自然科学研究科内

(72)発明者 陸 文傑
岡山県岡山市北区津島中三丁目1番1号 国立大学法人岡山大学 大学院自然科学研究科内

Fターム(参考) 4C065 AA04 BB04 CC09 DD02 EE02 HH09 JJ07 KK01 LL02 LL03
LL06 PP03 PP06 PP17 PP18 QQ01 QQ04 QQ05
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB05 MA01 MA04 NA14 ZB26 ZB38