含窒素芳香族複素環化合物 84 種の抗腫瘍性について

林 英作, 東野武郎, 飯島千穂子, 大石悦男, 牧野博一, 入江俊夫, 山本房子,
横山洋子, 岩井義久, 加藤広啓, 島田典招, 鈴木専二, 曾根茂久,
森川和子, 望月英男, 宮下 晶, 森川てい子, 飯沼光寿,
富田栄子,^{1a)} 大熊美保子, 篠田泰誉,
河野守宏, 水野伝一^{1b)}

静岡薬科大学,^{1a)} 東京大学薬学部^{1b)}

Anti-tumor Activity of Eighty Four Synthesized N-Heteroaromatic Compounds

EISAKU HAYASHI, TAKEO HIGASHINO, CHIHOKO IJIMA, ETSUO OISHI, HIROKAZU MAKINO, TOSHIO IRIE,
FUSAKO YAMAMOTO, YOKO YOKOYAMA, YOSHIHISA IWAI, HIROAKI KATO, NORIAKI
SHIMADA, SENJI SUZUKI, SHIGEHISA SONE, KAZUKO MORIKAWA, HIDEO
MOCHIZUKI, AKIRA MIYASHITA, TEIKO MORIKAWA, MITSUHISA
INUMA, EIKO TOMITA,^{1a)} MIHOKO OHKUMA, HIROTAKA
SHINODA, MORIHIRO KOHNO, and DEN'ICHI MIZUNO^{1b)}

Shizuoka College of Pharmacy^{1a)} and Faculty of Pharmaceutical
Sciences, University of Tokyo^{1b)}

(Received October 1, 1976)

Eighty-four compounds (mainly N-heteroaromatic compounds) were synthesized and their antitumor activity was examined. Four quinoline derivatives were found to have some antitumor effect on the solid type of Ehrlich carcinoma. These compounds were, 3-hydroxy-6-quinolinecarbonitrile (sample No. 7-III), 6-bromoquinaldic acid 1-oxide (No. 7-VIII), 8-(hydroxyimino)-5,6,7,8-tetrahydroquinoline (No. 7-XIX) and 4-(hydroxyimino)-1,2,3,4-tetrahydroacridine (No. 7-XX). No other derivatives were found effective.

Keywords—furo[2,3-*d*]pyrimidine; pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine; pyrido[2,3-*d*]pyrimidine; imidazo[4,5-*b*]pyrimidine; quinoxaline; naphthyridine; quinoline; isoquinoline; anti-tumor activity; Ehrlich carcinoma

癌細胞膜の傷害を目標とする制癌合成化学物質の実験的研究の一環として, 著者らは含窒素芳香族複素環化合物 84 種を合成し, Ehrlich carcinoma を用いて抗腫瘍性のスクリーニング試験を行なった. これ等は次の構造を含む化合物である.

- (1) Furo[2,3-*d*]pyrimidine 誘導体.
- (2) Pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine 誘導体.
- (3) Pyrido[2,3-*d*]pyrimidine 誘導体.
- (4) Imidazo[4,5-*b*]pyrimidine 誘導体.
- (5) Quinoxaline 誘導体.
- (6) 1,8-Naphthyridine 誘導体.
- (7) Quinoline 誘導体.
- (8) Isoquinoline 誘導体.
- (9) Pyrazolo 誘導体.
- (10) Pyridine 誘導体.
- (11) その他.

1) Location: a) Oshika 2-2-1, Shizuoka-shi, 422, Japan; b) Hongo 7-3-1, Bunkyo-ku, Tokyo, 113, Japan.

TABLE I. Anti-cancer Activity of Furo[2,3-*d*]pyrimidine Derivatives

No.			mp (°C)	Dosis ^{a)} mg/ mouse/ day	Toxicity ^{b)}	Sample tumor weight ^{c)}	Control tumor weight ^{c)}	Ratio (%) ^{d)}	Evaluation ^{e)}	Ref. No.
1-I	H	OH	>280	1	0/5	1.23 ±0.14	1.23 ±0.21	100	—	
1-II	H	NH ₂	260— 262	1	0/5	0.85 ±0.14	do	69	±	3
1-III	H	NH(CH ₂) ₃ CH ₃	84— 87	1	0/5	0.89 ±0.19	1.19 ±0.26	75	±	
1-IV	H	NHCH ₂ -	150— 152	1	0/4	1.16 ±0.24	do	97	—	
1-V	H	NH-	194— 196	1	0/4	1.03 ±0.20	do	87	—	
1-VI	H	OCH ₃	140— 142	1	0/4	0.89 ±0.22	do	75	±	
1-VII	CH ₃	NH ₂	246— 248	1	0/4	1.25 ±0.39	1.52 ±0.24	82	—	
1-VIII	CH ₂ -	NH ₂	198— 199	1	0/4	1.75 ±0.66	do	115	—	
1-IX	-	NH ₂	235— 237	1	0/4	0.94 ±0.17	do	62	±	
1-X	-	NH ₂	290— 292	1	0/4	1.43 ±0.31	do	94	—	
1-XI	-	NH ₂	239— 240	1	0/4	1.20 ±0.10	do	79	—	
1-XII	-	NH ₂	238— 239	1	0/4	1.39 ±0.34	do	91	—	
1-XIII	-	NH ₂	252— 253	1	0/4	1.38 ±0.33	do	91	—	

a) Drugs were given intraperitoneally daily from day 1 to 7.

b) Viability after 14 days.

c) Mean tumor weight(g) ± standard errors.

d) Ratio (%): $\frac{\text{sample tumor weight}}{\text{control tumor weight}} \times 100$.

e) Evaluation: ++0–25%, +26–50%, ±51–75%, –76–125%, -->126%.

TABLE II. Anti-cancer Activity of Pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine Derivatives

No.	R	mp (°C)	Dosis mg/ mouse/ day	Toxicity	Sample tumor weight	Control tumor weight	Ratio (%)	Evaluation	Ref. No.
2-I	H	>260	1	0/4	1.42 ±0.33	1.22 ±0.07	116	—	4
2-II	CH ₃	187— 188	1	0/4	1.17 ±0.35	do	96	—	4

		R ₁	R ₂								
2-III		CH ₃	NH ₂	155— 156	1	0/4	0.69 ±0.14	do	57	±	
2-IV			H	195— 196	1	0/4	1.17 ±0.15	1.26 ±0.22	93	—	5

		R ₁	R ₂								
2-V		CH ₃	H	125— 126	1	0/4	0.76 ±0.28	1.22 ±0.07	62	±	3
2-VI		CH ₃	NH ₂	266— 268	1	2/4	0.65 ±0.02	do	53	±	4
2-VII		CH ₃	OCH ₃	105— 106	1	1/4	1.26 ±0.18	do	103	—	4
2-VIII				127— 129	1	0/4	2.73 ±0.41	1.40 ±0.24	195	—	5
2-IX				189— 190	1	0/4	2.35 ±0.22	do	168	—	5
2-X				210— 212	1	0/4	1.39 ±0.14	do	99	—	5
2-XI				198— 200	1	0/4	1.16 ±0.40	do	83	—	5
2-XII				257	1	0/4	1.65 ±0.84	do	118	—	5
2-XII				239— 240	1	0/4	1.75 ±0.49	do	125	—	5

Same as the footnote in Table I.

TABLE III. Anti-cancer Activity of Pyrido[2,3-*d*]pyrimidine and Imidazo[4,5-*b*]pyrimidine Derivatives

No.		mp (°C)	Dosis mg/ mouse/ day	Toxicity	Sample tumor weight	Control tumor weight	Ratio (%)	Evalu- ation	Ref. No.
3-I		216 ^a	1	0/5	0.81 ±0.81	1.23 ±0.21	66	±	7
3-II		206	1	0/5	0.99 ±0.12	do	80	—	
3-III		248	1	0/5	1.10 ±0.18	do	89	—	8

3-IV		261	1	5/5		1.52 ±0.24	—

4-I	CH ₃	286— 288	1	0/4	1.44 ±0.13	1.49 ±0.32	97	—	9
4-II		311— 312	1	0/4	0.98 ±0.16	do	66	±	
4-III		321— 322	1	0/4	1.80 ±0.37	do	121	—	
4-IV		304— 305	1	0/4	0.80 ±0.18	1.24 ±0.06	65	±	
4-V		303— 305	1	0/4	1.24 ±0.22	do	100	—	
4-VI		310— 312	1	0/4	1.09 ±0.42	do	88	—	
4-VII		>360	1	1/3	0.63 ±0.24	do	51	±	

Same as the footnote in Table I.
a) Decomposition.

TABLE IV. Anti-cancer Activity of Quinoxaline and 1,8-Naphthyridine Derivatives

No.		mp (°C)	Dosis mg/ mouse/ day	Toxicity	Sample tumor weight	Control tumor weight	Ratio (%)	Evalu- ation	Ref. No.

5-I	NH ₂ OCH ₂ CH ₃	130	1	0/4	0.94 ±0.13	1.22 ±0.07	77	—	10
5-II	NH ₂ OCH ₃	149	1	0/4	1.08 ±0.12	do	89	—	10
5-III	NHCOCH ₃ OCH ₃	163	1	0/4	1.56 ±0.50	do	128	—	10

5-IV	H	192	1	0/4	0.88 ±0.14	1.23 ±0.09	72	±	11
5-V	CH ₃	158	1	0/4	1.25 ±0.14	1.22 ±0.07	102	—	11
5-VI	—CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ —	96	1	0/4	1.36 ±0.33	do	111	—	11
5-VII		137	1	4/4		1.52 ±0.24	—

	R ₁	R ₂								
6-I	NH ₂	CN	260— 262	1	0/4	0.92 ±0.11	do	61	±	13
6-II	CH ₃	COCH ₃	146— 147	1	0/4	1.24 ±0.20	do	82	—	14

Same as the footnote in Table I.

TABLE V. Anti-cancer Activity of Quinoline Derivatives

No.			mp (C°)	Dosis mg/ mouse/ day	Toxic- ity	Sample tumor weight	Control tumor weight	Ratio (%)	Evalu- ation	Ref. No.
	R ₁	R ₂								
7-I	2-CN	7-Cl	140— 141	1	0/4	1.08 ±0.25	1.23 ±0.09	88	—	15
7-II	2-CONH ₂	7-Cl	193— 195	1	0/4	1.08 ±0.34	do	88	—	
7-III	3-OH	6-CN	304— 305	1	0/4	0.52 ±0.05	1.49 ±0.32	35	+	16
7-IV	2-C(=NH)OCH ₃	6-Cl	147	1	0/4	±1.48 ±0.16	do	99	—	
7-V	2-SO ₂ CH ₃	H	99— 100	1	0/4	1.49 ±0.22	1.26 ±0.22	118	—	18

7-VI	H	7-Cl	136 ^{a)} —137	1	0/4	1.08 ±0.21	1.23 ±0.09	88	—	19
7-VII	H	6-CN	201 ^{a)} —202	1	0/4	1.13 ±0.17	1.49 ±0.32	76	—	16
7-VIII	2-COOH	6-Br	183 ^{a)}	1	0/4	0.60 ±0.12	do	40	+	
7-IX	2-CONH ₂	6-Br	283 ^{a)}	1	0/4	0.95 ±0.23	do	64	±	
7-X	2-CN	6-Br	232 ^{a)}	1	0/4	1.48 ±0.35	do	99	—	
7-XI	2-CONH ₂	6-Cl	287 ^{a)}	1	0/4	1.55 ±0.30	do	104	—	17
7-XII	2-CN	6-Cl	262 ^{a)}	1	0/4	1.35 ±0.29	do	91	—	17

7-XIII	COOH		260 ^{a)}	1	0/4	0.99 ±0.23	1.23 ±0.09	80	—	21
7-XIV	CN		247— 249	1	0/4	±1.11 ±0.35	do	90	—	21

<div> </div>											
	R ₁	R ₂									
7-XV	H	=NOH	104— 106	1	0/4	1.48 ±0.11	1.52 ±0.24	97	—	22	
7-XVI	SO ₂ — —CH ₃	=O	140— 141	1	0/4	2.35 ±0.08	do	155	—	22	
7-XVII	COCH ₃	=NOCOCH ₃	139— 141	1	0/4	0.99 ±0.28	1.23 ±0.09	80	—	23	
7-XVIII		=NOH	148— 150	1	0/4	0.76 ±0.15	do	62	±		
7-XIX			60— 61	1	0/4	0.49 ±0.09	do	40	+	23	
<div> </div>											
7-XX	=NOH		213— 215	1	0/4	0.51 ±0.13	1.49 ±0.32	34	+	23	
7-XXI	=NNHCONH ₂		228— 230	1	0/4	0.89 ±0.05	do	60	±		
<div> </div>											
	R ₁	R ₂	R ₃								
7-XXII	—CH ₂ CH ₃	H		153— 154	1	0/4	1.17 ±0.28	1.40 ±0.24	84	—	25
7-XXIII	—CH ₂ CH ₃	CH ₃		146— 147	1	0/4	1.42 ±0.42	1.26 ±0.22	113	—	25
7-XXIV	—CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ —			188— 189	1	0/4	1.16 ±0.29	do	92	—	25
7-XXV	—CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ —			186— 187	1	0/4	0.88 ±0.30	do	70	±	25
7-XXVI	—	CH ₃		196— 197.5	1	0/4	1.80 ±0.28	do	143	—	25

Same as the footnote in Table I.

a) Decomposition.

化合物の抗腫瘍性の判定はさきに報告した方法によった。²⁾

その結果、4つの quinoline の誘導体 7-III(3-hydroxy-6-quinolinecarbonitrile), 7-VIII(6-bromoquinaldic acid 1-oxide), 7-XIX(8-(hydroxyimino)-5,6,7,8-tetrahydroquinoline), および 7-XX(4-(hydroxyimino)-1,2,3,4-tetrahydroacridine) に, Ehrlich carcinoma (固型) に対する抗腫瘍性がみとめられた。これら化合物の構造と抗腫瘍性間には, 構造活性相関はとくにみられなかった。スクリーニングの実験結果は Table I—VI に, また, 本研究に使用した化合物の合成に関しては実験の部に記した。

2) Y. Egashira, K. Takano, M. Yamada, Y. Hirokawa, D. Mizuno, M. Abe, Y. Masamune, *Japan. J. Med. Sci. and Biol.*, **12**, 463 (1959).

TABLE VI. Anti-cancer Activity of Isoquinoline, Pyrazole, Pyridine and the Other Derivatives

No.	Chemical structure	mp (°C)	Dosis mg/mouse/day	Toxicity	Sample tumor weight	Control tumor weight	Ratio (%)	Evaluation	Ref. No.
8-I		104	1	0/4	0.78 ±0.20	1.49 ±0.32	52	±	26
8-II		221	1	0/4	1.61 ±0.18	do	118	—	27
8-III		250	1	no effect on the ascitic type					27
9-I		222— 223	1	0/4	0.71 ±0.17	1.22 ±0.07	58	±	4
9-II		237— 239	1	0/4	1.38 ±0.13	do	113	—	4
10-I		215	1	no effect on the ascitic type					28
10-II		284	1	no effect on the ascitic type					
11-I		211— 212	1	0/4	0.84 ±0.20	1.26 ±0.22	67	±	29
11-II		194— 196	1	0/4	1.54 ±0.26	1.22 ±0.07	126	—	3
11-III		147— 148	1	0/4	1.25 ±0.14	1.26 ±0.22	99	—	30
11-IV		86	1	0/4	1.16 ±0.17	1.11 ±0.15	104	—	31
11-V		145— 146	1	0/4	1.16	1.40 ±0.24	140	—	22

Same as the footnote in Table I.

実験の部

(1) Furo[2,3-*d*]pyrimidine 誘導体5,6-Diphenylfuro[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one(1-I)1-II 5.00 g を 40% H₂SO₄ に溶かし, 5° 以下に冷却

して NaNO_2 1.70 g, H_2O 15 ml の溶液を少しづつ加えてゆく。加え終わったら数 min 加温。冷後析出した結晶を濾取, MeOH から再結晶。無色針状結晶。mp $>280^\circ$. Anal. Calcd. $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (1-I): C, 74.99; H, 4.20; N, 9.72. Found: C, 75.0; H, 4.3; N, 9.7. 収量 2.50 g (50%).

4-Amino-5,6-diphenylfuro[2,3-d]pyrimidine (1-II)³⁾

4-Chloro-5,6-diphenylfuro[2,3-d]pyrimidine (1-A) 1-I 6.00 g に POCl_3 48 ml を加え加熱還流。1-I の結晶が溶失したら (約 15 min), 過剰の POCl_3 を減圧下に留去, 結晶が析出, CHCl_3 を加えて結晶を溶す。 CHCl_3 溶液を冷しながら NH_3 水中に加えて残存する POCl_3 を分解する。 CHCl_3 溶液は水洗, Na_2SO_4 で乾燥後, 活性 Al_2O_3 カラムを通して精製。溶媒を留去して得られた結晶は石油ベンジンから再結晶。無色針状結晶。mp $117-118^\circ$. Anal. Calcd. $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}$ (1-A): C, 70.47; H, 3.61; N, 9.13. Found: C, 70.5; H, 3.9; N, 8.9. 収量 3.10 g (48%).

4-Butylamino-5,6-diphenylfuro[2,3-d]pyrimidine (1-III) 1-A 1.00 g に Bu-NH_2 0.6 ml を加え, 水浴で 10 min 加熱。後にベンゼンに溶して水洗, Na_2SO_4 で乾燥, 溶媒を留去, 得られる結晶を石油ベンジンから再結晶。無色針状結晶。mp $85-87^\circ$. Anal. Calcd. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$ (1-III): C, 76.94; H, 6.16; N, 12.24. Found: C, 76.5; H, 6.0; N, 12.0. 収量 0.53 g (47%).

4-Benzylamino-5,6-diphenylfuro[2,3-d]pyrimidine (1-IV) 1-A 1.00 g, PhCH_2NH_2 0.9 ml を用いて 1-III と同様に処理。石油ベンジンあるいはベンゼンから再結晶。無色針状結晶。mp $150-152^\circ$. Anal. Calcd. $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ (1-IV): C, 79.55; H, 5.07; N, 11.13. Found: C, 80.0; H, 5.3; N, 10.8. 収量 0.55 g (45%).

4-Anilino-5,6-diphenylfuro[2,3-d]pyrimidine (1-V) 1-A 1.00 g に PhNH_2 0.8 ml を加え 150° で 15 min 加熱。以下前と同様に処理。ベンゼンから再結晶。帯黄色針状結晶。mp $194-196^\circ$. Anal. Calcd. $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ (1-V): C, 79.32; H, 4.72; N, 11.56. Found: C, 79.6; H, 4.6; N, 11.7. 収量 0.70 g (59%).

4-Methoxy-5,6-diphenylfuro[2,3-d]pyrimidine (1-VI) 1-A 1.00 g を MeOH 20 ml に溶し, これに MeONa 溶液 (Na 0.10 g を MeOH 3 ml に溶す) を加えて 6 min 加熱還流, 後 MeOH を留去, ベンゼンに溶し, ベンゼン溶液を水洗, Na_2SO_4 で乾燥, 溶媒を留去, 得られる結晶を MeOH から再結晶。無色針状結晶。mp $140-142^\circ$. Anal. Calcd. $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (1-VI): C, 75.48; H, 4.67; N, 9.27. Found: C, 75.6; H, 4.8; N, 9.0. 収量 0.55 g (56%).

4-Amino-2-methyl-5,6-diphenylfuro[2,3-d]pyrimidine (1-VII) 2-Amino-4,5-diphenyl-3-furancarbonitrile (1-B)⁴⁾ 2.60 g, MeCN 0.41 g を EtONa 溶液 (Na 0.46 g を EtOH 20 ml に溶解) に溶し, 5 hr 加熱還流。冷後析出した結晶を濾取し, EtOH から再結晶。無色針状結晶。mp $247-248^\circ$. Anal. Calcd. $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$ (1-VII): C, 75.73; H, 5.02; N, 13.95. Found: C, 75.4; H, 5.0; N, 13.4. 収量 0.61 g (20%).

4-Amino-2-benzyl-5,6-diphenylfuro[2,3-d]pyrimidine (1-VIII) 1-B 2.60 g, PhCH_2CN 1.20 g を用いて 1-VII の場合と同様に処理。MeOH から再結晶。無色針状結晶。mp $194-196^\circ$. Anal. Calcd. $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ (1-VIII): C, 79.55; H, 5.07; N, 11.24. Found: C, 79.7; H, 5.0; N, 11.5. 収量 0.87 g (23%).

4-Amino-2,5,6-triphenylfuro[2,3-d]pyrimidine (1-IX) 1-B 2.60 g, PhCN 1.00 g を MeONa 溶液 (Na 0.46 g を MeOH 20 ml に溶解) に溶し, 5 hr 加熱還流。冷後析出した結晶を濾取し, ベンゼンから再結晶。無色針状結晶。mp $235-237^\circ$. Anal. Calcd. $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ (1-IX): C, 78.61; H, 4.88; N, 11.96. Found: C, 79.1; H, 4.8; N, 11.5. 収量 1.75 g (49%).

4-Amino-5,6-diphenyl-2-(2-pyridyl)furo[2,3-d]pyrimidine (1-X) 1-B 2.60 g, picolinonitrile 1.00 g を用いて 1-IX の場合と同様に処理。EtOH から再結晶。無色針状結晶。mp $286-288^\circ$. Anal. Calcd. $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$ (1-X): C, 75.81; H, 4.43; N, 15.38. Found: C, 75.6; H, 4.4; N, 15.0. 収量 1.68 g (47%).

4-Amino-5,6-diphenyl-2-(3-pyridyl)furo[2,3-d]pyrimidine (1-XI) 1-B 2.60 g, nicotinonitrile 1.00 g を用いて前と同様に処理。ベンゼンから再結晶。無色針状結晶。mp $239-240^\circ$. Anal. Calcd. $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$ (1-XI): C, 75.81; H, 4.43; N, 15.38. Found: C, 75.8; H, 4.5; N, 15.3. 収量 1.72 g (49%).

4-Amino-5,6-diphenyl-2-(4-pyridyl)furo[2,3-d]pyrimidine (1-XII) 1-B 2.60 g, isonicotinonitrile 1.00 g を用いて前と同様に処理。MeOH から再結晶。無色針状結晶。mp $238-239^\circ$. Anal. Calcd. $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$ (1-XII): C, 75.81; H, 4.43; N, 15.38. Found: C, 75.4; H, 4.4; N, 15.2. 収量 1.86 g (53%).

4-Amino-5,6-diphenyl-2-(6-quinolyl)furo[2,3-d]pyrimidine (1-XIII) 1-B 2.60 g, 6-quinolinecarbonitrile 1.50 g を用いて前と同様に処理。MeOH から再結晶。淡黄色針状結晶。Anal. Calcd. $\text{C}_{27}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$ (1-XIII): C, 78.24; H, 4.38; N, 13.52. Found: C, 78.1; H, 4.4; N, 13.4. 収量 1.66 g (47%).

(2) Pyrazolo[3,4-d]pyrimidine 誘導体

4,5-Dihydro-1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-one (2-I)⁴⁾

4,5-Dihydro-1,5-dimethyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-one (2-II)⁴⁾

4-Amino-1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine 5-Oxide (2-III) 2-VI 14.90 g を AcOH 100 ml に溶し, 30% H_2O_2 30 ml を氷冷下攪拌しながら加える。室温に一夜放置後, 減圧下に約 30 ml まで濃縮。析出した結

3) K. Gewald, *Chem. Ber.*, **99**, 1002 (1966).

4) C.C. Cheng, R.K. Robins, *J. Org. Chem.*, **21**, 1240 (1956).

晶を H_2O から再結晶。無色針状結晶。mp 155—156°. *Anal.* Calcd. $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_5\text{O} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2-III): C, 39.34; H, 4.95; N, 38.24. Found: C, 39.4; H, 5.0; N, 38.6. 収量 8.67 g (52%). 2-III は MeOH 中, Raney Ni を触媒として常温常圧下で接触還元を行うと 2-VI に還元される。

1-Phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine 5-Oxide (2-IV)⁵⁾

1-Methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine (2-V)³⁾

4-Amino-1-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine (2-VI)⁴⁾

4-Methoxy-1-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine (2-VII)⁴⁾

Ethyl 1-Phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine-4-malonate (2-VIII)⁵⁾

1-(1-Phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-2-propanone (2-IX)⁵⁾

2-(1-Phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)acetophenone (2-X)⁵⁾

1,3-Diphenyl-1-(1-phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-2-propanone (2-XI)⁵⁾

2-(1-Phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)cyclopentanone (2-XII)⁵⁾

2-(1-Phenyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)cyclohexanone (2-XIII)⁵⁾

(3) Pyrido[2,3-*d*]pyrimidine 誘導体

Pyrido[2,3-*d*]pyrimidine 3-Oxide (3-I)⁷⁾

α -Phenylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine-4-acetonitrile (3-II) 4-Chloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine⁶⁾ 0.50 g, PhCH_2CN 0.30 g をベンゼン 10 ml に溶し, 粉末にした NaNH_2 0.50 g を加えて, 氷冷下で 2 hr 攪拌。後 AcOH を加えて中和, 析出した結晶を濾取, 水洗, EtOH から再結晶。橙黄色粉末状結晶。 *Anal.* Calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_4$ (3-II): C, 73.15; H, 4.09; N, 22.75. Found: C, 73.0; H, 4.1; N, 22.7. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 2176 ($-\text{C}\equiv\text{N}$). 収量 0.43 g (58%).

2-(Pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)acetophenone (3-III)⁸⁾

2-Methylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine-4(3*H*)-one (3-IV) *o*-Aminonicotinamide 1.00 g に Ac_2O 5 ml を加え, 95—98° で 45 min 加熱。後減圧に余剰の Ac_2O を留去, H_2O 40 ml を加えて活性炭で処理。この水溶液を減圧濃縮し, 析出した結晶を濾取, MeOH から再結晶。淡黄色針状結晶。mp 200° (dec.). *Anal.* Calcd. $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$ (2-acetamidonicotinamide (3-A)): C, 53.62; H, 5.06; N, 23.45. Found: C, 53.5; H, 5.1; N, 23.4. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3420, 3290 ($>\text{N}-\text{H}$, $-\text{NH}_2$); 1690, 1710 ($>\text{C}=\text{O}$). 収量 0.56 g (43%). 3-A 1.00 g を 210—225° で 40 min 加熱。冷後結晶を MeOH 50 ml に溶して活性炭で処理。溶媒を留去すれば無色針状結晶を得る。mp 261°. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ (3-IV): C, 59.62; H, 4.38; N, 26.07. Found: C, 59.4; H, 4.5; N, 26.2. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1690 ($>\text{C}=\text{O}$). 収量 0.35 g (39%).

(4) Imidazo[4,5-*b*]pyridine 誘導体

6-Bromo-2-methylimidazo[4,5-*b*]pyridine (4-I)⁹⁾

6-Bromo-2-phenylimidazo[4,5-*b*]pyridine (4-II) H_3PO_4 17 g, P_2O_5 17 g からつくったポリリン酸中に BzOH 1.20 g, 2,3-diamino-5-bromopyridine (4-A) 1.88 g を加え, 攪拌下に 220° で 2 hr 加熱。冷後 H_2O 100 ml で希釈し濾過, 濾液を K_2CO_3 で中和してゆき, 中和点近くでは NH_3 水で中和。析出した結晶を濾取, MeOH から再結晶。無色針状結晶。mp 311—312°. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{BrN}_3$ (4-II): C, 52.56; H, 2.94; N, 15.33. Found: C, 52.5; H, 2.9; N, 15.3. 収量 0.90 g (33%).

6-Bromo-2-(3-pyridyl)imidazo[4,5-*b*]pyridine (4-III) H_3PO_4 12 g, P_2O_5 12 g からつくったポリリン酸中に nicotinic acid 1.20 g, 4-A 1.88 g を加え, 攪拌下に 220° で 2 hr 加熱。以下前と同様に処理。MeOH から再結晶。無色粉末状結晶。mp 322—324°. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{BrN}_4$ (4-III): C, 48.00; H, 2.57; N, 20.37. Found: C, 48.5; H, 2.7; N, 20.4. 収量 0.78 g (28%).

6-Bromo-2-styrylimidazo[4,5-*b*]pyridine (4-IV) A 法——2,3-diacetamido-5-bromopyridine (4-B) 0.42 g, BzH 0.50 g を 210° で 75 min 加熱。放冷後エーテルを加えて結晶化。MeOH から再結晶。無色針状結晶。mp 304—305°. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrN}_3$ (4-IV): C, 56.00; H, 3.66; N, 14.00. Found: C, 55.9; H, 3.4; N, 13.9. 収量 0.16 g (34%).

B 法——4-I 0.31 g, BzH 0.45 g を 230° で 2 hr 加熱。冷後エーテルを加えて結晶化。MeOH から再結晶。収量 0.19 g (42%)

6-Bromo-2-(*o*-nitrostyryl)imidazo[4,5-*b*]pyridine (4-V) 4-I 0.41 g, *o*-nitrobenzaldehyde 0.40 g を 210° で 30 min 加熱。冷後エーテルを加えて結晶化。AcOH から再結晶。黄色粉末状結晶。mp 304—305°. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{BrN}_4\text{O}_2$ (4-V) C, 48.70; H, 2.63; N, 16.24. Found: C, 48.6; H, 2.5; N, 16.1. 収量 0.25 g (38%).

5) 東野武郎, 岩井義久, 林 英作, 薬誌, 96, 1352 (1976).

6) R.K. Robins, G.H. Hitchings, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 2256 (1955).

7) T. Higashino, E. Hayashi, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), 21, 2643 (1973).

8) T. Higashino, E. Hayashi, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), 18, 1457 (1970).

9) V. Petrow, J. Saper, *J. Chem. Soc.*, 1948, 1389.

6-Bromo-2-(*m*-nitrostyryl)imidazo[4,5-*b*]pyridine (4-VI) 4-I 0.4 g, *m*-nitrobenzaldehyde 0.50 g を 230° で 30 min 加熱. 冷後エーテルを加えて結晶化. AcOH から再結晶. 黄色粉末状結晶. mp 310—312°. *Anal.* Calcd. $C_{14}H_9BrN_4O_2$ (4-VI): C, 48.70; H, 2.63; N, 16.24. Found: C, 48.5; H, 2.6; N, 15.9. 収量 0.45 g (68%).

6-Bromo-2-(*P*-nitrostyryl)imidazo[4,5-*b*]pyridine (4-VII) A 法——4-B 0.31 g, *p*-nitrobenzaldehyde 0.32 g を 230° で 30 min 加熱. 冷後エーテルを加えて結晶化. AcOH から再結晶. 黄色粉末状結晶. mp > 360°. *Anal.* Calcd. $C_{14}H_9BrN_4O_2$ (4-VII): C, 48.07; H, 2.63; N, 16.24. Found: C, 48.7; H, 2.6; N, 16.3. 収量 0.23 g (59%).

B 法——4-I 0.31 g, *p*-nitrobenzaldehyde 0.41 g を 230° で 30 min 加熱. 冷後エーテルを加えて結晶化. AcOH から再結晶. 収量 0.29 g (58%).

(5) Quinoline 誘導体

2-Amino-3-ethoxyquinoline (5-I)¹⁰⁾

2-Amino-3-methoxyquinoxaline (5-II)¹⁰⁾

2-Acetamido-3-methoxyquinoxaline (5-III)¹⁰⁾

2-Phenylfuro[2,3-*b*]quinoxaline (5-IV)¹¹⁾

3-Methyl-2-phenylfuro[2,3-*b*]quinoxaline (5-V)¹¹⁾

1,2,3,4-Tetrahydro-1-benzofuro[2,3-*b*]quinoxaline (5-VI)¹¹⁾

2-(2-Oxopropyl)-3-phenylquinoxaline 1-Oxide (5-VII) 2-Phenylquinoxaline 4-oxide 200 mg, アセトン 200 mg をベンゼン 3 ml に溶し, 粉末にした $NaNH_2$ 250 mg を加えて, 氷冷下 45 min 攪拌, 反応液は真黒になる. 氷水を加え, AcOH で中和, $CHCl_3$ で抽出, 水洗, Na_2SO_4 で乾燥, 溶媒を留去, 残渣を iso Pr_2O で洗い, 溶けない結晶 (A) と洗液 (B) に分けて処理. A は石油ベンジン-ベンゼンから再結晶. 無色針状結晶. mp 137°. *Anal.* Calcd. $C_{17}H_{14}N_2O_2$ (5-VII): C, 73.36; H, 5.08; N, 10.07. Found: C, 73.0; H, 5.2; N, 9.7. IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1720 ($>C=O$). 収量 105 mg. B は濃縮し, 石油ベンジン-ベンゼンを溶媒として活性アルミナのカラムを通して精製. 最初に溶出される第 1 フラクション (F_1), 次いで溶出される第 2 フラクション (F_2) に分別. F_1 から得られる結晶は石油ベンジンから再結晶. 無色針状結晶. mp 107°. 2-Methyl-3-phenylquinoxaline 1-oxide¹²⁾ である. 収量 60 mg (28%). F_2 からは 5-VII を得る. 収量 15 mg. 5-VII の合計収量 120 mg (48%).

(6) 1,8-Naphthyridine 誘導体

2-Amino-1,8-naphthyridine-3-carbonitrile (6-I)¹³⁾

Methyl 2-Methyl-1,8-naphthyridin-3-yl Ketone (6-II)¹⁴⁾

(7) Quinoline 誘導体

7-Chloroquinaldonitrile (7-I)¹⁵⁾

7-Chloroquinaldamide (7-II) 7-I 0.50 g をアセトン 25 ml に溶し, 10% H_2O_2 20 ml を加えさらに 6N NaOH 0.4 ml を加え, 40—50° に 1 hr 加温. 後減圧下に濃縮して析出した結晶を MeOH から再結晶. 無色針状結晶. mp 193—195°. *Anal.* Calcd. $C_{10}H_7ClN_2O$ (7-I): C, 58.13; H, 3.42; N, 13.56. Found: C, 58.5; H, 3.5; N, 13.3. IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3400, 1700, 1680 ($\begin{matrix} O \\ \parallel \\ -C \\ | \\ NH_2 \end{matrix}$). 収量 0.46 g (83%).

3-Hydroxy-6-quinolinecarbonitrile (7-III)¹⁶⁾

Methyl 6-Chloroquinaldimdate (7-IV) 6-Chloroquinoline 1-oxide¹⁷⁾ 1.00 g, KCN 1.00 g を MeOH 30 ml に溶し, 60° に加温し, 攪拌下に $BzCl$ 0.85 g を加えてゆく. 1 hr 後, 減圧下に濃縮, 析出した結晶を MeOH から再結晶. 淡黄色リン片状結晶. mp 147°. *Anal.* Calcd. $C_{11}H_9ClN_2O$ (7-IV): C, 59.90; H, 4.11; N, 12.70. Found: C, 59.8; H, 4.2; N, 12.5. IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3280 (=N-H). 収量 0.90 g (72%).

2-(Methylsulfonyl)quinoline (7-V)¹⁸⁾

7-Chloroquinoline 1-Oxide (7-VI)¹⁹⁾

10) 飯島千穂子, 森川てい子, 林 英作, 薬誌, **95**, 784 (1975).

11) 飯島千穂子, 林 英作, 薬誌, **92**, 729 (1972).

12) 林 英作, 飯島千穂子, 長沢陽子, 薬誌, **84**, 163 (1964).

13) T. Higashino, E. Hayashi, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **21**, 2643 (1973).

14) E.M. Hawes, D.G. Wibberley, *J. Chem. Soc. (C)*, **1966**, 315.

15) 高橋酉蔵, 岡田寿太郎, 浜田喜樹, 薬誌, **77**, 1243 (1957).

16) 林 英作, 島田典招, 薬誌, **97**, 123 (1977).

17) 高橋酉蔵, 浜田喜樹, 薬誌, **77**, 1244 (1957).

18) 林 英作, 斎藤徹也, 薬誌, **89**, 74 (1969).

19) 吉田信一郎, 薬誌, **66**, 60 (1946).

6-Quinolinecarbonitrile 1-Oxide (7-VII)¹⁶⁾

6-Bromoquinaldic Acid 1-Oxide (7-VIII) 6-Bromoquinoline 1-oxide²⁰⁾ 1.50 g, KCN 1.50 g を H₂O 30 ml に溶し、攪拌下に BzCl 1.20 g を加えてゆく。1 hr 後、析出した結晶を CHCl₃ で抽出、水洗、Na₂SO₄ で乾燥、留去、得られる結晶を石油ベンジン-ベンゼンから再結晶。無色針状結晶。mp 222°. *Anal.* Calcd. C₁₀H₅BrN₂: C, 51.53; H, 2.16; N, 12.02. Found: C, 51.9; H, 2.2; N, 11.6. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 2240 (C≡N). 6-Bromoquinaldonitrile (7-A) を得る。収量 1.12 g (72%).

7-A 1.00 g をアセトン 50 ml に溶し、20% H₂O₂ 20 ml を加え、さらに 6N NaOH 0.8 ml を加え、40—50° に 1 hr 加温。減圧下に濃縮、析出した結晶をろ取、石油ベンジン-ベンゼンから再結晶。無色針状結晶。mp 236°. *Anal.* Calcd. C₁₀H₇BrN₂O: C, 47.84; H, 2.81; N, 11.16. Found: C, 47.6; H, 2.9; N, 11.0. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3410, 1697 $\left(\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{NH}_2 \end{array} \right)$. 6-Bromoquinaldamide (7-B) を得る。収量 0.86 g (80%).

7-B 1.00 g を EtOH 50 ml に溶し、10% NaOH 10 ml を加えて 15 hr 加熱還流。後減圧に濃縮、10% HCl で中和して析出する結晶をろ取。MeOH から再結晶。淡黄色針状結晶。mp 226°. *Anal.* Calcd. C₁₀H₆BrNO₂: C, 47.65; H, 2.40; N, 5.56. Found: C, 47.3; H, 2.3; N, 5.4. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1685 (>C=O). 6-Bromoquinaldic acid (7-C) を得る。収量 0.63 g (63%).

7-C 2.00 g を AcOH 60 ml に溶し、30% H₂O₂ 11 ml を加え 100° で 10 hr 加熱。後減圧に濃縮、得られる結晶を EtOH から再結晶。淡黄色針状結晶。mp 183°. *Anal.* Calcd. C₁₀H₆BrNO₃ (7-VIII): C, 44.81; H, 2.26; N, 5.23. Found: C, 44.9; H, 2.3; N, 5.3. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1700 (>C=O). 収量 0.62 g (58%).

6-Bromoquinaldamide 1-Oxide (7-IX) 7-X 1.00 g をアセトン 50 ml に溶し、20% H₂O₂ 20 ml を加え、さらに 6N NaOH 0.8 ml を加え、50° に 1 hr 加温。析出した結晶を EtOH から再結晶。淡黄色粉末状結晶。mp 283°. *Anal.* Calcd. C₁₀H₇BrN₂O₂ (7-IX): C, 44.97; H, 2.64; N, 10.49. Found: C, 45.1; H, 2.7; N, 10.7. 収量 0.69 g (64%).

6-Bromoquinaldonitrile 1-Oxide (7-X) 7-A 3.00 g を AcOH 90 ml に溶し、30% H₂O₂ 15 ml を加えて 100° に 12 hr 加熱。後減圧下に濃縮、得られる結晶を EtOH から再結晶。淡黄色針状結晶。mp 267°. *Anal.* Calcd. C₁₀H₅BrN₂O (7-X): C, 48.22; H, 2.02; N, 11.25. Found: C, 48.8; H, 2.2; N, 11.1. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 2242 (C≡N). 収量 0.72 g (67%).

6-Chloroquinaldamide 1-Oxide (7-XI)¹⁷⁾**6-Chloroquinaldonitrile 1-Oxide (7-XII)¹⁷⁾****1,2,5,6,7,8-Hexahydro-2-oxo-3-quinolinecarboxylic Acid (7-XIII)²¹⁾****1,2,5,6,7,8-Hexahydro-2-oxo-3-quinolinecarbonitrile (7-XIV)²¹⁾****4-(Hydroxyimino)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (7-XV)²²⁾****1-(p-Toluenesulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-one (7-XVI)²²⁾****4-(Acetoxyimino)-1-acetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (7-XVII)²³⁾**

4-(Hydroxyimino)-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (7-XVIII) H₂N-OH·HCl 0.50 g を H₂O 3 ml に溶し、10% NaOH 2 ml を加え、これに 1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-one²⁴⁾ 0.20 g を加え、これが溶けるまで MeOH を加えて 10 min 加熱還流。冷後析出した結晶を MeOH-H₂O から再結晶。淡黄色針状結晶。mp 148—150°. *Anal.* Calcd. C₁₅H₁₄N₂O (7-XVIII): C, 75.60; H, 5.92; N, 11.76. Found: C, 75.5; H, 6.0; N, 11.6. 収量 0.83 g (78%).

8-(Hydroxyimino)-5,6,7,8-tetrahydroquinoline (7-XIX)²³⁾**4-(Hydroxyimino)-1,2,3,4-tetrahydroacridine (7-XX)²³⁾**

4-Semicarbazono-1,2,3,4-tetrahydroacridine (7-XXI) H₂N-NH-CO-NH₂·HCl 0.50 g AcONa 0.8 g を H₂O 5 ml に溶し、1,2,3,4-tetrahydroacridin-4-one²³⁾ 0.50 g, MeOH 10 ml の溶液を加えて、10 min 加熱還流冷後析出した結晶を MeOH から再結晶。無色針状結晶。mp 228—230°. *Anal.* Calcd. C₁₄H₁₄N₄O: C, 66.12; H, 5.55; N, 22.04. Found: C, 66.3; H, 5.6; N, 21.8. 収量 0.46 g (69%).

2-Ethyl-3-(2-furoyloxy)-2-hydroxy-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrocinchoninonitrile (7-XXII)²⁵⁾**3-(p-Anisoyloxy)-2-ethyl-2-hydroxy-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrocinchoninonitrile (7-XXIII)²⁵⁾****9a-(Benzoyloxy)-4a-hydroxy-1,2,3,4,4a,9,9a,10-octahydro-9-acridinecarbonitrile (7-XXIV)²⁵⁾****4a-Hydroxy-9a-(p-nitrobenzoyloxy)-1,2,3,4,4a,9,9a,10-octahydro-9-acridinecarbonitrile (7-XXV)²⁵⁾**

20) 内藤武男, 薬誌, **68**, 209 (1948).

21) A. Dornow, E. Neuse, *Arch. Pharm.*, **288**, 174 (1955).

22) W.S. Johnson, E.L. Woroch, B.G. Buel, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 1901 (1949).

23) 林 英作, 鈴木専二, 薬誌, **95**, 1439 (1975).

24) R.C. Cookson, F.G. Mann, *J. Chem. Soc.*, **1949**, 69.

25) 林 英作, 宮下 晶, 薬誌, **96**, 968 (1976).

3-(*p*-Amisoyl)-2-hydroxy-3-methyl-2-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrocinchoninonitrile (7-XXVI)²⁵⁾

(8) Isoquinoline 誘導体

4-Isoquinolinecarbonitrile (8-I)²⁶⁾

4-Isoquinolinecarbonitrile 2-Oxide (8-II)²⁷⁾

1,2-Dihydro-2-hydroxy-1-oxo-4-isoquinolinecarbonitrile (8-III)²⁷⁾

(9) Pyrazole 誘導体

5-Amino-1-methyl-1*H*-pyrazole-4-carbonitrile (9-I)⁴⁾

5-Amino-1-methyl-1*H*-pyrazole-4-carboxamide (9-I)⁴⁾

(10) Pyridine 誘導体

2-Amino-6-ethoxy-3,5-pyridinedicarbonitrile (10-I)²⁸⁾

2-Amino-6-ethoxy-3,5-pyridinedicarboxamide (10-II) 10-I 1.00 g, KOH 0.46 g を EtOH 20 ml に溶し, 35% H₂O₂ 40 ml を加え, 60° で 1 hr 加熱. 冷後析出した結晶を AcOH から再結晶. 淡黄色針状結晶. mp 284°. Anal. Calcd. C₉H₁₂N₄O₃ (10-II): C, 48.21; H, 5.36; N, 24.99. Found: C, 48.1; 5.4; N, 25.1. 収量 1.00 g (80%).

(11) その他

3',5',6',7'-Tetrahydrospiro[cyclopentane-1,4'-4*H*-cyclopentapyrimidine]-2'-thiol (11-I)²⁹⁾

2-(Benzylidenamino)-4,5-diphenyl-3-furancarbonitrile (11-II)³⁾

2-Amino-1-cyclopentenecarbonitrile (11-III)³⁰⁾

α -Phenylcinnamonitrile (11-IV)³¹⁾.

3-[*N*-(*p*-Toluenesulfonyl)amilino]propionic Acid. (11-V)²²⁾

謝辞 本研究の費用の一部は文部省がん特別研究費によった. ここに感謝の意を表する.

26) F.T. Tyson, *J. Am. Chem. Soc.*, **61**, 1841 (1939).

27) 林 英作, 牧野博一, 東野武郎, 薬誌, **94**, 1041 (1974).

28) A.P. Krapcho, P.S. Huyffer, *J. Org. Chem.*, **28**, 2461 (1963).

29) von H. Hartmann, R. Mayer, *J. Prakt. Chem.*, **30**, 87 (1965).

30) Q.E. Thompson, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 5483 (1958).

31) *Beilstein*, **9**, 692.

薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
97 (9) 1033-1039 (1977)

UDC 547.751.04.09 : 615.277.3.011.5.076.9

Indole 誘導体の抗腫瘍性スクリーニング

小林五郎, 松田芳郎, 富永義則,^{1a)} 大熊美保子, 篠田泰誉, 河野守宏, 水野伝一^{1b)}
長崎大学薬学部,^{1a)} 東京大学薬学部^{1b)}

Anti-tumor Activity of Indole Derivatives

GORO KOBAYASHI, YOSHIRO MATSUDA, YOSHINORI TOMINAGA,^{1a)} MIHOKO OHKUMA,
HIROTAKE SHINODA, MORIHIRO KOHNO, and DEN'ICHI MIZUNO^{1b)}

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nagasaki University^{1a)} and Faculty of
Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo^{1b)}

(Received October 1, 1976)

Sixty-one indole derivatives containing oxindole, spiro-oxindole, and condensed-ring indole were prepared and their antitumor activity was examined using a solid type of Ehrlich carcinoma. 1-Methyl-3-(1-methylthio-1-morpholinomethylene)oxindole was found to have some antitumor effect, but no other derivatives were found effective.

Keywords—oxindole; spiro-oxindole; condensed-ring indole; anti-tumor activity; Ehrlich carcinoma

癌細胞膜の傷害を目標とする制癌合成化学物質の実験的研究の一環として, 著者らは oxindole, spiro-oxindole,

1) Location: a) Bunkyo-machi 1-14, Nagasaki, 852, Japan; b) Hongo 7-3-1, Bunkyo-ku, Tokyo, 113, Japan.