

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5559057号
(P5559057)

(45) 発行日 平成26年7月23日(2014.7.23)

(24) 登録日 平成26年6月13日(2014.6.13)

(51) Int.Cl.

F 1

C 0 7 D 3 2 3 / 0 2	(2 0 0 6 . 0 1)	C O 7 D 3 2 3 / 0 2	C S P
A 6 1 P 4 3 / 0 0	(2 0 0 6 . 0 1)	A 6 1 P 4 3 / 0 0	1 2 3
A 6 1 P 3 3 / 0 6	(2 0 0 6 . 0 1)	A 6 1 P 3 3 / 0 6	
A 6 1 K 4 5 / 0 0	(2 0 0 6 . 0 1)	A 6 1 K 4 5 / 0 0	
A 6 1 P 3 3 / 1 2	(2 0 0 6 . 0 1)	A 6 1 P 3 3 / 1 2	

請求項の数 17 (全 51 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-531331 (P2010-531331)
 (86) (22) 出願日 平成20年10月29日(2008.10.29)
 (65) 公表番号 特表2011-502131 (P2011-502131A)
 (43) 公表日 平成23年1月20日(2011.1.20)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2008/081579
 (87) 国際公開番号 W02009/058859
 (87) 国際公開日 平成21年5月7日(2009.5.7)
 審査請求日 平成23年10月25日(2011.10.25)
 (31) 優先権主張番号 11/930,606
 (32) 優先日 平成19年10月31日(2007.10.31)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 510109109
 メディスインズ フォー マラリア ヴェ
 ンチュアー エムエムヴィ
 スイス CH-1215 ジュネーヴ 1
 5, 3フロア, ブロック ジー, ルート
 ドゥ プル-ボワ, ビルディング 20,
 アンテルナシヨナル サントル コワン
 トラン (イセセ)
 (74) 代理人 100085372
 弁理士 須田 正義

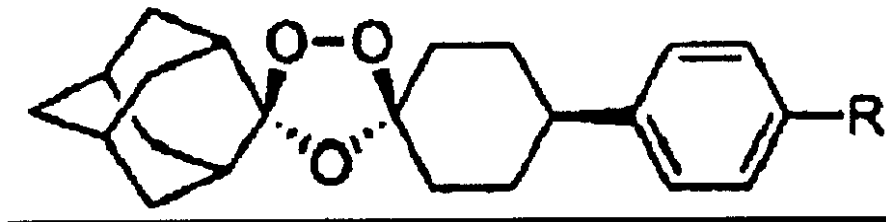
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ジスピロ1, 2, 4-トリオキサラン抗マラリア剤

(57) 【特許請求の範囲】

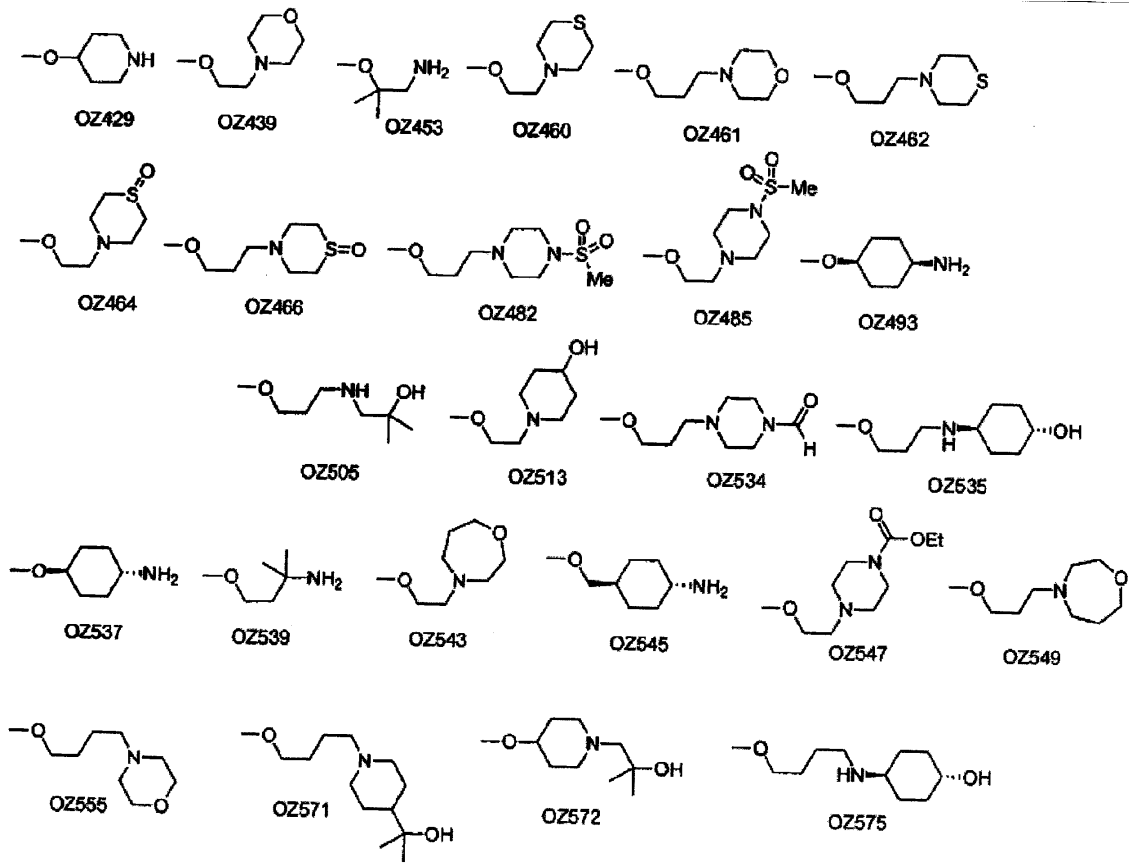
【請求項1】

【化13】



〔式中、Rは、次の群から選択され：〕

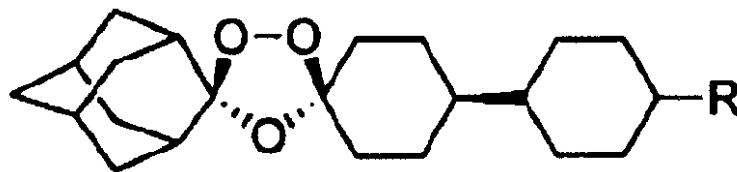
【化14】



10

20

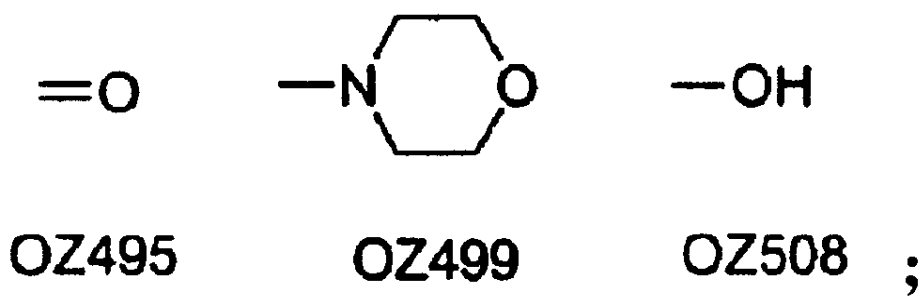
【化15】



30

[式中、Rは、次の群から選択され:]

【化16】

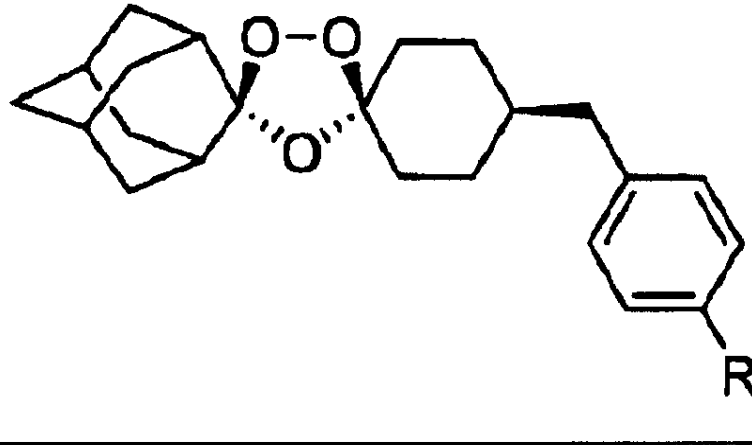


40

50

及び

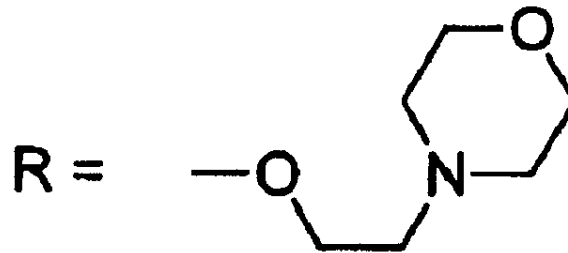
【化17】



10

〔式中、Rは、次の群から選択され：〕

【化18】



20

OZ527

30

、これらの薬学的に許容される塩からなる群より選択されるジスピロ1,2,4-トリオキサソラン。

【請求項2】

OZ439、OZ461、OZ462、OZ466、OZ482、OZ493、OZ499、OZ527、OZ537、OZ539、OZ543、OZ545、OZ555、OZ571及びOZ572からなる群より選択される、請求項1記載のジスピロ1,2,4-トリオキサソラン。

【請求項3】

ジスピロ1,2,4-トリオキサソランがシス-アダマンタン-2-スピロ-3-[4-[2-(4-ホルホルニル)エトキシ]フェニル]-1,2,4-トリオキサスピロ[4.5]デカンメシレートである、請求項1~2のいずれか1項に記載のジスピロ1,2,4-トリオキサソラン。

40

【請求項4】

請求項1~3のいずれか1項に記載のジスピロ1,2,4-トリオキサソラン及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項5】

医薬品としての使用のための、請求項1~4のいずれか1項に記載のジスピロ1,2,4-トリオキサソラン。

【請求項6】

マラリアの発症を低減する又はマラリアを治療するための、請求項1~3のいずれか1

50

項に記載のジスピロ 1, 2, 4 - トリオキサラン。

【請求項 7】

トリオキサランがマラリアへの暴露前又は後に投与される予定の、請求項 6 記載のジスピロ 1, 2, 4 - トリオキサラン。

【請求項 8】

トリオキサランが、1 ~ 100 mg/kg/日の用量範囲で投与される予定の、請求項 6 ~ 7 のいずれか 1 項に記載のジスピロ 1, 2, 4 - トリオキサラン。

【請求項 9】

トリオキサランが単回用量で投与される予定の、請求項 5 記載のジスピロ 1, 2, 4 - トリオキサラン。

【請求項 10】

トリオキサランが、0.5 ~ 5.0 mg/kgの投与範囲で投与される予定の、請求項 9 記載のジスピロ 1, 2, 4 - トリオキサラン。

【請求項 11】

トリオキサランが、0.1 ~ 1000 mg/kg/日の用量範囲で 2 回以上投与される予定の、請求項 5 ~ 8 のいずれか 1 項に記載のジスピロ 1, 2, 4 - トリオキサラン。

【請求項 12】

塩が、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、ジグルコン酸塩、グリセロリン酸塩、半硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサ酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2 - ヒドロキシエタンスルホネート（イソチオン酸塩）、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2 - ナフタレンスルホネート、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3 - フェニルプロピオネート、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、リン酸塩、グルタミン酸塩、重炭酸塩、p - トルエンスルホン酸塩及びウンデカン酸塩からなる群より選択される、請求項 5 ~ 11 のいずれか 1 項に記載のジスピロ 1, 2, 4 - トリオキサラン。

【請求項 13】

ジスピロ 1, 2, 4 - トリオキサランがシス - アダマンタン - 2 - スピロ - 3 - [4 - [2 - (4 - モルホリニル)エトキシ]フェニル] - 1, 2, 4 - トリオキサスピロ [4.5] デカンメシレートである、請求項 5 ~ 12 のいずれか 1 項に記載のジスピロ 1, 2, 4 - トリオキサラン。

【請求項 14】

トリオキサランが、併用療法の一部として別の抗マラリア剤とともに投与される予定の、請求項 5 ~ 13 のいずれか 1 項に記載のジスピロ 1, 2, 4 - トリオキサラン。

【請求項 15】

トリオキサランが経口投与される予定の、請求項 5 ~ 14 のいずれか 1 項に記載のジスピロ 1, 2, 4 - トリオキサラン。

【請求項 16】

マラリアの予防又は治療のための組成物を製造する方法であって、マラリア予防又はマラリア治療有効量のジスピロ 1, 2, 4 - トリオキサラン、その光学異性体と薬学的に許容される担体とを混合することを含み、前記トリオキサランが、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のジスピロ 1, 2, 4 - トリオキサランである、方法。

【請求項 17】

住血吸虫症の発生を低減する又は住血吸虫症を治療するための、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のジスピロ 1, 2, 4 - トリオキサラン。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

20

30

40

50

本発明は、マラリアを治療する組成物及び方法に関する。具体的には、本発明は、ジスプロトリオキソランを含む医薬組成物、並びにそれらの使用及び製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

マラリアは、赤血球内の寄生原虫の存在によりもたらされる急性、多くの場合には慢性の感染症である。プラスモディウム属の単細胞寄生虫に引き起こされると、マラリアは、雌の蚊の刺傷によりヒトからヒトに伝染する。

【0003】

かつては北米及び世界の温帯地域で流行したが、現在では、マラリアは主に熱帯及び亜熱帯の国々において発生している。毎年、4億から6億人がこの疾患に罹患し、1千5百万から2千7百万人が、この疾患で死亡している。

10

【0004】

三日熱マラリア原虫、熱帯熱マラリア原虫、四日熱マラリア原虫及び卵形マラリア原虫を含む4種のプラスモディウム属寄生原虫が一般にマラリアの原因である。この4種のうち、熱帯熱マラリア原虫が最も危険であり、マラリアの全臨床症例の半数を占め、この疾患による死亡の90%を占める。

【0005】

マラリアの伝染は、雌の蚊が、既にマラリア寄生虫に感染しているヒトを刺傷したときに始まる。感染した蚊が別のヒトを刺傷したとき、蚊の唾液中のスポロゾイトが血中に移り、次に肝臓まで移動する。肝臓では、スポロゾイトは急速に分裂し、次に血流に進入し、そこで赤血球に侵入する。これらの血球の中では、メロゾイトが、赤血球を破裂させるまで急速に増殖し、血流に新たな世代のメロゾイトを放出し、次にそれらが他の赤血球を感染する。

20

【0006】

マラリアに関連する症状は、一般に赤血球の破裂に関連する。赤血球の破壊は、廃棄物、毒素及び他の細片を血中にまき散らす。このことは次に、感染した個人を消耗させ寝たきりにさせうる高熱を引き起こす。反復感染及び/又は熱帯熱マラリア原虫による感染に関連するより重篤な症状には、貧血、重篤な頭痛、痙攣、せん妄、幾つかの場合では死が含まれる。

【0007】

マラリアの治療は、マラリア寄生虫が薬剤耐性を生じる能力のために特に困難である。南米キナの樹皮から抽出される抗マラリア化合物であるキニーネは、存在する最も古く最も効果的な医薬の一つである。キニーネの欠点は、短時間作用性であり、疾患の再発を防止できないことである。更に、キニーネは、眩暈から聴覚消失までの副作用に関連する。

30

【0008】

クロロキンは、キニーネに類似している合成化学物質である。1940年代に開発されたときには、その有効性、製造の容易さ及び副作用の全般的な欠如によってマラリアの選択薬となった。しかし、この数十年間、世界の多くに地域においてマラリア寄生虫はクロロキンに対して耐性になってきた。

【0009】

メフロキンはキニーネの別の合成類似体であり、マラリアの治療に使用されてきた。しかし、マラリア寄生虫はメフロキンにも耐性を生じている。メフロキンは、また、一部の患者において幻覚及び鮮明な悪夢を含む望ましくない中枢神経副作用に関連する。

40

【0010】

抗葉酸薬は、生殖を阻害することによりマラリア寄生虫に対して有効である。寄生虫は、抗葉酸薬にも耐性を生じるが、それでもこの薬剤を他の種類の抗マラリア剤と組み合わせることで有効に使用することができる。しかし、マラリアの治療における併用療法の使用は、不便であり高価であるという欠点を有する。

【0011】

マラリアの治療におけるより最近の進展は、特有の1, 2, 4 - トリオキソラン複素環

50

ファルマコフォアを含有する薬剤アルテミシニンにより例示される、ペルオキシド官能基の使用を伴う。アルテミシニンの抗マラリア作用は、マラリア寄生虫における遊離ヘム分子の鉄と反応して、細胞破壊をもたらすフリーラジカルを生成することに起因すると考えられる。

【0012】

天然に生じるエンドペルオキシドセスキテルペンラクトンであるアルテミシニン（青蒿素）の発見（Meshnick et al., 1996; Vroman et al. 1999; Dhingra et al., 2000）によって、その作用分子構造を解明する（Jefford, 1997; Cumming et al., 1997）及び新規抗マラリアペルオキシドを同定する（Dong and Vennerstrom, 2001）ための鋭意努力が開始された。多くの合成 1, 2, 4 - トリオキサン、1, 2, 4, 5 - テトラオキサン及び他のエンドペルオキシドが調製された。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

臨床的に有用な半合成アルテミシニン誘導体は、急速に作用し、潜在的な抗マラリア薬であるが、再発、神経毒性（Wesche et al., 1994）及び代謝不安定性（White, 1994）を含む幾つかの欠点を有する。これらの化合物の相当数はインビトロで大いに活性であるが、大部分は低い経口活性という欠点がある（White, 1994; van Agtmael et al., 1999）。多くの合成抗マラリア 1, 2, 4 - トリオキサンが調製されてきたが（Cumming et al., 1996; Jefford, 1997）、新たなペルオキシド抗マラリア剤、特に、容易に合成され、神経毒性を回避し、改善された薬物動態特性、例えば改善された安定性、経口吸収性などを有するものを同定する必要性が当該技術において存在する。

20

【課題を解決するための手段】

【0014】

本発明は、ジスピロ 1, 2, 4 - トリオキサラン、これらのプロドラッグ及び類似体によるマラリアを治療するための方法及び組成物を記載する。幾つかの例外として、本発明の好ましいトリオキサランは、シクロヘキシル環にシス - 8 - フェニル置換を含有する。本発明の化合物は、以下の 3 つの構造部類のうちの 1 つに分類される：

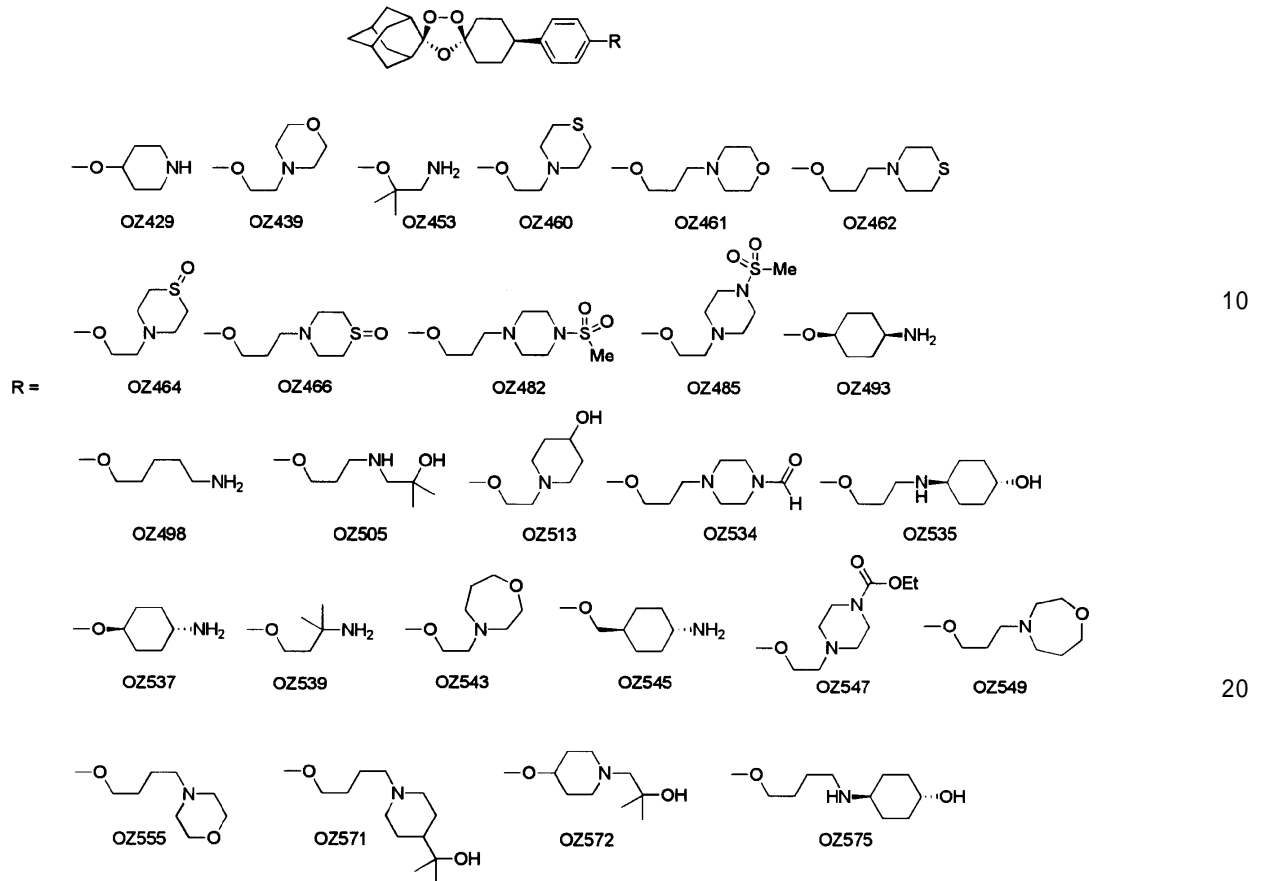
【0015】

第 1 部類：

30

【0016】

【化1】

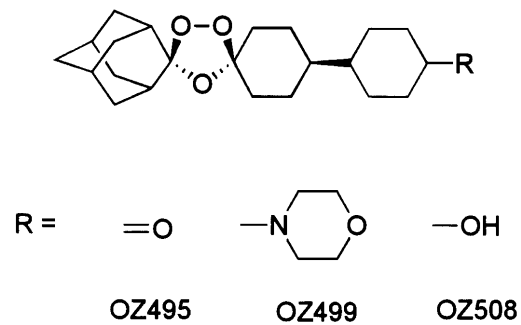


【0017】

第2部類：

【0018】

【化2】



【0019】

第3部類：

【0020】

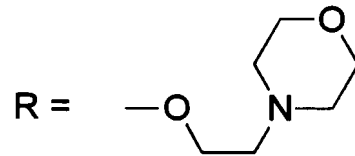
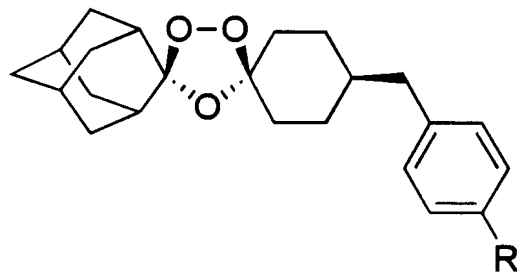
10

20

30

40

【化3】



OZ527

10

【0021】

本発明は、化合物の類似体、アキラル、アキラルジアステレオマー、ラセミ混合物、また鏡像形態を包含する。

20

【0022】

本発明のトリオキソランは、プラスモディウム属の寄生虫に対して優れた効力及び効能を有する。加えて、以前の合成トリオキソランと比較して、本発明の化合物は、マラリアに対して予防活性を実証し、多くの場合に1用量有効性を提供する。更に、幾つかのトリオキソランは、経口投与に適している。更に、アルテミシニン半合成誘導体と比較すると、本発明の化合物は、構造的に簡素であり、合成するのが容易及び安価であり、単独で又は他の抗マラリア剤と一緒に効果的に使用することができる。

【発明を実施するための形態】

【0023】

本発明は、マラリアの予防及び治療に使用されるスピロ及びジスピロ1,2,4-トリオキソランの開発に関する。本発明は、トリオキソラン複素環の1つの側面に特定の置換基を有するトリオキソランが、トリオキソラン環に代謝及び化学安定性をもたらし、それによって、特に経口投与に関してより良好なインビボ活性をもたらすという予想外の発見に基づいている。以前の既知のトリオキソランと異なり、本発明の化合物は、予想外に良好な抗マラリア予防特性をもたらし、また、多くの場合において疾患に対して単回用量治療をもたらす。

30

【0024】

本明細書で使用されるとき、用語「予防有効量」は、マラリア寄生虫による感染及び続く疾患を抑制する、その可能性を減少させる、又は予防するのに有効な本発明の化合物の濃度を意味する。同様に、用語「治療有効量」は、マラリア寄生虫の濃度の増加を予防する、マラリア寄生虫の濃度を減少する及び/又はマラリア感染を「治療する」（即ち、マラリアの標準マウスモデルにおいて、このことは感染後30日間生存したことに等しい）という観点から、マラリアの治療に有効である化合物の濃度を意味する。

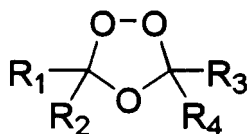
40

【0025】

以前の出願では、本発明者は、以下の構造式：

【0026】

【化4】



10

【0027】

〔式中、R₁、R₂、R₃及びR₄は、トリオキソラン環の周りに十分な立体障害を提供して環に化学及び代謝安定性を与える、環系、非環系及び官能基の組み合わせを表す〕を有する特定の新規四置換トリオキソランを開示した。

【0028】

本発明のトリオキソラン化合物は、驚くべきことに鉄安定性であり、予想外に良好な抗マラリア活性を提供することが見出されている。この構造の化合物は、経口活性であり、特定の代表的な化合物は、単回用量でマラリア治癒性でさえあることが見出されている。更に、本発明の好ましい化合物は、以前に開示されたトリオキソラン化合物と比較して、改善された安定性プロファイルを有する。

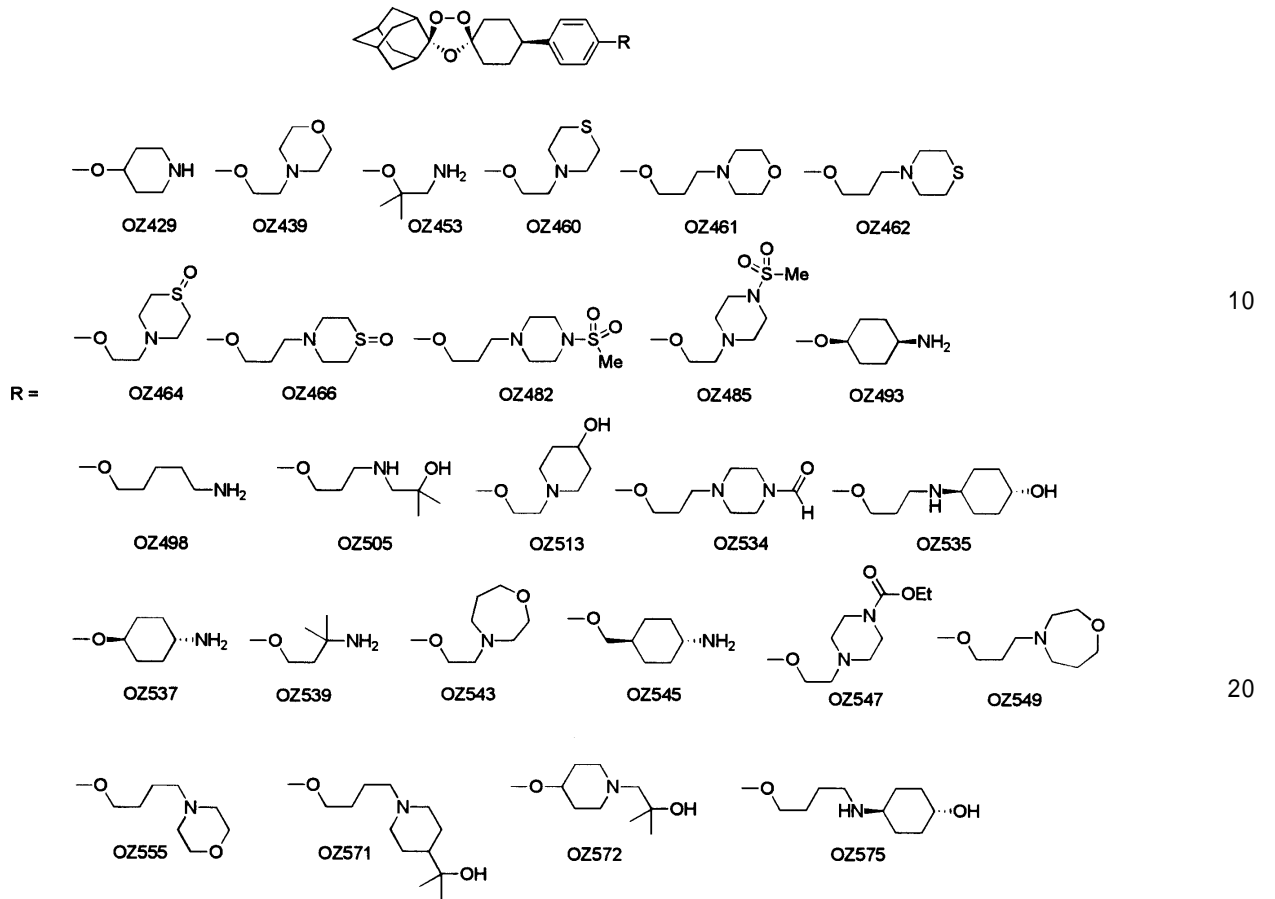
20

【0029】

本発明の一つの実施態様において、化合物は、以下の一般構造を有し、下記に提示されているR基が主要構造である。「OZ」（「オゾニド」を表す）は、便宜上、本出願の残りの部分の全体にわたって使用されるこれらの化合物の内部名称である。

【0030】

【化5】

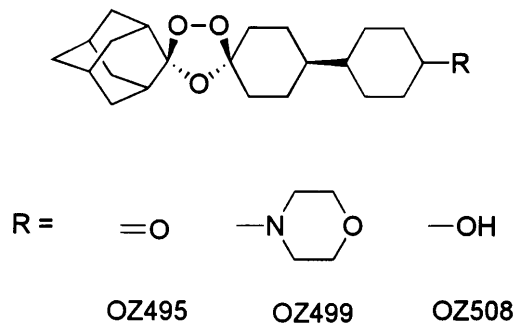


【0031】

本発明の第2実施態様において、化合物は以下の構造を有する：

【0032】

【化6】



【0033】

本発明の第3実施態様において、化合物は以下の構造を有する：

【0034】

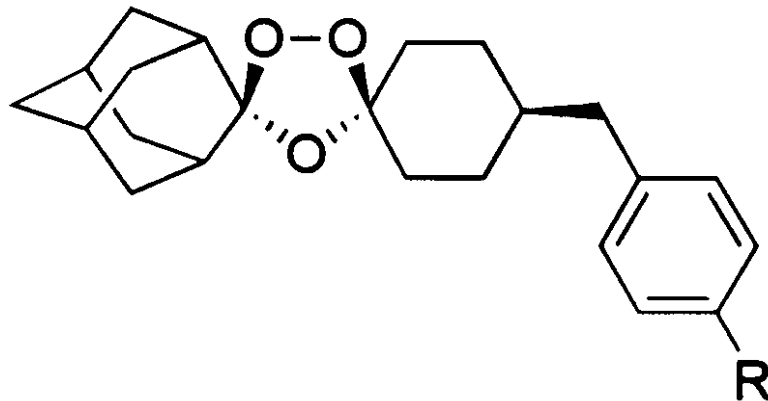
10

20

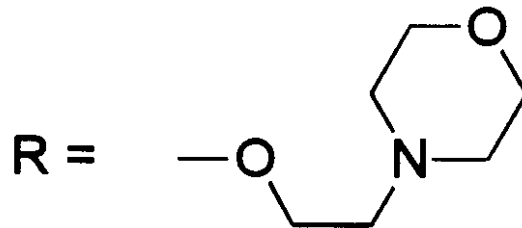
30

40

【化7】



10



20

OZ527

【0035】

これまで同定された本発明の好ましい化合物には、以下が含まれる：

30

- シス - アダマンタン - 2 - スピロ - 3 - 8 - [4 - { 2 - (4 - モルホリ
ニル) エトキシ } フェニル] - 1 , 2 , 4 - トリオキサスピロ [4 . 5] デカン
メシレート (O Z 4 3 9) ;

- シス - アダマンタン - 2 - スピロ - 3 - 8 - [4 - { 3 - (4 - モルホリ
ニル) プロポキシ } フェニル] - 1 , 2 , 4 - トリオキサスピロ [4 . 5] デカン
メシレート (O Z 4 6 1) ;

- シス - アダマンタン - 2 - スピロ - 3 - 8 - [4 - { 3 - (4 - チオモル
ホリニル) プロポキシ } フェニル] - 1 , 2 , 4 - トリオキサスピロ [4 . 5] デ
カンメシレート (O Z 4 6 2) ;

- シス - アダマンタン - 2 - スピロ - 3 - 8 - [4 - { 3 - (1 - オキシド
- 4 - モルホリニル) プロポキシ } フェニル] - 1 , 2 , 4 - トリオキサスピロ
[4 . 5] デカンメシレート (O Z 4 6 6) ;

40

- シス - アダマンタン - 2 - スピロ - 3 - 8 - [4 - { 3 - { 4 - (メチル
スルホニル) - 1 - ピペラジニル } プロポキシ } フェニル] - 1 , 2 , 4 - トリ
オキサスピロ [4 . 5] デカン p - トシレート (O Z 4 8 2) ;

- シス - アダマンタン - 2 - スピロ - 3 - 8 - [4 - (シス - 4 - アミノシク
ロヘキシルオキシ) フェニル] - 1 , 2 , 4 - トリオキサスピロ [4 . 5] デカン
メシレート (O Z 4 9 3) ;

- シス - アダマンタン - 2 - スピロ - 3 - 8 - [4 - (4 - モルホリニル) シ
クロヘキシル] - 1 , 2 , 4 - トリオキサスピロ [4 . 5] デカンメシレート (O

50

Z 4 9 9) ;

- シス - アダマンタン - 2 - スピロ - 3 - 8 - (4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 , 2 , 4 - トリオキサスピロ [4 . 5] デカン (O Z 5 0 8) ;

- シス - アダマンタン - 2 - スピロ - 3 - 8 - [[4 - [2 - (4 - モルホリニル) エトキシ] フェニル] メチル] - 1 , 2 , 4 - トリオキサスピロ [4 . 5] デカン p - トシレート (O Z 5 2 7) ;

- シス - アダマンタン - 2 - スピロ - 3 - 8 - [4 - (トランス - 4 - アミノシクロヘキシルオキシ) フェニル] - 1 , 2 , 4 - トリオキサスピロ [4 . 5] デカンメシレート (O Z 5 3 7) ;

- シス - アダマンタン - 2 - スピロ - 3 - 8 - [4 - (3 - アミノ - 3 - メチルプトキシ) フェニル] - 1 , 2 , 4 - トリオキサスピロ [4 . 5] デカン p - トシレート (O Z 5 3 9) ;

- シス - アダマンタン - 2 - スピロ - 3 - 8 - [4 - [2 - (テトラヒドロ - 1 , 4 - オキサゼピン - 4 (5 H) - イル) エトキシ] フェニル] - 1 , 2 , 4 - トリオキサスピロ [4 . 5] デカン p - トシレート (O Z 5 4 3) ;

- シス - アダマンタン - 2 - スピロ - 3 - 8 - [4 - [(トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) メトキシ] フェニル] - 1 , 2 , 4 - トリオキサスピロ [4 . 5] デカンメシレート (O Z 5 4 5) ;

- シス - アダマンタン - 2 - スピロ - 3 - 8 - [4 - [4 - (4 - モルホリニル) プトキシ] フェニル] - 1 , 2 , 4 - トリオキサスピロ [4 . 5] デカンメシレート (O Z 5 5 5) ;

- シス - アダマンタン - 2 - スピロ - 3 - 8 - [4 - [4 - [4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 1 - ピペリジニル] プトキシ] フェニル] - 1 , 2 , 4 - トリオキサスピロ [4 . 5] デカン p - トシレート (O Z 5 7 1) ;

- シス - アダマンタン - 2 - スピロ - 3 - 8 - [4 - [1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 4 - ピペリジニルオキシ] フェニル] - 1 , 2 , 4 - トリオキサスピロ [4 . 5] デカン p - トシレート (O Z 5 7 2) 。

【 0 0 3 6 】

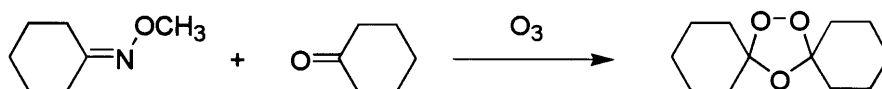
これらの化合物のうちで最も好ましいものは、O Z 4 3 9、O Z 4 6 6、O Z 4 9 3、O Z 5 2 7、O Z 5 3 7、O Z 5 3 9 及び O Z 5 5 5 であり、これらは幾つかの場合において単回用量でマラリア治療性であることが見出されている。

【 0 0 3 7 】

アルテミシニン半合成誘導体と比較したこれらのスピロ及びジスピロ 1 , 2 , 4 - トリオキサソランの注目すべき特徴は、これらの構造の簡素さ及び合成の容易さである。例えば、ジスピロトリオキサソランは、対称ジスピロシクロヘキシルトリオキサソランについて下記に例示されているように、Griesbaumらの方法 (1 9 9 7 a ; 1 9 9 7 b) に従って必須シクロアルカノン誘導体の存在下でのシクロアルカノンの O - メチルオキシムの共オゾン分解によって容易に合成することができる。

【 0 0 3 8 】

【 化 8 】



【 0 0 3 9 】

この共オゾン分解反応において収量が低い場合、収量は、O - メチルオキシム及びケトンに「逆」にすると著しく改善することができる。この新規手順は、スピロ及びジスピロトリオキサソランを合成する独特の好都合な方法を提供する。アルケン手法に対するオキシムエーテル経路の利点には、出発物質の簡便合成 (オキシムエーテル対四置換アルケン)、

10

20

30

40

50

高い収量及び対反応基質の賢明な選択により所望のトリオキシランを形成する選択性が含まれる。トリオキシランを、結晶化又はフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製することができる。これらの構造及び純度を、分析HPLC、 ^1H 及び ^{13}C NMR、IR、融点及び元素分析により確認することができる。

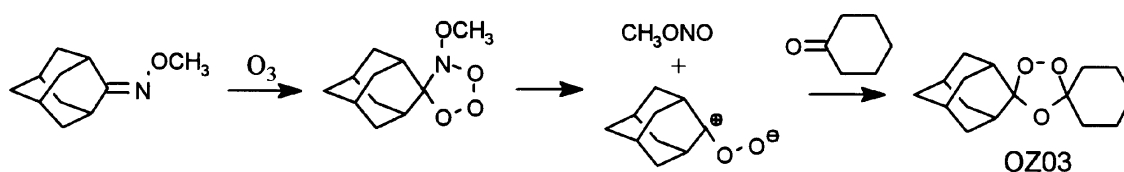
【0040】

オキシムエーテル及びケトンからのトリオキシランの形成は、3工程プロセスであると推定される。シーケンスは、オキシム二重結合にオゾンに求電子付加して一次オゾニドを形成することによって始まる。2番目に、非常に不安定な一次付加物画分の、反応性カルボニルオキシドへの付加は、部分的には比較的安定した亜硝酸メチルの同時の放逐により駆動される。3番目に、カルボニルオキシドは、ケトンと〔3+2〕付加環化して、二次オゾニド又は1,2,4-トリオキシランを得る。

10

【0041】

【化9】



20

【0042】

これが段階的又は協調的な組み換えプロセスであるかは、依然として決定されていない。

【0043】

大部分の新たなジスピロトリオキシランは、スピロアダマンタンを含有し、必須のシクロアルカノン誘導体の存在下でのアダマンタノンO-メチルオキシムの共オゾン分解によって合成することができる。共オゾン分解反応に好ましい反応溶媒は、ペンタン又はシクロヘキサンのような炭化水素溶媒であり、より極性のある溶媒は反応の収量を減少する傾向がある。ケトンがペンタン又はシクロヘキサンに容易に可溶性ではない場合、混合溶媒（ペンタン/塩化メチレン）又は塩化メチレン単独を使用することができる。幾つかの要因がオキシムエーテルとケトンの比率を決定する。幾つかの反応において、ジペルオキシド（1,2,4,5-テトラオキサンの）の形成を回避するため、ジケトンからのジオゾニドの形成を除外するため及び容易にペンタンに溶解しうるケトンとの反応を促進するため、過剰量のケトン（2:1）が使用される。最も一般的には、本発見の合成段階において、特にケトンがペンタンに容易に可溶性ではないか、高価であるか又は反応処理から除去するのが困難である場合、ケトンとオキシムエーテルの1:1の比率を使用することができる。大規模トリオキシラン合成では、1.5倍の過剰量のオキシムエーテルを使用して、精製についての問題を起こすことなく、ケトンの所望生成物トリオキシランへのより高い変換を達成することができる。

30

40

【0044】

本発明のジスピロトリオキシラン組成物を一般にマラリアの予防及び治療に使用することができる。本発明のトリオキシラン組成物を薬学的に許容される担体とともに投与することができる。任意の薬学的に許容される担体を、担体が本発明のトリオキシラン化合物の安定性又は生物学的利用能に有意に干渉しない限り、一般にこの目的に使用することができる。

【0045】

本発明のトリオキシランを、任意の有効な薬学的に許容される形態、例えば、局所剤、バツカル剤、舌下剤若しくは鼻腔スプレー剤として、局所、洗浄、経口、坐剤、非経口又は注入投与形態又は作用物質を送達する他の任意の有効な方法により、ヒト及び他の動物

50

被験者を含む温血動物に投与することができる。投与経路は、好ましくは標的細胞への作用物質の送達及び/又は局在化を最適化するように設計される。

【0046】

活性化化合物、即ちトリオキソランに加えて、本発明の医薬組成物は、活性化化合物の、薬学的に使用することができる調合剤への加工を促進する適切な賦形剤及び佐剤を含有することができる。経口投与形態は、錠剤、カプセル剤及び顆粒剤を包含する。直腸投与することができる調合剤には坐剤が含まれる。他の投与形態には、非経口又は経口投与に適した液剤及び口腔内又は舌下投与することができる組成物が含まれる。

【0047】

本発明の医薬調合剤は、それ自体当該技術において周知の方法により製造される。例えば、医薬調合剤は、従来の混合、造粒、糖衣錠製剤、溶解、凍結乾燥法により作製することができる。使用される方法は、最終的には使用される活性成分の物理的特性によって決まる。

【0048】

特に適切な賦形剤は、糖類、例えばラクトース又はスクロースマンニトール又はソルビトールのような充填剤、セルロース調製物及び/又はリン酸カルシウム、例えばリン酸三カルシウム又はリン酸水素カルシウム、並びにデンプン、例えばトウモロコシデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム及び/又はポリビニルピロリドンを使用したペーストのような結合剤である。望ましい場合、上記に記述されたデンプン、またカルボキシメチルデンプン、架橋ポリビニルピロリドン、寒天又はアルギン酸若しくはアルギン酸ナトリウムのようなその塩のような崩壊剤を加えることができる。佐剤は、例えばシリカ、タルク、ステアリン酸又はステアリン酸マグネシウム若しくはステアリン酸カルシウムのようなその塩、及び/又はポリエチレングリコールのような流動性調節剤及び潤滑剤である。経口投与形態には、望ましい場合は胃液に抵抗できるように適切な被覆を備えることができる。

【0049】

この目的のために、糖濃縮液を使用することができ、これは場合によりアラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール及び/又は二酸化チタン、ラッカー溶液、並びに適切な有機溶媒又は溶媒混合物を含有することができる。胃液に抵抗性の被覆を製造するために、アセチルセルロースフタレート又はヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートのような適切なセルロース調製物の溶液、染料及び顔料を、例えば、識別のため又は化合物用量の異なる組み合わせを特徴付けるため、錠剤被覆に加えることができる。

【0050】

経口用に使用できる他の医薬調合剤には、ゼラチンから作られる押し込み式カプセル剤、またゼラチンと、グリセロール又はソルビトールのような可塑剤から作られる軟質密閉カプセル剤が含まれる。押し込み式カプセル剤は、活性化化合物を、ラクトースのような充填剤、デンプンのような結合剤及び/又はタルク若しくはステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、場合により安定剤と混合してもよい、顆粒の形態で含有することができる。軟質カプセル剤では、活性化化合物を、好ましくは脂肪油、液体パラフィン又は液体ポリエチレングリコールのような適切な液体に溶解又は懸濁することができる。加えて、安定剤を添加してもよい。直腸に使用することができる可能な医薬調合剤には、例えば、活性化化合物と坐剤基剤の組み合わせから構成される坐剤が含まれる。適切な坐剤基剤は、例えば、天然又は合成トリグリセリド、パラフィン炭化水素、ポリエチレングリコール又は高級アルカノールである。加えて、活性化化合物と基剤の組み合わせから構成されるゼラチン直腸カプセル剤を使用することも可能である。可能な基剤材料には、例えば、液体トリグリセリド、ポリエチレングリコール又はパラフィン炭化水素が含まれる。

【0051】

非経口投与に適した製剤には、水溶性又は水分散性形態の活性化化合物の水性液剤が含ま

10

20

30

40

50

れる。加えて、活性化合物の懸濁剤を適切な油状注射用懸濁剤として投与することができる。適切な親油性溶媒又はビヒクルには、脂肪油、例えばゴマ油又は合成脂肪酸エステル、例えばオレイン酸エチル又はトリグリセリドが含まれる。水性注射用懸濁剤は、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール及び/又はデキストランを含む、懸濁剤の粘度を増加する物質を含有することができる。そのような組成物は、防腐剤、湿潤剤、乳化剤及び分散剤のような補助剤を含むこともできる。また、例えば細菌保持フィルターによる濾過又は組成物への滅菌剤の組み込みによって滅菌することもできる。また、投与前に滅菌水、食塩水又は他の注射用媒質に溶解又は懸濁することができる、滅菌固体組成物の形態で製造することもできる。

【 0 0 5 2 】

従来の担体とともに投与することに加えて、活性成分を、携帯用注入ポンプのような当業者に既知の多様な薬剤特殊送達技術により投与することができる。

【 0 0 5 3 】

本発明のトリオキソラン組成物は、薬学的に許容される担体とともに、マラリア感染を予防する及び/又は活動性感染を治療するのに有効な量で投与される。本発明のトリオキソラン化合物は、高用量であっても顕著に低い毒性及び低い程度の副作用を有する。トリオキソラン組成物の投与範囲は、活動性感染の予防に使用するか又は治療に使用するか、投与経路、投与スケジュールなどのような多数の要因に応じて変わる。一般に、トリオキソランの治療用量は、約 0.1 ~ 1000 mg/kg/日の範囲であることができ、約 1 ~ 1000 mg/kg/日が好ましい。前記の用量を、単回用量として投与することができるか又は多回用量に分けて投与することができる。単回投与では、可能な投与範囲は約 0.5 ~ 5.0 mg/kgである。しかし、投与範囲を更に大きく広げることができる。

【 0 0 5 4 】

トリオキソラン組成物を 1日に 1回から数回投与することができる。マラリアの予防では、展開的な投与スケジュールは、例えば（単回用量治療を除いて）、マラリアに暴露される 1 ~ 2週間前から始まり暴露された 1 ~ 2週間後まで、毎週 2.0 ~ 1000 mg/kg であることができる。

【 0 0 5 5 】

本発明のスピロ及びジスピロトリオキソランを、薬学的に有効な任意の塩形態で投与することができる。そのような塩は当該技術において周知であり、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、ジグルコン酸塩、グリセロリン酸塩、半硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサ酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2 - ヒドロキシエタンスルホネート（イソチオン酸塩）、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2 - ナフタレンスルホネート、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3 - フェニルプロピオネート、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、リン酸塩、グルタミン酸塩、重炭酸塩、p - トルエンスルホン酸塩及びウンデカン酸塩が含まれるが、これらに限定されない。好ましい塩は、トリオキソラン化合物の生物学的利用能を増加するものである。これは、トリオキソランの化学構造、それらが組み込まれる担体、投与経路などを含む多数の要因によって決まる。

【 0 0 5 6 】

原則として、本発明の化合物、並びに他の抗マラリア剤を、耐性を防止するために併用療法の一部として投与することが好ましい。マラリアを治療するそのような併用療法の利点は、当該技術において良く知られている。抗マラリア薬を伴う併用療法は、独立した作用様式及び寄生虫において異なる生化学的標的を有する 2つ以上の血液中殺シゾン薬との同時使用である。併用療法の概念は、治療効果を改善する及び組み合わせの個別の構成要素に対する耐性の発生も遅延する、2つ以上の薬剤の相乗的又は付加的な可能性に基づいている。現行の抗マラリア薬組み合わせの例には、アルテミシニンとクロロキン及びメフロキンの組み合わせ、並びにキニーネに基づいたテトラサイクリンとクリンダマイシ

10

20

30

40

50

ンの組み合わせが挙げられる。本発明のトリオキサランは、アルテメテル、クロロキン、メフロキン、ピペラキン及びピロナリジンが含まれるが、これらに限定されない多様な他の抗マラリア剤と組み合わせて投与されることが予想される。

【 0 0 5 7 】

本発明のスピロ及びジスピロトリオキサランは、住血吸虫症の治療に効果があることが見出されている。住血吸虫症は、熱帯及び亜熱帯地域の社会経済上及び公衆衛生の観点からマラリアに次いで2番目を占めている。この疾患は、74か国の発展途上国において風土病であり、農村及び都市周辺地域において2億人を超える人々に感染している。世界中で推定5～6億人がこの疾患の危険にさらされている。

【 0 0 5 8 】

ヒト住血吸虫症の主な形態は、5種類の水媒介性の扁形動物又は住血吸虫と呼ばれる血管寄生吸虫により引き起こされる。これらの種のうちの1つがマンソン住血吸虫であり、アフリカ、地中海東部、カリブ海及び南米の53か国で報告されている。寄生虫は、主に農業及び漁業に従事している人々の間で、感染した地表水との接触を介して体内に入る。寄生虫は、通常セルカリア又は幼虫期の間に宿主に感染する。宿主の中に入ると、セルカリアは成虫又は住血吸虫に成長する。

【 0 0 5 9 】

住血吸虫症の現行の処置は、主に予防、即ちセルカリアによる宿主感染の防止に焦点を当てている。現在、プラジカンテルが住血吸虫症の治療に最も広く使用されている薬剤である。アルテメテルは住血吸虫症の予防に活性があることを実証したが、成虫のマンソン住血吸虫に対して活性を全く示していない。

【 0 0 6 0 】

予想外なことに、現在、本発明のスピロ及びジスピロトリオキサランは、マラリア寄生虫の治療に関して上記に概説された投与量及び方法で投与されたとき、マンソン住血吸虫と日本住血吸虫のセルカリアと成虫の両方に対して活性であることが発見されている。本発明のトリオキサランは、また、ビルハルツ住血吸虫に対して活性であると考えられている。本発明のジスピロトリオキサランの好ましい投与レベルは、約100～200mg/kg/日の経口である。

【 0 0 6 1 】

担体成分と適合するトリオキサラン以外の他の薬剤も、担体に組み込むことができる。そのような薬剤は当業者によって容易に確認することができ、例えば、抗生物質、他の抗マラリア剤、抗炎症剤などを含むことができる。

【 0 0 6 2 】

本発明は、上記に記述されたトリオキサラン化合物それ自体の使用のみならず、代謝して化合物になるそのプロドラッグ、その類似体及び生物学的に活性な塩形態、並びに同じ薬学的な結果をもたらす光学異性体の使用も考慮されることが理解される。

【 0 0 6 3 】

以下の実施例は、例示のために提供され、本発明の範囲を制限しない。したがって、これらは、多様な製剤の変更、並びに送達方法の変更を行うことができ、依然として本発明の範囲内でありうるという理解の下で提示されている。

【 0 0 6 4 】

実施例 1

抗マラリア活性

インビトロでの熱帯熱マラリア原虫に対する1, 2, 4-トリオキサランの活性。トリオキサランを、それぞれ、インビトロで熱帯熱マラリア原虫のクロロキン耐性K1株及びクロロキン感受性NF54株に対してスクリーニングした。

【 0 0 6 5 】

インビボでのプラスモディウムベルゲイに対する1, 2, 4-トリオキサランの活性。単回用量インビボスクリーニングでは、プラスモディウムベルゲイのANKA株で感染させたNMR Iマウス(マウス5匹の群)を、標準懸濁ビヒクル(SSV)に溶解又は懸濁

10

20

30

40

50

したトリオキサランにより、感染1日後に処置した。SSVは、水中の0.5%w/vのカルボメチルセルロース、0.5%v/vのベンジルアルコール、0.4%v/vのツイーン80及び0.9%w/vの塩化ナトリウム又は水中の0.5%w/vのヒドロキシプロピルメチルセルロース、0.4%v/vのツイーン80及び0.5%v/vのベンジルアルコールのいずれかにより構成されている。トリオキサランを単回経口30mg/kg用量で投与した。抗マalaria活性は、未処置対照群と比較した、感染後3日目の寄生虫血症の低減率及び生存期間によって測定した。感染後30日目の生存は、このモデルでは治癒であると考慮した。

【0066】

抗マalaria対照薬のアルテスネート(AS)、アルテメテル(AM)、クロロキン(CQ)及びメフロキン(MQ)の比較データも含まれる。

【0067】

【表 1】

インビトロでの熱帯熱マラリア原虫及びインビボでのプラスモディウム
ベルゲイに対するトリオキシランの抗マラリア活性

化合物	IC ₅₀ (ng/ml) K1/NF54	活性 (%) 30 mg/kg S S V経口	生存 (日数) 30 mg/kg S S V経口	治癒 30 mg/kg S S V経口
対照	-----	0	6-7	-----
OZ429	0.52/1.3	99.97	27.8	4/5
OZ439	1.5/2.0	98	>30	5/5
OZ453	0.66/1.1	>99.9	24.0	3/5
OZ460	3.5/3.3	99	25.0	3/5
OZ461	2.8/2.8	99.8	>30	5/5
OZ462	3.2/3.1	99.7	>30	5/5
OZ464	3.5/3.3	99.8	>30	5/5
OZ466	3.2/2.5	>99.9	>30	5/5
OZ482	4.2/4.3	99.9	>30	5/5
OZ485	6.1/5.6	99.9	24.8	2/5
OZ493	1.1/2.1	99.7	>30	5/5
OZ495	1.9/3.8	99.3	26.8	3/5
OZ498	1.6/2.5	99.0	24.8	2/5
OZ499	1.0/1.5	99.8	25.2	1/5
OZ505	2.1/1.9	99.7	27.4	4/5
OZ508	1.2/1.4	99.8	24.4	3/5
OZ513	1.1/0.82	99.9	21.0	1/5
OZ527	3.6/2.9	99.7	>30	5/5
OZ534	2.1/1.7	99.8	22.8	1/5
OZ535	1.8/1.6	99.7	26.4	3/5
OZ537	2.1/2.4	99.9	>30	5/5
OZ539	1.5/1.4	99.7	25.2	3/5
OZ543	1.3/2.2	99.6	>30	5/5
OZ545	3.3/3.9	99.5	27.6	4/5
OZ547	3.9/7.9	99.7	24.8	3/5
OZ549	1.3/3.1	99.8	22.4	2/5
OZ555	1.7/1.5	>99.9	>30	5/5
OZ571	1.7/1.9	99.9	24.0	3/5
OZ572	1.2/1.4	99.9	30.0	4/5
OZ575	1.2/1.6	99.7	22.2	1/5
OZ277	1.0/0.91	99.7	8.0	0/5
OZ401	1.9/1.7	98	23.7	3/5
AS	1.3/1.6	92	9.0	0/5
AM	0.74/1.2	99.7	9.0	0/5
CQ	62/5.1	99.9	9.6	0/5
MQ	3.0/5.8	99.6	21.8	0/5

【 0 0 6 8 】

表 1 のデータは、プラスモディウムベルゲイ感染マウスモデルにおけるこれらの新たなトリオキシランの予想外の単回用量治癒特性を実証している。これらの実験において、化合物を、感染の 24 時間後に単回 30 mg/kg 用量で S S V ビヒクルによって経口投与した。O Z 2 7 7 (本発明者の先願特許に記載されている) 及び全ての対照抗マラリア薬と比

10

20

30

40

50

較すると、これらの新たなトリオキサランは、感染マウスの1/5匹～5/5匹を治癒した。OZ439、OZ461、OZ462、OZ464、OZ466、OZ482、OZ493、OZ527、OZ537及びOZ555は、その摂取者の5匹全てにおいて疾患の治癒に成功した。

【0069】

実施例2

抗マラリア活性

インビトロでの熱帯熱マラリア原虫に対する1, 2, 4-トリオキサランの活性。トリオキサランを、それぞれ、インビトロで熱帯熱マラリア原虫のクロロキン耐性K1株及びクロロキン感受性NF54株に対してスクリーニングした。

10

【0070】

インビボでのプラスモディウムベルゲイに対する1, 2, 4-トリオキサランの活性。単回用量インビボスクリーニングでは、プラスモディウムベルゲイのANKA株で感染させたNMR1マウス(マウス5匹の群)を、標準懸濁ビヒクル(SSV)に溶解又は懸濁したトリオキサランにより、感染1日後に処置した。SSVは、水中の0.5%w/vのCMC、0.5%v/vのベンジルアルコール、0.4%v/vのツイーン80及び0.9%w/vの塩化ナトリウムから構成されている。トリオキサランを単回経口10mg/kg用量で投与した。抗マラリア活性は、未処置対照群と比較した、感染後3日目の寄生虫血症の低減率及び生存期間によって測定した。感染後30日目の生存は、治癒であると考慮した。

【0071】

抗マラリア対照薬のアルテスネート(AS)、アルテメテル(AM)、クロロキン(CQ)及びメフロキン(MQ)の比較データも含まれる。

20

【0072】

【表 2】

インビトロでの熱帯熱マラリア原虫及びインビボでのプラスモディウム
ベルゲイに対するOZ 4 3 9の異なる塩形態の抗マラリア活性

化合物	塩形態	IC ₅₀ (ng/ml) K1/NF54	活性 (%) 10 mg/kg S S V経口	生存 (日数) 10 mg/kg S S V経口
対照	-----	-----	0	6-7
OZ439	メシレート	1.5/2.0	99.9	14.4
OZ558	トシレート	1.4/1.2	99.7	13.8
OZ559	マレイン酸水 素塩	1.5/1.4	99.9	14.6
OZ560	塩酸塩	1.3/1.2	99.9	14.6
OZ561	イセチオン酸 塩	1.6/1.5	99.9	19.0
OZ562	フマル酸水素 塩	1.7/1.6	99.8	24.0
OZ563	リン酸二水素 塩	1.8/1.7	99.7	14.4
OZ568	酒石酸水素塩	1.3/1.2	99.8	14.0
AS	-----	1.3/1.6	67	7.4
AM	-----	0.74/1.2	99.4	9.7
CQ	-----	62/5.1	99.9	8.9
MQ	-----	3.0/5.8	99.8	18.3

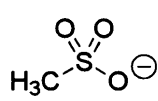
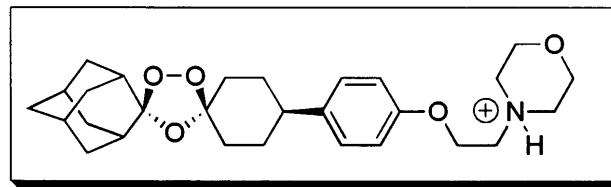
10

20

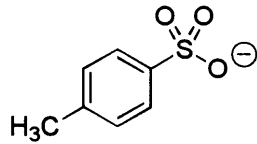
【 0 0 7 3 】

30

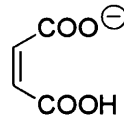
【化10】



OZ439



OZ558

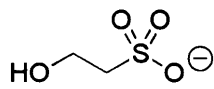


OZ559

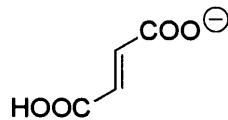


OZ560

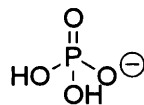
10



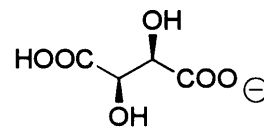
OZ561



OZ562



OZ563



OZ568

20

【0074】

【表3】

インビトロでの熱帯熱マラリア原虫及びインビボでのプラス
モディウムベルゲイに対するOZ493の異なる塩形態の抗マラリア活性

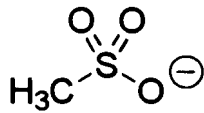
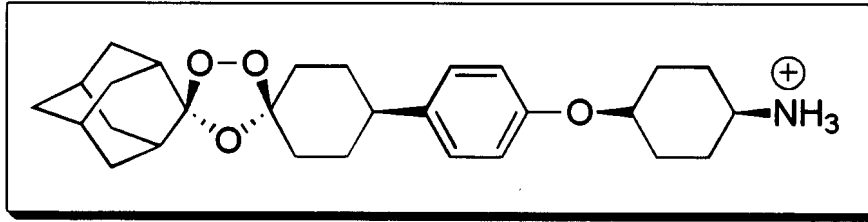
化合物	塩形態	IC ₅₀ (ng/ml) K1/NF54	活性 (%) 10 mg/kg SSV経口	生存 (日数) 10 mg/kg SSV経口
対照	-----	-----	0	6-7
OZ493	メシレート	1.1/2.1	99.8	12.6
OZ556	塩酸塩	1.7/1.5	99.7	13.0
OZ557	マレイン酸水 素塩	1.7/1.6	99.9	13.6
AS	-----	1.3/1.6	67	7.4
AM	-----	0.74/1.2	99.4	9.7
CQ	-----	62/5.1	99.9	8.9
MQ	-----	3.0/5.8	99.8	18.3

30

40

【0075】

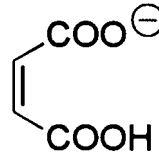
【化 1 1】



OZ493



OZ556



OZ557

10

【 0 0 7 6 】

これらの表のデータは、OZ439及びOZ493の異なる塩形態が良好な抗マラリア活性を有すること及び活性が塩形態と無関係であることを実証している。

20

【 0 0 7 7 】

実施例 3

マラリア感染の治療及び予防における選択されたOZ化合物の有効性

インビボでのプラスモディウムベルゲイに対する1, 2, 4-トリオキソランの予防活性：化合物を実施例1に記載されたSSVビヒクルによりマウスに経口投与した。化合物を、感染の48、72又は96時間前に単回100mg/kg経口用量投与として又は感染の24時間前に単回30mg/kg経口用量として投与した。未処置対照群を含む全ての群(n = 1群あたり5匹のマウス)を同時に感染させ、寄生虫血症は、感染後3日目にそれぞれの動物で決定し、対照動物の寄生虫血症とレベルを比較した。

30

【 0 0 7 8 】

【表4】

プラスモディウムベルゲイ感染マウスに感染の24又は48時間前
 に与えた選択トリオキシランの予防活性

化合物	感染の48時間前 (100 mg/kg)		感染の24時間前 (30 mg/kg)	
	活性 (%)	治癒	活性 (%)	治癒
OZ429	99.8	5/5	99.8	2/5
OZ439	99.6	5/5	99.8	5/5
OZ453	99.7	5/5	99.9	0/5
OZ460	99.6	5/5	99.8	3/5
OZ461	99.7	5/5	99.9	5/5
OZ462	99.7	5/5	99.8	5/5
OZ464	99.7	5/5	99.9	3/5
OZ466	99.7	5/5	99.8	5/5
OZ482	>99.9	5/5	>99.9	3/5
OZ485	>99.9	5/5	>99.9	3/5
OZ493	99	5/5	>99.9	3/5
OZ495	>99.9	0/5	>99.9	1/5
OZ498	99.8	5/5	99.8	4/5
OZ499	99.6	5/5	99.8	5/5
OZ505	99.5	5/5	>99.9	2/5
OZ508	99.8	4/5	99.7	4/5
OZ513	99.7	5/5	99.9	1/5
OZ527	99	5/5	99.4	5/5
OZ534	>99.9	5/5	>99.9	1/5
OZ535	>99.9	5/5	>99.9	0/5
OZ537	>99.9	5/5	>99.9	5/5
OZ539	>99.9	5/5	>99.9	4/5
OZ277	0	0/5	13	0/5
OZ323	99.5	5/5	99.7	0/5
OZ401	99.6	5/5	99.8	1/5
アルテスネー ト	0	0/5	21	0/5
クロロキン	57	0/5	37	0/5
メフロキン	99.9	3/5	>99.9	3/5

10

20

30

【0079】

【表 5】

プラスモディウムベルゲイ感染マウスに感染の72又は96時間前に与えた選択トリオキサンの予防活性

化合物	感染の72時間前 (100 mg/kg)		感染の96時間前 (100 mg/kg)	
	活性 (%)	治癒	活性 (%)	治癒
OZ439	99.6	5/5	99.5	5/5
OZ461	99.6	5/5	99.4	4/5
OZ462	99.6	5/5	99.6	3/5
OZ466	99.2	5/5	99.1	5/5
OZ482	99.6	4/5	99.6	3/5
OZ493	99.9	5/5	99.5	3/5
OZ323	>99.9	1/5	90	0/5
OZ401	99.6	3/5	99.5	0/5
メフロキン	>99.9	0/5	決定されず	決定されず

10

【0080】

表2及び3のデータにより実証されているように、本発明者は、これらの新たなトリオキサンの予想外の予防可能性を発見した。先行出願の特許に記載されたより活性のあるトリオキサンのうちの幾つか(OZ277、OZ323、OZ401)と比較すると、新たなトリオキサンのうちの幾つかは、対照抗マラリア薬よりも優れた予防特性を有し、強力な予防特性が知られている薬剤であるメフロキンでさえも超えていた。

20

【0081】

血中安定性研究：化合物を、新たに収集したラット血液の中で37℃でインキュベートした。選択した時点で、全血の二重アリコートを試料採取し、遠心分離し、血漿をLC-MSにより親化合物についてアッセイした。

【0082】

ラットにおける薬物動態研究：化合物を、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ツイーン80、ベンジルアルコール及び水を含む懸濁剤により10mg/kgの用量でラット(n=2)に経口投与した。血液試料を48時間の間に周期的に採取し、収集した直後に遠心分離し、血漿をLC-MSにより親化合物についてアッセイした。各化合物の経口での生物学的利用能を、適切なビヒクルによる各化合物の静注用量に対して計算した。

30

【0083】

【表 6】

ラットにおける選択トリオキサランの薬物動態特性

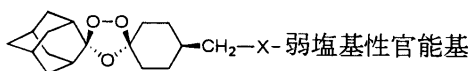
化合物	37℃でのラット血中の安定性 ($t_{1/2}$)	10mg/kgでのインビボ経口 $t_{1/2}$ (時間)	10mg/kgでの経口生物学的利用能 (%)	
OZ209	0.8	1.2	12	
OZ277	0.8	1.6	19	10
OZ323	7.7	5.2	100	
OZ401	5.7	5.3	80	
OZ429	5.5	5.3	73	
OZ439	13	15.2	94	
OZ453	6.1	インビボで評価せず		
OZ461	>17	14	71	
OZ462	>17	1.2	35	
OZ466	>17	2.6	90	
OZ482	>17	9.6	100	
OZ493	>17	7.7	51	
OZ527	5	15.4	66	20
OZ537	>17	11.8	29	

【0084】

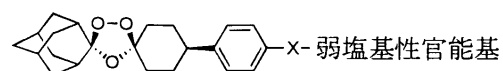
表4のデータは、シクロヘキシル環にシス-8'-フェニル置換基を含有するトリオキサランが、シス-8'-アルキル置換基を含有する先願化合物と比較して、37℃でラット血中において驚くほど改善された安定性を実証したことを示す。代謝的に不安定であることが見出されたOZ462を除いて、試験した全てのシス-8'-フェニル化合物は、シス-8'-アルキル置換基を含有する化合物と比較して、経口投与後にラットにおいて顕著に長い半減期を有し、それに応じて高い経口生物学的利用能を有した。

【0085】

【化12】



シス-8'-アルキル置換基



シス-8'-フェニル置換基

【0086】

実施例4

化合物の調製の好ましい手順

以下に本発明の化合物の好ましい合成方法を記載する。幾つかの場合において、本発明者の以前のOZ化合物が参照され、その主題は米国特許第6,486,199号、同第6,825,230号及び同第6,906,205号、並びに米国特許出願第11/121,451号の1つ以上に開示されており、その開示は、全て明確に参照として本明細書に組み込まれる。

【0087】

シス-アダマンタン-2-スピロ-3'-8'-[4-(4'-ピペリジニルオキシ)フェニル]-1,2,4-トリオキサスピロ[4.5]デカンメシレート(OZ429)。THF(50ml)中のOZ288(1.426g、4mmol)、1-Boc-4-ヒドロキシピペリジン(0.966g、4.8mmol)及びトリフェニルホスフィン(2

10

20

30

40

50

10 g、8 mmol) の溶液に、室温で、DIPAD (1.618 g、8 mmol) を滴加した。反応混合物を室温で72時間攪拌し、濃縮した。残渣を、トリエチルアミン (404 mg) を含有するエタノール (30 ml) から結晶化させて、Boc-保護トリオキソラン中間体を得た。THF (1.5 M、12 ml) 中のメタンスルホン酸溶液を上記の中間体に加えた。混合物を室温で24時間攪拌してから、エーテル (100 ml) で希釈した。得られた沈殿物を濾過により収集し、エーテル (100 ml) 及びEtOAc (50 ml) で洗浄し、乾燥して、トリオキソランOZ429 (0.79 g、37%) を白色の固体として得た。融点148~150 ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 1.61-2.29 (m, 26H), 2.44-2.53 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 3.21-3.45 (m, 4H), 4.58 (s, 1H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.65 (brs, 1H), 8.86 (brs, 1H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) 26.48, 26.68, 26.89, 31.59, 34.71, 34.81, 36.41, 36.80, 39.33, 39.96, 42.06, 67.72, 108.36, 111.40, 115.88, 127.94, 139.50, 154.66。分析 C₂₈H₄₁NO₇Sの計算値: C 62.78; H 7.71; N 2.61。実測値: C 62.94; H 7.63; N 2.75。

【0088】

シス-アダマンタン-2-スピロ-3-8-[4-(2-(4-モルホリニル)エトキシ)フェニル]-1,2,4-トリオキサスピロ[4.5]デカンメシレート(OZ439)。無水アセトニトリル(50 ml)中のOZ288(1.0 g、2.81 mmol)の溶液に、粉末NaOH(0.45 g、11.23 mmol)及びテトラブチルアンモニウム硫酸水素塩(0.19 g、0.562 mmol)を加えた。混合物を25°Cで30分間攪拌してから、N-(2-クロロエチル)モルホリン塩酸塩(1.05 g、5.62 mmol)を加えた。添加の後、60°Cで一晩攪拌した。無機固体を濾取し、CH₂Cl₂で洗浄した。溶媒を除去した後、残渣をEtOAc(50 ml)に溶解した。有機層を水及びブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥した。溶媒を除去することによって、遊離塩基を無色の固体として得た。CH₂Cl₂(10 ml)中の上記の遊離塩基の溶液に、0°Cで、エーテル(10 ml)中のメタンスルホン酸(0.216 g、2.25 mmol)の溶液を滴加した。得られた固体を濾過し、エーテル(25 ml)で洗浄し、真空下、40°Cで乾燥して、トリオキソランOZ439(1.09 g、78%)を無色の固体として得た。融点152~154 ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 1.61-2.11 (m, 22H), 2.46-2.56 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 3.09 (brs, 2H), 3.52-3.56 (m, 2H), 3.61-3.68 (m, 2H), 3.97-4.19 (m, 4H), 4.45-4.50 (m, 2H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 11.74 (brs, 1H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) 26.43, 26.83, 31.54, 34.63, 34.75, 36.36, 36.75, 39.37, 41.98, 52.85, 56.74, 62.81, 63.79, 108.28, 111.38, 114.43, 127.94, 139.96, 155.34。分析 C₂₉H₄₃NO₈Sの計算値: C 61.57; H 7.66; N 2.48。実測値: C 61.80; H 7.48; N 2.48。

【0089】

シス-アダマンタン-2-スピロ-3-8-[4-(2-アミノ-1,1-ジメチルエトキシ)フェニル]-1,2,4-トリオキサスピロ[4.5]デカンメシレート(OZ453)。工程1.アゾジカルボン酸ジイソプロピル(0.36 ml、1.83 mmol)を、THF(12 ml)中のOZ450(0.31 g、0.72 mmol)、フタルイミド(0.22 g、1.49 mmol)及びトリフェニルホスフィン(0.48 g、1.83 mmol)の混合物にN₂下、0°Cで滴加した。得られた混合物を室温で2日間攪拌し、次に5% NaHCO₃水溶液(10 ml)で停止させた。固体を濾過により収集し、水、

10

20

30

40

50

THF及びエーテルで洗浄して、フタルイミド中間体(0.30g、75%)を無色の固体として得た。融点162~163。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) 1.31(s, 6H), 1.60-2.08(m, 22H), 2.46-2.56(m, 1H), 3.94(s, 2H), 6.92(d, J=8.5Hz, 2H), 7.06(d, J=8.5Hz, 2H), 7.70-7.76(m, 2H), 7.85-7.91(m, 2H)。工程2. クロロホルム(20ml)及びメタノール(3ml)中の上記のフタルイミド中間体(0.21g、0.38mmol)及びヒドラジーン水和物(1.0ml)の混合物を、50で24時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濾過して固体副産物を除去し、濃縮した。残渣をCH₂Cl₂(30ml)に溶解し、水及びブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をCH₂Cl₂(5ml)に溶解し、次にエーテル(20ml)中のメタンスルホン酸(40mg、0.42mmol)の溶液を加えた。沈殿物を濾過により収集して、トリオキソランOZ453(0.15g、75%)を無色の固体として得た。融点146~148; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 1.25(s, 6H), 1.47-1.62(m, 2H), 1.63-1.99(m, 20H), 2.31(s, 3H), 2.47-2.67(m, 1H), 3.04(q, J=5.8Hz, 2H), 6.97(d, J=8.3Hz, 2H), 7.17(d, J=8.3Hz, 2H), 7.94(brs, 3H); ¹³C NMR(125.7MHz, DMSO-d₆) 23.95, 25.98, 26.39, 31.33, 34.26, 34.43, 35.96, 36.25, 39.94, 40.12, 41.03, 48.07, 77.24, 108.27, 110.73, 123.90, 127.37, 141.70, 151.84。分析 C₂₇H₄₁NO₇Sの計算値: C61.92; H7.89; N2.67。実測値: C62.14; H7.98; N2.81。

【0090】

シス-アダマンタン-2-スピロ-3-8-[4-[2-(4-チオモルホリニル)エトキシ]フェニル]-1,2,4-トリオキサスピロ[4.5]デカンメシレート(OZ460)。工程1. アセトニトリル(50ml)中のチオモルホリン(2.0g、19.4mmol)及び2-プロモエタノール(2.9g、23.3mmol)の溶液に、粉末K₂CO₃(13.4g、96.9mmol)を加えた。反応混合物を一晩還流した後、濾過し、濃縮した。残渣を水(50ml)に溶解し、EtOAc(2×25ml)で抽出した。水層を濾過した後、水を真空下で除去した。残渣を1,2-ジクロロエタン(50ml)に溶解してから、塩化チオニル(5ml)を加えた。反応混合物を3時間環流した後、得られた沈殿物を濾過し、エーテル(3×25ml)で洗浄し、50で乾燥して、4-(2-クロロエチル)チオモルホリン塩酸塩(2.2g、87%)を無色の固体として得た。

¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 2.78-2.86(m, 2H), 3.16-3.30(m, 4H), 3.49(t, J=6.8Hz, 2H), 3.70-3.78(m, 2H), 4.08(t, J=7.1Hz, 2H), 11.8(brs, 1H)。工程2. 無水アセトニトリル(50ml)中のOZ288(0.50g、1.40mmol)の溶液に、粉末NaOH(0.225g、5.61mmol)及びテトラブチルアンモニウム硫酸水素塩(0.10g、0.28mmol)を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した後、4-(2-クロロエチル)チオモルホリン塩酸塩(0.25g、1.26mmol)を加えた。混合物を60で一晩攪拌してから、無機固体を濾取し、EtOAc(2×25ml)で洗浄した。溶媒を真空下で除去した後、残渣をEtOAc(50ml)に溶解し、水及びブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥した。溶媒を真空下で除去することによって、OZ460遊離塩基(0.60g、88%)を無色の固体として得た。EtOAc(10ml)中のOZ460遊離塩基(0.60g、1.23mmol)の溶液に、0で、エーテル(10ml)中のメタンスルホン酸(0.14g、1.4mmol)の溶液を滴加した。得られた固体を濾過し、エーテル(25ml)で洗浄し、真空下、40で乾燥して、トリオキソランOZ460(0.56g、78%)を無色の固体として得た。融点155~157; ¹H NMR(500MHz, CDCl₃) 1.61-2.08(m, 22H), 2.46-2.55(m, 1H), 2.70(d, J=14.6Hz, 2H), 2.8

10

20

30

40

50

1 (s, 3H), 3.12 - 3.24 (m, 2H), 3.44 (t, J = 13.3 Hz, 2H), 3.52 - 3.60 (m, 2H), 3.95 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 4.42 - 4.49 (m, 2H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 11.42 (s, 1H); ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3) 24.98, 26.44, 26.84, 31.55, 34.63, 34.76, 36.37, 36.75, 39.39, 41.98, 54.76, 57.13, 62.58, 108.28, 111.40, 114.42, 127.96, 139.99, 155.33。分析 $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{NO}_7\text{S}_2$ の計算値: C 59.87; H 7.45; N 2.41。実測値: C 60.03; H 7.59; N 2.32。

【0091】

シス-アダマンタン-2-スピロ-3-8-[4-[3-(4-モルホリニル)プロポキシ]フェニル]-1,2,4-トリオキサスピロ[4.5]デカンメシレート(OZ461)。工程1. 無水THF(30ml)中のモルホリン(1.0g、11.47mmol)及び1-クロロ-3-ヨードプロパン(2.35g、11.5mmol)の溶液に、活性亜鉛末(0.75g、11.47mmol)を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した後、濾過し、EtOAc(20ml)で洗浄し、濃縮した。残渣をEtOAc(50ml)に溶解し、10%NaHCO₃水溶液(10ml)、水(2×10ml)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濃縮した。残渣をエーテル(20ml)に溶解してから、1Mエーテル性HCl溶液(11.5ml、11.5mmol)を0℃で滴加した。得られた沈殿物を濾過し、エーテル(2×10ml)で洗浄し、乾燥して、4-(3-クロロプロピル)モルホリン塩酸塩(0.70g、31%)を無色の固体として得た。 ^1H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 2.17 - 2.28 (m, 2H), 3.01 - 3.09 (m, 2H), 3.15 - 3.19 (m, 2H), 3.39 - 3.42 (m, 2H), 3.76 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.81 - 3.86 (m, 2H), 3.92 - 3.96 (m, 2H), 11.46 (br s, 1H)。工程2. 無水アセトニトリル(50ml)中のOZ288(0.50g、1.40mmol)の溶液に、粉末NaOH(0.225g、5.61mmol)及びテトラブチルアンモニウム硫酸水素塩(0.1g、0.28mmol)を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した後、4-(3-クロロプロピル)モルホリン塩酸塩(0.25g、1.26mmol)を加えた。混合物を60℃で一晩攪拌してから、無機固体を濾取し、EtOAc(2×25ml)で洗浄した。溶媒を真空下で除去した後、残渣をEtOAc(50ml)に溶解した。有機層を、水、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濃縮した。残渣をEtOAc(20ml)に溶解した後、エーテル(10ml)中のメタンスルホン酸(0.14g、1.40mmol)の溶液を0℃で滴加した。得られた沈殿物を濾過し、エーテル(25ml)で洗浄し、真空下、40℃で乾燥して、トリオキサランOZ461(0.475g、58%)を無色の固体として得た。融点158~160℃; ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) 1.61 - 2.07 (m, 22H), 2.32 - 2.40 (m, 2H), 2.44 - 2.55 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.88 - 2.98 (m, 2H), 3.22 - 3.31 (m, 2H), 3.57 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.97 - 4.18 (m, 6H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 11.39 (br s, 1H); ^{13}C NMR(125.7 MHz, CDCl_3) 23.63, 26.41, 26.80, 31.54, 34.63, 34.73, 36.34, 36.72, 39.37, 41.93, 52.23, 55.81, 63.69, 64.51, 108.29, 111.32, 114.20, 127.71, 139.10, 156.40。分析 $\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{NO}_8\text{S}$ の計算値: C 62.15; H 7.82; N 2.42。実測値: C 62.05; H 7.63; N 2.51。

【0092】

シス-アダマンタン-2-スピロ-3-8-[4-[3-(4-チオモルホリニル)プロポキシ]フェニル]-1,2,4-トリオキサスピロ[4.5]デカンメシレート(OZ462)。工程1. 無水THF(30ml)中のチオモルホリン(1.

10

20

30

40

50

0 g、9.7 mmol) 及び 1 - クロロ - 3 - ヨードプロパン (1.98 g、9.7 mmol) の溶液に、活性亜鉛末 (0.64 g、9.7 g 原子) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した後、濾過し、EtOAc (20 ml) で洗浄し、濃縮した。残渣を EtOAc (50 ml) に溶解し、10% NaHCO₃ 水溶液 (10 ml)、水 (2 × 10 ml) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濃縮した。残渣をエーテル (20 ml) に溶解してから、1M エーテル性 HCl 溶液 (9.7 ml、9.7 mmol) を 0 で滴加した。得られた沈殿物を濾過し、エーテル (2 × 10 ml) で洗浄し、乾燥して、4 - (3 - クロロプロピル) チオモルホリン塩酸塩 (0.40 g、19%) を無色の固体として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 2.20 - 2.25 (m, 2H), 2.78 - 2.81 (m, 2H), 3.09 - 3.27 (m, 6H), 3.68 - 3.71 (m, 2H), 3.74 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 11.20 (brs, 1H)。工程 2. 無水アセトニトリル (50 ml) 中の OZ 288 (0.38 g、1.07 mmol) の溶液に、粉末 NaOH (0.09 g、2.13 mmol) 及びテトラブチルアンモニウム硫酸水素塩 (0.07 g、0.21 mmol) を加えた。混合物を室温で 30 分間攪拌した後、4 - (3 - クロロプロピル) チオモルホリン塩酸塩 (0.23 g、1.07 mmol) を加えた。混合物を 60 で一晩攪拌してから、無機固体を濾取し、EtOAc (2 × 25 ml) で洗浄した。溶媒を真空下で除去した後、残渣を EtOAc (50 ml) に溶解した。有機層を、水、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濃縮して、OZ 462 遊離塩基 (0.433 g、81%) を無色の固体として得た。EtOAc (10 ml) 中の上記の遊離塩基 (0.41 g、0.82 mmol) の溶液に、0 で、エーテル (10 ml) 中のメタンスルホン酸 (0.08 g、0.82 mmol) の溶液を滴加した。得られた沈殿物を濾過し、エーテル (25 ml) で洗浄し、真空下、40 で乾燥して、トリオキソラン OZ 462 (0.42 g、86%) を無色の固体として得た。融点 156 ~ 158 ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 1.64 - 2.08 (m, 22H), 2.32 - 2.41 (m, 2H), 2.46 - 2.54 (m, 1H), 2.70 (d, J = 14.7 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.96 - 3.07 (m, 2H), 3.24 - 3.34 (m, 2H), 3.45 - 3.54 (m, 2H), 3.87 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 4.06 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 11.19 (brs, 1H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) 23.66, 24.86, 26.44, 26.84, 31.57, 34.66, 34.76, 36.37, 36.75, 39.42, 41.97, 54.35, 56.23, 64.61, 108.32, 111.36, 114.22, 127.74, 139.14, 156.40。分析 C₃₀H₄₅NO₇S₂ の計算値: C 60.48; H 7.61; N 2.35。実測値: C 60.60; H 7.54; N 2.17。

【0093】

シス - アダマンタン - 2 - スピロ - 3 - 8 - [4 - [2 - (1 - オキシド - 4 - チオモルホリニル) エトキシ] フェニル] - 1, 2, 4 - トリオキサスピロ [4.5] デカンメシレート (OZ 464)。工程 1. 水 (20 ml) 中のエタノールアミン (0.54 g、8.82 mmol) の溶液に、ジビニルスルホキシド (1.0 g、9.8 mmol) を加えた。反応混合物を 0.5 時間環流した後、混合物を濃縮し、50 で乾燥して、4 - (2 - ヒドロキシエチル) チオモルホリン 1 - オキシド (1.50 g、94%) を無色の液体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 2.65 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.75 - 3.02 (m, 6H), 3.05 - 3.31 (m, 3H), 3.66 (t, J = 5.4 Hz, 2H)。工程 2. 無水 THF (50 ml) 中の OZ 288 (0.50 g、1.4 mmol)、4 - (2 - ヒドロキシエチル) チオモルホリン 1 - オキシド (0.34 g、2.1 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.55 g、2.1 mmol) 及びトリエチルアミン (0.29 ml、2.1 mmol) の溶液に、0 で、THF (10 ml) 中の DIAD (0.43 g、2.1 mmol) の溶液を滴加した。室温で一晩攪拌した後、溶媒を真空下で除去した。残渣を EtOAc (50 ml) に溶解し、水 (3 × 50 ml) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル、Et

10

20

30

40

50

OAc中50%EtOH)により精製して、OZ464遊離塩基(0.51g、73%)を無色の固体として得た。EtOAc(10ml)中のOZ464遊離塩基(0.51g、1.0mmol)の溶液に、0 で、エーテル(10ml)中のメタンスルホン酸(0.14g、1.4mmol)の溶液を滴加した。得られた沈殿物を濾過し、エーテル(25ml)で洗浄し、真空下、40 で乾燥して、トリオキソランOZ464(0.51g、85%)を無色の固体として得た。融点139~141 ; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 1.45-1.98(m, 22H), 2.37(s, 3H), 2.53-2.64(m, 1H), 3.08-3.26(m, 4H), 3.41-3.92(m, 6H), 4.36(brs, 2H), 6.95(J=8.8Hz, 2H), 7.17(J=8.3Hz, 2H), 10.06(s, 1H); ¹³C NMR(125.7MHz, DMSO-d₆) 26.00, 26.41, 31.47, 34.26, 34.44, 35.97, 36.27, 39.90, 40.90, 42.09, 42.46, 55.80, 62.12, 108.29, 110.72, 114.89, 127.72, 139.13, 155.99。分析 C₂₉H₄₃NO₈S₂の計算値: C58.27; H7.25; N2.34。実測値: C58.46; H7.14; N2.36。

【0094】

シス-アダマンタン-2-スピロ-3-8-[4-[3-(1-オキシド-4-ホルホルニル)プロポキシ]フェニル]-1, 2, 4-トリオキサスピロ[4.5]デカンメシレート(OZ466)。工程1.水(30ml)中の3-アミノ-1-プロパノール(1.33g、17.64mmol)の溶液に、ジビニルスルホキシド(2.0g、19.6mmol)を加えた。反応混合物を0.5時間環流した後、濃縮し、真空下、50 で乾燥して、4-(3-ヒドロキシプロピル)チオモルホリン1-オキシド(3.0g、96%)を無色の液体として得た。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) 1.71-1.85(m, 2H), 2.65(t, J=6.4Hz, 2H), 2.75-2.99(m, 6H), 3.01-3.27(m, 2H), 3.73(t, J=5.9Hz, 2H), 4.22(brs, 1H)。工程2.無水THF(50ml)中のOZ288(0.50g、1.4mmol)、4-(3-ヒドロキシプロピル)チオモルホリン1-オキシド(0.50g、2.8mmol)、トリフェニルホスフィン(0.74g、2.8mmol)及びトリエチルアミン(0.4ml、2.8mmol)の溶液に、0 で、THF(10ml)中のDIAD(0.57g、2.8mmol)の溶液を滴加した。室温で一晩攪拌した後、溶媒を真空下で除去した。残渣をEtOAc(50ml)に溶解し、水(3×50ml)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc中50%EtOH)により精製して、OZ466遊離塩基(0.47g、65%)を無色の固体として得た。EtOAc(10ml)中のOZ466遊離塩基(0.47g、0.91mmol)の溶液に、0 で、エーテル(10ml)中のメタンスルホン酸(0.09g、0.91mmol)の溶液を滴加した。得られた沈殿物を濾過し、エーテル(25ml)で洗浄し、真空下、40 で乾燥して、トリオキソランOZ466(0.50g、90%)を無色の固体として得た。融点156~158 ; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 1.45-1.98(m, 22H), 2.12-2.21(m, 2H), 2.39(s, 3H), 2.51-2.61(m, 1H), 3.04-3.85(m, 10H), 4.02(t, J=6.1Hz, 2H), 6.87(d, J=8.8Hz, 2H), 7.13(d, J=8.8Hz, 2H), 9.78(brs, 1H); ¹³C NMR(125.7MHz, DMSO-d₆) 23.50, 26.01, 26.42, 31.49, 34.29, 34.45, 35.98, 36.28, 40.89, 42.13, 54.50, 64.91, 108.32, 110.73, 114.63, 127.65, 138.48, 156.68。分析 C₃₀H₄₅NO₈S₂の計算値: C58.89; H7.41; N2.29。実測値: C57.47; H6.94; N2.23。

【0095】

シス-アダマンタン-2-スピロ-3-8-[4-[3-[4-(メチルスルホニル)-1-ピペラジニル]プロポキシ]フェニル]-1, 2, 4-トリオ

10

20

30

40

50

キサスピロ〔4.5〕デカンp-トシレート(OZ482)。工程1. CH₂Cl₂(50ml)中の1-(3-クロロプロピル)ピペラジン二塩酸塩(2.0g、8.18mmol)の懸濁液に、0 で、トリエチルアミン(11.4ml、81.8mmol)、続いてCH₂Cl₂(10ml)中のメタンスルホニルクロリド(0.8ml、9.81mmol)の溶液を滴加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、水で停止させた。有機層を、水(3×25ml)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過した。溶媒を真空下で除去した後、残渣をエーテル(50ml)に溶解し、エーテル性HCl(6.0ml、エーテル中1M、6.0mmol)を0 で滴加した。得られた沈殿物を濾過し、エーテル(3×10ml)で洗浄し、40 で乾燥して、1-(3-クロロプロピル)-4-(メタンスルホニル)ピペラジン塩酸塩(1.35g、60%)を得た。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 2.18-2.26(m, 2H), 3.00(s, 3H), 3.04-3.18(m, 2H), 3.18-3.23(m, 2H), 3.32(t, J=12.2Hz, 2H), 3.55-3.58(m, 2H), 3.67-3.69(m, 2H), 3.76(t, J=6.4Hz, 2H), 11.6(brs, 1H)。工程2. 無水アセトニトリル(50ml)中のOZ288(0.50g、1.4mmol)の溶液に、粉末NaOH(0.225g、5.61mmol)及びテトラブチルアンモニウム硫酸水素塩(0.095g、0.28mmol)を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した後、1-(3-クロロプロピル)-4-(メタンスルホニル)ピペラジン塩酸塩(0.39g、1.4mmol)を加えた。反応混合物を60で一晩攪拌し、室温に冷却した。無機固体を濾取し、EtOAc(2×25ml)で洗浄した。溶媒を真空下で除去した後、残渣をEtOAc(50ml)に溶解した。有機層を、水及びブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をクロマトグラフィ(シリカゲル、EtOAc中50%EtOH)により精製して、遊離塩基(0.17g、22%)を無色の固体として得た。EtOAc(10ml)中の上記の遊離塩基(0.17g、0.30mmol)の溶液に、0 で、エーテル(10ml)中のp-トルエンスルホン酸一水和物(0.060g、0.30mmol)の溶液を滴加した。得られた沈殿物を濾過し、エーテル(25ml)で洗浄し、真空下、40 で乾燥して、トリオキソランOZ482(0.20g、88%)を無色の固体として得た。融点148~150 ; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 1.48-1.59(m, 2H), 1.62-1.96(m, 20H), 2.06-2.15(m, 2H), 2.29(s, 3H), 2.51-2.59(m, 1H), 3.02(s, 3H), 3.05-3.21(m, 4H), 3.26-3.36(m, 2H), 3.59-3.78(m, 4H), 4.01(t, J=5.8Hz, 2H), 6.86(d, J=8.8Hz, 2H), 7.12(d, J=7.8Hz, 2H), 7.13(d, J=8.3Hz, 2H), 7.49(d, J=7.8Hz, 2H), 9.51(brs, 1H); ¹³C NMR(125.7MHz, DMSO-d₆) 20.95, 23.69, 25.98, 26.39, 31.48, 34.26, 34.43, 35.27, 35.96, 36.25, 40.86, 42.70, 50.77, 53.32, 64.82, 108.30, 110.72, 114.59, 125.66, 127.65, 128.27, 137.89, 138.49, 145.72, 156.64。分析 C₃₇H₅₂N₂O₉S₂の計算値: C60.63; H7.15; N3.82。実験値: C60.50; H7.31; N3.40。

【0096】

シス-アダマンタン-2-スピロ-3-8-[4-[2-[4-(メチルスルホニル)-1-ピペラジニル]エトキシ]フェニル]-1,2,4-トリオキサスピロ〔4.5〕デカンメシレート(OZ485)。工程1. 1,2-ジクロロエタン(50ml)中のN-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン(2.00g、15.36mmol)の溶液に、0 で、1,2-ジクロロエタン(5ml)中の塩化チオニル(5ml)の溶液を滴加した。添加の後、反応混合物を4時間環流し、室温に冷却した。溶媒を真空下で除去した後、残渣をエーテル(50ml)で粉碎した。得られた沈殿物を濾過し、エーテル(3×25ml)で洗浄し、50 で乾燥して、N-(2-クロロエチル)ピペラジン二塩酸塩(3.20g、95%)を無色の固体として得た。工程2. 1,2-ジクロロエタン(2

10

20

30

40

50

5 ml) 中の N - (2 - クロロエチル) ピペラジン二塩酸塩 (1 . 0 0 g、4 . 5 4 mmol) 及びトリエチルアミン (6 . 3 ml、4 5 . 5 mmol) の溶液に、0 で、1 , 2 - ジクロロエタン (1 0 ml) 中のメタンスルホニルクロリド (1 . 0 4 g、9 . 0 8 mmol) の溶液を滴加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した後、水 (2 5 ml) で停止させた。有機層を、水 (3 × 2 5 ml) で洗浄し、M g S O ₄ で乾燥した。溶媒を真空下で除去することによって、1 - (2 - クロロエチル) - 4 - (メタンスルホニル) ピペラジン (0 . 8 7 g、8 5 %) を粘性の油状物として得た。¹ H NMR (5 0 0 MHz, C D C l ₃) 2 . 6 3 - 2 . 6 5 (m, 4 H), 2 . 7 7 - 2 . 8 (m, 5 H), 3 . 2 7 (t, J = 4 . 9 Hz, 4 H), 3 . 5 9 (t, J = 6 . 8 Hz, 2 H)。工程 3 . 無水アセトニトリル (5 0 ml) 中の O Z 2 8 8 (0 . 5 0 g、1 . 4 0 mmol) の溶液に、粉末 N a O H (0 . 1 7 g、4 . 2 1 mmol) 及びテトラブチルアンモニウム硫酸水素塩 (0 . 1 0 g、0 . 2 8 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 3 0 分間攪拌した後、アセトニトリル (5 ml) 中の 1 - (2 - クロロエチル) - 4 - (メタンスルホニル) ピペラジン (0 . 4 8 g、2 . 1 0 mmol) の溶液を加えた。混合物を 6 0 で一晩攪拌し、室温に冷却した後、無機固体を濾取し、E t O A c (2 × 2 5 ml) で洗浄した。濾液を濃縮した後、残渣を E t O A c (5 0 ml) に溶解した。有機層を水及びブラインで洗浄し、M g S O ₄ で乾燥した。溶媒を除去した後、残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル、E t O A c 中 5 0 % E t O H) により精製して、遊離塩基 (0 . 4 9 g、6 4 %) を無色の固体として得た。¹ H NMR (5 0 0 MHz, C D C l ₃) 1 . 6 2 - 2 . 0 4 (m, 2 2 H), 2 . 4 6 - 2 . 5 4 (m, 1 H), 2 . 6 9 (t, J = 4 . 9 Hz, 4 H), 2 . 7 7 (s, 3 H), 2 . 8 4 (t, J = 5 . 4 Hz, 2 H), 3 . 2 6 (t, J = 4 . 9 Hz, 4 H), 4 . 0 7 (t, J = 5 . 4 Hz, 2 H), 6 . 8 2 (d, J = 8 . 8 Hz, 2 H), 7 . 1 1 (d, J = 8 . 3 Hz, 2 H)。E t O A c (1 0 ml) 中の上記の遊離塩基 (0 . 4 9 g、0 . 9 mmol) の溶液に、0 で、エーテル (1 0 ml) 中のメタンスルホン酸 (0 . 0 8 g、0 . 8 1 mmol) の溶液を滴加した。得られた沈殿物を濾過し、エーテル (3 × 1 0 ml) で洗浄し、真空下、4 0 で乾燥して、トリオキソラン O Z 4 8 5 (0 . 5 2 g、9 0 %) を無色の固体として得た。融点 1 4 0 ~ 1 4 2 ; ¹ H NMR (5 0 0 MHz, D M S O - d ₆) 1 . 4 8 - 1 . 5 9 (m, 2 H), 1 . 6 1 - 1 . 9 6 (m, 2 0 H), 2 . 3 7 (s, 3 H), 2 . 5 2 - 2 . 6 2 (m, 1 H), 3 . 0 2 (s, 3 H), 3 . 1 1 - 3 . 3 4 (m, 4 H), 3 . 5 7 - 3 . 7 9 (m, 6 H), 4 . 3 3 (b r s, 2 H), 6 . 9 5 (d, J = 7 . 8 Hz, 2 H), 7 . 1 7 (d, J = 7 . 8 Hz, 2 H), 9 . 9 5 (b r s, 1 H) ; ¹³ C NMR (1 2 5 . 7 MHz, D M S O - d ₆) 2 5 . 9 9, 2 6 . 4 0, 3 1 . 4 7, 3 4 . 2 6, 3 4 . 4 4, 3 5 . 2 6, 3 5 . 9 7, 3 6 . 2 6, 3 9 . 9 4, 4 0 . 8 9, 4 2 . 5 2, 5 1 . 2 1, 5 4 . 7 3, 6 2 . 2 4, 1 0 8 . 3 0, 1 1 0 . 7 4, 1 1 4 . 8 9, 1 2 7 . 7 4, 1 3 9 . 1 4, 1 5 5 . 9 9。分析 C₃₀ H₄₆ N₂ O₉ S₂ · 0 . 3 H₂ O の計算値 : C 5 6 . 0 5 ; H 7 . 2 1 ; N 4 . 3 6。実測値 : C 5 5 . 4 8 ; H 7 . 2 5 ; N 4 . 0 4。

【 0 0 9 7 】

シス - アダマンタン - 2 - スピロ - 3 - 8 - [4 - (シス - 4 - アミノシクロヘキシルオキシ) フェニル] - 1 , 2 , 4 - トリオキサスピロ [4 . 5] デカンメシレート (O Z 4 9 3)。工程 1 . アゾジカルボン酸ジイソプロピル (0 . 6 9 ml、3 . 5 1 mmol) を、T H F (5 0 ml) 中の O Z 2 8 8 (1 . 0 0 g、2 . 8 1 mmol)、N - (トランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) フタルイミド (0 . 8 5 g、3 . 4 7 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (0 . 9 2 g、3 . 5 1 mmol) の混合物に N₂ 下、0 で滴加した。得られた混合物を室温で 2 4 時間攪拌した。溶媒を除去した後、粗生成物を E t O H からの結晶化により精製して、所望のフェノールエーテル (0 . 9 5 g、5 8 %) を無色の固体として得た。融点 1 4 5 ~ 1 4 6 ; ¹ H NMR (5 0 0 MHz, C D C l ₃) 1 . 5 1 - 2 . 0 8 (m, 2 6 H), 2 . 1 6 - 2 . 2 5 (m, 2 H), 2 . 4 4 - 2 . 5 4 (m, 1 H), 2 . 6 6 - 2 . 7 8 (m, 2 H), 4 . 1 5 - 4 . 2 4 (m, 1 H), 4 . 5 3 - 4 . 5 8 (m, 1 H), 6 . 9 0 - 6 . 9 6 (m, 2 H), 7 . 0 9

- 7.15 (m, 2H), 7.67 - 7.73 (m, 2H), 7.79 - 7.86 (m, 2H); ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3) 23.95, 26.50, 26.89, 29.27, 31.65, 34.77, 34.81, 36.41, 36.82, 42.10, 50.17, 69.55, 108.48, 111.34, 116.26, 123.03, 127.61, 132.07, 133.79, 138.40, 155.60, 168.33. 工程2. クロロホルム (40 ml) 及びメタノール (6 ml) 中の上記のフェノールエーテル (1.45 g, 2.49 mmol) 及びヒドラジン-水和物 (2 ml) の混合物を 50 で 24 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濾過して固体副産物を除去した後、濾液を、水 (2 x 20 ml) 及びブライン (20 ml) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 (5 ml) に溶解し、次に酢酸エチル (20 ml) 中のメタンスルホン酸 (0.23 g, 2.4 mmol) の溶液を加えた。沈殿物を濾過により収集して、トリオキソラン OZ 493 (1.11 g, 81%) を無色の固体として得た。融点 158 ~ 159 ; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 1.48 - 1.96 (m, 30H), 2.32 (s, 3H), 2.51 - 2.60 (m, 1H), 3.04 - 3.17 (m, 1H), 4.52 (s, 1H), 6.86 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.78 (br s, 3H); ^{13}C NMR (125.7 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 24.93, 25.98, 26.39, 27.14, 31.46, 34.28, 34.43, 35.95, 36.25, 40.88, 48.51, 69.73, 108.30, 110.71, 116.11, 127.72, 138.32, 155.31. 分析 $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{NO}_7\text{S}$ の計算値: C 63.36; H 7.88; N 2.55. 実測値: C 64.26; H 7.88; N 2.26.

10

20

【0098】

シス-アダマンタン-2-スピロ-3-8-(4-オキソシクロヘキシル)-1, 2, 4-トリオキサスピロ[4.5]デカン(OZ 495)。シクロヘキサン(150 ml) 及び CH_2Cl_2 (75 ml) 中の O-メチル 2-アダマンタノンオキシム (2.00 g, 11.2 mmol) 及び 4, 4-ビスシクロヘキサノン (4.34 g, 22.4 mmol) の溶液を、一般的な手順に従ってオゾンで処理した。溶媒を除去した後、粗生成物を $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (10:3) からの結晶化により精製して、トリオキソラン OZ 495 (2.50 g, 63%) を無色の固体として得た。融点 90 ~ 91 ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 1.05 - 2.11 (m, 28H), 2.21 - 2.49 (m, 4H); ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3) 26.47, 26.87, 27.28, 29.87, 34.39, 34.79, 36.39, 36.79, 40.42, 40.84, 41.02, 108.68, 111.34, 212.17. 分析 $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_4$ の計算値: C 73.30; H 8.95. 実測値: C 73.80; H 8.92.

30

【0099】

シス-アダマンタン-2-スピロ-3-8-[4-(5-アミノペントキシ)フェニル]-1, 2, 4-トリオキサスピロ[4.5]デカンメシレート(OZ 498)。工程1. トルエン(20 ml)中の無水フタル酸(1.48 g, 10 mmol)及び5-アミノ-1-ペンタノール(1.03 g, 10 mmol)の混合物を環流下で一晩加熱した。溶媒を真空下で除去し、残渣をクロマトグラフィーにより精製して、N-(5-ヒドロキシペンチル)フタルイミド(2.00 g, 88%)を無色の油状物として得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 1.37 - 1.48 (m, 2H), 1.56 - 1.67 (m, 2H), 1.67 - 1.79 (m, 2H), 3.64 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.70 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.66 - 7.76 (m, 2H), 7.80 - 7.99 (m, 2H)。工程2. アゾジカルボン酸ジイソプロピル(0.69 ml, 3.51 mmol)を、THF(50 ml)中の OZ 288 (0.50 g, 1.4 mmol)、N-(5-ヒドロキシペンチル)フタルイミド(0.65 g, 2.79 mmol)、トリフェニルホスフィン(0.92 g, 3.51 mmol)及びトリエチルアミン(0.5 ml, 3.51 mmol)の混合物に N_2 雰囲気下、0 で滴加した。得られた混合物を室温で 24 時間攪

40

50

拌した。溶媒を除去した後、粗生成物をEtOHからの結晶化により精製して、所望のフェノールエーテル(0.35g、44%)を無色の固体として得た。融点115~116; ¹H NMR(500MHz, CDCl₃) 1.46-2.08(m, 28H), 2.43-2.53(m, 1H), 3.71(t, J=7.0Hz, 2H), 3.92(t, J=6.5Hz, 2H), 6.79(d, J=9.0Hz, 2H), 7.09(d, J=9.0Hz, 2H), 7.67-7.75(m, 2H), 7.80-7.99(m, 2H); ¹³C NMR(125.7MHz, CDCl₃) 23.42, 26.49, 26.89, 28.33, 28.85, 31.65, 34.76, 34.81, 36.41, 36.81, 37.85, 42.05, 67.55, 108.46, 111.34, 114.34, 123.18, 127.56, 132.15, 133.86, 138.20, 157.34, 168.43。工程3.クロロホルム(30ml)及びメタノール(3ml)中の上記のフェノールエーテル(0.30g、0.53mmol)及びヒドラジーン水和物(1ml)の混合物を、50で24時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濾過して固体副産物を除去した後、濾液を、水(2×10ml)及びブライン(10ml)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をCH₂Cl₂(5ml)に溶解し、酢酸エチル(20ml)中のメタンスルホン酸(0.05g、0.52mmol)の溶液を加えた。沈殿物を濾過により収集して、トリオキソランOZ498(0.19g、68%)を無色の固体として得た。融点155~156; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 1.38-1.98(m, 28H), 2.30(brs, 3H), 2.50-2.59(m, 1H), 2.76-2.85(m, 2H), 3.92(t, J=6.3Hz, 2H), 6.83(d, J=8.8Hz, 2H), 7.11(d, =8.3Hz, 2H), 7.63(brs, 3H); ¹³C NMR(125.7MHz, DMSO-d₆) 22.72, 25.98, 26.39, 26.90, 28.35, 31.49, 34.28, 34.44, 35.96, 36.25, 38.97, 40.86, 67.22, 108.32, 110.71, 114.44, 127.58, 138.04, 157.08。分析 C₂₈H₄₃NO₇Sの計算値: C62.54; H8.06; N2.60。実測値: C62.55; H7.93; N2.76。

【0100】

シス-アダマンタン-2-スピロ-3-8-[4-(4-モルホリニル)シクロヘキシル]-1, 2, 4-トリオキサスピロ[4.5]デカンメシレート(OZ499)。CH₂Cl₂(10ml)及びClCH₂CH₂Cl(10ml)中のOZ495(0.23g、0.64mmol)の溶液に、モルホリン(10ml、mmol)及び酢酸(2.5ml)を加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌してから、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.22g、1.03mmol)を加えた。反応混合物を一晩攪拌し、次に、1M NaOH水溶液(2ml)で停止させた。有機層を分離し、水(10ml)及びブライン(10ml)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濃縮した。残渣をCH₂Cl₂(5ml)に溶解し、酢酸エチル(20ml)中のメタンスルホン酸(0.06g、0.63mmol)の溶液を加えた。沈殿物を濾過により収集して、トリオキソランOZ499(0.11g、32%)を無色の固体として得た。融点150~152; ¹H NMR(500MHz, CDCl₃) 1.02-1.51(m, 6H), 1.61-2.08(m, 26H), 2.82(s, 3H), 2.83-2.94(m, 2H), 2.99-3.09(m, 1H), 3.49(d, J=11.2Hz, 2H), 4.00(dd, J=13.2, 2.9Hz, 2H), 4.23(t, J=12.0Hz, 2H), 11.05(brs, 1H); ¹³C NMR(125.7MHz, CDCl₃) 21.87, 26.15, 26.49, 26.87, 27.98, 33.41, 33.99, 34.78, 36.40, 36.51, 36.80, 39.58, 48.99, 63.82, 66.51, 108.59, 111.34。分析 C₂₇H₄₅NO₇Sの計算値: C61.45; H8.60; N2.65。実測値: C61.53; H8.44; N2.57。

【0101】

シス-アダマンタン-2-スピロ-3-8-[4-[3-[2-ヒドロキ

10

20

30

40

50

シ - 2 - (メチルプロピル)アミノ}プロポキシ}フェニル} - 1 , 2 , 4 - トリオキサスピロ〔4.5〕デカン p - トシレート (OZ 505)。エタノール (10 ml) 中の 1, 2 - エポキシ - 2 - メチルプロパン (1 ml, 1.1 mmol) 及び遊離塩基 OZ 401 (620 mg, 1.5 mmol) の溶液を、Ar 下、室温で 2 日間攪拌し、次に蒸発乾固した。残渣を DCM (30 ml) に溶解し、水 (5 × 30 ml) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、蒸発乾固した。粗生成物を DCM (10 ml) に溶解し、氷水浴で冷却し、エチルエーテル (30 ml) 中の p - トルエンスルホン酸一水和物 (250 mg, 1.3 mmol) の溶液で処理した。得られた沈殿物を濾過により収集し、エーテルで洗浄し、風乾して、トリオキソラン OZ 505 (660 mg, 67%) を、黄色を帯びた固体として得た。融点 160 ~ 162 ; ¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 1.20 (s, 6H), 1.45 - 1.61 (m, 2H), 1.62 - 1.98 (m, 20H), 2.04 - 2.13 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.50 - 2.63 (m, 1H), 2.89 - 2.95 (m, 2H), 3.02 - 3.12 (m, 2H), 4.02 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 5.17 (s, 1H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.20 (br s, 2H); ¹³C NMR (125.7 MHz, DMSO - d₆) 20.95, 25.13, 25.99, 26.39, 27.54, 31.49, 34.27, 34.44, 35.96, 36.26, 40.86, 45.95, 57.15, 64.98, 67.25, 108.31, 110.72, 114.54, 125.66, 127.64, 128.21, 137.75, 138.41, 145.93, 156.67。分析 C₃₆H₅₁NO₈S の計算値: C 65.73; H 7.81; N 2.13。実測値: C 65.60; H 7.63; N 2.30。

【0102】

シス - アダマンタン - 2 - スピロ - 3 - 8 - (4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 , 2 , 4 - トリオキサスピロ〔4.5〕デカン (OZ 508)。3 滴の 1.0 M NaOH 水溶液を含有するエタノール (10 ml) 中の NaBH₄ (42 mg, 1.1 mmol) の溶液を、THF (5 ml) 中の OZ 495 (0.36 g, 1.0 mmol) の溶液に 0 で 5 分間かけて加えた。反応を室温で 1 時間攪拌してから、EtOAc (10 ml) で停止させた。溶媒を除去した後、残渣を EtOAc (50 ml) に溶解し、飽和 NaHCO₃ 水溶性 (10 ml)、水 (10 ml) 及びブライン (10 ml) で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮して、トリオキソラン OZ 508 (0.30 g, 83%、2 つのジアステレオマーの 10 : 1 混合物) を無色の固体として得た。融点 138 ~ 140 ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 0.98 - 2.05 (m, 33H), 3.48 - 3.55 (m, 1H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) 26.48, 26.88, 27.21, 28.15, 34.52, 34.79, 35.77, 36.38, 36.81, 41.18, 41.35, 71.08, 108.94, 111.18。分析 C₂₂H₃₄O₄ の計算値: C 72.89; H 9.45。実測値: C 73.02; H 9.22。

【0103】

シス - アダマンタン - 2 - スピロ - 3 - 8 - [4 - (2 - (4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル)エトキシ}フェニル} - 1 , 2 , 4 - トリオキサスピロ〔4.5〕デカン (OZ 513)。無水アセトニトリル (80 ml) 中のシス - アダマンタン - 2 - スピロ - 3 - 8 - [4 - (2 - プロモエトキシ}フェニル} - 1 , 2 , 4 - トリオキサスピロ〔4.5〕デカン (0.50 g, 1.08 mmol)、4 - ヒドロキシピペリジン (0.25 g, 2.5 mmol) 及び K₂CO₃ (2.0 g) の混合物を 60 で 2 日間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濾過して固体物質を除去した後、濾液を濃縮した。残渣を水 (50 ml) で洗浄し、真空下で乾燥して、トリオキソラン OZ 513 (0.46 g, 88%) を無色の固体として得た。融点 89 ~ 90 ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 1.59 - 2.09 (m, 27H), 2.25 - 2.35 (m, 2H), 2.44 - 2.56 (m, 1H), 2.79 (t, J = 6.1 Hz, 2H

), 2.81 - 2.89 (m, 2H), 3.65 - 3.77 (m, 1H), 4.07 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H); ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3) 26.49, 26.89, 31.65, 34.47, 34.75, 34.81, 36.41, 36.82, 42.06, 51.52, 57.10, 66.08, 108.44, 111.37, 114.46, 127.61, 138.49, 157.10。分析 $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{NO}_5$ の計算値: C 72.02; H 8.54; N 2.90。実測値: C 69.37; H 8.06; N 2.58。

【0104】

シス - アダマンタン - 2 - スピロ - 3 - 8 - [[4 - { 2 - (4 - モルホリニル) エトキシ } フェニル] メチル] - 1 , 2 , 4 - トリオキサスピロ [4 . 5] デカン p - トシレート (O Z 5 2 7) 。 MeCN (6 5 ml) 中の O Z 5 1 4 (7 8 0 mg、1.81 mmol)、NaOH (5 0 4 mg、1 2 . 6 mmol) 及び $\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{SO}_4$ (1 5 0 mg、0 . 4 2 mmol) の混合物を室温で 3 0 分間攪拌してから、N - (2 - クロロエチル) モルホリン塩酸塩 (1 . 1 8 g、6 . 3 mmol) を加えた。得られた溶液を 6 0 で 1 6 時間攪拌し、氷水 (7 5 ml) で停止させ、DCM (6 x 3 0 ml) で抽出した。DCM 層を合わせ、1 0 % EtOH 水溶液 (2 x 3 0 ml) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、蒸発乾固した。残渣を MeOH から結晶化して、所望の遊離塩基 (5 1 0 mg、5 8 %) を針として得た。融点 1 0 5 ~ 1 0 6 ; ^1H NMR (5 0 0 MHz, CDCl_3) 1 . 1 7 - 1 . 2 6 (m, 2 H) , 1 . 4 5 - 1 . 9 8 (m, 2 1 H) , 2 . 4 4 (d, J = 6 . 8 Hz, 2 H) , 2 . 5 8 (t, J = 4 . 4 Hz, 4 H) , 2 . 7 9 (t, J = 5 . 9 Hz, 2 H) , 3 . 7 3 (t, J = 4 . 6 Hz, 4 H) , 4 . 0 9 (d, J = 5 . 8 Hz, 2 H) 6 . 8 2 (d, J = 8 . 3 Hz, 2 H) , 7 . 0 3 (d, J = 8 . 3 Hz, 2 H) ; ^{13}C NMR (1 2 5 . 7 MHz, CDCl_3) 2 6 . 5 , 2 6 . 9 , 2 9 . 9 , 3 4 . 2 , 3 4 . 7 7 5 , 3 4 . 7 8 2 , 3 6 . 4 , 3 6 . 8 , 3 8 . 3 , 4 1 . 9 , 5 4 . 1 , 5 7 . 7 , 6 5 . 7 , 6 6 . 9 , 1 0 9 . 0 , 1 1 1 . 2 , 1 1 4 . 3 , 1 2 5 . 9 , 1 3 0 . 0 , 1 3 3 . 2 , 1 5 6 . 9 。 DCM (1 0 ml) 及びエーテル (1 0 ml) 中の上記の遊離塩基 (3 1 0 mg、0 . 6 4 mmol) 及び p - トルエンスルホン酸一水和物 (1 2 3 mg、0 . 6 4 mmol) の混合物を室温で一晩攪拌した。沈殿物を濾過により収集し、エーテル (1 0 ml) で洗浄し、真空下で乾燥して、トリオキソラン O Z 5 2 7 (3 5 0 mg、8 3 %) を無色の固体として得た。融点 1 4 6 ~ 1 4 7 ; ^1H NMR (5 0 0 MHz, CDCl_3) 1 . 1 6 - 1 . 3 1 (m, 2 H) , 1 . 4 2 - 2 . 0 6 (m, 2 1 H) , 2 . 3 8 (s, 3 H) , 2 . 4 6 (d, J = 6 . 8 Hz, 2 H) , 3 . 0 2 - 3 . 1 6 (m, 2 H) , 3 . 5 2 - 3 . 6 2 (m, 2 H) , 3 . 7 0 (d, J = 1 2 . 2 Hz, 2 H) , 3 . 9 2 - 4 . 0 3 (m, 2 H) , 4 . 1 0 (t, J = 1 2 . 0 Hz, 2 H) , 4 . 3 9 - 4 . 4 9 (m, 2 H) , 6 . 7 5 (d, J = 8 . 3 Hz, 2 H) , 7 . 0 4 (d, J = 8 . 3 Hz, 2 H) , 7 . 2 1 (d, J = 7 . 8 Hz, 2 H) , 7 . 7 9 (d, J = 8 . 3 Hz, 2 H) , 1 1 . 7 3 (br s, 1 H) ; ^{13}C NMR (1 2 5 . 7 MHz, CDCl_3) 2 1 . 3 5 , 2 6 . 4 6 , 2 6 . 8 5 , 2 9 . 8 0 , 3 4 . 1 1 , 3 4 . 7 7 , 3 6 . 3 6 , 3 6 . 7 8 , 3 8 . 2 0 , 4 1 . 8 8 , 5 3 . 0 4 , 5 6 . 9 7 , 6 2 . 8 9 , 6 3 . 8 5 , 1 0 8 . 9 0 , 1 1 1 . 2 4 , 1 1 4 . 2 1 , 1 2 5 . 8 8 , 1 2 8 . 9 3 , 1 3 0 . 2 5 , 1 3 4 . 5 0 , 1 4 0 . 3 8 , 1 4 1 . 7 8 , 1 5 5 . 2 1 。分析 $\text{C}_{36}\text{H}_{49}\text{NO}_8\text{S}$ の計算値: C 6 5 . 9 3 ; H 7 . 5 3 ; N 2 . 1 4 。実測値: C 6 5 . 7 6 ; H 7 . 3 8 ; N 2 . 1 3 。

【0105】

シス - アダマンタン - 2 - スピロ - 3 - 8 - [4 - { 3 - (4 - ホルミル - 1 - ピペラジニル) プロポキシ } フェニル] - 1 , 2 , 4 - トリオキサスピロ [4 . 5] デカンメシレート (O Z 5 3 4) 。アセトニトリル (5 0 ml) 中のシス - アダマンタン - 2 - スピロ - 3 - 8 - [4 - (3 - プロモプロポキシ) フェニル] - 1 , 2 , 4 - トリオキサスピロ [4 . 5] デカン (0 . 6 0 g、1 . 2 6 mmol) 及び

10

20

30

40

50

炭酸カリウム (2.00 g) の攪拌混合物に、室温で、1-ピペラジンカルボキサルデヒド (0.29 g、2.52 mmol) を加えた。反応混合物を 60 で 48 時間攪拌し、室温に冷却した。無機固体を濾取し、EtOAc (2 × 25 ml) で洗浄した。合わせた濾液を真空下で蒸発乾固した。残渣を EtOAc (50 ml) に溶解し、水 (3 × 25 ml) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過した。溶媒を除去することによって、所望の遊離塩基を無色の固体として得た。EtOAc (10 ml) 中の上記の遊離塩基の溶液に、0 で、エーテル (10 ml) 中のメタンスルホン酸 (0.12 g、1.26 mmol) の溶液を滴加した。得られた沈殿物を濾過し、エーテル (3 × 10 ml) で洗浄し、真空下、40 で乾燥して、トリオキソラン OZ 534 (0.65 g、85%) を無色の固体として得た。融点 156 ~ 158 ; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 1.45 - 1.59 (m, 2H), 1.61 - 1.96 (m, 20H), 2.08 - 2.17 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.48 - 2.60 (m, 1H), 2.91 - 3.09 (m, 3H), 3.24 - 3.33 (m, 2H), 3.34 - 3.44 (m, 1H), 3.51 - 3.64 (m, 2H), 3.96 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.02 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.28 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.08 (s, 1H), 9.70 (brs, 1H); ¹³C NMR (125.7 MHz, DMSO-d₆) 23.63, 26.00, 26.40, 31.48, 34.27, 34.44, 35.97, 36.13, 36.27, 39.93, 40.87, 41.64, 50.68, 51.51, 53.63, 64.86, 108.31, 110.72, 114.60, 127.65, 138.48, 156.67, 161.30。分析 C₃₁H₄₆N₂O₈S の計算値: C 61.36; H 7.64; N 4.62。実測値: C 59.91; H 7.43; N 3.76。

【0106】

シス-アダマンタン-2-スピロ-3-8-[4-[3-[(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]プロポキシ]フェニル]-1,2,4-トリオキサスピロ[4.5]デカン p-トシレート (OZ 535)。アセトニトリル (50 ml) 中のシス-アダマンタン-2-スピロ-3-8-[4-(3-プロモプロポキシ)フェニル]-1,2,4-トリオキサスピロ[4.5]デカン (0.60 g、1.26 mmol) 及び炭酸カリウム (2.00 g) の攪拌混合物に、室温で、トランス-4-アミノシクロヘキサノール (0.29 g、2.52 mmol) を加えた。反応混合物を 60 で 48 時間攪拌し、室温に冷却した。無機固体を濾取し、EtOAc (2 × 25 ml) で洗浄した。合わせた濾液を真空下で蒸発乾固した。残渣を EtOAc (50 ml) に溶解し、水 (3 × 25 ml) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過した。溶媒を除去することによって、所望の遊離塩基を無色の固体として得た。EtOAc (10 ml) 中の上記の遊離塩基の溶液に、0 で、エーテル (10 ml) 中の p-トルエンスルホン酸一水和物 (0.24 g、1.26 mmol) の溶液を滴加した。得られた沈殿物を濾過し、エーテル (3 × 10 ml) で洗浄し、真空下、40 で乾燥して、トリオキソラン OZ 535 (0.79 g、92%) を無色の固体として得た。融点 138 ~ 140 ; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 1.11 - 1.23 (m, 2H), 1.24 - 1.38 (m, 2H), 1.45 - 1.59 (m, 2H), 1.61 - 1.96 (m, 27H), 2.29 (s, 3H), 2.47 - 2.60 (m, 1H), 2.91 - 3.12 (m, 3H), 4.01 (brs, 2H), 4.70 (brs, 1H), 6.85 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.32 (brs, 2H); ¹³C NMR (125.7 MHz, DMSO-d₆) 20.99, 25.93, 26.03, 26.44, 26.87, 31.53, 33.06, 34.31, 34.47, 36.00, 36.29, 40.91, 41.84, 55.48, 64.70, 67.82, 108.34, 110.75, 114.58, 125.68, 127.66, 128.37, 138.13, 138.40, 145.48, 156.73。分析 C₃₈H₅₃NO₈S の計

10

20

30

40

50

算値：C 66.74；H 7.81；N 2.05。実測値：C 66.67；H 7.92；N 2.07。

【0107】

シス-アダマンタン-2-スピロ-3-8-[4-(トランス-4-アミノシクロヘキシルオキシ)フェニル]-1,2,4-トリオキサスピロ[4.5]デカンメシレート(OZ537)。工程1. CH₂Cl₂(25ml)中のシス-4-アミノシクロヘキサノール塩酸塩(1.0g、6.6mmol)及びトリエチルアミン(2ml)の攪拌溶液に、Boc₂O(1.44g、6.6mmol)を加えた。得られた混合物を室温で3時間攪拌した。溶媒を除去した後、残渣を水(30ml)で洗浄し、真空下で乾燥して、シス-4-ヒドロキシシクロヘキシルカルバミン酸tert-ブチル(0.80g、56%)を無色の固体として得た。融点85~86；¹H NMR(500MHz, CDCl₃) 1.30-1.74(m, 8H), 1.45(s, 9H), 3.48-3.60(m, 1H), 3.86-3.94(m, 1H), 4.46-4.60(m, 1H)。工程2. アゾジカルボン酸ジイソプロピル(0.32ml、1.68mmol)を、THF(50ml)中のOZ288(0.5g、1.4mmol)、シス-4-ヒドロキシシクロヘキシルカルバミン酸tert-ブチル(0.3g、1.4mmol)及びトリフェニルホスフィン(0.44g、1.68mmol)の混合物にN₂雰囲気下、0で滴加した。得られた混合物を室温で24時間攪拌した。溶媒を除去した後、粗生成物をEtOHからの結晶化により精製して、所望のフェノールエーテル(0.60g、77%)を無色の固体として得た。融点150~151；¹H NMR(500MHz, CDCl₃) 1.18-1.30(m, 2H), 1.45(s, 9H), 1.48-2.16(m, 30H), 2.43-2.54(m, 1H), 3.45-3.58(m, 1H), 4.07-4.17(m, 1H), 4.34-4.48(m, 1H), 6.80(d, J=9.0Hz, 2H), 7.09(d, J=9.0Hz, 2H)；¹³C NMR(125.7MHz, CDCl₃) 26.47, 26.87, 28.40, 30.27, 30.86, 31.62, 34.74, 34.79, 36.39, 36.79, 42.05, 48.76, 75.07, 108.44, 111.36, 115.90, 127.64, 138.54, 155.94, 162.77。工程3. THF(6ml)中の上記のフェノールエーテル(0.50g、0.90mmol)及び1.5M MsOHの混合物を室温で6時間攪拌した。得られた沈殿物を濾取し、エーテル(30ml)で洗浄し、真空下で乾燥して、トリオキサランOZ537(0.48g、96%)を無色の固体として得た。融点167~168；¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 1.35-1.59(m, 6H), 1.61-1.96(m, 22H), 2.02-2.15(m, 2H), 2.31(s, 3H), 2.47-2.60(m, 1H), 3.01-3.15(m, 1H), 4.17-4.27(m, 1H), 6.86(d, J=8.8Hz, 2H), 7.10(d, J=8.8Hz, 2H), 7.78(brs, 3H)；¹³C NMR(125.7MHz, DMSO-d₆) 25.99, 26.40, 28.16, 29.31, 31.49, 34.29, 34.45, 35.96, 36.27, 40.88, 48.57, 73.81, 108.34, 110.73, 115.85, 127.70, 138.27, 155.60。分析 C₂₉H₄₃NO₇Sの計算値：C 63.36；H 7.88；N 2.55。実測値：C 63.76；H 7.78；N 2.31。

【0108】

シス-アダマンタン-2-スピロ-3-8-[4-(3-アミノ-3-メチルブトキシ)フェニル]-1,2,4-トリオキサスピロ[4.5]デカンp-トシレート(OZ539)。工程1. H₂SO₄(60ml、98%、1.10mol)の溶液に、-5で、MeCN(25ml、0.48mol)、続いて3-メチル-1,3-ブタンジオール(48ml、0.40mol)を滴加した。得られた溶液を0で1時間攪拌し、次に氷(300ml)に注ぎ、エーテル(2×50ml)で洗浄した。水層を15M NaOH水溶液(150ml)でpH=12にアルカリ化し、エーテル(3×150ml)で抽出した。エーテル層を合わせ、飽和NaCl(2×50ml)で洗浄し、K₂CO₃で乾燥し、蒸

10

20

30

40

50

発乾固して、2, 4, 4 - トリメチル - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 (4H) - オキサジン (46.5 g、91.4%) を無色の油状物として得た (不安定)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 1.18 (s, 6H), 1.69 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.86 (s, 3H), 4.11 (t, J = 5.9 Hz, 2H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) 21.0, 29.7, 33.1, 47.2, 61.0, 154.8。工程 2. 2, 4, 4 - トリメチル - 5, 6 - ジヒドロ - 1, 3 (4H) - オキサジン (46.0 g、0.362 mol) を、6M NaOH 水溶液 (150 ml) に室温で滴加した。得られた混合物を 80 で 20 時間攪拌し、次に室温に冷却し、DCM (3 × 100 ml) で抽出した。DCM 層を合わせ、ブライン (3 × 100 ml) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、蒸発させて、3 - アミノ - 3 - メチル - 1 - ブタノール (11.0 g、29%) を褐色の油状物として得た。〔注：ブライン溶液を DCM (5 g × 100 ml) で抽出して、3 - アミノ - 3 - メチル - 1 - ブタノール (10.0 g、27%) を回収した〕。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 1.20 (s, 6H), 1.59 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.81 (brs, 3H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) 30.9, 42.6, 50.6, 60.2。工程 3. DCM (40 ml) 中の 3 - アミノ - 3 - メチル - 1 - ブタノール (7.20 g、70 mmol) 及び Et₃N (8 ml) の溶液に、0 で、DCM (20 ml) 中の Boc₂O (15.2 g、70 mmol) の溶液を滴加した。得られた混合物を室温で 2 日間攪拌し、水 (3 × 20 ml) で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 0 ~ 50% EtOAc) により精製して、3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチル - 1 - ブタノール (2.20 g、15%) を無色の油状物として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 1.32 (s, 6H), 1.43 (s, 9H), 1.87 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.33 (brs, 1H), 3.76 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.98 (brs, 1H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) 27.7, 28.4, 43.2, 51.8, 59.3, 78.9 (br), 155.0 (br)。工程 4. DCM (30 ml) 中の OZ 288 (890 mg、2.50 mmol)、トリフェニルホスフィン (986 mg、3.75 mmol)、3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチル - 1 - ブタノール (761 mg、3.75 mmol) 及び Et₃N (0.83 ml、6.00 mmol) の溶液に、0 で、DCM (10 ml) 中のアゾジカルボン酸ジイソプロピル (0.80 ml、3.75 mmol) を滴加した。得られた混合物を一晩攪拌し、次に水 (3 × 20 ml) で洗浄し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 0 ~ 9% エーテル) により精製して、フェノールエーテル (0.77 g、57%) を白色の半固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 1.35 (s, 6H), 1.43 (s, 9H), 1.66 - 2.04 (m, 22H), 2.11 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.46 - 2.51 (m, 1H), 4.04 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.88 (brs, 1H), 6.82 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 2H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) 26.4, 26.8, 27.5 (br), 28.4, 31.6, 34.6, 34.7, 36.3, 36.7, 39.2 (br), 41.9, 51.7, 64.6, 78.5 (br), 108.3, 111.2, 114.2, 127.5, 138.3, 154.4 (br), 157.0。工程 5. THF (10 ml) 中の上記のフェノールエーテル (410 mg、0.757 mmol) 及び p - トルエンスルホン酸一水和物 (3.10 g、15 mmol) の混合物を室温で 9 時間攪拌し、次に 5 に冷却し、0.5M NaOH 水溶液で pH = 12 にアルカリ化した。THF を真空下で除去した後、水懸濁液を DCM (3 × 30 ml) で抽出した。DCM 層を合わせ、水 (2 × 20 ml) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、蒸発させて、所望の遊離塩基を得た。エーテル (20 ml) 中の遊離塩基 (350 mg、純度 80%、0.637 mmol) 及び p - トルエンスルホン酸一水和物 (123 mg、0.637 mmol) の混合物を室温で 1 時間攪拌した。沈殿物を濾過により収集し、エーテルで洗浄し、真空下で乾燥して、トリオキサラン OZ 529 (340 mg、73%) を白色の粉末として得た。融点 15

10

20

30

40

50

2 - 153 ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 1.38 (s, 6H), 1.61 - 2.03 (m, 22H), 2.07 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.41 - 2.50 (m, 1H), 3.98 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 6.73 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.86 (brs, 3H); ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3) 21.32, 25.76, 26.50, 26.89, 31.64, 34.74, 34.81, 36.41, 36.82, 38.75, 42.02, 54.25, 63.60, 108.40, 111.33, 114.39, 125.98, 127.51, 128.96, 138.51, 140.45, 141.51, 156.71。分析 $\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{NO}_7\text{S}$ の計算値: C 66.53; H 7.72; N 2.28、実測値: C 66.73; H 7.90; N 2.02。

10

【0109】

シス - アダマンタン - 2 - スピロ - 3 - 8 - [4 - [2 - (テトラヒドロ - 1, 4 - オキサゼピン - 4 (5 H) - イル) エトキシ] フェニル] - 1, 2, 4 - トリオキサスピロ [4.5] デカン p - トシレート (OZ543)。無水アセトニトリル (80 ml) 中のシス - アダマンタン - 2 - スピロ - 3 - 8 - [4 - (2 - プロモエトキシ) フェニル] - 1, 2, 4 - トリオキサスピロ [4.5] デカン (0.50 g、1.08 mmol)、ホモホルリン塩酸塩 (0.25 g、1.82 mmol) 及び K_2CO_3 (2.00 g、14.5 mmol) の混合物を 60 で 24 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濾過して固体物質を除去した後、濾液を濃縮した。残渣を水 (50 ml) で洗浄し、真空下で乾燥した。粗生成物 (0.50 g) を CH_2Cl_2 (5 ml) に溶解し、次に酢酸エチル (20 ml) 中の p - トルエンスルホン酸一水和物 (0.20 g、1.1 mmol) の溶液を加えた。沈殿物を濾過により収集して、トリオキサラン OZ543 (0.51 g、72%) を無色の固体として得た。融点 140 ~ 141 ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 1.54 - 2.16 (m, 23H), 2.37 (s, 3H), 2.46 - 2.54 (m, 1H), 2.56 - 2.69 (m, 1H), 3.16 - 3.26 (m, 1H), 3.32 - 3.42 (m, 1H), 3.59 - 3.68 (m, 2H), 3.72 - 4.08 (m, 6H), 4.37 - 4.44 (m, 2H), 6.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 11.31 (br, s, 1H); ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3) 21.35, 25.35, 26.48, 26.88, 31.59, 34.68, 34.80, 36.41, 36.79, 42.04, 53.89, 56.68, 58.02, 63.02, 63.27, 67.28, 108.32, 111.44, 114.42, 125.90, 127.93, 128.89, 139.93, 140.25, 141.93, 155.40。

20

30

【0110】

シス - アダマンタン - 2 - スピロ - 3 - 8 - [4 - [(トランス - 4 - アミノシクロヘキシル) メトキシ] フェニル] - 1, 2, 4 - トリオキサスピロ [4.5] デカンメシレート (OZ545)。工程 1. CH_2Cl_2 (30 ml) 中のトランス - 4 - アミノシクロヘキサンカルボン酸メチルエステル塩酸塩 (1.0 g、5.17 mmol) 及びトリエチルアミン (2 ml) の攪拌溶液に、 Boc_2O (1.20 g、5.50 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を除去した後、残渣を水 (30 ml) で洗浄し、真空下で乾燥して、トランス - 4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル (1.10 g、83%) を無色の固体として得た。融点 80 ~ 81 ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 1.05 - 1.16 (m, 2H), 1.46 - 1.58 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.97 - 2.11 (m, 4H), 2.18 - 2.27 (m, 1H), 3.41 (brs, 1H), 3.66 (s, 3H), 4.38 (brs, 1H); ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3) 27.79, 28.39, 32.53, 42.35, 48.95, 51.6

40

50

3, 79.22, 155.13, 175.86。工程2. エーテル(40ml)及びTHF(8ml)中のトランス-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル(1.00g、3.89mmol)の溶液に、THF(1.95ml、3.89mmol)中の2M水素化ホウ素リチウム、続いてTHF(0.40ml、0.39mmol)中の1Mトリエチル水素化ホウ素リチウムを滴加した。得られた混合物を室温で24時間攪拌し、次にエーテル(30ml)で希釈した。混合物を、2M NaOH水溶液(2×5ml)、水(2×5ml)及びブライン(5ml)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して、トランス-(4-ヒドロキシメチル)シクロヘキシルカルバミン酸tert-ブチルを無色の固体として得た(0.89g、99%)。融点124~125。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) 1.00-1.15(m, 2H), 1.44(s, 9H), 1.50-1.64(m, 2H), 1.79-1.86(m, 2H), 2.02-2.08(m, 2H), 3.39(brs, 1H), 3.46(d, J=6.0Hz, 2H), 4.39(brs, 1H); ¹³C NMR(125.7MHz, CDCl₃) 28.18, 28.40, 32.89, 39.58, 49.84, 68.06, 79.07, 155.20。工程3. アゾジカルボン酸ジイソプロピル(0.69ml、3.24mmol)を、THF(50ml)中のOZ288(1.00g、2.80mmol)、トランス-(4-ヒドロキシメチル)シクロヘキシルカルバミン酸tert-ブチル(0.64g、2.80mmol)及びトリフェニルホスフィン(0.85g、3.24mmol)の混合物にAr下、0で滴加した。得られた混合物を室温で24時間攪拌した。溶媒を除去した後、粗生成物をEtOHからの結晶化により精製して、所望のBOC誘導体(0.52g、33%)を無色の固体として得た。融点157~158; ¹H NMR(500MHz, CDCl₃) 1.07-1.20(m, 2H), 1.44(s, 9H), 1.64-2.10(m, 29H), 2.44-2.54(m, 1H), 3.42(brs, 1H), 3.72(d, J=6.0Hz, 2H), 4.39(brs, 1H), 6.80(d, J=9.0Hz, 2H), 7.10(d, J=9.0Hz, 2H); ¹³C NMR(125.7MHz, CDCl₃) 26.46, 26.87, 28.42, 28.54, 31.65, 32.90, 34.74, 34.79, 36.38, 36.79, 36.93, 42.04, 49.79, 72.78, 79.11, 108.45, 111.36, 114.26, 127.58, 138.22, 155.20, 157.43。工程4. BOC誘導体(0.40g、0.71mmol)及びMsOH(THF中1.5M、12ml、1.80mol)の混合物を室温で4時間攪拌した。得られた沈殿物を濾取し、エーテル(30ml)で洗浄し、真空下で乾燥して、トリオキサランOZ545(0.32g、81%)を無色の固体として得た。融点168~169; ¹H NMR(500MHz, CDCl₃) 1.11-1.27(m, 2H), 1.45-1.59(m, 2H), 1.64-2.25(m, 27H), 2.44-2.54(m, 1H), 2.80(s, 3H), 3.04-3.16(m, 1H), 3.73(d, J=6.0Hz, 2H), 6.79(d, J=9.0Hz, 2H), 7.10(d, J=9.0Hz, 2H), 7.61(brs, 3H); ¹³C NMR(125.7MHz, CDCl₃) 26.48, 26.88, 27.65, 30.20, 31.65, 34.74, 34.80, 36.40, 36.80, 42.04, 72.24, 108.44, 111.36, 114.29, 127.62, 138.39, 157.30。

【0111】

シス-アダマンタン-2-スピロ-3-8-[4-[2-[4-(エトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]エトキシ]フェニル]-1,2,4-トリオキサスピロ[4.5]デカンp-トシレート(OZ547)。無水アセトニトリル(80ml)中のシス-アダマンタン-2-スピロ-3-8-[4-(2-プロモエトキシ)フェニル]-1,2,4-トリオキサスピロ[4.5]デカン(0.50g、1.08mmol)、1-ピペラジン-カルボン酸エチル(0.40g、mmol)及びK₂CO₃(2g)の混合物を60で24時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濾過して固体を除去し、濃縮した。残渣をEtOH/H₂O(1:1)からの結晶化により精製

10

20

30

40

50

して、純粋な遊離塩基を無色の固体として得た(0.40 g)。遊離塩基をエーテル(10 ml)に溶解した後、酢酸エチル(30 ml)中のp-トルエンスルホン酸一水和物(0.15 g)の溶液を加えた。沈殿物を濾過により収集して、トリオキソランOZ547を無色の固体として得た(0.42 g、52%)。融点154~155; ¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) 1.27(t, J=7.5 Hz, 3H), 1.56-2.10(m, 22H), 2.37(s, 3H), 2.46-2.56(m, 1H), 2.84-3.02(m, 2H), 3.44-3.64(m, 4H), 3.66-3.84(m, 2H), 4.10-4.34(m, 4H), 4.38-4.48(m, 2H), 6.75(d, J=8.5 Hz, 2H), 7.11(d, J=8.5 Hz, 2H), 7.19(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.76(d, J=8.0 Hz, 2H), 11.77(br s, 1H); ¹³C NMR(125.7 MHz, CDCl₃) 14.54, 21.36, 26.46, 26.85, 31.58, 34.66, 34.79, 36.39, 36.77, 40.72, 42.01, 52.78, 56.68, 62.33, 62.85, 108.32, 111.43, 114.38, 125.84, 127.94, 128.95, 139.97, 140.41, 141.69, 154.63, 155.26。分析 C₃₈H₅₂N₂O₉Sの計算値: C64.02; H7.35; N3.93。実測値: C63.93; H7.15; N3.62。

【0112】

シス-アダマンタン-2-スピロ-3-8-[4-[3-(テトラヒドロ-1,4-オキサゼピン-4(5H)-イル)プロポキシ]フェニル]-1,2,4-トリオキサスピロ[4.5]デカンp-トシレート(OZ549)。アセトニトリル(50 ml)中のシス-アダマンタン-2-スピロ-3-8-[4-(3-ブプロモプロポキシ)フェニル]-1,2,4-トリオキサスピロ[4.5]デカン(0.60 g、1.26 mmol)及び炭酸カリウム(2.0 g)の攪拌混合物に、ホモホルリン塩酸塩(0.345 g、2.52 mmol)を室温に加えた。混合物を60で48時間攪拌した後、無機固体を濾取し、EtOAc(2×25 ml)で洗浄した。合わせた濾液を真空下で蒸発乾固した。残渣をEtOAc(50 ml)に溶解し、水(3×25 ml)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。EtOAc(10 ml)中の粗生成物の溶液に、0で、エーテル(10 ml)中のp-トルエンスルホン酸一水和物(0.23 g、1.25 mmol)の溶液を滴加した。得られた固体を濾過し、エーテル(3×10 ml)で洗浄し、真空下、40で乾燥して、トリオキソランOZ549を無色の固体として得た(0.68 g、82%)。融点158~160。 ¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) 1.65-2.05(m, 25H), 2.28-2.32(m, 2H), 2.35(s, 3H), 2.47-2.52(m, 3H), 3.32-3.35(m, 3H), 3.82(t, J=5.9 Hz, 2H), 3.97(t, J=5.4 Hz, 4H), 6.75(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.10(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.17(d, J=7.8 Hz, 2H), 7.77(d, J=8.3 Hz, 2H), 10.81(br s, 1H); ¹³C NMR(125.7 MHz, CDCl₃) 21.28, 24.48, 25.11, 26.40, 26.79, 31.56, 34.63, 34.72, 36.32, 36.71, 41.93, 53.14, 55.63, 57.33, 63.22, 64.56, 67.28, 108.31, 111.34, 114.16, 125.79, 127.67, 128.83, 138.97, 140.13, 142.01, 156.43。分析 C₃₇H₅₁NO₈Sの計算値: C66.34; H7.67; N2.09。実測値: C66.57; H7.69; N1.98。

【0113】

シス-アダマンタン-2-スピロ-3-8-[4-[4-(4-ホルホルニル)プロキシ]フェニル]-1,2,4-トリオキサスピロ[4.5]デカンメシレート(OZ555)。工程1.無水THF(75 ml)中のOZ288(3.00 g、8.42 mmol)、4-ブプロモ-1-ブタノール(1.94 g、12.64 mmol)、トリフェニルホスフィン(3.32 g、12.64 mmol)及びトリエチルアミン(1.76 ml、1

2.64 mmol) の溶液に、0 で、THF (25 ml) 中の DIAD (2.56 g、12.64 mmol) の溶液を滴加した。室温で一晩攪拌した後、溶媒を真空下で除去した。残渣を EtOAc (100 ml) に溶解し、水 (3 × 50 ml) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濃縮した。残渣を EtOH (75 ml) から結晶化して、シス - アダマンタン - 2 - スピロ - 3 - 8 - [4 - (4 - プロモプトキシ) フェニル] - 1, 2, 4 - トリオキサスピロ [4.5] デカンを無色の固体として得た (3.60 g、87%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 1.66 - 2.09 (m, 26 H), 2.47 - 2.51 (m, 1 H), 3.48 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.96 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 6.81 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 2 H)。工程 2. アセトニトリル (50 ml) 中のシス - アダマンタン - 2 - スピロ - 3 - 8 - [4 - (4 - プロモプトキシ) フェニル] - 1, 2, 4 - トリオキサスピロ [4.5] デカン (0.6 g、1.22 mmol) 及び炭酸カリウム (2.0 g) の攪拌混合物に、モルホリン (0.533 g、6.12 mmol) を室温で加えた。反応混合物を 60 で 48 時間攪拌した後、無機固体を濾取し、EtOAc (2 × 25 ml) で洗浄した。合わせた濾液を真空下で蒸発乾固した。残渣を EtOAc (50 ml) に溶解し、水 (3 × 25 ml) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮して、遊離塩基を得た。EtOAc (10 ml) 中の上記の粗生成物の溶液に、0 で、エーテル (10 ml) 中のメタンスルホン酸 (0.12 g、1.22 mmol) の溶液を滴加した。得られた固体を濾過し、エーテル (3 × 10 ml) で洗浄し、真空下、40 で乾燥して、トリオキサラン OZ 555 を無色の固体として得た (0.55 g、76%)。融点 146 ~ 148。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 1.64 - 2.08 (m, 26 H), 2.44 - 2.52 (m, 1 H), 2.78 (s, 3 H), 2.83 - 2.92 (m, 2 H), 3.12 - 3.16 (m, 2 H), 3.48 - 3.54 (m, 2 H), 3.94 - 4.01 (m, 4 H), 4.11 (t, J = 12.2 Hz, 2 H), 6.77 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 11.30 (br s, 1 H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) 20.62, 26.25, 26.38, 26.78, 31.55, 34.63, 34.71, 36.30, 36.70, 39.38, 41.91, 51.90, 57.55, 63.65, 66.63, 108.31, 111.31, 114.19, 127.64, 138.69, 156.75。分析 C₃₁H₄₇NO₈S の計算値: C 62.71; H 7.98; N 2.36。実測値: C 62.69; H 7.80; N 2.15。

【0114】

シス - アダマンタン - 2 - スピロ - 3 - 8 - [4 - (シス - 4 - アミノシクロヘキシルオキシ) フェニル] - 1, 2, 4 - トリオキサスピロ [4.5] デカン塩酸塩 (OZ 556)。OZ 493 遊離塩基 (0.40 g、0.88 mmol) を酢酸エチル (20 ml) に溶解した後、1M エーテル性 HCl 溶液 (0.60 g、0.60 mmol) を加えた。沈殿物を濾過により収集して、トリオキサラン OZ 556 を無色の固体として得た (0.28 g、97%)。融点 138 ~ 139; ¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 1.47 - 1.97 (m, 30 H), 2.46 - 2.60 (m, 1 H), 3.04 - 3.17 (m, 1 H), 4.49 - 4.56 (m, 1 H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.93 (br s, 3 H); ¹³C NMR (125.7 MHz, DMSO - d₆) 24.97, 26.00, 26.41, 27.16, 31.50, 34.30, 34.45, 35.97, 36.28, 40.91, 48.46, 69.75, 108.34, 110.74, 116.13, 127.79, 138.33, 155.33。分析 C₂₈H₄₀ClNO₄ の計算値: C 68.62; H 8.23; N 2.86。実測値: C 68.40; H 8.19; N 2.74。

【0115】

シス - アダマンタン - 2 - スピロ - 3 - 8 - [4 - (シス - 4 - アミノシクロヘキシルオキシ) フェニル] - 1, 2, 4 - トリオキサスピロ [4.5] デカンマ

10

20

30

40

50

レイン酸水素塩 (OZ557)。OZ493遊離塩基 (0.40 g、0.88 mmol) を酢酸エチル (20 ml) に溶解した後、酢酸エチル (10 ml) 中のマレイン酸 (0.10 g、0.86 mmol) の溶液を加えた。沈殿物を濾過により収集して、トリオキソランOZ557を無色の固体として得た (0.26 g、53%)。融点146~147 ; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 1.46 - 1.98 (m, 30H), 2.46 - 2.60 (m, 1H), 3.06 - 3.17 (m, 1H), 4.49 - 4.55 (m, 1H), 6.02 (s, 2H), 6.86 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.78 (brs, 3H); ¹³C NMR (125.7 MHz, DMSO-d₆) 24.97, 26.00, 26.41, 27.16, 31.50, 34.31, 34.45, 35.98, 36.27, 40.91, 48.53, 69.69, 108.34, 110.74, 116.11, 127.77, 136.18, 138.34, 155.33, 167.35。分析 C₃₂H₄₃NO₈ の計算値: C 67.47; H 7.61; N 2.46。実測値: C 67.25; H 7.53; N 2.56。

【0116】

シス-アダマンタン-2-スピロ-3-8-[4-[2-(4-ホルホルニル)エトキシ]フェニル]-1,2,4-トリオキサスピロ[4.5]デカンp-トシレート (OZ558)。EtOAc (20 ml) 中のOZ439遊離塩基 (0.60 g、1.28 mmol) の溶液に、0 で、エーテル (10 ml) 中のp-トルエンスルホン酸一水和物 (0.22 g、1.15 mmol) の溶液を滴加した。得られた固体を濾過し、エーテル (3×10 ml) で洗浄し、真空下、40 で乾燥して、トリオキソランOZ558を無色の固体として得た (0.66 g、81%)。融点149~151 ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 1.65 - 2.05 (m, 22H), 2.37 (s, 3H), 2.47 - 2.52 (m, 1H), 3.04 - 3.12 (m, 2H), 3.52 - 3.58 (m, 2H), 3.64 - 3.7 (m, 2H), 3.94 - 4.00 (m, 2H), 4.04 - 4.12 (m, 2H), 4.40 (t, J = 3.7 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.1 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 11.60 (brs, 1H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) 21.29, 26.38, 26.78, 31.52, 34.59, 34.71, 36.31, 36.69, 41.91, 52.82, 56.67, 62.69, 63.73, 108.25, 111.34, 114.33, 125.76, 127.79, 128.88, 139.71, 140.25, 141.93, 155.31。分析 C₃₅H₄₇NO₈S の計算値: C 65.50; H 7.38; N 2.18。実測値: C 65.72; H 7.42; N 2.13。

【0117】

シス-アダマンタン-2-スピロ-3-8-[4-[2-(4-ホルホルニル)エトキシ]フェニル]-1,2,4-トリオキサスピロ[4.5]デカンマレイン酸水素塩 (OZ559)。EtOAc (20 ml) 中のOZ439遊離塩基 (0.60 g、1.28 mmol) の溶液に、0 で、EtOAc (20 ml) 中のマレイン酸 (0.15 g、1.28 mmol) の溶液を滴加した。得られた固体を濾過し、EtOAc (3×10 ml) で洗浄し、真空下、40 で乾燥して、トリオキソランOZ559を無色の固体として得た (0.60 g、80%)。融点155~157 ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 1.69 - 2.08 (m, 22H), 2.48 - 2.53 (m, 1H), 2.90 - 3.60 (brs, 4H), 3.48 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 3.96 - 4.04 (m, 4H), 4.36 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 6.29 (s, 2H), 6.8 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.3 Hz, 2H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) 26.39, 26.78, 31.51, 34.59, 34.72, 36.32, 36.70, 41.92, 52.45, 56.30, 62.57, 63.89, 108.26, 111.36, 114.29, 127.91, 135.50, 139.88, 155.35, 169.38。分析 C₃₂H₄₃NO₉ の計算値: C 65.62; H 7.40; N 2.39。実測値: C 65.38; H 7

10

20

30

40

50

. 28 ; N 2 . 32 .

【0118】

シス - アダマンタン - 2 - スピロ - 3 - 8 - [4 - [2 - (4 - モルホリニル) エトキシ] フェニル] - 1 , 2 , 4 - トリオキサスピロ [4 . 5] デカン塩酸塩 (O Z 5 6 0) 。 E t O A c (5 0 m l) 中の O Z 4 3 9 遊離塩基 (0 . 8 0 g 、 1 . 7 1 m m o l) の溶液に、0 で、エーテル (1 0 m l) 中の 1 M エーテル性 H C l (1 . 2 m l 、 1 . 1 9 m m o l) を滴加した。得られた固体を濾過し、E t O A c (3 × 1 0 m l) で洗浄し、真空下、4 0 で乾燥して、トリオキサラン O Z 5 6 0 を無色の固体として得た (0 . 5 9 g 、 6 9 %) 。 融点 1 5 0 ~ 1 5 2 ; ¹ H N M R (5 0 0 M H z , C D C l ₃) 1 . 6 4 - 2 . 0 5 (m , 2 2 H) , 2 . 4 8 - 2 . 5 3 (m , 1 H) , 3 . 1 1 - 3 . 2 (m , 2 H) , 3 . 4 4 - 3 . 6 8 (m , 4 H) , 3 . 9 2 - 4 . 0 6 (m , 2 H) , 4 . 2 0 - 4 . 3 4 (m , 2 H) , 4 . 5 2 - 4 . 6 0 (m , 2 H) , 6 . 8 3 (d , J = 8 . 2 4 H z , 2 H) , 7 . 1 3 (d , J = 8 . 2 4 H z , 2 H) , 1 3 . 3 1 (b r s , 1 H) ; ¹³ C N M R (1 2 5 . 7 M H z , C D C l ₃) 2 6 . 3 6 , 2 6 . 7 5 , 3 1 . 4 8 , 3 4 . 5 6 , 3 4 . 6 9 , 3 6 . 2 8 , 3 6 . 6 7 , 4 1 . 9 0 , 5 2 . 5 6 , 5 6 . 6 0 , 6 2 . 6 0 , 6 3 . 6 2 , 1 0 8 . 2 3 , 1 1 1 . 3 2 , 1 1 4 . 3 6 , 1 2 7 . 8 5 , 1 3 9 . 8 3 , 1 5 5 . 2 5 。 分析 C ₂₈ H ₄₀ C l N O ₅ の計算値 : C 6 6 . 4 5 ; H 7 . 9 7 ; N 2 . 7 7 。 実測値 : C 6 6 . 6 4 ; H 7 . 7 4 ; N 2 . 5 9 。

10

【0119】

シス - アダマンタン - 2 - スピロ - 3 - 8 - [4 - [2 - (4 - モルホリニル) エトキシ] フェニル] - 1 , 2 , 4 - トリオキサスピロ [4 . 5] デカンイセチオン酸塩 (O Z 5 6 1) 。 エーテル (1 0 m l) 中のイソチオン酸 (8 0 % 、 0 . 2 2 g 、 1 . 7 1 m m o l) の溶液に、E t O A c (2 5 m l) 中の O Z 4 3 9 遊離塩基 (0 . 8 0 g 、 1 . 7 1 m m o l) の溶液を滴加した。混合物を一晩攪拌した後、得られた固体を濾過し、E t O A c (3 × 1 0 m l) で洗浄し、真空下、4 0 で乾燥して、トリオキサラン O Z 5 6 1 を無色の固体として得た (0 . 1 5 g 、 1 5 %) 。 融点 1 1 2 ~ 1 1 5 ; ¹ H N M R (5 0 0 M H z , C D C l ₃) 1 . 6 5 - 2 . 0 5 (m , 2 2 H) , 2 . 4 8 - 2 . 5 3 (m , 1 H) , 3 . 0 6 - 3 . 1 8 (m , 5 H) , 3 . 5 2 - 3 . 5 8 (m , 2 H) , 3 . 6 2 - 3 . 7 2 (m , 2 H) , 3 . 9 8 - 4 . 1 2 (m , 6 H) , 4 . 4 4 - 4 . 5 2 (m , 2 H) , 6 . 8 4 (d , J = 8 . 3 H z , 2 H) , 7 . 1 4 (d , J = 8 . 3 H z , 2 H) , 1 1 . 3 0 (b r s , 1 H) ; ¹³ C N M R (1 2 5 . 7 M H z , C D C l ₃) 2 6 . 4 1 , 2 6 . 8 1 , 3 1 . 5 3 , 3 4 . 6 1 , 3 4 . 7 5 , 3 6 . 3 4 , 3 6 . 7 3 , 4 1 . 9 6 , 5 2 . 9 5 , 5 3 . 0 9 , 5 6 . 8 2 , 5 8 . 3 1 , 6 2 . 6 8 , 6 3 . 7 9 , 1 0 8 . 2 7 , 1 1 1 . 3 9 , 1 1 4 . 3 7 , 1 2 7 . 9 8 , 1 4 0 . 0 2 , 1 5 5 . 2 6 。

20

30

【0120】

シス - アダマンタン - 2 - スピロ - 3 - 8 - [4 - [2 - (4 - モルホリニル) エトキシ] フェニル] - 1 , 2 , 4 - トリオキサスピロ [4 . 5] デカンフマル酸水素塩 (O Z 5 6 2) 。 E t O A c (2 5 m l) 中の O Z 4 3 9 遊離塩基 (0 . 6 0 g 、 1 . 2 8 m m o l) の溶液に、0 で、E t O H (2 m l) 中のフマル酸 (0 . 1 5 g 、 1 . 2 8 m m o l) の溶液を滴加した。室温で 0 . 5 時間攪拌した後、溶媒を真空下で除去した。残渣を E t O A c (5 0 m l) で粉碎した。得られた固体を濾過し、E t O A c (3 × 1 0 m l) で洗浄し、真空下、4 0 で乾燥して、トリオキサラン O Z 5 6 2 を無色の固体として得た (0 . 6 5 g 、 8 7 %) 。 融点 1 4 8 ~ 1 5 0 ; ¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 . 4 8 - 1 . 6 (m , 2 H) , 1 . 6 4 - 1 . 9 8 (m , 2 0 H) , 2 . 4 8 - 2 . 5 8 (m , 5 H) , 2 . 7 1 (t , J = 5 . 1 H z , 2 H) , 3 . 5 9 (b r s , 4 H) , 4 . 0 5 (t , J = 5 . 1 H z , 2 H) , 6 . 6 2 (b r s , 2 H) , 6 . 8 3 (d , J = 7 . 7 H z , 2 H) , 7 . 0 9 (d , J = 7 . 7 H z , 2 H) ; ¹³ C N M R (1 2 5 . 7 M H z , D M S O - d ₆) 2 6 . 0 1 , 2 6 . 4 1 , 3 1 .

40

50

45, 34.29, 34.42, 35.95, 36.31, 41.01, 53.69, 57.13, 65.28, 66.21, 108.18, 110.64, 114.42, 127.50, 134.18, 138.07, 156.83, 166.21。分析 $C_{32}H_{43}NO_9$ の計算値: C 65.62; H 7.40; N 2.39。実測値: C 65.89; H 7.12; N 2.36。

【0121】

シス-アダマンタン-2-スピロ-3-8-[4-[2-(4-モルホリニル)エトキシ]フェニル]-1,2,4-トリオキサスピロ[4.5]デカンリン酸二水素塩(OZ563)。無水ベンゼン(25ml)中のオルトリン酸(85%、0.125g、1.28mmol)の溶液に、0℃で、無水ベンゼン(25ml)中のOZ439遊離塩基(0.60g、1.28mmol)の溶液を滴加した。混合物を0℃で一晩攪拌した後、得られた固体を濾過し、ベンゼン(3×10ml)で洗浄し、真空下、40℃で乾燥して、トリオキソランOZ563を無色の固体として得た(0.55g、76%)。融点142~144℃; 1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) 1.50-1.60(m, 2H), 1.64-1.96(m, 20H), 2.51-2.58(m, 1H), 2.62-2.68(brs, 4H), 2.86(t, J=5.1Hz, 2H), 3.65(t, J=4.0Hz, 4H), 4.11(t, J=5.5Hz, 2H), 6.84(d, J=8.1Hz, 2H), 6.98(brs, 3H), 7.10(d, J=8.4Hz, 2H); ^{13}C NMR(125.7MHz, DMSO- d_6) 26.00, 26.41, 31.43, 34.28, 34.42, 35.95, 36.31, 41.04, 53.30, 56.73, 64.73, 65.65, 108.13, 110.63, 114.44, 127.49, 138.21, 156.63。

【0122】

シス-アダマンタン-2-スピロ-3-8-[4-[2-(4-モルホリニル)エトキシ]フェニル]-1,2,4-トリオキサスピロ[4.5]デカンL酒石酸水素塩(OZ568)。OZ493遊離塩基(0.93g、1.98mmol)を酢酸エチル(20ml)に溶解した後、エタノール(20ml)中の酒石酸(0.30g、2.0mmol)の溶液を加えた。溶媒を除去した後、残渣をEtOHから結晶化して、トリオキソランOZ568を無色の固体として得た(1.00g、81%)。融点145~146℃; 1H NMR(500MHz, CDCl₃) 1.46-1.58(m, 2H), 1.62-1.96(m, 20H), 2.46-2.60(m, 5H), 2.68-2.78(m, 2H), 3.54-3.64(m, 4H), 4.02-4.08(m, 2H), 4.28(s, 2H), 6.85(d, J=8.0Hz, 2H), 7.11(d, J=8.0Hz, 2H); ^{13}C NMR(125.7MHz, CDCl₃) 26.00, 26.42, 31.51, 34.30, 34.46, 35.97, 36.28, 40.89, 53.69, 57.12, 65.21, 66.18, 72.27, 108.34, 110.73, 114.56, 127.64, 138.19, 156.88, 173.39。分析 $C_{32}H_{45}NO_{11}$ の計算値: C 62.02; H 7.32; N 2.26。実測値: C 61.88; H 7.34; N 2.17。

【0123】

シス-アダマンタン-2-スピロ-3-8-[4-[4-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-1-ピペリジニル]プトキシ]フェニル]-1,2,4-トリオキサスピロ[4.5]デカンp-トシレート(OZ571)。アセトニトリル(50ml)中のシス-アダマンタン-2-スピロ-3-8-[4-(4-プロモプトキシ)フェニル]-1,2,4-トリオキサスピロ[4.5]デカン(0.70g、1.43mmol)及び炭酸カリウム(2.0g)の攪拌混合物に、2-(4-ピペリジル)-2-プロパノール(0.41g、2.86mmol)を室温に加えた。反応混合物を60℃で48時間攪拌した後、無機固体を濾取し、EtOAc(2×25ml)で洗浄した。合わせた濾液を真空下で蒸発乾固した。残渣をEtOAc(50ml)に溶解し、水(3×25ml)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。EtOAc(2

10

20

30

40

50

0 ml) 中の上記の粗生成物の溶液に、0 で、エーテル (10 ml) 中の p - トルエンスルホン酸一水和物 (0.22 g、1.14 mmol) の溶液を滴加した。得られた固体を濾過し、エーテル (3 × 10 ml) で洗浄し、真空下、40 で乾燥して、トリオキソラン OZ 571 を無色の固体として得た (0.79 g、76%)。融点 152 ~ 154 ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 1.11 (s, 6H), 1.62 - 2.06 (m, 30H), 2.30 (s, 3H), 2.46 - 2.54 (m, 1H), 2.62 - 2.70 (m, 2H), 2.74 - 2.86 (m, 1H), 2.96 - 3.04 (m, 2H), 3.52 - 3.60 (m, 2H), 3.83 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 9.81 (br s, 1H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) 20.95, 21.20, 24.14, 26.33, 26.38, 26.65, 26.77, 31.56, 34.62, 34.70, 36.30, 36.69, 41.89, 44.54, 53.19, 57.00, 66.69, 71.12, 108.32, 111.29, 114.21, 125.76, 127.56, 128.72, 138.48, 139.91, 142.49, 156.86。分析 C₄₁H₅₉NO₈S の計算値: C 67.83; H 8.19; N 1.93。実測値: C 67.60; H 7.96; N 1.77。

【0124】

シス - アダマンタン - 2 - スピロ - 3 - 8 - [4 - [1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 4 - ピペリジニルオキシ]フェニル] - 1, 2, 4 - トリオキサスピロ [4.5] デカン p - トシレート (OZ 572)。工程 1. EtOH (15 ml) 中の 4 - ヒドロキシピペリジン (1.0 g、10 mmol) の溶液に、イソブチレンオキシド (1.5 ml、16.7 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 24 時間攪拌し、濃縮して、4 - ヒドロキシ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) ピペリジン (1.70 g、99%) を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 1.15 (s, 6H), 1.54 - 1.64 (m, 2H), 1.83 - 1.92 (m, 2H), 2.31 (s, 2H), 2.40 - 2.48 (m, 2H), 2.81 - 2.90 (m, 2H), 3.65 - 3.76 (m, 1H)。工程 2. アゾジカルボン酸ジイソプロピル (1.20 ml、5.9 mmol) を、THF (50 ml) 中の OZ 288 (1.0 g、2.81 mmol)、4 - ヒドロキシ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) ピペリジン (1.0 g、5.8 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (1.55 g、5.9 mmol) の混合物に N₂ 下、0 で滴加した。得られた混合物を室温で 24 時間攪拌した。溶媒を除去した後、残渣を EtOH/H₂O (1:1) からの結晶化により精製して、純粋な遊離塩基を無色の固体として得た (0.50 g)。遊離塩基をエーテル (10 ml) に溶解した後、エーテル (10 ml) 中の p - トルエンスルホン酸一水和物 (0.19 g) の溶液を加えた。沈殿物を濾過により収集して、トリオキソラン OZ 572 を無色の固体として得た (0.58 g、30%)。融点 152 ~ 153 。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 1.45 (s, 6H), 1.66 - 2.16 (m, 24H), 2.36 (s, 3H), 2.46 - 2.54 (m, 1H), 2.56 - 2.67 (m, 2H), 3.04 - 3.10 (m, 2H), 3.17 - 3.28 (m, 2H), 3.65 - 3.73 (m, 2H), 4.61 - 4.65 (m, 1H), 6.80 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 9.75 (br s, 1H); ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) 21.34, 26.44, 26.80, 26.84, 29.26, 31.57, 34.66, 34.77, 36.37, 36.76, 42.00, 51.05, 65.96, 68.08, 68.65, 108.30, 111.43, 115.57, 125.91, 128.04, 128.85, 139.60, 140.26, 141.69, 154.45。分析 C₃₈H₅₃NO₈S の計算値: C 66.74; H 7.81; N 2.05、実測値: C 66.49; H 7.69; N 1.88。

【0125】

10

20

30

40

50

シス - アダマンタン - 2 - スピロ - 3 - 8 - [4 - [4 - [(トランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ] プロキシ] フェニル] - 1 , 2 , 4 - トリオキサスピロ [4 . 5] デカンメシレート (O Z 5 7 5) 。 アセトニトリル (5 0 ml) 中のシス - アダマンタン - 2 - スピロ - 3 - 8 - [4 - (4 - プロモプロキシ) フェニル] - 1 , 2 , 4 - トリオキサスピロ [4 . 5] デカン (0 . 6 0 g 、 1 . 2 2 mmol) 及び炭酸カリウム (2 . 0 g) の攪拌混合物に、トランス - 4 - アミノシクロヘキサノール (0 . 2 1 g 、 1 . 8 4 mmol) を室温で加えた。反応混合物を 6 0 ° で 4 8 時間攪拌した後、無機固体を濾取し、E t O A c (2 × 2 5 ml) で洗浄した。合わせた濾液を真空下で蒸発乾固した。残渣を E t O A c (5 0 ml) に溶解し、水 (3 × 2 5 ml) で洗浄し、M g S O ₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。E t O A c (2 0 ml) 中の上記の粗生成物の溶液に、0 ° で、エーテル (1 0 ml) 中のメタンスルホン酸 (0 . 1 2 g 、 1 . 2 2 mmol) の溶液を滴加した。得られた固体を濾過し、エーテル (3 × 1 0 ml) で洗浄し、真空下、4 0 ° で乾燥して、トリオキサラン O Z 5 7 5 を無色の固体として得た (0 . 6 0 g 、 7 9 %) 。融点 1 5 2 ~ 1 5 4 ° C ; ¹ H N M R (5 0 0 M H z , C D C l ₃) 1 . 2 4 - 1 . 3 6 (m , 2 H) , 1 . 6 0 - 2 . 0 6 (m , 3 0 H) , 2 . 1 5 - 2 . 1 7 (m , 2 H) , 2 . 4 5 - 2 . 5 0 (m , 1 H) , 2 . 7 2 (s , 3 H) , 2 . 7 8 - 2 . 8 8 (m , 1 H) , 2 . 9 2 - 3 . 0 2 (m , 3 H) , 3 . 5 6 - 3 . 6 4 (m , 1 H) , 3 . 9 1 (t , J = 5 . 9 H z , 2 H) , 6 . 7 7 (d , J = 8 . 3 H z , 2 H) , 7 . 0 8 (d , J = 8 . 8 H z , 2 H) , 8 . 4 4 (b r s , 2 H) ; ¹³ C N M R (1 2 5 . 7 M H z , C D C l ₃) 2 3 . 0 7 , 2 6 . 4 3 , 2 6 . 7 5 , 2 6 . 8 3 , 3 1 . 6 0 , 3 2 . 9 2 , 3 4 . 6 7 , 3 4 . 7 6 , 3 6 . 3 5 , 3 6 . 7 6 , 3 9 . 6 4 , 4 1 . 9 4 , 4 4 . 8 8 , 5 6 . 0 5 , 6 6 . 9 2 , 6 8 . 5 6 , 1 0 8 . 3 6 , 1 1 1 . 3 2 , 1 1 4 . 2 5 , 1 2 7 . 6 3 , 1 3 8 . 5 5 , 1 5 6 . 9 5 。分析 C _{3 3} H _{5 1} N O ₈ S の計算値 : C 6 3 . 7 4 ; H 8 . 2 7 ; N 2 . 2 5 。実測値 : C 6 3 . 6 0 ; H 8 . 0 6 ; N 2 . 1 5 。

【 0 1 2 6 】

実施例 5

胚毒性データ

幾つかの 1 , 2 , 4 - トリオキサラン (O Z) をラットの全胚培養 (W E C) モデル (Longo et al. , 2006) において試験し、ジヒドロアルテミシニン及びアルテミシニンと同様の方法で発育に影響を与えることが見出されたが、無毒性量 (N O A E L) は、O Z 2 7 7 と比較すると新たな O Z 化合物の方が有意に高かった。胚赤血球 (R B C) は、胚組織における貧血、続く低酸素状態につながる主要な標的であった。胚 R B C の N O A E L は、ジヒドロアルテミシニンでは 0 . 0 1 µ g / m L 、アルテミシニンでは 0 . 1 µ g / m L 、そして O Z 2 7 7 では 0 . 2 µ g / m L であったが、新たな O Z 化合物では著しく高かった (O Z 4 3 9 では 5 µ g / m L であり、O Z 4 9 3 では 1 µ g / m L であった) 。

Longo, M.; Zanoncelli, S.; Manera, D.; Brughera, M.; Colombo, P.; Lansen J.; Mazue, G.; Gomes, M.; Taylor W. R. J.; Olliaro, P. Effects of the Antimalarial Drug Dihydroartemisinin (DHA) on Rat Embryos In Vitro. *Repro. Tox.* 2006, 21, 83-93。

【 0 1 2 7 】

本発明のスピロ及びジスピロ 1 , 2 , 4 - トリオキサラン組成物は、上記に記載された式の範囲内のトリオキサラン又はそれらの化合物のプロドラッグ若しくは類似体又は D 若しくは L 形態のラセミ混合物を含有しうることが理解されるべきである。本発明は化合物の生物学的に活性な塩形態を全て含むことも意図される。また、本明細書に述べられている組成物及び範囲の投与量及び処方量の僅かな変更を行うことができ、それでも依然として本発明の精神及び範囲内でありうる。

【 0 1 2 8 】

特定の組成物、有効性の理論などを参照して本発明を記載してきたが、本発明がそのような例示された実施態様又は機構に限定されることが意図されないこと及び変更を添付の

10

20

30

40

50

請求項に定義されている本発明の範囲及び精神から逸脱することなく実施できることが、当業者には明白である。そのような明白な変更及び変形は、添付の請求項に定義されている本発明の範囲内に含まれることが意図される。請求項は、特に文脈から示されない限り、請求される構成要素及び工程を、意図される目的を満たすのに有効な任意の順番で網羅することが意図される。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
C 0 7 D 413/12	(2006.01)	C 0 7 D 413/12
C 0 7 D 405/12	(2006.01)	C 0 7 D 405/12
A 6 1 K 31/4525	(2006.01)	A 6 1 K 31/4525
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/357	(2006.01)	A 6 1 K 31/357
A 6 1 K 31/541	(2006.01)	A 6 1 K 31/541
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 31/553	(2006.01)	A 6 1 K 31/553

- (72)発明者 ヴェンナーストゥローム, ジョナサン, エル.
アメリカ合衆国 68198-6025 ネブラスカ, オマハ, 986025 ネブラスカ メディカル センター, カレッジ オブ ファーマシー, ユニヴァーシティー オブ ネブラスカ メディカル センター
- (72)発明者 ドング, ユーシャン
アメリカ合衆国 68198-6025 ネブラスカ, オマハ, 986025 ネブラスカ メディカル センター, カレッジ オブ ファーマシー, ユニヴァーシティー オブ ネブラスカ メディカル センター
- (72)発明者 チャーマン, スーザン, エー.
オーストラリア 3052 ヴィクトリア, パークヴィル, モナシュ ユニヴァーシティー, ヴィクトリアン カレッジ オブ ファーマシー
- (72)発明者 ヴィットウリン, セルジオ
スイス CH-4002 パーゼル, ゾツィンシュトゥラーセ 57, スイス トロピカル インステイトゥート
- (72)発明者 ショレ, ジャック
スイス CH-4002 パーゼル, ゾツィンシュトゥラーセ 57, スイス トロピカル インステイトゥート
- (72)発明者 クリーク, ダレン, ジェイ.
オーストラリア 3052 ヴィクトリア, パークヴィル, モナシュ ユニヴァーシティー, ヴィクトリアン カレッジ オブ ファーマシー
- (72)発明者 ワン, シャオファング
アメリカ合衆国 68198-6025 ネブラスカ, オマハ, 986025 ネブラスカ メディカル センター, カレッジ オブ ファーマシー, ユニヴァーシティー オブ ネブラスカ メディカル センター
- (72)発明者 スリラガヴァン, カマラジ
アメリカ合衆国 68198-6025 ネブラスカ, オマハ, 986025 ネブラスカ メディカル センター, カレッジ オブ ファーマシー, ユニヴァーシティー オブ ネブラスカ メディカル センター
- (72)発明者 ゴウ, リン
アメリカ合衆国 68198-6025 ネブラスカ, オマハ, 986025 ネブラスカ メディカル センター, カレッジ オブ ファーマシー, ユニヴァーシティー オブ ネブラスカ メディカル センター
- (72)発明者 マーティレ, ヒューグ
スイス CH-4001 パーゼル, ファルクナーシュトゥラーセ 1
- (72)発明者 チャーマン, ウィリアム, エヌ.
オーストラリア 3052 ヴィクトリア, パークヴィル, モナシュ ユニヴァーシティー, ヴィクトリアン カレッジ オブ ファーマシー

審査官 伊藤 幸司

- (56)参考文献 米国特許出願公開第2005/0256185 (US, A1)
米国特許出願公開第2004/0039008 (US, A1)
米国特許出願公開第2004/0186168 (US, A1)
米国特許出願公開第2008/0125411 (US, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

CAPLUS/REGISTRY(STN)