

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2012-509923

(P2012-509923A)

(43) 公表日 平成24年4月26日 (2012.4.26)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 307/93 (2006.01)	C 0 7 D 307/93 C S P	4 C 0 3 7
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/704 (2006.01)	A 6 1 K 31/704	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 81 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2011-537954 (P2011-537954)	(71) 出願人	500262120
(86) (22) 出願日	平成21年11月24日 (2009.11.24)		ユニヴェルシテ・ドゥ・ストラスブール
(85) 翻訳文提出日	平成23年7月21日 (2011.7.21)		UNIVERSITE DE STRAS
(86) 国際出願番号	PCT/EP2009/065698		BOURG
(87) 国際公開番号	W02010/060891		フランス エフー67000 ストラスブ
(87) 国際公開日	平成22年6月3日 (2010.6.3)		ール リュー プレーズ パスカル 4
(31) 優先権主張番号	08305835.4	(74) 代理人	100078662
(32) 優先日	平成20年11月25日 (2008.11.25)		弁理士 津国 肇
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100116919
			弁理士 齋藤 房幸
		(72) 発明者	ドゥソーブリー, ローラン
			フランス国、エフー67400 イルキル
			シュ、リュ・デュ・カナル 12
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 心臓保護剤及び抗腫瘍剤としてのロカグラオール誘導体

(57) 【要約】

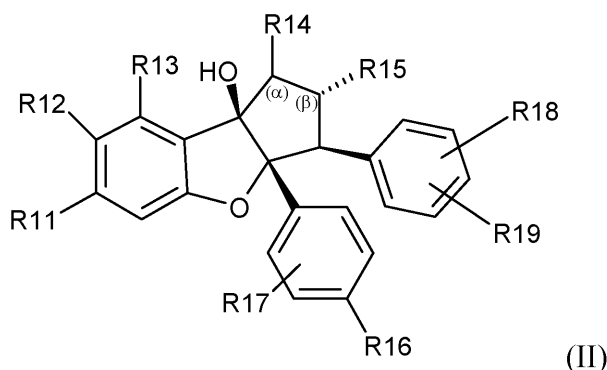
本発明は、新規なロカグラオール誘導体、及び抗腫瘍剤の心毒性を予防するためか又は制限するための、特にかかる薬剤によって誘導される心筋細胞のアポトーシスを予防するためか又は制限するためのロカグラオール誘導体の使用を開示する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

抗腫瘍剤、好ましくはアントラサイクリン、より好ましくはドキソルビシンの心毒性を予防するか又は制限するための使用のための、式 (II)：

【化 1 3】



10

[式中、

R^{11} は、場合により置換されているアルコキシであり；

R^{12} は、水素であるか；

20

又は R^{11} 及び R^{12} は、一緒になって $-O-CH_2-O-$ 単位を形成し；

R^{13} は、水素及び (C_1-C_3) -アルコキシより選択され；

R^{14} は、ヒドロキシル、オキシ基、 $-OCOR^{20}$ (ここで、 R^{20} は、水素及び (C_1-C_3) -アルキルより選択される)、 $=N-OR^{26}$ (R^{26} は、H又はメチルである)、 $-NH-(CH_2)_m-R^{27}$ (ここで、 m は、0又は1であり、 R^{27} は、H、 $-OH$ 、 $-SO_2Me$ より選択される)、 $-COR^{28}$ (R^{28} は、H又は (C_1-C_3) -アルキルである) より選択され；

R^{15} は、水素、 $-COOR^{21}$ 、 $-CONR^{22}R^{23}$ 及び $-CONH(CH_2)_nOH$ (ここで、 n は、2、3又は4であり、ここで、

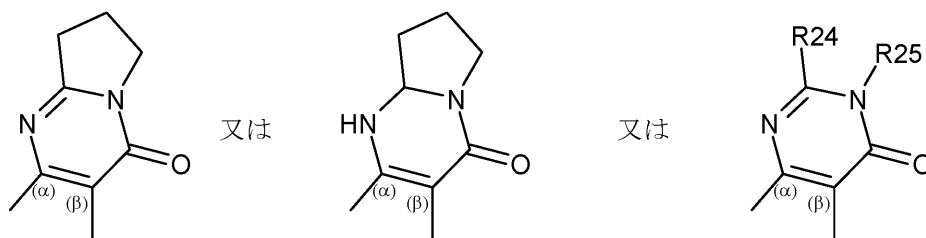
30

R^{21} 及び R^{23} は、水素及び (C_1-C_3) -アルキルより独立して選択され、 R^{22} は、 (C_1-C_3) -アルコキシ、 (C_1-C_3) -アルキル及び水素からなる群より選択されるか、又は

R^{22} 及び R^{23} は、一緒になって、場合により基 $NHCO-(C_1-C_4)$ -アルキルにより置換されている 5 原子ヘテロ環を形成する) より選択されるか；

又は R^{14} 、 R^{15} ならびに R^{14} 及び R^{15} を有する炭素 (α) 及び (β) は、一緒になって、下記：

【化 1 4】



40

(式中、 R^{24} 及び R^{25} は、 (C_1-C_3) -アルキル及び水素からなる群より、好ましくは水素及びメチルより独立して選択される) を形成し；

R^{16} は、水素、 (C_1-C_3) -アルコキシ及びハロゲンより選択され；

R^{17} は、 R^{16} のオルト位にあり、水素、 (C_1-C_3) -アルコキシ及びヒドロキシルより選択されるか、又は R^{17} と一緒になって $-O-CH_2-O-$ 単位を形成し；

50

R^{18} 及び R^{19} は、水素及びハロゲンからなる群より、好ましくは H、F、Br 及び Cl、より好ましくは H 又は F より独立して選択される] で示されるロカグラオール誘導体、又はその任意の薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

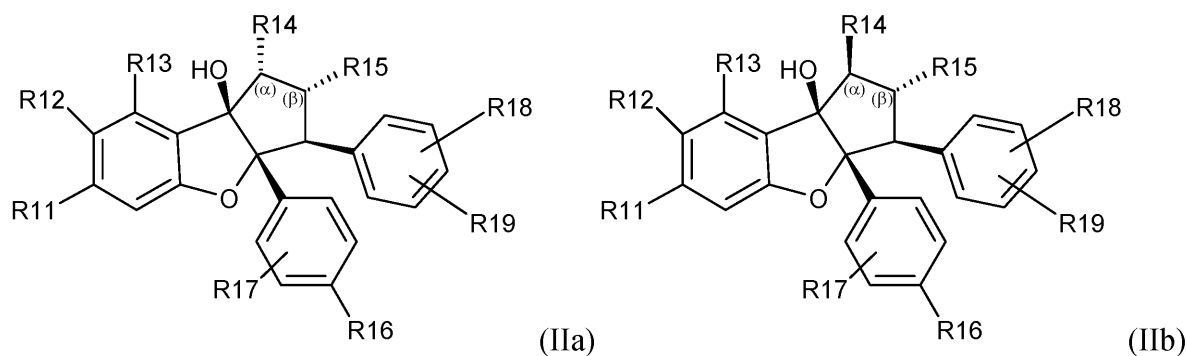
式 (II) のロカグラオール誘導体が、以下の特徴：

- a) R^{12} が、H であり、 R^{11} が、メトキシ及びエトキシより選択され、より好ましくは、 R^{11} が、メトキシである；
 - b) R^{13} が、水素、メトキシ及びエトキシより選択され、より好ましくは、 R^{13} が、水素又はメトキシである；
 - c) R^{14} が、ヒドロキシル、 $-OCOR^{20}$ (R^{20} は、水素、メチル及びエチルより選択される)、 $-NH-(CH_2)_m-R^{27}$ (ここで、 m は、0 であり、 R^{27} は、 $-SO_2Me$ 又は $-COR^{28}$ (R^{28} は、H 又は (C_1-C_3) -アルキル、好ましくは H 又はメチルである) である) より選択される；
 - d) R^{15} が、水素、 $-COOR^{21}$ 及び $-CONR^{22}R^{23}$ (ここで、 R^{21} 及び R^{23} は、水素及びメチルより独立して選択され、 R^{22} は、水素、メチル及びメトキシからなる群より選択される) より選択され；より好ましくは、 R^{15} は、水素、 $COOMe$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 及び $CONMe_2$ より選択される；
 - e) R^{16} が、水素、 (C_1-C_3) -アルコキシ及びハロゲンより、より好ましくは水素、塩素、臭素、フッ素及びメトキシより、さらに好ましくは臭素及びメトキシより選択される；
 - f) R^{17} が、水素である；
 - g) R^{18} が、パラ位にあり、H 又はフッ素であり、 R^{19} が、水素である；
- の一つ又はいくつかを有する、請求項 1 記載のロカグラオール誘導体。

【請求項 3】

ロカグラオール誘導体が、式 (IIa) 又は (IIb)：

【化 15】



[式中、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 及び R^{19} の定義は、請求項 1 又は 2 と同様である] を呈する、請求項 1 又は 2 記載のロカグラオール誘導体。

【請求項 4】

ロカグラオール誘導体が、式 (IIa) を有し、 R^{14} が、ヒドロキシル、 $-OCOR^{20}$ (R^{20} は、水素及び水素、メチル及びエチルより選択される) 及び $=N-OR^{26}$ (R^{26} は、H 又はメチルである) より選択される、請求項 1～3 のいずれか一項記載のロカグラオール誘導体。

【請求項 5】

R^{11} が、アルコキシ、特にメトキシ又はエトキシ、より好ましくはメトキシであり； R^{12} が、水素であり； R^{13} が、水素、メトキシ及びエトキシより選択され、より好ましくは、 R^{13} が、水素又はメトキシであり； R^{15} が、水素、 $COOMe$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 及び $CONMe_2$ より選択され； R^{16} が、水素、塩素、臭素、フッ素及

びメトキシから、より好ましくは臭素及びメトキシなる群より選択され； R^{18} が、パラ位にあり、H又はフッ素であり；そして、 R^{17} 及び R^{19} が、水素である、請求項4記載のロカグラオール誘導体。

【請求項6】

ロカグラオール誘導体が、式(I Ib)を有し、 R^{14} が、 $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m-\text{R}^{27}$ （ここで、 m は、0であり、 R^{27} は、 $-\text{SO}_2\text{Me}$ 又は $-\text{COR}^{28}$ （ R^{28} は、H又は (C_1-C_3) -アルキル、好ましくはH又はメチルである）である）である、請求項1～3のいずれか一項記載のロカグラオール誘導体。

【請求項7】

R^{11} が、アルコキシ、特にメトキシ又はエトキシ、より好ましくはメトキシであり； R^{12} が、水素であり； R^{13} が、水素、メトキシ及びエトキシより選択され、より好ましくは、 R^{13} が、水素又はメトキシであり、さらに好ましくは、 R^{13} が、メトキシであり； R^{15} が、水素、 COOMe 、 CONH_2 、 CONHMe 及び CONMe_2 より選択され、より好ましくは、水素であり； R^{16} が、水素、塩素、臭素、フッ素及びメトキシからなる群より選択され、より好ましくは、塩素、臭素又はフッ素であり、さらに好ましくは臭素であり；そして、 R^{17} 、 R^{18} 及び R^{19} が、水素である、請求項6記載のロカグラオール誘導体。

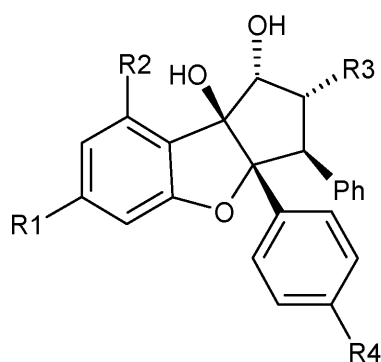
【請求項8】

ロカグラオール誘導体が、FL1、FL3、FL5、FL6、FL7、FL8、FL9、FL10、FL12、FL13、FL14、FL15、FL16、FL17、FL18、FL19、FL20、FL21、FL22、FL23、FL24及びFL25からなる群より、より好ましくはFL1、FL3、FL5、FL8、FL9、FL10、FL12、FL13、FL14、FL15、FL16、FL17、FL18、FL19、FL20、FL21、FL22、FL23及びFL25からなる群より選択される、請求項1～3のいずれか一項記載のロカグラオール誘導体。

【請求項9】

式(I)：

【化16】



(I)

[式中、

R^3 は、 $-\text{CONH}_2$ であり；

そして、式中、

R^1 は、場合により置換されているアルコキシであり、好ましくは、メトキシ及び基 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^{10}$ （ここで、 n は、1、2、3又は4であり、 R^{10} は、ヒドロキシル、 $-\text{NMe}_2$ 、 $-\text{OCONMe}_2$ 、 $-\text{OCONH}_2$ 及びモルホリンからなる群より選択される）からなる群より選択され；

R^2 は、水素及び (C_1-C_3) -アルコキシからなる群より、好ましくは水素及びメトキシより選択され；そして、

R^4 は、ハロゲン、好ましくは、臭素、クロリド、ヨーダイド、より好ましくは、

臭素であるか、

あるいは、

R^1 は、場合により置換されているアルコキシであり、好ましくは、メトキシ及び基 $-O-(CH_2)_n-R^{10}$ (ここで、 n は、1、2、3 又は 4 であり、 R^{10} は、ヒドロキシル、 $-NMe_2$ 、 $-OCONMe_2$ 、 $-OCONH_2$ 及びモルホリンからなる群より選択される) からなる群より選択され；

R^2 は、水素であり；そして、

R^4 は、水素及びアルコキシからなる群より選択されるか、

あるいは、

R^1 は、置換アルコキシ、好ましくは基 $-O-(CH_2)_n-R^{10}$ (ここで、 n は、1、2、3 又は 4 であり、 R^{10} は、ヒドロキシル、 $-NMe_2$ 、 $-OCONMe_2$ 、 $-OCONH_2$ 及びモルホリンからなる群より選択される) であり；

R^2 は、 (C_1-C_3) -アルコキシ、好ましくはメトキシであり；そして

R^4 は、水素及びアルコキシからなる群より選択されるか、

あるいは、式中、

R^3 は、 $-COOR^5$ (ここで、 R^5 は、 (C_1-C_3) -アルキル、好ましくはメチルである) であり；

R^1 は、場合により置換されているアルコキシであり、好ましくは、メトキシ及び基 $-O-(CH_2)_n-R^{10}$ (ここで、 n は、1、2、3 又は 4 であり、 R^{10} は、ヒドロキシル、 $-NMe_2$ 、 $-OCONMe_2$ 、 $-OCONH_2$ 及びモルホリンからなる群より選択される) からなる群より選択され；

R^2 は、水素であり；そして

R^4 は、水素、メトキシ及びハロゲンからなる群より選択されるか；

あるいは、式中、

R^1 は、メトキシであり、 R^4 は、臭素であり、

そして式中、

R^2 は、 (C_1-C_3) -アルコキシ、好ましくはメトキシであり、そして、

R^3 は、水素であるか、

あるいは、

R^2 は、水素であり、そして、

R^3 は、水素、 $-COOR^5$ 及び $-CONR^6R^7$ (ここで、 R^5 は、 (C_1-C_3) -アルキル、好ましくはメチルであり、 R^6 及び R^7 は、水素及び (C_1-C_3) -アルキルからなる群より、好ましくは水素及びメチルより独立して選択される) からなる群より選択される] で示されるロカグラオール誘導体、又はその任意の薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

R^1 が、メトキシであり；

R^2 が、水素であり；

R^3 が、 $-COOR^5$ 及び $-CONH_2$ (ここで、 R^5 は、メチルである) からなる群より選択され；そして

R^4 が、ハロゲン又はメトキシ、好ましくは臭素又はメトキシである、請求項 9 記載のロカグラオール誘導体。

【請求項 11】

R^1 が、メトキシであり；

R^2 が、メトキシ又は水素からなる群より選択され；

R^3 が、 $-CONH_2$ であり；そして

R^4 が、ハロゲン、好ましくは臭素である、請求項 9 記載のロカグラオール誘導体。

【請求項 12】

R^1 及び R^2 が、メトキシであり、 R^3 が、水素であり、 R^4 が、臭素である、請求項 9 記載のロカグラオール誘導体。

【請求項 13】

R^1 が、メトキシであり； R^2 が、水素であり； R^3 が、水素、 $-\text{COO}(\text{CH}_3)$ 及び $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ からなる群より選択され； R^4 が、臭素である、請求項 9 記載のロカグラオール誘導体。

【請求項 14】

R^3 が、 COOMe であり、 R^1 が、メトキシであり、 R^2 が、水素であり、 R^4 が、水素、メトキシ及び臭素からなる群より選択され、好ましくはメトキシ又は臭素である、請求項 9 記載のロカグラオール誘導体。

【請求項 15】

R^1 が、メトキシであり、 R^4 が、臭素であり、ここで、 R^2 が、メトキシであり、 R^3 が、水素であるか、又は R^2 が、水素であり、 R^3 が、水素、 $-\text{COO}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONH}(\text{CH}_3)$ 及び $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ からなる群より選択されるかのいずれかである、請求項 9 記載のロカグラオール誘導体。

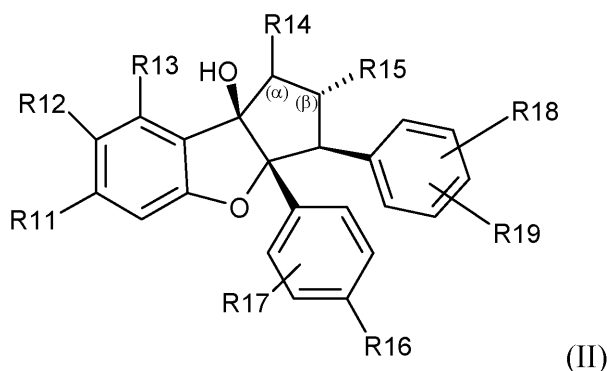
【請求項 16】

ロカグラオール誘導体が、FL 3、FL 5、FL 6、FL 7、FL 8、FL 9 及び FL 14 からなる群より選択される、請求項 9 記載のロカグラオール誘導体。

【請求項 17】

式 (II)：

【化 17】



[式中、

R^{11} は、場合により置換されているアルコキシであり；

R^{12} は、水素であるか；

又は R^{11} 及び R^{12} は、一緒になって $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ 単位を形成し；

R^{13} は、水素及び (C_1-C_3) -アルコキシより選択され；

R^{14} は、 $-\text{NH}-R^{27}$ (ここで、 R^{27} は、 $-\text{SO}_2\text{Me}$ 、 $-\text{COR}^{28}$ (R^{28} は、H 又は (C_1-C_3) -アルキルである) より選択される) であり；

R^{15} は、水素、 $-\text{COOR}^{21}$ 、 $-\text{CONR}^{22}R^{23}$ 及び $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ (ここで、 n は、2、3 又は 4 であり、ここで

R^{21} 及び R^{23} は、水素及び (C_1-C_3) -アルキルより独立して選択され、 R^{22} は、 (C_1-C_3) -アルコキシ、 (C_1-C_3) -アルキル及び水素からなる群より選択されるか、又は

R^{22} 及び R^{23} は、一緒になって、場合により基 $\text{NHCO}-$ (C_1-C_4) -アルキルで置換されている、5 原子ヘテロ環を形成する) より選択され；

R^{16} は、水素、 (C_1-C_3) -アルコキシ及びハロゲンより選択され；

R^{17} は、 R^{16} のオルト位にあり、水素、 (C_1-C_3) -アルコキシ及びヒドロキシルより選択されるか、又は R^{17} と一緒になって $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ 単位を形成し；

R^{18} 及び R^{19} は、水素及びハロゲンからなる群より、好ましくは H、F、Br 及び Cl、より好ましくは H 又は F より独立して選択される] で示されるロカグラオール誘導

体、又はその任意の薬学的に許容される塩。

【請求項 18】

式 (II) のロカグラオール誘導体が、以下の特徴：

- a) R^{11} が、アルコキシであり、 R^{12} が、水素である；
 - b) R^{13} が、水素及びメトキシより選択される；
 - c) R^{14} が、 $-\text{NH}-R^{27}$ (ここで、 R^{27} は、 $-\text{SO}_2\text{Me}$ 、 $-\text{COR}^{28}$ (R^{28} は、H、メチル又はエチルである) より選択される) である；
 - d) R^{15} が、水素、 $-\text{COOR}^{21}$ 及び $-\text{CONR}^{22}R^{23}$ (ここで、 R^{21} 及び R^{23} は、水素及びメチルより独立して選択され、 R^{22} は、水素、メチル及びメトキシからなる群より選択される) より選択され；より好ましくは、 R^{15} は、水素、 COOMe 、 CONH_2 、 CONHMe 及び CONMe_2 より選択される；
 - e) R^{16} が、水素、 (C_1-C_3) -アルコキシ及びハロゲンより、より好ましくは水素、塩素、臭素、フッ素及びメトキシより、さらに好ましくは臭素及びメトキシより選択される；
 - f) R^{17} が、水素である；
 - g) R^{18} が、パラ位にあり、H又はフッ素であり、 R^{19} が、水素である；
- の一つ又はいくつかを有する、請求項 17 記載のロカグラオール誘導体。

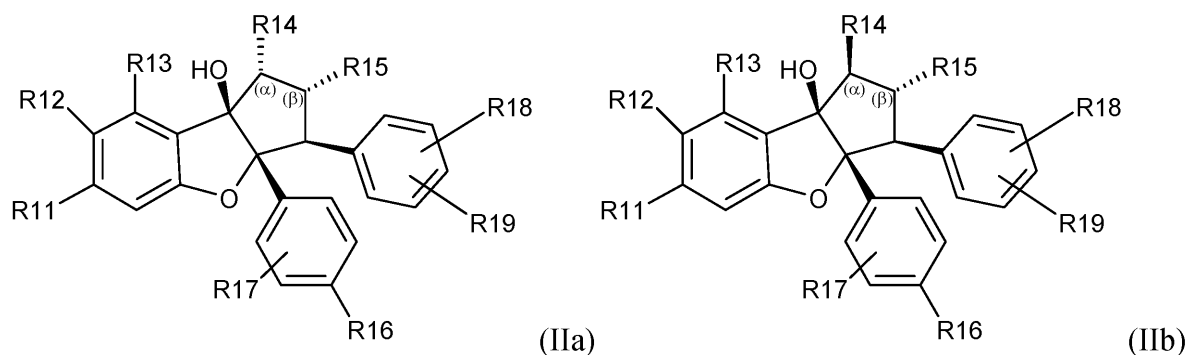
10

【請求項 19】

ロカグラオール誘導体が、式 (IIa) 又は (IIb)：

【化 18】

20



30

[式中、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 及び R^{19} の定義は、請求項 15 又は 16 と同様である] を呈する、請求項 17 又は 18 記載のロカグラオール誘導体。

【請求項 20】

ロカグラオール誘導体が、式 (IIb) を有し、 R^{14} が、 $-\text{NH}-R^{27}$ (ここで、 R^{27} は、 $-\text{SO}_2\text{Me}$ 又は $-\text{COR}^{28}$ (R^{28} は、H 又は (C_1-C_3) -アルキル、好ましくは H 又はメチルである) である) である、請求項 17～19 のいずれか一項記載のロカグラオール誘導体。

【請求項 21】

40

R^{11} が、アルコキシ、特にメトキシ又はエトキシ、より好ましくはメトキシであり； R^{12} が、水素であり； R^{13} が、水素、メトキシ及びエトキシより選択され、より好ましくは、 R^{13} が、水素又はメトキシであり、さらに好ましくは、 R^{13} が、メトキシであり； R^{15} が、水素、 COOMe 、 CONH_2 、 CONHMe 及び CONMe_2 より選択され、より好ましくは、水素であり； R^{16} が、水素、塩素、臭素、フッ素及びメトキシからなる群より選択され、より好ましくは、塩素、臭素又はフッ素であり、さらに好ましくは、臭素であり；そして、 R^{17} 、 R^{18} 及び R^{19} が、水素である、請求項 17～20 のいずれか一項記載のロカグラオール誘導体。

【請求項 22】

ロカグラオール誘導体が、FL22、FL23、FL24 及び FL25 からなる群より

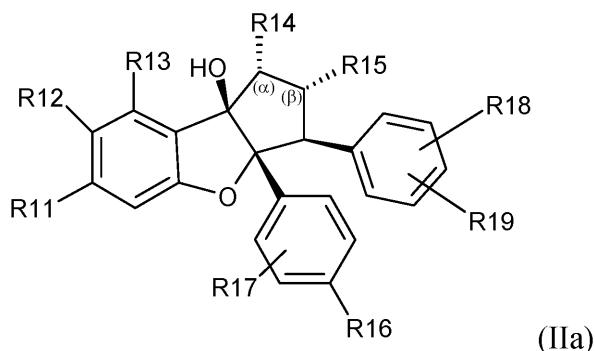
50

選択され、好ましくは F L 2 3 又は F L 2 5 である、請求項 1 7 記載のロカグラオール誘導体。

【請求項 2 3】

式 (IIa) :

【化 1 9】



[式中、

R^{12} は、H であり、 R^{11} は、メトキシ及びエトキシより選択され、より好ましくは、 R^{11} は、メトキシであり；

R^{13} は、水素、メトキシ及びエトキシより選択され、より好ましくは、 R^{13} は、水素又はメトキシであり；

R^{14} は、 $-O-C(=O)-R^{20}$ (R^{20} は、水素、メチル及びエチルより選択される) であり；

R^{15} は、水素、 $-C(=O)-O-R^{21}$ 及び $-C(=O)-N(R^{22})R^{23}$ (ここで、 R^{21} 及び R^{23} は、水素及びメチルより独立して選択され、 R^{22} は、水素、メチル及びメトキシからなる群より選択される) より選択され；より好ましくは、 R^{15} は、水素、 $-C(=O)-O-Me$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NHMe$ 及び $-C(=O)-NMe_2$ より選択され；さらに好ましくは、 R^{15} は、水素であり；

R^{16} は、塩素、臭素又はフッ素、好ましくは臭素であり；

R^{17} は、水素であり；

R^{18} は、パラ位にあり、H 又はフッ素であり、 R^{19} は、水素である] で示されるロカグラオール誘導体、又はその任意の薬学的に許容される塩。

【請求項 2 4】

R^{11} 及び R^{13} が、メトキシであり、 R^{12} 、 R^{15} 、 R^{18} 及び R^{19} が、水素であり、 R^{16} が、臭素である、請求項 2 3 記載のロカグラオール誘導体。

【請求項 2 5】

ロカグラオール誘導体が、F L 1 9、F L 2 0 及び F L 2 1 からなる群より選択される、請求項 2 3 記載のロカグラオール誘導体。

【請求項 2 6】

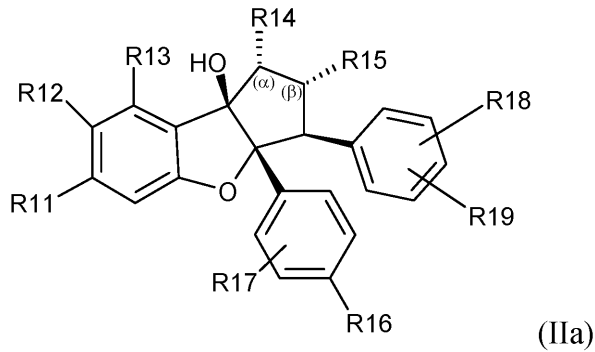
式 (IIa) :

10

30

40

【化 20】



[式中、

R^{12} は、Hであり、 R^{11} は、メトキシ及びエトキシより選択され、より好ましくは、 R^{11} は、メトキシであり；

R^{13} は、水素、メトキシ及びエトキシより選択され、より好ましくは、 R^{13} は、水素又はメトキシであり；

R^{14} は、ヒドロキシルであり；

R^{18} は、パラ位にあり、フッ素であり、 R^{19} は、水素であり、

そして式中、

R^{15} は、水素、 $-COOR^{21}$ 及び $-CONR^{22}R^{23}$ (ここで、 R^{21} 及び R^{23} は、水素及びメチルより独立して選択され、 R^{22} は、水素、メチル及びメトキシからなる群より選択される) より選択され；より好ましくは、 R^{15} は、水素、 $COOMe$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 及び $CONMe_2$ より選択され；そして、

R^{16} は、臭素であり、 R^{17} は、水素であるか；

あるいは、

R^{15} は、 $-COOR^{21}$ 及び $-CONR^{22}R^{23}$ (ここで、 R^{21} 及び R^{23} は、水素及びメチルより独立して選択され、 R^{22} は、水素、メチル及びメトキシからなる群より選択される) より選択され；より好ましくは、 R^{15} は、水素、 $COOMe$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 及び $CONMe_2$ より選択され；そして、

R^{16} は、メトキシであり、 R^{17} は、水素である] で示されるロカグラオール誘導体、又はその任意の薬学的に許容される塩。

【請求項 27】

R^{11} 及び R^{13} が、メトキシであり、 R^{12} が、水素であり、 R^{16} が、臭素であり、 R^{15} が、水素、 $COOMe$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 及び $CONMe_2$ より選択される、請求項 26 記載のロカグラオール誘導体。

【請求項 28】

R^{11} 及び R^{13} が、メトキシであり、 R^{12} が、水素であり、 R^{16} が、メトキシであり、 R^{15} が、 $COOMe$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 及び $CONMe_2$ より選択される、請求項 26 記載のロカグラオール誘導体。

【請求項 29】

ロカグラオール誘導体が、FL16、FL17又はFL18である、請求項 28 記載のロカグラオール誘導体。

【請求項 30】

医薬としての、請求項 9～29 のいずれか一項記載のロカグラオール誘導体。

【請求項 31】

請求項 9～29 のいずれか一項記載のロカグラオール誘導体ならびに薬学的に許容される担体及び／又は賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 32】

請求項 9～29 のいずれか一項記載のロカグラオール誘導体及び抗腫瘍剤、好ましくは

10

20

30

40

50

アントラサイクリンを含む、医薬組成物。

【請求項 33】

癌の処置における、同時、分離、又は逐次使用のための、複合製剤としての、請求項 9～29 のいずれか一項記載のロカグラオール誘導体及び抗腫瘍剤、好ましくはアントラサイクリンを含む、生成物。

【請求項 34】

ロカグラオール誘導体が、請求項 9～29 のいずれか一項記載のロカグラオール誘導体である、請求項 1 記載のロカグラオール誘導体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

発明の分野

本発明は、新規な心臓保護剤を用いることによる抗腫瘍剤の心毒性の予防に関する。加えて、本発明はまた、新規な抗腫瘍剤に関する。

【0002】

発明の背景

心毒性は、例えば、アントラサイクリン、シクロホスファミド、フルオロウラシル、リツキシマブ、シスプラチン、グリーバック又はハーセプチンを含む様々な抗腫瘍剤の主要な副作用である (Pai et al., 2000)。その中で、アントラサイクリンは、例えば、白血病、リンパ腫ならびに乳癌、子宮癌、卵巣癌及び肺癌を含む広い範囲の癌を処置するために用いられる、化学療法剤のクラスである。それでもなお、アントラサイクリンの抗癌剤、特にドキソルビシンの治療上の有用性は、ミトコンドリア損傷及び心筋細胞アポトーシスに関連する進行性の毒性心筋症によって制限される (Swain et al., 2003)。この心毒性は、しばしば、心電図の変化及び不整脈として、又はうっ血性心不全に至る心筋症として、時に処置後の長年存在し (Steinherz et al., 1995)、患者の累積的な生涯服用量に関係する。近年のいくつかの研究は、ドキソルビシンの累積投与量が 700 mg/m^2 に達すると、うっ血性心不全を発症する危険が 48% にまで劇的に増加することを明らかにした (Swain et al., 2003)。その結果、この服用量は処置の間に算出され、アントラサイクリンの処置は、特定のアントラサイクリンの最大累積投与量に到達すると、通常、停止されるか又は再評価される。

20

30

【0003】

重要な研究が、アントラサイクリンの心毒性を予防又は制限することができる方法又は薬剤を同定するために行われてきた (Wounters et al., 2005)。いくつかの方略が調査されてきた (例えば、US 2007-834799、US 2007-711490、WO 2006/063091 又は WO 2007/101925) が、デキソラゾクサン (Zinecard (登録商標)、Cardioxane (登録商標)) の使用が、臨床証明された有効性を有する唯一のもののみである。デキソラゾクサンは、それゆえ通常、アントラサイクリン化学療法的心毒性副作用の危険を減少させるための心臓保護剤として、ドキソルビシンとともに用いられる。デキソラゾクサンは、EDTA の誘導体として鉄とキレートをつくるが、それが心臓を保護する正確な機構は知られていない。

【0004】

40

にもかかわらず、デキソラゾクサンの使用は心臓への損傷に対する十分な保護を提供せず、またいくつかの研究はそれで処置した患者はアントラサイクリン処置に対してより低い抗腫瘍応答速度を有するであろうことを明らかにした (Van Dalen, et al., 2005; Van Dalen, et al., 2008)。さらに、デキソラゾクサンの子供への有効性は未だ確立されていない。

【0005】

したがって、アントラサイクリン又は他の抗腫瘍剤の心毒性を、抗腫瘍応答上のいかなる有害な効果もなしに、効果的に予防することができる心臓保護剤に強い要求がある。この要求は、これらの薬剤の心毒性に、より影響を受けやすい子供にとって未だ強い。

【0006】

50

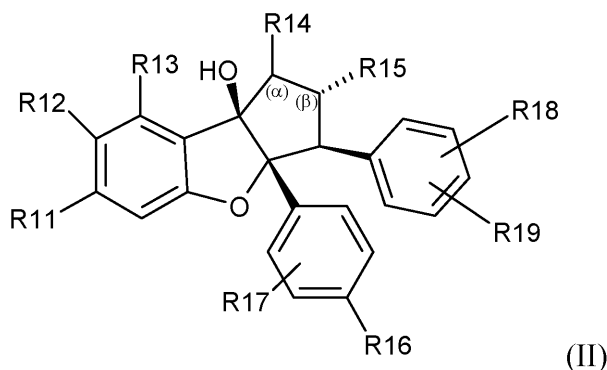
発明の要約

本発明の目的は、新規な心臓保護剤を提供することである。本発明者らは、ロカグラール及びいくつかのその誘導体が、抗腫瘍剤の心毒性によって誘導されるアポトーシスを、これらの薬剤の抗腫瘍活性上のいかなる有害な効果もなしに、予防するか又は制限することができることを示した。

【0007】

第一の態様では、本発明は、抗腫瘍剤、好ましくはアントラサイクリン、より好ましくはドキソルビシンの心毒性を予防するか又は制限するための使用のための、式 (II)：

【化1】



[式中、

R^{11} は、場合により置換されているアルコキシであり；

R^{12} は、水素であるか；

又は R^{11} 及び R^{12} は、一緒になって $-O-CH_2-O-$ 単位を形成し；

R^{13} は、水素及び (C_1-C_3) -アルコキシより選択され；

R^{14} は、ヒドロキシル、オキシ基、 $-OCOR^{20}$ (ここで、 R^{20} は、水素及び (C_1-C_3) -アルキルより選択される)、 $=N-OR^{26}$ (R^{26} は、H又はメチルである)、 $-NH-(CH_2)_m-R^{27}$ (ここで、 m は、0又は1であり、 R^{27} は、H、 $-OH$ 、 $-SO_2Me$ より選択される)、 $-COR^{28}$ (R^{28} は、H又は (C_1-C_3) -アルキルである) より選択され；

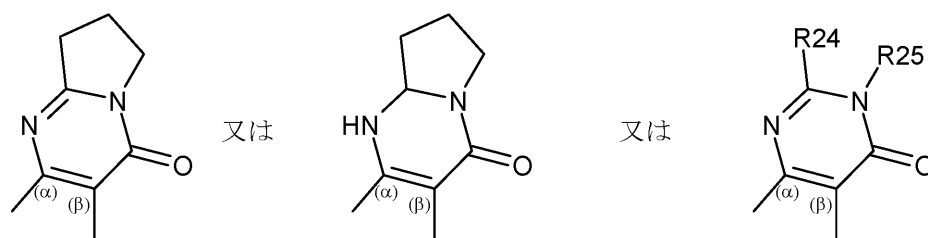
R^{15} は、水素、 $-COOR^{21}$ 、 $-CONR^{22}R^{23}$ 及び $-CONH(CH_2)_nOH$ (ここで、 n は、2、3又は4であり、ここで、

R^{21} 及び R^{23} は、水素及び (C_1-C_3) -アルキルより独立して選択され、 R^{22} は、 (C_1-C_3) -アルコキシ、 (C_1-C_3) -アルキル及び水素からなる群より選択されるか、又は

R^{22} 及び R^{23} は、一緒になって、場合により基 $NHCO-(C_1-C_4)$ -アルキルにより置換されている5原子ヘテロ環を形成する) より選択されるか；

又は R^{14} 、 R^{15} ならびに R^{14} 及び R^{15} を有する炭素 (α) 及び (β) は、一緒になって、下記：

【化2】



(式中、 R^{24} 及び R^{25} は、 (C_1-C_3) -アルキル及び水素、好ましくは水素及

びメチルからなる群より独立して選択される)を形成し;

R^{16} は、水素、 $(C_1 - C_3)$ -アルコキシ及びハロゲンより選択され;

R^{17} は、 R^{16} のオルト位にあり、水素、 $(C_1 - C_3)$ -アルコキシ及びヒドロキシルより選択されるか、又は R^{17} と一緒になって $-O-CH_2-O-$ 単位を形成し;

R^{18} 及び R^{19} は、水素及びハロゲンからなる群より、好ましくは水素、F、Br及びClより独立して選択され、より好ましくは水素又はFである]で示されるロカグラオール誘導体、あるいはその任意の薬学的に許容される塩に関する。

【0008】

別の態様においては、本発明はまた、対象中の抗腫瘍剤の心毒性を予防又は制限する方法であって、治療上有効量の上記記載のとおり式(II)のロカグラオール誘導体又はその任意の薬学的に許容される塩を該対象に投与することを含む方法に関する。本発明は、さらに、抗腫瘍剤、好ましくはアントラサイクリン、より好ましくはドキソルビシンの心毒性を予防又は制限するための医薬を調製するための、上記式(II)のロカグラオール誘導体又はその任意の薬学的に許容される塩の使用に関する。

【0009】

好ましくは、式(II)のロカグラオール誘導体は、以下の特徴:

a) R^{12} が、Hであり、 R^{11} が、 $(C_1 - C_3)$ -アルコキシ、好ましくはメトキシ及びエトキシより選択され、より好ましくは、 R^{11} は、メトキシである;

b) R^{13} が、水素、メトキシ及びエトキシより選択され、より好ましくは、 R^{13} は、水素又はメトキシである;

c) R^{14} が、ヒドロキシル、 $-OCOR^{20}$ (R^{20} は、水素、メチル及びエチルより選択される)、 $-NH-(CH_2)_m-R^{27}$ (ここで、mは、0であり、 R^{27} は、 $-SO_2Me$ 又は $-COR^{28}$ (R^{28} は、H又は $(C_1 - C_3)$ -アルキル、好ましくはH、メチル又はエチル、より好ましくはH又はメチルである)である)より選択される;

d) R^{15} が、水素、 $-COOR^{21}$ 及び $-CONR^{22}R^{23}$ (ここで、 R^{21} 及び R^{23} は、水素及びメチルより独立して選択され、 R^{22} は、水素、メチル及びメトキシからなる群より選択される)より選択され;より好ましくは、 R^{15} は、水素、 $COOMe$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 及び $CONMe_2$ より選択される;

e) R^{16} が、水素、 $(C_1 - C_3)$ -アルコキシ及びハロゲンより、より好ましくは水素、塩素、臭素、フッ素及びメトキシより、さらに好ましくは臭素及びメトキシより選択される;

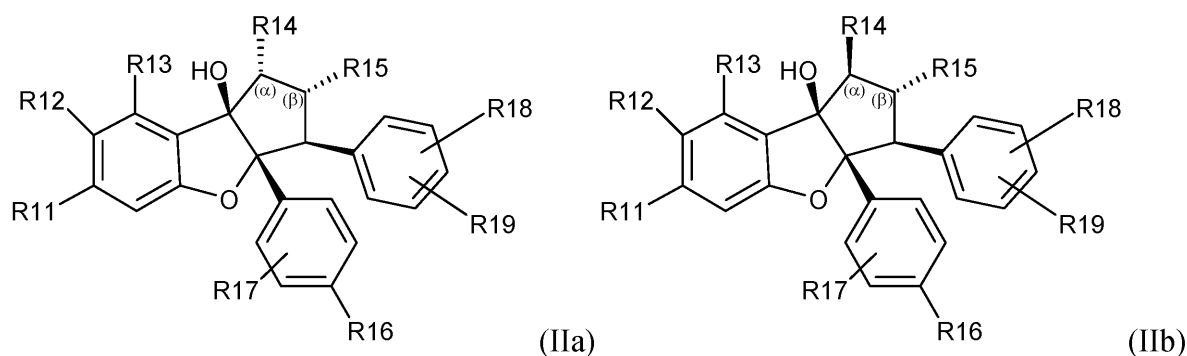
f) R^{17} が、水素である;

g) R^{18} が、パラ位にあり、H又はフッ素であり、 R^{19} が、水素である;の二つ又はいくつかを有する。

【0010】

特定の態様において、ロカグラオール誘導体は、式(IIa)又は(IIb):

【化3】



[式中、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 及び R^{19}

の定義は、上記のとおりである」を呈する。

【0011】

より詳細には、該ロカグラオール誘導体は、式 (IIa) を有し、 R^{14} が、ヒドロキシル、 $-OCOR^{20}$ (R^{20} は、水素及び $(C_1 - C_3)$ -アルキルより選択される) 及び $=N-OR^{26}$ (R^{26} は、H又はメチルである) より選択される。好ましくは、 R^{14} は、ヒドロキシル及び $-OCOR^{20}$ (R^{20} は、水素、メチル及びエチルより選択される) より選択される。より好ましくは、 R^{11} が、アルコキシ、特にメトキシ又はエトキシ、より好ましくはメトキシであり； R^{12} が、水素であり； R^{13} が、水素、メトキシ及びエトキシより選択され、より好ましくは、 R^{13} は、水素又はメトキシであり； R^{15} が、水素、 $COOMe$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 及び $CONMe_2$ より選択され； R^{16} が、水素、塩素、臭素、フッ素及びメトキシから、より好ましくは臭素及びメトキシからなる群より選択され； R^{18} が、パラ位にあり、H又はフッ素であり；そして、 R^{17} 及び R^{19} が、水素である。

10

【0012】

あるいは、ロカグラオール誘導体は、式 (IIb) を有し、 R^{14} が、 $-NH-(CH_2)_m-R^{27}$ (ここで、 m は、0であり、 R^{27} は、 $-SO_2Me$ 又は $-COR^{28}$ (R^{28} は、H又は $(C_1 - C_3)$ -アルキル、好ましくはH又はメチルである) である) である。特に、 R^{11} が、アルコキシ、特にメトキシ又はエトキシ、より好ましくはメトキシであり； R^{12} が、水素であり； R^{13} が、水素、メトキシ及びエトキシより選択され、より好ましくは、 R^{13} が、水素又はメトキシであり、さらに好ましくは、 R^{13} が、メトキシであり； R^{15} が、水素、 $COOMe$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 及び $CONMe_2$ より選択され、より好ましくは、水素であり； R^{16} が、水素、塩素、臭素、フッ素及びメトキシからなる群より選択され、より好ましくは、塩素、臭素又はフッ素であり、さらに好ましくは臭素であり；そして、 R^{17} 、 R^{18} 及び R^{19} が、水素である。

20

【0013】

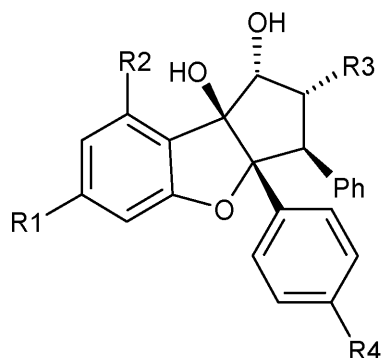
特に好ましい実施態様では、ロカグラオール誘導体は、FL1、FL3、FL5、FL6、FL7、FL8、FL9、FL10、FL12、FL13、FL14、FL15、FL16、FL17、FL18、FL19、FL20、FL21、FL22、FL23、FL24及びFL25からなる群より、より好ましくはFL1、FL3、FL5、FL8、FL9、FL10、FL12、FL13、FL14、FL15、FL16、FL17、FL18、FL19、FL20、FL21、FL22、FL23及びFL25からなる群より選択される。

30

【0014】

第二の態様において、本発明は、式 (I) :

【化4】



(I)

40

[式中、

R^3 は、 $-CONH_2$ であり；

そして、式中、

50

R^1 は、場合により置換されているアルコキシであり、好ましくは、メトキシ及び基 $-O-(CH_2)_n-R^{10}$ (ここで、 n は、1、2、3 又は 4 であり、 R^{10} は、ヒドロキシル、 $-NMe_2$ 、 $-OCONMe_2$ 、 $-OCONH_2$ 及びモルホリンからなる群より選択される) からなる群より選択され；

R^2 は、水素及び (C_1-C_3) -アルコキシからなる群より、好ましくは水素及びメトキシより選択され；そして、

R^4 は、ハロゲン、好ましくは、臭素、クロリド、ヨーダイド、より好ましくは、臭素であるか、
あるいは、

R^1 は、場合により置換されているアルコキシであり、好ましくは、メトキシ及び基 $-O-(CH_2)_n-R^{10}$ (ここで、 n は、1、2、3 又は 4 であり、 R^{10} は、ヒドロキシル、 $-NMe_2$ 、 $-OCONMe_2$ 、 $-OCONH_2$ 及びモルホリンからなる群より選択される) からなる群より選択され；

R^2 は、水素であり；そして、

R^4 は、水素及びアルコキシからなる群より選択されるか、

あるいは、

R^1 は、置換アルコキシ、好ましくは基 $-O-(CH_2)_n-R^{10}$ (ここで、 n は、1、2、3 又は 4 であり、 R^{10} は、ヒドロキシル、 $-NMe_2$ 、 $-OCONMe_2$ 、 $-OCONH_2$ 及びモルホリンからなる群より選択される) であり；

R^2 は、 (C_1-C_3) -アルコキシ、好ましくはメトキシであり；そして

R^4 は、水素及びアルコキシからなる群より選択されるか、

あるいは、式中、

R^3 は、 $-COOR^5$ (ここで、 R^5 は、 (C_1-C_3) -アルキル、好ましくはメチルである) であり；

R^1 は、場合により置換されているアルコキシであり、好ましくは、メトキシ及び基 $-O-(CH_2)_n-R^{10}$ (ここで、 n は、1、2、3 又は 4 であり、 R^{10} は、ヒドロキシル、 $-NMe_2$ 、 $-OCONMe_2$ 、 $-OCONH_2$ 及びモルホリンからなる群より選択される) からなる群より選択され；

R^2 は、水素であり；そして

R^4 は、水素、メトキシ及びハロゲンからなる群より選択されるか；

あるいは、式中、

R^1 は、メトキシであり、 R^4 は、臭素であり、

そして式中、

R^2 は、 (C_1-C_3) -アルコキシ、好ましくはメトキシであり、そして、

R^3 は、水素であるか、

あるいは、

R^2 は、水素であり、そして、

R^3 は、水素、 $-COOR^5$ 及び $-CONR^6R^7$ (ここで、 R^5 は、 (C_1-C_3) -アルキル、好ましくはメチルであり、 R^6 及び R^7 は、水素及び (C_1-C_3) -アルキルからなる群より、好ましくは水素及びメチルより独立して選択される) からなる群より選択される] で示される新規のロカグラオール誘導体、又はその任意の薬学的に許容される塩を提供する。

【0015】

好ましい実施態様において、 R^1 は、メトキシからなる群より選択され； R^2 は、水素であり； R^3 は、 $-COOR^5$ 及び $-CONH_2$ (ここで、 R^5 は、メチルである) からなる群より選択され；そして、 R^4 は、ハロゲン又はメトキシ、好ましくは臭素又はメトキシである。

【0016】

他の好ましい実施態様において、 R^1 は、メトキシであり； R^2 は、メトキシ又は水素からなる群より選択され； R^3 は、 $-CONH_2$ であり；そして、 R^4 は、ハロゲン、好

10

20

30

40

50

ましくは臭素である。

【0017】

さらに好ましい実施態様において、 R^1 及び R^2 は、メトキシであり、 R^3 は、水素であり、 R^4 は、臭素である。

【0018】

さらなる好ましい実施態様において、 R^1 は、メトキシであり； R^2 は、水素であり； R^3 は、水素、 $-\text{COO}(\text{CH}_3)$ 及び $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ からなる群より選択され；そして、 R^4 は、臭素である。

【0019】

他の好ましい実施態様において、 R^3 は、 COOMe であり、 R^1 は、メトキシであり、 R^2 は、水素であり、 R^4 は、水素、メトキシ及び臭素からなる群より選択され、好ましくはメトキシ又は臭素である。

10

【0020】

さらに好ましい実施態様において、 R^1 は、メトキシであり、 R^4 は、臭素であり、ここで、 R^2 が、メトキシであり、 R^3 が、水素であるか、又は R^2 が、水素であり、 R^3 が、水素、 $-\text{COO}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONH}(\text{CH}_3)$ 及び $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ からなる群より選択されるかのいずれかである。

【0021】

特に、ロカグラオール誘導体は、FL 3、FL 5、FL 6、FL 7、FL 8、FL 9 及び FL 14 からなる群より選択される。

20

【0022】

本発明は、さらに、式 (II)：

[式中、

R^{11} は、場合により置換されているアルコキシであり；

R^{12} は、水素であるか；

又は R^{11} 及び R^{12} は、一緒になって $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ 単位を形成し；

R^{13} は、水素及び (C_1-C_3) -アルコキシより選択され；

R^{14} は、 $-\text{NH}-R^{27}$ (ここで、 R^{27} は、 $-\text{SO}_2\text{Me}$ より選択される)、 $-\text{COR}^{28}$ (R^{28} は、H 又は (C_1-C_3) -アルキルである) であり；

R^{15} は、水素、 $-\text{COOR}^{21}$ 、 $-\text{CONR}^{22}\text{R}^{23}$ 及び $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_n$ OH (ここで、 n は、2、3 又は 4 であり、ここで、

30

R^{21} 及び R^{23} は、水素及び (C_1-C_3) -アルキルより独立して選択され、 R^{22} は、 (C_1-C_3) -アルコキシ、 (C_1-C_3) -アルキル及び水素からなる群より選択されるか、又は

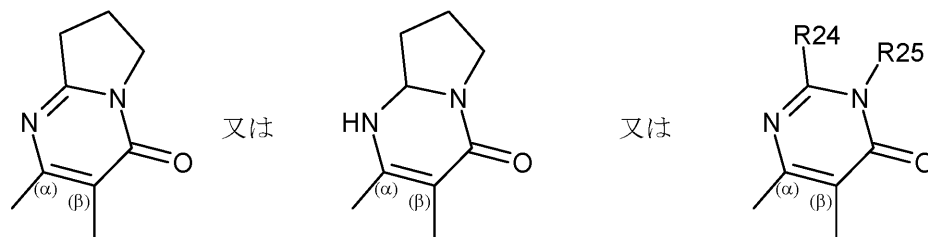
R^{22} 及び R^{23} は、一緒になって、場合により基 $\text{NHCO}-$ (C_1-C_4) -アルキルにより置換されている 5 原子ヘテロ環を形成する) より選択されるか；

又は R^{14} 、 R^{15} ならびに R^{14} 及び R^{15} を有する炭素 (α) 及び (β) は、一緒になって、下記：

【0023】

【化 5】

40



(式中、 R^{24} 及び R^{25} は、 (C_1-C_3) -アルキル及び水素、好ましくは水素及びメチルからなる群より独立して選択される) を形成し；

50

R^{16} は、水素、 $(C_1 - C_3)$ - アルコキシ及びハロゲンより選択され；

R^{17} は、 R^{16} のオルト位にあり、水素、 $(C_1 - C_3)$ - アルコキシ及びヒドロキシルより選択されるか、又は R^{17} と一緒になって $-O-CH_2-O-$ 単位を形成し；

R^{18} 及び R^{19} は、水素及びハロゲンからなる群より、好ましくは H、F、Br 及び Cl、より好ましくは H 又は F より独立して選択される] で示される新規なロカグラオール誘導体、又はその任意の薬学的に許容される塩を提供する。

【0024】

好ましい実施態様では、式 (II) の新規なロカグラオール誘導体は、以下の特徴：

a) R^{11} が、アルコキシであり、 R^{12} が、水素である；

b) R^{13} が、水素及びメトキシより選択される；

10

c) R^{14} が、 $-NH-R^{27}$ (ここで、 R^{27} は、 $-SO_2Me$ 、 $-COR^{28}$ (R^{28} は、H、メチル又はエチルである) より選択される) である；

d) R^{15} が、水素、 $-COOR^{21}$ 及び $-CONR^{22}R^{23}$ (ここで、 R^{21} 及び R^{23} は、水素及びメチルより独立して選択され、 R^{22} は、水素、メチル及びメトキシからなる群より選択される) より選択され；より好ましくは、 R^{15} は、水素、 $COOMe$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 及び $CONMe_2$ より選択される；

e) R^{16} が、水素、 $(C_1 - C_3)$ - アルコキシ及びハロゲンより、より好ましくは水素、塩素、臭素、フッ素及びメトキシより、さらに好ましくは臭素及びメトキシより選択される；

f) R^{17} が、水素である；

20

g) R^{18} が、パラ位にあり、H 又はフッ素であり、 R^{19} が、水素である；
の一つ又はいくつかを有する。

【0025】

特に、ロカグラオール誘導体は、式 (IIa) 又は (IIb) を呈することができる。より好ましくは、ロカグラオール誘導体は、式 (IIb) を有し、 R^{14} が、 $-NH-R^{27}$ (ここで、 R^{27} は、 $-SO_2Me$ 又は $-COR^{28}$ (R^{28} は、H 又は $(C_1 - C_3)$ - アルキル、好ましくは H 又はメチルである) である) である。

【0026】

好ましい実施態様では、 R^{11} が、アルコキシ、特にメトキシ又はエトキシ、より好ましくはメトキシであり； R^{12} が、水素であり； R^{13} が、水素、メトキシ及びエトキシより選択され、より好ましくは、 R^{13} が、水素又はメトキシであり、さらに好ましくは、 R^{13} が、メトキシであり； R^{15} が、水素、 $COOMe$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 及び $CONMe_2$ より選択され、より好ましくは、水素であり； R^{16} が、水素、塩素、臭素、フッ素及びメトキシからなる群より選択され、より好ましくは、塩素、臭素又はフッ素であり、さらに好ましくは、臭素であり；そして、 R^{17} 、 R^{18} 及び R^{19} が、水素である。

30

【0027】

特定の実施態様において、ロカグラオール誘導体は、FL22、FL23、FL24 及び FL25 からなる群より選択され、好ましくは、FL23 又は FL25 である。

【0028】

40

加えて、本発明は、式 (IIa)：

[式中、

R^{12} は、H であり、 R^{11} は、メトキシ及びエトキシより選択され、より好ましくは、 R^{11} は、メトキシであり；

R^{13} は、水素、メトキシ及びエトキシより選択され、より好ましくは、 R^{13} は、水素又はメトキシであり；

R^{14} は、 $-OCOR^{20}$ (R^{20} は、水素、メチル及びエチルより選択される) であり；

R^{15} は、水素、 $-COOR^{21}$ 及び $-CONR^{22}R^{23}$ (ここで、 R^{21} 及び R^{23} は、水素及びメチルより独立して選択され、 R^{22} は、水素、メチル及びメトキシから

50

なる群より選択される)より選択され;より好ましくは、 R^{15} は、水素、 $COOMe$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 及び $CONMe_2$ より選択され;さらに好ましくは、 R^{15} は、水素であり;

R^{16} は、塩素、臭素又はフッ素、好ましくは臭素であり;

R^{17} は、水素であり;

R^{18} は、パラ位にあり、H又はフッ素であり、 R^{19} は、水素である]の新規なロカグラオール誘導体又はその任意の薬学的に許容される塩を提供する。

【0029】

より好ましくは、 R^{11} 及び R^{13} は、メトキシであり、 R^{12} 、 R^{15} 、 R^{18} 及び R^{19} は、水素であり、そして、 R^{16} は、臭素である。

10

【0030】

特定の実施態様において、ロカグラオール誘導体は、FL19、FL20及びFL21からなる群より選択される。

【0031】

さらに、本発明は、式(IIa)、

[式中、

R^{12} は、Hであり、 R^{11} は、メトキシ及びエトキシより選択され、より好ましくは、 R^{11} は、メトキシであり;

R^{13} は、水素、メトキシ及びエトキシより選択され、より好ましくは、 R^{13} は、水素又はメトキシであり;

20

R^{14} は、ヒドロキシルであり;

R^{18} は、パラ位にあり、フッ素であり、 R^{19} は、水素であり、

そして式中、

R^{15} は、水素、 $-COOR^{21}$ 及び $-CONR^{22}R^{23}$ (ここで、 R^{21} 及び R^{23} は、水素及びメチルより独立して選択され、 R^{22} は、水素、メチル及びメトキシからなる群より選択される)より選択され;より好ましくは、 R^{15} は、水素、 $COOMe$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 及び $CONMe_2$ より選択され;そして、

R^{16} は、臭素であり、 R^{17} は、水素であるか;

あるいは、

R^{15} は、 $-COOR^{21}$ 及び $-CONR^{22}R^{23}$ (ここで、 R^{21} 及び R^{23} は、水素及びメチルより独立して選択され、 R^{22} は、水素、メチル及びメトキシからなる群より選択される)より選択され;より好ましくは、 R^{15} は、水素、 $COOMe$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 及び $CONMe_2$ より選択され;

30

R^{16} は、メトキシであり、 R^{17} は、水素である]の新規なロカグラオール誘導体又はその任意の薬学的に許容される塩を提供する。

【0032】

より好ましくは、 R^{11} 及び R^{13} は、メトキシであり、 R^{12} は、水素であり、 R^{16} は、臭素であり、 R^{15} は、水素、 $COOMe$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 及び $CONMe_2$ より選択される。別の好ましい実施態様において、 R^{11} 及び R^{13} は、メトキシであり、 R^{12} は、水素であり、 R^{16} は、メトキシであり、 R^{15} は、 $COOMe$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 及び $CONMe_2$ より選択される。場合により、 R^{11} 及び R^{13} は、メトキシであり、 R^{12} は、水素であり、 R^{15} は、 $COOMe$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 及び $CONMe_2$ より選択される。

40

【0033】

特定の態様において、ロカグラオール誘導体は、FL16、FL17又はFL18である。

【0034】

第二の態様において、本発明は、医薬としての、本発明に従う新規なロカグラオール誘導体に関する。

【0035】

50

他の態様において、本発明は、本発明に従う新規なロカグラオール誘導体ならびに薬学的に許容される担体及び／又は賦形剤を含む、医薬組成物に関する。

【0036】

本発明はまた、本発明に従う新規なロカグラオール誘導体及び抗腫瘍剤、好ましくはアントラサイクリンを含む、医薬組成物に関する。

【0037】

本発明はさらに、癌の処置における、同時、分離、又は逐次使用のための複合製剤としての、本発明に従う新規なロカグラオール誘導体及び抗腫瘍剤、好ましくはアントラサイクリンを含む生成物に関する。

【図面の簡単な説明】

10

【0038】

【図1】ラセミのプロモーデメトキシローカグラオール (FL3) の合成の略図を表す。

【図2】ラセミのロカグラオール (FL1) 及びその類似体 (FL2～FL4) の合成の略図を表す。

【図3】ラセミのフラバグリンFL5～FL11の合成の略図を表す。

【図4】ラセミのフラバグリンFL5～FL10及びFL12～FL18の合成の略図を表す。反応剤及び条件：(a) $h\nu$ 、(E)- $\text{PhCH}=\text{CHCOOMe}$ 、 CH_2Cl_2 - MeOH 、 0°C 、15h；(b) MeONa 、 MeOH 、 60°C 、20分；(c) LiCl 、 H_2O 、 DMSO 、 100°C 、12h；(d) $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$ 、 AcOH 、 CH_3CN ；(e) (i) KOH 、 MeOH 、 45°C 、12h、(ii) $\text{Me}_2\text{NH}\cdot\text{HCl}$ 又は $\text{MeNH}_2\cdot\text{HCl}$ 、 ECDI 、 HOBT 、 DIPEA 、 CH_2Cl_2 、室温、12h；(f) NH_3 、 MeOH 、 100°C 、36h；(g) $h\nu$ 、 CH_2Cl_2 - MeOH 、 0°C 、15h；(h) $h\nu$ 、 CH_2Cl_2 - MeOH 、 0°C 、15h。

20

【図5】ラセミのフラバグリンFL19～FL23の合成の略図を表す。反応剤及び条件：(i) DCC 、 DMAP 、 HCOOH 、 CH_2Cl_2 、室温、36h；(j) $(\text{R}^3\text{CO})_2\text{O}$ 、 DMAP 、 pyr 、室温、6h；(k) $\text{H}_2\text{NOH}\cdot\text{HCl}$ 、 pyr 、 EtOH 、 70°C 、4h；(l) LiAlH_4 、 THF 、 45°C 、3h；(m) HCOOEt 、 THF 、還流、12h。

【図6】ラセミのフラバグリンFL22～FL25の合成の略図を表す。反応剤及び条件：(k) $\text{H}_2\text{NOMe}\cdot\text{HCl}$ 、 pyr 、 EtOH 、 70°C 、4h；(l) LiAlH_4 、 THF 、 45°C 、3h；(m) HCOOEt 、 THF 、還流、12h又は MeSO_2Cl 、 N -メチルモルホリン、 CH_2Cl_2 、室温。

30

【図7】150nM ドキソルビシンを有するか又は有さない、FL1及びFL3に曝されたHepG2細胞の細胞増殖の阻害を表したグラフである。HepG2細胞は、FL1 (□) 又はFL3 (◇) 単独又はドキソルビシンと共に (FL1：■、FL3：◆) 72時間処理し、細胞増殖をMTSアッセイにより測定した。実験は二重に実施した ($n=3$)。

【図8A】H9c2カーディオブラスト細胞中のドキソルビシン ($1\mu\text{M}$) により誘導されるアポトーシスへのFL1の心臓保護の効果を表す。このグラフは、ビヒクルを用いて得られた結果と比較しての、ドキソルビシン単独で又はFL1と組み合わせて用いて得られた相対的な総アポトーシス細胞を表す。

40

【図8B】H9c2カーディオブラスト細胞中のドキソルビシン ($1\mu\text{M}$) により誘導されるアポトーシスへのFL3の心臓保護の効果を表す。このグラフは、ビヒクルを用いて得られた結果と比較しての、ドキソルビシン単独で又はFL3と組み合わせて用いて得られた相対的な総アポトーシス細胞を表す。

【図9】異なる濃度における、H9c2細胞中のドキソルビシン ($1\mu\text{M}$) により誘導されるアポトーシスへのFL5、FL6、FL7及びFL8の心臓保護効果を表す。

【図10A】ドキソルビシンがFL3 (1nM) (列3) により遮断されたカスパーゼ-3活性 (列2) を誘導することを示したウエスタンブロット解析を表す。FL3 (列4) 及びビヒクル (列1) ではカスパーゼ-3活性が誘導されないことに留意されたい。

50

【図 10 B】ウェスタンブロット定量及び G A P D Hを用いた正規化に従うカスパーゼー 3 活性のヒストグラムである。

【図 1 1】血清飢餓に対する H 9 c 2 心筋細胞の F L 3 による保護を示す。H 9 c 2 は、1 % 血清中、ビヒクル又は F L 3 (2 0 nM) 存在下で培養した。アポトーシスは、F A C S アッセイにより測定した。

【図 1 2 A】F L 3 は、ドキソルビシン及び KRIBB3 に誘導されたアポトーシスを防止する。H 9 c 2 心筋細胞は、F L 3 (1 0 0 nM) の存在下又は非存在下で、ドキソルビシン (1 μ M) 又は H S P 2 7 阻害剤 KRIBB3 (1 μ M) で 1 時間処理し、次に アネキシン V 及び F A C S 解析用 P I で標識した。

【図 1 2 B】ウェスタンブロット解析は、F L 3 が、H 9 c 2 細胞において総 H S P 2 7 レベル (下側のバンド) を変換することなしに、1 時間で H S P 2 7 リン酸化 (上側のバンド) を最大限に誘導することを明らかにした。

【図 1 3】H 9 c 2 細胞における、ドキソルビシン (1 mM) により誘導されるアポトーシスへの 1 0 (左) 又は 1 0 0 (右) nM での F L 1 ~ 1 0 及び F L 1 2 ~ 1 8 の心臓保護効果を表す。

【 0 0 3 9 】

発明の詳細な説明

驚くべきことに、本発明者らは、フラバグリン、特にロカグラオール及びいくつかのその誘導体が、心臓保護剤として作用することができることを見出した。これらの化合物は、アントラサイクリンのような抗腫瘍剤の心毒性によって誘導されるアポトーシスを防止又は制限する一方、これらの分子の抗腫瘍効能を増強することができることを見出された。

【 0 0 4 0 】

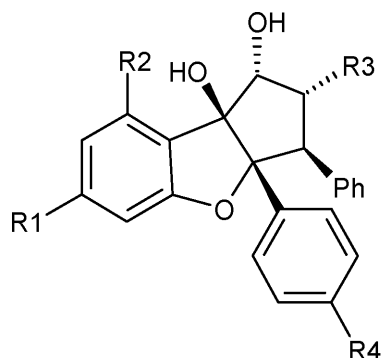
フラバグリンは、Aglaiia 属のアジアの植物から抽出した、例えば、ロカグラオール、ロカグラミド又はシルベストロールを含む、天然化合物のファミリーである (Kim et al., 2006 及び Proksch et al., 2001)。これらのいくつかの分子は、細胞静止作用 (Hausott et al., 2004) 又は細胞毒性作用 (Kim et al., 2007 及び Mi et al., 2006) のいずれかにより、正常細胞にいかなる有意な毒性を示すことなく、低ナノモル範囲で腫瘍細胞の増殖を阻害することが知られている。今まで、フラバグリンは抗癌、免疫抑制、神経保護 (Fahrig et al., 2005)、抗真菌殺虫及び抗炎症 (EP 1 693 059) 特性を示すことのみが知られていた。

【 0 0 4 1 】

本発明は、新規な心臓保護剤である、式 (I) :

【 0 0 4 2 】

【 化 6 】



(I)

[式中、

R¹ は、場合により置換されているアルコキシであり、好ましくはメトキシ及び基 - O - (C H₂)_n - R¹⁰ (ここで、n は、1、2、3 又は 4 であり、R¹⁰ は、ヒドロキ

シル、 $-\text{NMe}_2$ 、 $-\text{OCONMe}_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ 及びモルホリンからなる群より選択される) からなる群より選択され;

R^2 は、水素及び $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ - アルコキシからなる群より、好ましくは水素及びメトキシより選択され;

R^3 は、 $-\text{COOR}^5$ 及び $-\text{CONH}_2$ (ここで、 R^5 は、 $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ - アルキル、好ましくはメチルである) からなる群より選択され; そして

R^4 は、ハロゲン、好ましくは臭素、クロリド、ヨーダイド、より好ましくは臭素であるか、

あるいは、

式中、

R^1 は、場合により置換されているアルコキシ、好ましくはメトキシ及び基 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^{10}$ (ここで、 n は、1、2、3 又は 4 であり、 R^{10} は、ヒドロキシル、 $-\text{NMe}_2$ 、 $-\text{OCONMe}_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ 及びモルホリンからなる群より選択される) からなる群より選択され;

R^2 は、水素であり;

R^3 は、 $-\text{COOR}^5$ 及び $-\text{CONH}_2$ (ここで、 R^5 は、 $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ - アルキル、好ましくはメチルである) からなる群より選択され; そして

R^4 は、水素、ハロゲン及びアルコキシ、好ましくは水素又はアルコキシからなる群より選択されるか、

あるいは、

式中、

R^1 は、置換されているアルコキシ、好ましくは基 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^{10}$ (ここで、 n は、1、2、3 又は 4 であり、 R^{10} は、ヒドロキシル、 $-\text{NMe}_2$ 、 $-\text{OCONMe}_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ 及びモルホリンからなる群より選択される) であり;

R^2 は、水素及び $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ - アルコキシからなる群より、好ましくは水素及びメトキシより選択され; より好ましくは、 R^2 は、 $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ - アルコキシ、好ましくはメトキシであり;

R^3 は、 $-\text{COOR}^5$ 及び $-\text{CONH}_2$ (ここで、 R^5 は、 $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ - アルキル、好ましくはメチルである) からなる群より選択され; そして

R^4 は、水素、ハロゲン及びアルコキシ、より好ましくは水素又はアルコキシからなる群より選択される] で示されるロカグラオール誘導体、又はその任意の薬学的に許容される塩を提供する。

【0043】

一つの実施態様では、 R^1 は、メトキシ又は $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ (ここで、 n は、1、2 又は 3 である) からなる群より選択され、好ましくは、 R^1 は、メトキシであり; R^2 は、水素であり; R^3 は、 $-\text{COOR}^5$ 及び $-\text{CONH}_2$ (ここで、 R^5 は、メチルである) からなる群より選択され; そして、 R^4 は、ハロゲン又はメトキシ、好ましくは臭素又はメトキシである。特に、ロカグラオール誘導体は、FL5、FL7 及び FL9 でありうる。

【0044】

もう一つの実施態様では、 R^1 は、置換されているアルコキシの $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^{10}$ (ここで、 n は、1、2、3 又は 4 であり、 R^{10} は、ヒドロキシル、 $-\text{NMe}_2$ 、 $-\text{OCONMe}_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ 及びモルホリンからなる群より選択され、好ましくは、 R^{10} は、ヒドロキシルである) であり; R^2 は、水素又はメトキシ、好ましくは水素であり; R^3 は、 $-\text{COOR}^5$ 及び $-\text{CONH}_2$ (ここで、 R^5 は、 $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ - アルキル、好ましくはメチルである) からなる群より選択され; そして、 R^4 は、ハロゲン又はメトキシ、好ましくは臭素又はメトキシである。

【0045】

特定の実施態様において、 R^1 は、置換されているアルコキシの $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^{10}$ (ここで、 n は 2 であり、 R^{10} はヒドロキシルである) であり; R^2 は、水素で

10

20

30

40

50

あり； R^3 は、 $-COOR^5$ （ここで、 R^5 は、メチルである）であり；そして R^4 は、メトキシである。

【0046】

他の特定の実施態様において、 R^1 は、置換されているアルコキシの $-O-(CH_2)_n-R^{10}$ （ここで、 n は3であり、 R^{10} はヒドロキシルである）であり； R^2 は、水素であり； R^3 は、 $-COOR^5$ （ここで、 R^5 は、メチルである）であり；そして R^4 は、メトキシである。

【0047】

特定の実施態様において、 R^3 は、 $-CONH_2$ である。この実施態様において、1) R^1 は、場合により置換されているアルコキシ、好ましくは、メトキシ及び基 $-O-(CH_2)_n-R^{10}$ （ここで、 n は、1、2、3又は4であり、 R^{10} は、ヒドロキシル、 $-NMe_2$ 、 $-OCO NMe_2$ 、 $-OCO NH_2$ 及びモルホリンからなる群より選択される）からなる群より選択され； R^2 は、水素及び (C_1-C_3) -アルコキシからなる群より、好ましくは水素及びメトキシより選択され；そして、 R^4 は、ハロゲン、好ましくは、臭素、クロリド、ヨーダイド、より好ましくは、臭素であるか；あるいは、2) R^1 は、場合により置換されているアルコキシ、好ましくは、メトキシ及び基 $-O-(CH_2)_n-R^{10}$ （ここで、 n は、1、2、3又は4であり、 R^{10} は、ヒドロキシル、 $-NMe_2$ 、 $-OCO NMe_2$ 、 $-OCO NH_2$ 及びモルホリンからなる群より選択される）からなる群より選択され； R^2 は、水素であり；そして、 R^4 は、水素、ハロゲン及びアルコキシ、好ましくは水素又はアルコキシからなる群より選択されるか；あるいは、3) R^1 は、置換されているアルコキシ、好ましくは基 $-O-(CH_2)_n-R^{10}$ （ここで、 n は、1、2、3又は4であり、 R^{10} は、ヒドロキシル、 $-NMe_2$ 、 $-OCO NMe_2$ 、 $-OCO NH_2$ 及びモルホリンからなる群より選択される）であり； R^2 は、水素及び (C_1-C_3) -アルコキシからなる群より、好ましくは水素及びメトキシより選択され、より好ましくは、 R^2 は、 (C_1-C_3) -アルコキシ、好ましくはメトキシであり；そして R^4 は、水素、ハロゲン及びアルコキシ、より好ましくは水素又はアルコキシからなる群より選択される。特に、ロカグラオール誘導体は、FL9及びFL14でありうる。

【0048】

他の特定の実施態様において、 R^3 は、 $-COOR^5$ （ R^5 は、 (C_1-C_3) -アルキル、好ましくはメチルである）である。この実施態様において、 R^1 は、場合により置換されているアルコキシ、好ましくは、メトキシ及び基 $-O-(CH_2)_n-R^{10}$ （ここで、 n は、1、2、3又は4であり、 R^{10} は、ヒドロキシル、 $-NMe_2$ 、 $-OCO NMe_2$ 、 $-OCO NH_2$ 及びモルホリンからなる群より選択される）からなる群より選択され； R^2 は、水素であり；そして R^4 は、水素、メトキシ及びハロゲンからなる群より選択される。好ましくは、 R^3 は、 $COOMe$ であり、 R^1 は、メトキシであり、 R^2 は、水素であり、 R^4 は、水素、メトキシ及び臭素からなる群より選択され、好ましくは、メトキシ又は臭素である。特にロカグラオール誘導体は、FL5又はFL7でありうる。

【0049】

さらに好ましい実施態様において、本発明は、式(I)（ここで、 R^1 は、メトキシであり； R^2 は、メトキシ又は水素からなる群より選択され； R^3 は、 $-COOR^5$ 及び $-CONH_2$ （ここで、 R^5 は、メチルである）からなる群より選択され；そして、 R^4 は、ハロゲン、好ましくは臭素である）の化合物に関する。

【0050】

特定の実施態様において、 R^1 は、メトキシであり、 R^2 は、水素であり、 R^3 は、 $-CONH_2$ であり、 R^4 は臭素である（FL9）。

【0051】

他の好ましい実施態様において、 R^1 は、メトキシであり； R^2 は、水素であり； R^3 は、 $-COOR^5$ （ここで、 R^5 は、メチルである）であり；そして、 R^4 は、ハロゲン

又はメトキシ、好ましくは、臭素又はメトキシである。特定の実施態様において、 R^1 は、メトキシであり； R^2 は、水素であり； R^3 は、 $-COOR^5$ （ここで、 R^5 は、メチルである）であり；そして R^4 は、臭素である（FL5）。

【0052】

他の特定の実施態様において、 R^1 は、メトキシであり； R^2 は、水素であり； R^3 は、 $-COOR^5$ （ここで、 R^5 は、メチルである）であり；そして R^4 は、メトキシである（FL7）。

【0053】

他の態様において、本発明はまた、式（I）：

[式中、

R^1 は、メトキシであり；

R^2 は、水素及び $(C_1 - C_3)$ －アルコキシからなる群より、好ましくは水素及びメトキシより選択され；

R^3 は、水素、 $-COOR^5$ 及び $-CONR^6R^7$ （ここで、

R^5 は、 $(C_1 - C_3)$ －アルキル、好ましくはメチルであり、そして

R^6 及び R^7 は、水素及び $(C_1 - C_3)$ －アルキルからなる群より、好ましくは水素及びメチルより独立して選択される）からなる群より選択され；そして

R^4 は、臭素である]で示される新規なロカグラオール誘導体又はその任意の薬学的に許容される塩に関する。

【0054】

好ましくは、式（I）：

[式中、

R^1 は、メトキシであり；そして R^4 は、臭素であり、そして式中、

R^2 は、 $(C_1 - C_3)$ －アルコキシ、好ましくはメトキシであり、そして、

R^3 は、水素であるか、

あるいは、

R^2 は、水素であり、そして、

R^3 は、水素、 $-COOR^5$ 及び $-CONR^6R^7$ （ここで、 R^5 は、 $(C_1 - C_3)$ －アルキル、好ましくはメチルであり、 R^6 及び R^7 は、水素及び $(C_1 - C_3)$ －アルキルからなる群より、好ましくは水素及びメチルより独立して選択される）からなる群より選択される]で示されるロカグラオール誘導体又はその任意の薬学的に許容される塩に関する。

【0055】

好ましい実施態様では、 R^1 及び R^2 は、メトキシであり、 R^3 は、水素であり、 R^4 は、臭素である（FL3）。

【0056】

さらに好ましい実施態様において、 R^1 及び R^2 は、メトキシであり、 R^3 は、 $-CONH_2$ であり、 R^4 は、臭素である（FL14）。

【0057】

もう一つの実施態様では、 R^1 は、メトキシであり； R^2 は、水素であり； R^3 は、水素、 $-COO(CH_3)$ 及び $-CON(CH_3)_2$ から、好ましくは水素及び $-CON(CH_3)_2$ からなる群より選択され；そして、 R^4 は、臭素である。好ましい実施態様では、 R^1 は、メトキシであり； R^2 は、水素であり； R^3 は、 $-CON(CH_3)_2$ であり、 R^4 は、臭素である（FL8）。他の好ましい実施態様において、 R^1 は、メトキシであり； R^2 は、水素であり； R^3 は、水素であり、 R^4 は、臭素である（FL6）。

【0058】

さらなる態様において、本発明はまた、式（II）：

[式中、

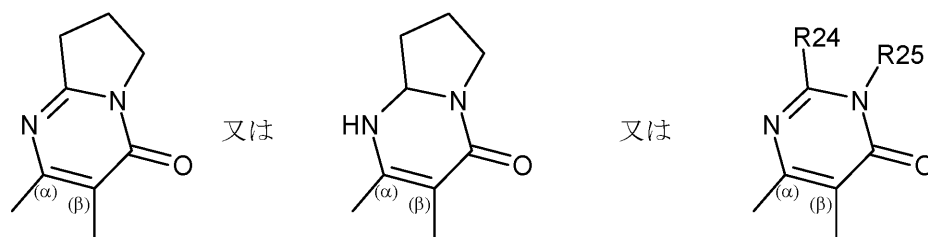
R^{11} は、場合により置換されているアルコキシであり；

R^{12} は、水素であるか；
 又は R^{11} 及び R^{12} は、一緒になって $-O-CH_2-O-$ 単位を形成し；
 R^{13} は、水素及び (C_1-C_3) -アルコキシより選択され；
 R^{14} は、 $-NH-R^{27}$ (ここで、 R^{27} は、 $-SO_2Me$ 、 $-COR^{28}$ (R^{28} は、H 又は (C_1-C_3) -アルキルである) より選択される) であり；
 R^{15} は、水素、 $-COOR^{21}$ 、 $-CONR^{22}R^{23}$ 及び $-CONH(CH_2)_nOH$ (ここで、 n は、2、3 又は 4 であり、ここで、
 R^{21} 及び R^{23} は、水素及び (C_1-C_3) -アルキルより独立して選択され、 R^{22} は、 (C_1-C_3) -アルコキシ、 (C_1-C_3) -アルキル及び水素からなる群より選択されるか、又は
 R^{22} 及び R^{23} は、一緒になって、場合により基 $NHCO-(C_1-C_4)$ -アルキルにより置換されている 5 原子ヘテロ環を形成する) より選択されるか；
 又は R^{14} 、 R^{15} ならびに R^{14} 及び R^{15} を有する炭素 (α) 及び (β) は、一緒になって、下記：

【0059】

【化7】

10



20

(式中、 R^{24} 及び R^{25} は、 (C_1-C_3) -アルキル及び水素からなる群より、好ましくは水素及びメチルより独立して選択される) を形成し；
 R^{16} は、水素、 (C_1-C_3) -アルコキシ及びハロゲンより選択され；
 R^{17} は、 R^{16} のオルト位にあり、水素、 (C_1-C_3) -アルコキシ及びヒドロキシルより選択されるか、又は R^{17} と一緒になって $-O-CH_2-O-$ 単位を形成し；
 R^{18} 及び R^{19} は、水素及びハロゲンからなる群より、好ましくは H、F、Br 及び Cl、より好ましくは H 又は F より独立して選択される] で示される新規なロカグラオール誘導体、又はその任意の薬学的に許容される塩に関する。

30

【0060】

この実施態様において、式 (II) のロカグラオール誘導体は、下記の特徴：

- R^{11} が、アルコキシであり、 R^{12} が、水素である；
 - R^{13} が、水素及びメトキシより選択される；
 - R^{14} が、 $-NH-R^{27}$ (ここで、 R^{27} は、 $-SO_2Me$ 、 $-COR^{28}$ (R^{28} は、H、メチル又はエチルである) より選択される) である；
 - R^{15} が、水素、 $-COOR^{21}$ 及び $-CONR^{22}R^{23}$ (ここで、 R^{21} 及び R^{23} は、水素及びメチルより独立して選択され、 R^{22} は、水素、メチル及びメトキシからなる群より選択される) より選択され；より好ましくは、 R^{15} は、水素、 $COOMe$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 及び $CONMe_2$ より選択される；
 - R^{16} が、水素、 (C_1-C_3) -アルコキシ及びハロゲンより、より好ましくは水素、塩素、臭素、フッ素及びメトキシより、さらに好ましくは臭素及びメトキシより選択される；
 - R^{17} が、水素である；
 - R^{18} が、パラ位にあり、H 又は フッ素であり、 R^{19} が、水素である；
- の好ましくは 1 つ又はいくつかを有する。

40

【0061】

場合により、式 (II) のロカグラオール誘導体は、1 つの特徴、2 つの特徴 [例えば、

50

a) 及び b) ; a) 及び c) ; a) 及び d) ; a) 及び e) ; a) 及び f) ; a) 及び g) ; b) 及び c) ; b) 及び d) ; b) 及び e) ; b) 及び f) ; b) 及び g) ; c) 及び d) ; c) 及び e) ; c) 及び f) ; c) 及び g) ; d) 及び e) ; d) 及び f) ; d) 及び g) ; e) 及び f) ; e) 及び g) ; f) 及び g)]、3つの特徴 [例えば、a)、b) 及び c) ; a)、b) 及び d) ; a)、b) 及び e) ; a)、b) 及び f) ; a)、b) 及び g) ; a)、c) 及び d) ; a)、c) 及び e) ; a)、c) 及び f) ; a)、c) 及び g) ; a)、d) 及び e) ; a)、d) 及び f) ; a)、d) 及び g) ; a)、e) 及び f) ; a)、e) 及び g) ; b)、c) 及び d) ; b)、c) 及び e) ; b)、c) 及び f) ; b)、c) 及び g) ; c)、d) 及び e) ; c)、d) 及び f) ; c)、d) 及び g) ; d)、e) 及び f) ; d)、e) 及び g) ; e)、f) 及び g)]、4つの特徴 [a)、b)、c) 及び d) ; a)、b)、c) 及び e) ; a)、b)、c) 及び f) ; a)、b)、c) 及び g) ; a)、b)、d) 及び e) ; a)、b)、d) 及び f) ; a)、b)、d) 及び g) ; a)、b)、e) 及び f) ; a)、b)、e) 及び g) ; a)、b)、f) 及び g) ; a)、c)、d) 及び e) ; a)、c)、d) 及び f) ; a)、c)、d) 及び g) ; a)、c)、e) 及び f) ; a)、c)、e) 及び g) ; a)、d)、e) 及び f) ; a)、d)、e) 及び g) ; a)、d)、f) 及び g) ; a)、e)、f) 及び g) ; b)、c)、d) 及び e) ; b)、c)、d) 及び f) ; b)、c)、d) 及び g) ; b)、d)、e) 及び f) ; b)、d)、e) 及び g) ; b)、e)、f) 及び g) ; c)、d)、e) 及び f) ; c)、d)、e) 及び g) ; c)、e)、f) 及び g) ; d)、e)、f) 及び g)]、5つの特徴 [例えば、a)、b)、c)、d) 及び e) ; a)、b)、c)、d) 及び f) ; a)、b)、c)、d) 及び g) ; a)、b)、c)、e) 及び f) ; a)、b)、c)、e) 及び g) ; a)、b)、c)、f) 及び g) ; a)、b)、d)、e) 及び f) ; a)、b)、d)、e) 及び g) ; a)、b)、d)、f) 及び g) ; a)、b)、e)、f) 及び g) ; a)、c)、d)、e) 及び f) ; a)、c)、d)、e) 及び g) ; a)、c)、d)、f) 及び g) ; a)、c)、e)、f) 及び g) ; a)、d)、e)、f) 及び g) ; b)、c)、d)、e) 及び f) ; b)、c)、d)、e) 及び g) ; b)、c)、e)、f) 及び g) ; b)、d)、e)、f) 及び g) ; c)、d)、e)、f) 及び g)]、6つの特徴 [a)、b)、c)、d)、e) 及び f) ; a)、b)、c)、d)、e) 及び g) ; a)、b)、c)、d)、f) 及び g) ; a)、b)、c)、e)、f) 及び g) ; a)、b)、d)、e)、f) 及び g) ; a)、c)、d)、e)、f) 及び g) ; b)、c)、d)、e)、f) 及び g)] 又は7つ全ての特徴 a)、b)、c)、d)、e)、f) 及び g) を満たす。

10

20

30

40

50

【0062】

特に、ロカグラオール誘導体は、R¹1、R¹2、R¹3、R¹4、R¹5、R¹6、R¹7、R¹8及びR¹9の定義が上記と同様である、式(IIa)又は(IIb)を呈してもよい。

【0063】

好ましい実施態様では、ロカグラオール誘導体は、式(IIb)を有し、R¹4は、-NH-R²7(ここで、R²7は、-SO₂Me又は-COR²8(R²8は、H又は(C₁-C₃)-アルキル、好ましくはH又はメチルである)である)である。

【0064】

より好ましくは、R¹1は、アルコキシ、特にメトキシ又はエトキシ、より好ましくはメトキシであり；R¹2は、水素であり；R¹3は、水素、メトキシ及びエトキシより選択され、より好ましくは、R¹3は、水素又はメトキシであり、さらに好ましくは、R¹3は、メトキシであり；R¹5は、水素、COOMe、CONH₂、CONHMe及びCONMe₂より選択され、より好ましくは、水素であり；R¹6は、水素、塩素、臭素、フッ素及びメトキシからなる群より選択され、より好ましくは、塩素、臭素又はフッ素であり、さらに好ましくは、臭素であり；そして、R¹7、R¹8及びR¹9は、水素である。好ましい実施態様では、式(IIb)のロカグラオールは、例えば、R¹1及びR¹3

が、メトキシであり、 R^{15} が、水素であり、 R^{16} が、臭素であり、 R^{17} 、 R^{18} 及び R^{19} が、水素である場合などである。この特に好ましい実施態様において、 R^{14} は、 $-\text{NHCHO}$ (FL 23) 又は $-\text{NHSO}_2\text{Me}$ (FL 25) でありうる。あるいは、式 (IIa) のロカグラオールは、例えば、 R^{11} 及び R^{13} が、メトキシであり、 R^{15} が、水素であり、 R^{16} が、臭素であり、 R^{17} 、 R^{18} 及び R^{19} が、水素であり、 R^{14} が、 $-\text{NHCHO}$ (FL 22) 又は $-\text{NHSO}_2\text{Me}$ (FL 24) でありうる場合などである。

【0065】

さらなる態様において、本発明はまた、式 (II) :

[式中、

R^{12} は、Hであり、 R^{11} は、メトキシ及びエトキシより選択され、より好ましくは、 R^{11} は、メトキシであり；

R^{13} は、水素、メトキシ及びエトキシより選択され、より好ましくは、 R^{13} は、水素又はメトキシであり；

R^{14} は、 $-\text{OCOR}^{20}$ (R^{20} は、水素、メチル及びエチルより選択される) であり；

R^{15} は、水素、 $-\text{COOR}^{21}$ 及び $-\text{CONR}^{22}\text{R}^{23}$ (ここで、 R^{21} 及び R^{23} は、水素及びメチルより独立して選択され、 R^{22} は、水素、メチル及びメトキシからなる群より選択される) より選択され；より好ましくは、 R^{15} は、水素、 COOMe 、 CONH_2 、 CONHMe 及び CONMe_2 より選択され；さらに好ましくは、 R^{15} は、水素であり；

R^{16} は、塩素、臭素又はフッ素、好ましくは臭素であり；

R^{17} は、水素であり；

R^{18} は、パラ位にあり、H又はフッ素であり、 R^{19} は、水素である] で示される新規なロカグラオール誘導体又はその任意の薬学的に許容される塩に関する。

【0066】

より好ましくは、 R^{11} 及び R^{13} は、メトキシであり、 R^{12} 、 R^{15} 、 R^{18} 及び R^{19} は、水素であり、 R^{16} は、臭素である。さらに好ましくは、 R^{14} は、 $-\text{OCHO}$ (FL 19)、 $-\text{OCOMe}$ (FL 20) 又は $-\text{OCOEt}$ (FL 21) である。

【0067】

本発明は、最終的に、式 (IIa) :

[式中、

R^{12} は、Hであり、 R^{11} は、メトキシ及びエトキシより選択され、より好ましくは、 R^{11} は、メトキシであり；

R^{13} は、水素、メトキシ及びエトキシより選択され、より好ましくは、 R^{13} は、水素又はメトキシであり；

R^{14} は、ヒドロキシルであり；

R^{18} は、パラ位にあり、フッ素であり、 R^{19} は、水素であり、

そして式中、

R^{15} は、水素、 $-\text{COOR}^{21}$ 及び $-\text{CONR}^{22}\text{R}^{23}$ (ここで、 R^{21} 及び R^{23} は、水素及びメチルより独立して選択され、 R^{22} は、水素、メチル及びメトキシからなる群より選択される) より選択され；より好ましくは、 R^{15} は、水素、 COOMe 、 CONH_2 、 CONHMe 及び CONMe_2 より選択され；

R^{16} は、臭素であり、 R^{17} は、水素であるか；

あるいは、

R^{15} は、 $-\text{COOR}^{21}$ 及び $-\text{CONR}^{22}\text{R}^{23}$ (ここで、 R^{21} 及び R^{23} は、水素及びメチルより独立して選択され、 R^{22} は、水素、メチル及びメトキシからなる群より選択される) より選択され；より好ましくは、 R^{15} は、水素、 COOMe 、 CONH_2 、 CONHMe 及び CONMe_2 より選択され；そして、

R^{16} は、メトキシであり、 R^{17} は、水素である] で示される新規なロカグラオール

10

20

30

40

50

ル誘導体、又はその薬学的に許容される任意の塩を提供する。

【0068】

より好ましくは、この実施態様において、 R^{11} 及び R^{13} は、メトキシであり、 R^{12} は、水素であり、 R^{16} は、臭素であり、 R^{15} は、水素、 $COOMe$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 及び $CONMe_2$ より選択される。さらにより好ましくは、 R^{15} は、 $COOMe$ (FL17) 又は $CONH_2$ (FL18) である。別の好ましい実施態様において、 R^{11} 及び R^{13} は、メトキシであり、 R^{12} は、水素であり、 R^{16} は、メトキシであり、 R^{15} は、 $COOMe$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 及び $CONMe_2$ より選択される。さらにより好ましくは、 R^{15} は、 $COOMe$ (FL16) である。

【0069】

場合により、 R^{11} 及び R^{13} は、メトキシであり、 R^{12} は、水素であり、 R^{15} は、 $COOMe$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 及び $CONMe_2$ より選択される。

【0070】

本明細書で使用する、「心臓保護剤」は、心筋細胞を損傷、特にアポトーシスから保護する薬剤である。

【0071】

本明細書で使用する、用語「アルコキシ」は、 $-O-$ (エーテル) 結合によって分子と結合しているアルキル基に対応する。 (C_1-C_3) -アルコキシ基は、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ及びイソプロピルオキシを含む。

【0072】

本明細書で使用する、用語「アルキル」は、鎖中に配列された炭素及び水素原子のみを含む一価の基を表す。 (C_1-C_3) -アルキル基は、メチル、エチル、プロピル又はイソプロピルを含む。本明細書で使用する用語「Me」は、メチル基を表す。本明細書で使用する用語「Et」は、エチル基を表す。

【0073】

本明細書で使用する、用語「モルホリン」は、アミン及びエーテル官能基の両方を有する、式 $-O(CH_2CH_2)_2NH$ のヘテロ環を表す。

【0074】

本明細書で使用する、用語「ヘテロ環」は、1つ以上の硫黄、酸素又は窒素のようなヘテロ原子を含有する、環構造を含む基を表す。5原子ヘテロ環は、例えば、フラン、ピロール及びオキサゾールを含む。

【0075】

用語「薬学的に許容される塩」は、患者にとって非毒性であり、治療薬の安定性を保つために適切であり、該薬剤を標的細胞又は組織に運搬することができる塩を表す。薬学的に許容される塩は、当技術分野において周知である (Berge et al., 1977)。これらの塩は、ロカグラオール誘導体の最終的な単離及び精製の間にインサイチューで、又は遊離塩基の官能基を適切な有機酸と反応させることによって分離して調製することができる。薬学的に許容される、非毒性の酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸及び過塩素酸のような無機酸と、又は酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸又はマロン酸のような有機酸と形成する、アミノ基の塩である。他の薬学的に許容される塩は、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチナート (pectinate)、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、

10

20

30

40

50

チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩、などを含む。

【0076】

本発明はまた、医薬としての、特に心臓保護剤としての、より具体的には抗腫瘍剤の心毒性に対する心臓保護剤としての、上記記載のとおりの本発明に従う式(I)、(II)、(IIa)及び(IIb)のロカグラオール誘導体に関する。特に、該誘導体はFL3、FL5、FL6、FL7、FL8、FL9、FL14、FL16、FL17、FL18、FL19、FL20、FL21、FL22、FL23、FL24及びFL25からなる群より選択される。

【0077】

これらの誘導体は、また、腫瘍細胞に対する有利な細胞毒性を証明した。したがって、本発明は、さらに癌の処置のための使用のための、本発明に従う式(I)、(II)、(IIa)及び(IIb)のロカグラオール誘導体に関する。また、癌の処置のための医薬を調製するための、本発明に従う式(I)、(II)、(IIa)及び(IIb)のロカグラオール誘導体に関する。最終的に、治療上活性な量の本発明に従う式(I)、(II)、(IIa)及び(IIb)のロカグラオール誘導体を投与することを含む、それを必要とする対象における癌の処置のための方法に関する。この特定の態様は、また、式(I)、(II)、(IIa)及び(IIb)のロカグラオール誘導体、及び特にFL3、FL5、FL6、FL7、FL8、FL9、FL14、FL16、FL17、FL18、FL19、FL20、FL21、FL22、FL23、FL24及びFL25からなる群より選択される誘導体についての上記記載された好ましい態様に関する。

【0078】

これらのロカグラオール誘導体は、当業者にとって公知の任意の方法によって合成することができる。そのような方法は、例えば、特許出願DE 19934952及びWO 2005/092876又はDiedrichs et al. (Diedrichs et al., 2005)、Gerard et al. (Gerard et al., 2004)及びDobler et al. (Dobler et al., 2001)の文献に記載されている。説明に役立つ実例として、プロモージェメトキシローカグラオール(FL3)及びメチルプロモージェメトキシローカグラール(FL5)を含むこれら23種のロカグラオール誘導体の合成は、本出願の実施例1、2及び3に詳述している。

【0079】

本発明は、また、本発明に従う式(I)、(II)、(IIa)及び(IIb)の心臓保護剤のロカグラオール誘導体ならびに薬学的に許容される担体及び／又は賦形剤を含む医薬組成物に関する。この特定の態様はまた、式(I)、(II)、(IIa)及び(IIb)のロカグラオール誘導体、及び特にFL3、FL5、FL6、FL7、FL8、FL9、FL14、FL16、FL17、FL18、FL19、FL20、FL21、FL22、FL23、FL24及びFL25からなる群より選択される誘導体について上記開示された好ましい実施態様に関する。

【0080】

本発明に従う式(I)、(II)、(IIa)及び(IIb)のロカグラオール誘導体、例えば、特にこれらの好ましい態様及び化合物FL3、FL5、FL6、FL7、FL8、FL9、FL14、FL16、FL17、FL18、FL19、FL20、FL21、FL22、FL23、FL24及びFL25を含む医薬組成物は、当業者に公知の標準的な薬務に従って処方される(例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th ed.), ed. A. R. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000及びEncyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New Yorkを参照されたい)。

【0081】

可能な医薬組成物は、経口的、直腸、局所(経皮、頬側及び、舌下を含む)、又は非経口(皮下、筋肉内、静脈内及び皮内を含む)投与に適しているそれらを含む。これらの製剤のために、従来の賦形剤を、当業者によって周知の技術に従って用いることができる。

【0082】

非経口投与のための組成物は、一般的に、場合により固体又は凍結乾燥された形から使用の直前に調製することができる、生理的に適合した滅菌溶液又は懸濁液である。局所麻酔薬、防腐剤及び緩衝剤のような佐剤はビヒクルに溶解することができ、界面活性剤又は湿潤剤を、活性成分の均一な分配を促進するために組成物に含むことができる。

【0083】

経口投与のために、組成物は、錠剤、カプセル剤、粉末剤、顆粒及び液状製剤（例えばシロップ、エリキシル及び濃縮滴）のような従来の経口剤形に処方することができる。非毒性の固体担体又は希釈液を用いることができ、これは例えば、医薬等級の、マンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルク、セルロース、グルコース、スクロース、マグネシウム、炭酸塩などを含む。

10

【0084】

圧縮錠剤のために、バインダ（粉末物質に結合力を与える剤である）がまた必要である。例えば、デンプン、ゼラチン、糖（例えばラクトース又はデキストロース）及び天然又は合成ゴムを、バインダとして用いることができる。崩壊剤は、また、錠剤の崩壊を促進するために、錠剤において必要である。崩壊剤は、デンプン、粘土、セルロース、アルギン、ゴム及び架橋ポリマーを含む。さらに、滑沢剤及び流動促進剤は、また、製造プロセスにおいて表層と錠剤材料の付着を予防し、製造の間、粉材の流動率を改良するために錠剤に含まれる。コロイド性二酸化ケイ素は流動促進剤として最も一般的に用いられ、タルク又はステアリン酸のような化合物は滑沢剤として最も一般的に用いられる。

【0085】

20

経皮投与のために、組成物は軟膏、クリーム又はゲルの形に処方されることができ、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド及びジメチルホルムアミドのような適切な浸透剤又は洗剤を、浸透を促進するために用いることができる。

【0086】

経粘膜的な投与のために、鼻内噴霧、直腸又は膣の坐薬を用いることができる。活性化化合物は、当技術分野において公知の方法によって、公知の坐剤基剤のいずれかに組み込むことができる。この種の基材の例は、融解点又は溶解速度を修正するための、ココアバター、ポリエチレングリコール（カーボワックス）、ポリエチレンソルビタンモノステアレート及び他の適合性の材料を有するそれらの混合物を含む。

【0087】

30

好ましい実施態様では、本発明の医薬組成物は非経口投与に適している。

【0088】

本発明に従う医薬組成物は、活性な薬剤を投与後実質的に即座に又は投与後任意の所定の時間又は期間後に放出するように、処方することができる。

【0089】

本発明に従う医薬組成物は、1つ以上の心臓保護剤のロカグラオール誘導体を、薬学的に許容される賦形剤及び／又は担体を伴って含むことができる。これらの賦形剤及び／又は担体は、上記記載された投与の形態に従って選択される。他の活性な化合物は、また、本発明のロカグラオール誘導体を伴うことができ、例えば、他の心臓保護剤の分子又はアントラサイクリン、好ましくはドキソルビシンのような抗腫瘍剤である。

40

【0090】

本発明はまた、癌の処置における同時、分離又は逐次使用のための、複合製剤としての、本発明に従う式（I）、（II）、（IIa）及び（IIb）のロカグラオール誘導体、例えば、好ましい実施態様及び化合物FL3、FL5、FL6、FL7、FL8、FL9、FL14、FL16、FL17、FL18、FL19、FL20、FL21、FL22、FL23、FL24及びFL25、ならびに抗腫瘍剤、好ましくはアントラサイクリンを含む生成物に関する。

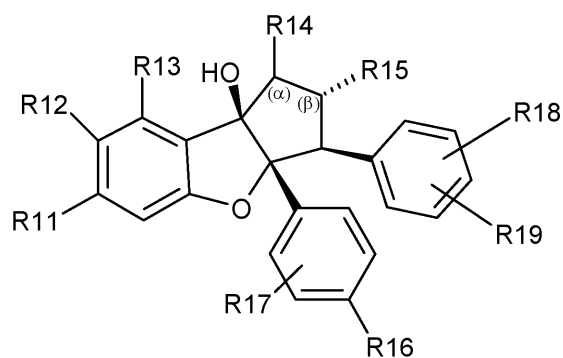
【0091】

本発明はまた、抗腫瘍剤、好ましくはアントラサイクリン、より好ましくはドキソルビシンの心毒性を予防するか又は制限するための使用のための、式（II）：

50

【 0 0 9 2 】

【 化 8 】



(II)

10

〔式中、

R^{1 1} は、場合により置換されているアルコキシであり；R^{1 2} は、水素であるか；又は R^{1 1} 及び R^{1 2} は、一緒になって $-O-CH_2-O-$ 単位を形成し；R^{1 3} は、水素及び (C_1-C_3) -アルコキシより選択され；

R^{1 4} は、ヒドロキシル、オキシ基、 $-OCOR^{2 0}$ （ここで、R^{2 0} は、水素及び (C_1-C_3) -アルキルより選択される）、 $=N-OR^{2 6}$ （R^{2 6} は、H又はメチルである）、 $-NH-(CH_2)_m-R^{2 7}$ （ここで、mは、0又は1であり、R^{2 7} は、H、 $-OH$ 、 $-SO_2Me$ より選択される）、 $-COR^{2 8}$ （R^{2 8} は、H又は (C_1-C_3) -アルキルである）より選択され；

20

R^{1 5} は、水素、 $-COOR^{2 1}$ 、 $-CONR^{2 2}R^{2 3}$ 及び $-CONH(CH_2)_nOH$ （ここで、nは、2、3又は4であり、ここで、

R^{2 1} 及び R^{2 3} は、水素及び (C_1-C_3) -アルキルより独立して選択され、R^{2 2} は、 (C_1-C_3) -アルコキシ、 (C_1-C_3) -アルキル及び水素からなる群より選択されるか、又は

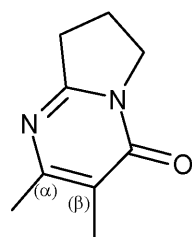
R^{2 2} 及び R^{2 3} は、一緒になって、場合により基 $NHCO-(C_1-C_4)$ -アルキルにより置換されている5原子ヘテロ環を形成する）より選択されるか；

30

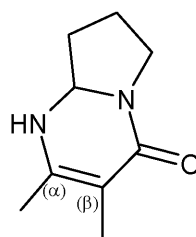
又は R^{1 4}、R^{1 5} ならびに R^{1 4} 及び R^{1 5} を有する炭素 (α) 及び (β) は、一緒になって、下記：

【 0 0 9 3 】

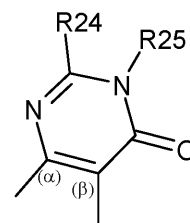
【 化 9 】



又は



又は



40

〔式中、R^{2 4} 及び R^{2 5} は、 (C_1-C_3) -アルキル及び水素からなる群より、好ましくは水素及びメチルより独立して選択される）を形成し；

R^{1 6} は、水素、 (C_1-C_3) -アルコキシ及びハロゲンより選択され；

R^{1 7} は、R^{1 6} のオルト位にあり、水素、 (C_1-C_3) -アルコキシ及びヒドロキシルより選択されるか、又は R^{1 7} と一緒になって $-O-CH_2-O-$ 単位を形成し；

R^{1 8} 及び R^{1 9} は、水素及びハロゲンからなる群より、好ましくはH、F、Br及びCl、より好ましくはH又はFより独立して選択される〕で示されるロカグラオール誘導

50

体又はその任意の薬学的に許容される塩の使用に関する。

【0094】

好ましくは、式 (II) のロカグラオール誘導体は、以下の特徴：

a) $R^{1\ 2}$ が、Hであり、 $R^{1\ 1}$ が、メトキシ及びエトキシより選択され、より好ましくは、 $R^{1\ 1}$ は、メトキシである；

b) $R^{1\ 3}$ が、水素、メトキシ及びエトキシより選択され、より好ましくは、 $R^{1\ 3}$ は、水素又はメトキシである；

c) $R^{1\ 4}$ が、ヒドロキシル、 $-O-C(=O)-R^{2\ 0}$ ($R^{2\ 0}$ は、水素、メチル及びエチルより選択される)、 $-NH-(CH_2)_m-R^{2\ 7}$ (ここで、mは、0であり、 $R^{2\ 7}$ は、 $-SO_2Me$ 又は $-C(=O)-R^{2\ 8}$ ($R^{2\ 8}$ は、H又は (C_1-C_3) -アルキル、好ましくはH又はメチルである) である) より選択される；

d) $R^{1\ 5}$ が、水素、 $-C(=O)-R^{2\ 1}$ 及び $-CONR^{2\ 2}R^{2\ 3}$ (ここで、 $R^{2\ 1}$ 及び $R^{2\ 3}$ は、水素及びメチルより独立して選択され、 $R^{2\ 2}$ は、水素、メチル及びメトキシからなる群より選択される) より選択され；より好ましくは、 $R^{1\ 5}$ は、水素、 $COOMe$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 及び $CONMe_2$ より選択される；

e) $R^{1\ 6}$ が、水素、 (C_1-C_3) -アルコキシ及びハロゲンより、より好ましくは水素、塩素、臭素、フッ素及びメトキシより、さらに好ましくは臭素及びメトキシより選択される；

f) $R^{1\ 7}$ が、水素である；

g) $R^{1\ 8}$ が、パラ位にあり、H又はフッ素であり、 $R^{1\ 9}$ が、水素である；
の1つ又はいくつかを有する。

【0095】

場合により、式 (II) のロカグラオール誘導体は、1つの特徴、2つの特徴 [例えば、

a) 及び b) ; a) 及び c) ; a) 及び d) ; a) 及び e) ; a) 及び f) ; a) 及び g) ; b) 及び c) ; b) 及び d) ; b) 及び e) ; b) 及び f) ; b) 及び g) ; c) 及び d) ; c) 及び e) ; c) 及び f) ; c) 及び g) ; d) 及び e) ; d) 及び f) ; d) 及び g) ; e) 及び f) ; e) 及び g) ; f) 及び g)]、3つの特徴 [例えば、a) 、b) 及び c) ; a) 、b) 及び d) ; a) 、b) 及び e) ; a) 、b) 及び f) ; a) 、b) 及び g) ; a) 、c) 及び d) ; a) 、c) 及び e) ; a) 、c) 及び f) ; a) 、c) 及び g) ; a) 、d) 及び e) ; a) 、d) 及び f) ; a) 、d) 及び g) ; a) 、e) 及び f) ; a) 、e) 及び g) ; b) 、c) 及び d) ; b) 、c) 及び e) ; b) 、c) 及び f) ; b) 、c) 及び g) ; c) 、d) 及び e) ; c) 、d) 及び f) ; c) 、d) 及び g) ; d) 、e) 及び f) ; d) 、e) 及び g) ; e) 、f) 及び g)]、4つの特徴 [a) 、b) 、c) 及び d) ; a) 、b) 、c) 及び e) ; a) 、b) 、c) 及び f) ; a) 、b) 、c) 及び g) ; a) 、b) 、d) 及び e) ; a) 、b) 、d) 及び f) ; a) 、b) 、d) 及び g) ; a) 、b) 、e) 及び f) ; a) 、b) 、e) 及び g) ; a) 、b) 、f) 及び g) ; a) 、c) 、d) 及び e) ; a) 、c) 、d) 及び f) ; a) 、c) 、d) 及び g) ; a) 、c) 、e) 及び f) ; a) 、c) 、e) 及び g) ; a) 、d) 、e) 及び f) ; a) 、d) 、e) 及び g) ; a) 、d) 、f) 及び g) ; a) 、e) 、f) 及び g) ; b) 、c) 、d) 及び e) ; b) 、c) 、d) 及び f) ; b) 、c) 、d) 及び g) ; b) 、d) 、e) 及び f) ; b) 、d) 、e) 及び g) ; b) 、e) 、f) 及び g) ; c) 、d) 、e) 及び f) ; c) 、d) 、e) 及び g) ; c) 、e) 、f) 及び g) ; d) 、e) 、f) 及び g)]、5つの特徴 [例えば、a) 、b) 、c) 、d) 及び e) ; a) 、b) 、c) 、d) 及び f) ; a) 、b) 、c) 、d) 及び g) ; a) 、b) 、c) 、e) 及び f) ; a) 、b) 、c) 、e) 及び g) ; a) 、b) 、c) 、f) 及び g) ; a) 、b) 、d) 、e) 及び f) ; a) 、b) 、d) 、e) 及び g) ; a) 、b) 、d) 、f) 及び g) ; a) 、b) 、e) 、f) 及び g) ; a) 、c) 、d) 、e) 及び f) ; a) 、c) 、d) 、e) 及び g) ; a) 、c) 、d) 、f) 及び g) ; a) 、c) 、e) 、f) 及び g) ; a) 、d) 、e) 、f) 及び g) ; b) 、c) 、d) 、e) 及び f) ; b) 、c) 、d) 、e) 及び g) ; b) 、c) 、e) 、f) 及び g)

；b)、d)、e)、f)及びg)；c)、d)、e)、f)及びg)」、6つの特徴[a)、b)、c)、d)、e)及びf)；a)、b)、c)、d)、e)及びg)；a)、b)、c)、d)、f)及びg)；a)、b)、c)、e)、f)及びg)；a)、b)、d)、e)、f)及びg)；a)、c)、d)、e)、f)及びg)；b)、c)、d)、e)、f)及びg)」又は7つ全ての特徴a)、b)、c)、d)、e)、f)及びg)を満たす。

【0096】

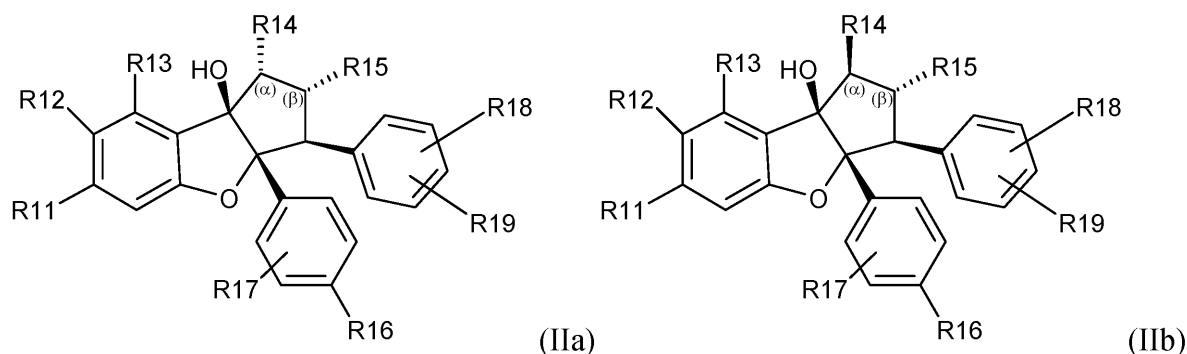
場合により、 R^{18} は、ハロゲンであり、パラ、オルト又はメタ位にあり、 R^{19} は、水素である。好ましくは、 R^{18} は、F、Cl又はBrであり、より好ましくはF又はBrであり、さらにより好ましくは、Fである。好ましくは、 R^{18} は、パラ位にある。場合により、 R^{18} 及び R^{19} は、共にハロゲンであり、好ましくは、同じハロゲンであり、 R^{18} 及び R^{19} は、パラ及びオルト位、オルト及びメタ位、パラ及びメタ位又は共にオルト位にある。好ましくは、 R^{18} 及び R^{19} は、共にF、Cl又はBr、より好ましくはFである。

【0097】

特定の実施態様において、ロカグラオール誘導体は式(IIa)又は(IIb)：

【0098】

【化10】



〔式中、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 及び R^{19} の定義は、式(II)についてと同じであり、同じ好ましい特徴がまた、式(IIa)又は(IIb)の化合物に適用される〕を呈する。

【0099】

特に好ましい実施態様において、ロカグラオール誘導体は、式(IIa)を有し、 R^{14} は、ヒドロキシル、 $-OCOR^{20}$ (R^{20} は、水素及び(C_1-C_3)-アルキルより選択される)及び $=N-OR^{26}$ (R^{26} は、H又はメチルである)より選択される。好ましくは、 R^{14} は、ヒドロキシル及び $-OCOR^{20}$ (R^{20} は、水素、メチル及びエチルより選択される)より選択される。

【0100】

この特定の実施態様の好ましい実施態様では、

R^{11} は、アルコキシ、特にメトキシ又はエトキシ、より好ましくはメトキシであり；

R^{12} は、水素であり；

R^{13} は、水素、メトキシ及びエトキシより選択され、より好ましくは、 R^{13} は、水素又はメトキシであり；

R^{15} は、水素、 $COOMe$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 及び $CONMe_2$ より選択され；

R^{16} は、水素、塩素、臭素、フッ素及びメトキシから、より好ましくは、臭素及びメトキシからなる群より選択され；

R^{18} は、パラ位にあり、H又はフッ素であり；そして、

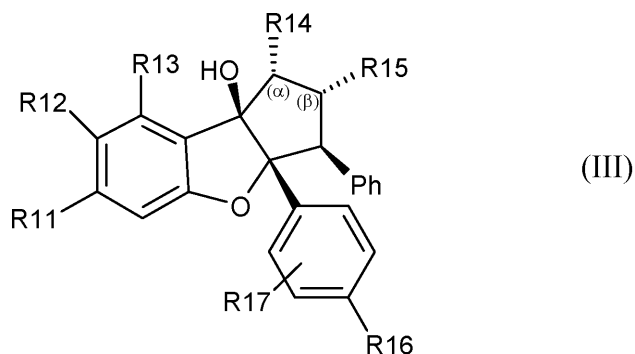
R^{17} 及び R^{19} は、水素である。

【0101】

場合により、ロカグラオール誘導体は、式 (III) :

【0102】

【化11】



10

[式中、

R^{11} は、場合により置換されているアルコキシであり、 R^{12} は、水素であるか；

又は R^{11} 及び R^{12} は、一緒になって $-O-CH_2-O-$ 単位を形成し；

R^{13} は、水素及び (C_1-C_3) -アルコキシからなる群より、好ましくは、水素及びメトキシより選択され；

20

R^{14} は、ヒドロキシル、オキシ基及び $-OCOR^{20}$ (R^{20} は、 (C_1-C_3) -アルキル及び水素より、好ましくは水素及びメチルより選択される) からなる群より選択され；

R^{15} は、水素、 $-COOR^{21}$ 、 $-CONR^{22}R^{23}$ 及び $-CONH(CH_2)_nOH$ (ここで、 n は、2、3又は4であり、ここで、

R^{21} 及び R^{23} は、水素及び (C_1-C_3) -アルキルより、好ましくは水素及びメチルより独立して選択され、 R^{22} は、 (C_1-C_3) -アルコキシ、 (C_1-C_3) -アルキル及び水素からなる群より、好ましくは水素、メチル及びメトキシより選択されるか、又は

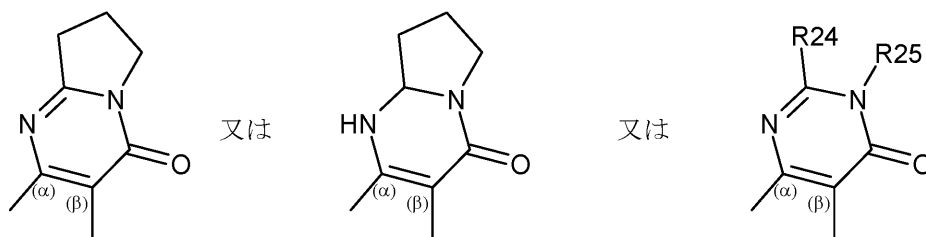
R^{22} 及び R^{23} は、一緒になって、場合により基 $NHCO-(C_1-C_4)$ -アルキルにより置換されている5原子ヘテロ環を形成する) からなる群より選択されるか；

30

又は R^{14} 、 R^{15} ならびに R^{14} 及び R^{15} を有する炭素 (α) 及び (β) は、一緒になって、下記：

【0103】

【化12】



40

(式中、 R^{24} 及び R^{25} は、 (C_1-C_3) -アルキル及び水素からなる群より、好ましくは水素及びメチルより独立して選択される) を形成し；

R^{16} は、水素、 (C_1-C_3) -アルコキシ及びハロゲンからなる群より選択され；

R^{17} は、 R^{16} のオルト位にあり、水素、 (C_1-C_3) -アルコキシ及びヒドロキシルからなる群より選択されるか、又は R^{17} と一緒になって $-O-CH_2-O-$ 単位を形成する] 又はその任意の薬学的に許容される塩を有する。

【0104】

50

他の特に好ましい実施態様において、ロカグラオール誘導体は、式 (IIb) を有し、 R^{14} は、 $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m-\text{R}^{27}$ (ここで、 m は、0 であり、 R^{27} は、 $-\text{SO}_2\text{Me}$ 又は $-\text{COR}^{28}$ (R^{28} は、 H 又は (C_1-C_3) -アルキル、好ましくは H 又はメチルである) である) である。

【0105】

この特定の実施態様の好ましい実施態様では、

R^{11} は、アルコキシ、特にメトキシ又はエトキシ、より好ましくはメトキシであり；

R^{12} は、水素であり；

R^{13} は、水素、メトキシ及びエトキシより選択され、より好ましくは、 R^{13} は、水素又はメトキシであり、さらにより好ましくは、 R^{13} は、メトキシであり；

R^{15} は、水素、 COOMe 、 CONH_2 、 CONHMe 及び CONMe_2 より選択され、より好ましくは、水素であり；

R^{16} は、水素、塩素、臭素、フッ素及びメトキシからなる群より選択され、より好ましくは、塩素、臭素又はフッ素であり、さらにより好ましくは、臭素であり；そして、

R^{17} 、 R^{18} 及び R^{19} は、水素である。

【0106】

適切な式 (II) のロカグラオール誘導体の例は、以下の文献：W007/139749；EP1693059；W005/113529；W005/092876；W003/045375；US 6,518,274；US 6,420,393；DE19934952 に開示されている。

【0107】

本発明はまた、抗腫瘍剤の心毒性を予防又は制限するための、上記記載されたとおりの式 (I)、(II)、(IIa)、(IIb) 及び (III) のロカグラオール誘導体又はその任意の薬学的に許容される塩に関する。好ましくは、この特定の態様は、また、式 (I)、(II)、(IIa) 及び (IIb) のロカグラオール誘導体について上記開示された好ましい実施態様、及び特に、FL1、FL3、FL5、FL6、FL7、FL8、FL9、FL10、FL12、FL13、FL14、FL15、FL16、FL17、FL18、FL19、FL20、FL21、FL22、FL23、FL24 及び FL25 からなる群より、より好ましくは、FL1、FL3、FL5、FL8、FL9、FL10、FL12、FL13、FL14、FL15、FL16、FL17、FL18、FL19、FL20、FL21、FL22、FL23 及び FL25 からなる群より選択される誘導体に関する。

【0108】

本発明は、さらに、対象中の抗腫瘍剤の心毒性を予防又は制限するための方法であって、該対象に治療有効量の、上記記載されたとおりの式 (I)、(II)、(IIa)、(IIb) 及び (III) のロカグラオール誘導体又はその任意の薬学的に許容される塩を投与することを含む方法に関する。この特定の態様はまた、式 (I)、(II)、(IIa) 及び (IIb) のロカグラオール誘導体ならびに特に、FL1、FL3、FL5、FL6、FL7、FL8、FL9、FL10、FL12、FL13、FL14、FL15、FL16、FL17、FL18、FL19、FL20、FL21、FL22、FL23、FL24 及び FL25 からなる群より選択され、より好ましくは FL1、FL3、FL5、FL8、FL9、FL10、FL12、FL13、FL14、FL15、FL16、FL17、FL18、FL19、FL20、FL21、FL22、FL23 及び FL25 からなる群より選択される誘導体について上記開示された好ましい実施態様に関する。該対象は、任意の哺乳類、好ましくはヒトである。

【0109】

特定の実施態様において、抗腫瘍剤の心毒性を予防又は制限するための本発明の方法は、0.01～10mg/kg体重/日の、上記記載されたとおりの式 (I)、(II)、(IIa)、(IIb) 及び (III) のロカグラオール誘導体又はその任意の薬学的に許容される塩を、該対象に投与することを含む。好ましくは、本発明の方法は、0.1～5mg/kg体重/日の、上記記載されたとおりの式 (I)、(II)、(IIa)、(IIb) 及び (III) のロカグラオール誘導体又はその任意の薬学的に許容される塩を、該対象に投与することを含む。こ

の特定の態様はまた、式 (I)、(II)、(IIa) 及び (IIb) のロカグラオール誘導体ならびに特に、FL1、FL3、FL5、FL6、FL7、FL8、FL9、FL10、FL12、FL13、FL14、FL15、FL16、FL17、FL18、FL19、FL20、FL21、FL22、FL23、FL24 及び FL25 からなる群より選択され、より好ましくは FL1、FL3、FL5、FL8、FL9、FL10、FL12、FL13、FL14、FL15、FL16、FL17、FL18、FL19、FL20、FL21、FL22、FL23 及び FL25 からなる群より選択される誘導体について上記開示された好ましい実施態様に関する。

【0110】

用語「心毒性」「心血管系毒性」又は「心毒性副作用」は、軽度の血圧変動、血栓症、心電図上の (ECG) 変化、心律動異常 (arrhythmias)、心筋炎、心外膜炎、心筋梗塞 (MI)、心筋症、心不全 (左心室機能異常又は不全) 及びうっ血性心不全 (CHF) のような心臓事象を含むがこれらに限定されない心臓への毒性の効果を有することを意味する。抗腫瘍剤の心毒性を考慮すると、これらの副作用は、本質的にそのような薬剤により誘導される心筋細胞のアポトーシスに起因する。

【0111】

「抗腫瘍剤」は、癌性細胞又は未成熟の前癌性細胞の成長を阻害又は停止し、癌性細胞又は未成熟の前癌性細胞を殺し、癌性又は前癌性細胞の他の抗腫瘍剤への感受性を増加させ、及び／又は癌性細胞の転移を阻害する、抗癌活性を有する薬剤である。これらの薬剤は、化学薬品及び生物剤を含んでもよい。アントラサイクリン、シクロホスファミド、パクリタキセル、フルオロウラシル、リツキシマブ、亜ヒ酸、トラスツズマブ、サリドマイド、エトポシド、ビンカアルカロイド、ペントスタチン、シタラビン、インターフェロン、ブスルファン及びシスプラチンのような様々な抗腫瘍剤が、心血管系毒性を引き起こしうる。

【0112】

好ましくは、抗腫瘍剤は、アントラサイクリンの群に属する。本出願において、「アントラサイクリン」は、ドキソルビシン、ダウノルビシン、イダルビシン、デトルビシン、カルミノマイシン、エピルビシン、モルホリノドキソルビシン、モルホリノダウノリビシン、メトキシモルホルニルドキサソルビシン、代替物、誘導体及びそれらの1つ以上の混合物を含むが、これらに限定されない。より好ましくは、アントラサイクリン分子は、ドキソルビシンである。

【0113】

本明細書で使用する用語「心毒性を予防又は制限する」は、対象に投与された抗腫瘍剤の心毒性副作用を阻害又は減少すること、特に、心筋細胞のアポトーシスを阻害又は減少することを意味する。心筋細胞のアポトーシスへの、ロカグラオール誘導体の効果は、当業者に公知の任意の方法によって見積もることができる。例えば、実施例の部において、本発明に従う化合物の効果は、抗腫瘍剤の存在及び非存在下、ならびに抗腫瘍剤と本発明のロカグラオール誘導体の組み合わせにおいて、H9c2心筋細胞のアポトーシスを測定及び比較することによって見積もっている。結果はアポトーシス細胞のパーセンテージで表現している。好ましくは、本発明のロカグラオール誘導体の存在下での心筋細胞のアポトーシスは、少なくとも5%、より好ましくは少なくとも10%、最も好ましくは少なくとも25%減少する。

【0114】

本発明はまた、上記記載されたとおりの式 (I)、(II)、(IIa)、(IIb) 及び (II I) のロカグラオール誘導体又はその任意の薬学的に許容される塩の、抗腫瘍剤としての使用に関する。この特定の態様は、また、式 (I)、(II)、(IIa) 及び (IIb) のロカグラオール誘導体ならびに特に、FL1、FL3、FL5、FL6、FL7、FL8、FL9、FL10、FL12、FL13、FL14、FL15、FL16、FL17、FL18、FL19、FL20、FL21、FL22、FL23、FL24 及び FL25 からなる群より選択され、より好ましくは FL1、FL3、FL5、FL8、FL9、FL1

0、FL12、FL13、FL14、FL15、FL16、FL17、FL18、FL19、FL20、FL21、FL22、FL23及びFL25からなる群より選択される誘導体について上記開示された好ましい実施態様に関する。

【0115】

好ましくは、ロカグラオール誘導体は、本明細書において記載されたとおりの、本発明に従う式(I)、(II)、(IIa)、(IIb)の一つである。

【0116】

特定の実施態様において、ロカグラオール誘導体は、FL1、FL3、FL5、FL6、FL7、FL8、FL9、FL10、FL12、FL13、FL14、FL15、FL16、FL17、FL18、FL19、FL20、FL21、FL22、FL23、FL24及びFL25からなる群より選択され、より好ましくはFL1、FL3、FL5、FL8、FL9、FL10、FL12、FL13、FL14、FL15、FL16、FL17、FL18、FL19、FL20、FL21、FL22、FL23及びFL25からなる群より選択される。

10

【0117】

本発明の心臓保護剤のロカグラオール誘導体の投与される量は、当業者に周知の標準的手順によって決定されなければならない。患者の生理学的データ(例えば、年齢、サイズ及び体重)及び投与の経路を、適切な投与量を決定するために考慮しなければならない。心臓保護剤の本発明のロカグラオール誘導体は、単回量又は複数回で投与することができる。好ましい実施態様では、医薬組成物は、治療有効量の本発明のロカグラオール誘導体を含む。

20

【0118】

「治療有効量」は、患者に投与される心臓保護剤の本発明のロカグラオール誘導体の、心臓保護の効果を提供するために十分な、すなわち、心筋細胞を損傷から、特にアポトーシスから保護するために十分な量を意味する。

【0119】

この治療有効量は、1nMから1μMまで、好ましくは15nMから100nMまで、又は18nMから90nMまで、より好ましくは20nMから70nMまで、最も好ましくは23nMから50nMまで、もっとも好ましくは25nMから30nMまでの範囲内の血漿濃度を含む。その結果、本発明のロカグラオール誘導体の総量は、患者の血漿の体積に依存して変化できることが理解される。治療有効量を決定するための適切な意味及び測定が、当業者に利用可能である。

30

【0120】

特定の実施態様において、本発明に従う医薬組成物は、0.1mgから1gの本発明のロカグラオール誘導体を含む。他の特定の実施態様において、本発明の医薬組成物は、0.7から700mgの本発明のロカグラオール誘導体を、好ましくは0.7から350mgの本発明のロカグラオール誘導体を含む。

【0121】

本発明の心臓保護剤のロカグラオール誘導体は、他の心臓保護分子又は抗腫瘍剤と組み合わせて使用することができる。この場合において、ロカグラオール誘導体及び他の活性分子は、同時に又は連続的に投与することができる。

40

【0122】

したがって、本発明は、式(II)、好ましくは式(I)のロカグラオール誘導体及び抗腫瘍剤を含む医薬組成物を開示する。また、これは癌の処置における同時、分離又は連続的使用のための、複合製剤としての式(II)、好ましくは式(I)のロカグラオール誘導体及び抗腫瘍剤を含む生成物に関する。好ましい実施態様において、抗腫瘍剤は、アントラサイクリン、特にドキソルビシンである。

【0123】

以下の実施例は、例示のために与えられ、限定を意図しない。

【0124】

50

実施例

【0125】

実施例1：プロモデメトキシローカグラオール（FL3）の合成

プロモデメトキシローカグラオール（FL3）の合成は、図1に示した。以下に、異なる工程を記載する。

【0126】

(S)-3-((R)-2,3-ジヒドロ-4,6-ジメトキシ-2-(4-ブロモフェニル)-3-オキソベンゾフラン-2-イル)-3-フェニルプロパナール(3c)

t-BuOH(300ml)中のベンゾフラノン1c(4.7g、13.5mmol)の懸濁液を、アルゴン下、50℃に加熱した。MeOH中の水酸化ベンジルトリメチルアンモニウム(40%、306μL、0.73mmol)及び、その直後にシンナムアルデヒド2a(3.40ml、27.0mmol)を加えた。混合物を、50℃で2時間攪拌し、室温に冷まし(室温)、濃縮してHCl 1M(30ml)で酸性化し、CH₂Cl₂で抽出し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮乾固した。得られた黄色の固体残留物を、クロマトグラフィー(Et₂O-ペンタン 6:4)で精製し、ケトアルデヒド3c 1.94g(33%)を、白色の固体として得た：R_f 0.4(Et₂O/Hept 9:1)。NMR ¹H(300 MHz, CDCl₃): 2.61(1H, ddd, J = 0.9, 4.0, 17.3 Hz), 3.07(1H, ddd, J = 2.30, 10.9, 17.3 Hz), 3.70(3H, s), 3.85(3H, s), 4.19(1H, dd, J = 4.0, 10.9 Hz), 5.81(1H, d, J = 1.8 Hz), 6.21(1H, d, J = 1.8 Hz), 7.08-7.17(3H, m), 7.29-7.32(2H, m), 7.49, 7.63(4H, AA'BB', J = 8.7 Hz), 9.41(1H, d, J = 1.1 Hz)。NMR ¹³C(75 MHz, CDCl₃): 44.0; 46.8; 55.9; 55.9; 88.4; 93.0; 103.7; 122.6; 126.9; 127.5; 128.2; 129.5; 131.8; 132.0; 135.6; 136.3; 159.1; 169.9; 174.1; 194.1; 200.0。IR(薄膜): 2725, 1720, 1699, 1617, 1590, 1154, 747 cm⁻¹。HR-MS C₂₅H₂₁BrLiO₅の計算値: 487.0732; 実測値: 487.0727(-0.002 ppm)。

【0127】

(S)-3-((R)-2,3-ジヒドロ-4,6-ジメトキシ-2-(4-ブロモフェニル)-3-オキソベンゾフラン-2-イル)-3-フェニル-2-[(トリメチルシリル)オキシ]プロパンニトリル(4c)

アルゴン下、室温でアルデヒド3c(1.2g、2.5mmol)にアセトニトリル(12mL)を加えた。シアノ化トリメチルシリル(744mg、7.5mmol)を滴下し、直後にヨウ化亜鉛(10mg)を、アルゴン下、室温で加えた。得られた混合物を1時間攪拌し、濾過し、濃縮した。シアノヒドリン4c(1.74g)を、次の工程に精製することなく用いた。R_f 0.5(Et₂O/Hept 8:2)。NMR ¹H(300 MHz, CDCl₃): 7.47-7.60(4H, m); 7.13-1.23(5H, m); 6.21(1H, t, J = 2.3 Hz); 5.79(1H, t, J = 2.3 Hz); 3.87-3.89(1H, m); 3.83(3H, s); 3.70-3.76(1H, m); 3.66(3H, s); 2.30-2.38(2H, m); -0.01(9H, d, J = 4.5 Hz)。

【0128】

三環式ケトン(5c)

LDA(2.7mmol、0.6M)を、乾燥THF(12mL)中、保護したシアノヒドリン4c(1.43g、2.46mmol)の溶液に、-78℃、アルゴン下で滴下した。-78℃で2時間攪拌した後、溶液を10分間かけて-50℃に温めた。反応物を、飽和塩化アンモニウム水溶液(15mL)を加えてクエンチした。標準的な抽出の後処理(CH₂Cl₂)により、黄色の固体(1.49g)を得た。この固体を、室温で、乾燥THF(10mL)中、テトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオリド(2.7mL、THF中1M)を滴下し、直接処理した。溶液を4時間攪拌し、メタノールを加えてクエンチした。標準的な抽出の後処理(AcOEt)及びフラッシュクロマトグラフィー(Et₂O)による精製によって、三環式ケトン5c(240mg、20%)を白色の固体として得た：R_f 0.35(Et₂O/Hept 8:2)。NMR ¹H(300 MHz, CDCl₃): 2.96-3.09(2H, m), 3.21(1H, br s), 3.81(3H, s), 3.84(3H, s), 3.90(1H, dd, J = 10.2, 12.1 Hz), 6.1(1H, d, J = 1.9 Hz), 6.33(1H, d, J = 1.9 Hz), 6.89-6.94(4H, m), 7.10-7.12(3H,

m), 7.24-7.27 (2H, m)。NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 39.6; 48.6; 55.6; 55.7; 88.6; 89.7; 92.8; 100.8; 106.2; 121.7; 127.1; 127.8; 128.0; 128.3; 130.7; 133.0; 136.6; 158.4; 160.9; 164.8; 210.3。IR (薄膜): 3477, 2942, 2841, 1750, 1621, 1597, 1149 cm^{-1} 。HR-MS $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{Br}_1\text{Na}_1\text{O}_6$ の計算値: 503.0470; 実測値: 503.0465 (-0.99 ppm)。

【0129】

ラセミのプロモージェデメトキシローカグラオール (FL3)

アセトニトリル (1.8 mL) を、室温でアルゴン下、トリアセトキシ水素化ホウ素テトラメチルアンモニウム (828 mg、3.15 mmol) に加え、続いて氷酢酸 (1.8 mL) を加えた。30 分間室温で攪拌した後、乾燥アセトニトリル (4.5 mL) 中のケトン 5c (170 mg、0.354 mmol) の溶液を滴下した。得られた混合物を、一晚室温で攪拌した。反応物を、飽和塩化アンモニウム水溶液 (40 mL) を加えてクエンチした。標準的な抽出の後処理 (AcOEt) 及びフラッシュクロマトグラフィー (Et₂O) による精製により、FL3 (103 mg、60%) を白色の固体として得た: R_f. 25 (Et₂O/H₂O 8:2)。

【0130】

実施例 2: メチルプロモージェデメトキシローカグラート (FL5) の合成

図 3 及び 4 に表している、メチルプロモージェデメトキシローカグラート (FL5) の合成は、Porco の方略 (Gerard et al., 2004) に基づいている。以下には、異なる工程を記載する。

(E)-3-(4-プロモフェニル)-1-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロパン-2-エン-1-オン (図 3 (8): R¹ = H、R² = Me、R³ = Br)

【0131】

メタノール 150 mL 中の 2'-ヒドロキシ-4'-メトキシアセトフェノン 10.2 g (0.062 mol) の溶液に、水酸化カリウム 13.8 g (4 当量、0.25 mol) 及び 4-プロモベンズアルデヒド 11.4 g (1 当量、0.062 mol) を連続して加えた。溶液を 60 °C で一晚加熱し、氷浴中 0 °C に冷却し、濃 HCl を用いて pH 2 に酸性化した。沈殿物を濾過し、水 100 mL で洗浄し、減圧下で乾燥させて、カルコン (図 3 の 8) 20.4 g (99%) を得た。NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3): 3.83 (3H, s), 6.45 (2H, m), 7.50 (5H, m), 7.77 (2H, m), 13.33 (1H, s)。NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 55.8, 101.3, 108.1, 114.2, 121.1, 125.1, 130.0, 131.4, 132.4, 133.9, 143.1, 166.6, 167.0, 191.7。

【0132】

2-(4-プロモフェニル)-3-ヒドロキシ-7-メトキシ-4H-クロメン-4-オン (図 3 (9): R¹ = H、R² = Me、R³ = Br)

メタノール 100 mL 中のカルコン (図 3 の 8) 10.0 g (1 当量、0.030 mmol) の溶液に、水酸化カリウム 10.1 g (6 当量、0.18 mol) を加えた。溶液を 60 °C に加熱し、溶液が赤色になったら、過酸化水素 12.3 mL (4 当量、0.12 mol) をゆっくりと加えた。溶液を 15 分間室温で攪拌し、氷浴中 0 °C に冷却した。混合物を次に濃 HCl を用いて pH 2 に酸性化した。沈殿物を濾過し、水 100 mL で洗浄し、減圧下で乾燥させ、3-ヒドロキシフラボン (図 3 の 9) 7.30 g (70%) を黄色の固体として得た。NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3): 3.92 (3H, s₂), 6.92 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 2.2; 8.8 Hz), 7.63 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.11 (3H, m)。NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 56.0, 100.2, 114.7, 115.1, 122.9, 126.0, 129.1, 130.6, 131.4, 139.1, 143.2, 156.4, 163.7, 172.3。

【0133】

シクロペンタ [bc] ベンゾピラン (図 3 (10): R¹ = H、R² = Me、R³ = Br) 又は 2-(4-プロモフェニル)-5-ヒドロキシ-2,5-メタノ-8-メトキシ-10-オキソ-3-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸メチル (図 4 の 4b)

10

20

30

40

50

パイレックスチューブ中、ジクロロメタン／メタノール（３／１）の混合物 90 mL 中の 3-ヒドロキシフラボン（図 3 の 9 又は図 4 の 3 b）（1 g、1 当量、3 mmol）及び桂皮酸メチル（5.15 g、10 当量、30 mmol）の溶液を、アルゴンで 5 分間脱ガスし、Iwasaki 400 W 水銀灯を用いて 0 °C で 15 時間光照射した。溶液を減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（40／60 ヘプタン／AcOEt）によって精製して、シクロペンタ [b c] ベンゾピラン 560 mg を白色の固体として得て、これを AcOEt 20 mL 中、65 °C で 4 時間加熱した。溶液を減圧下で濃縮し、シクロペンタ [b c] ベンゾピラン 10560 mg（38 %）を、白色の固体として得た。NMR ¹H（300 MHz, CDCl₃）: 3.80 (3H, s), 3.82 (3H, m), 3.70 (1H, d, J = 8.3 Hz), 4.65 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.56 (2H, m), 7.19-7.40 (9H, m), 7.52 (1H, d, J = 8.4 Hz)。NMR ¹³C（75 MHz, CDCl₃）: 52.8, 54.4, 55.8, 60.9, 88.6, 97.8, 97.3, 101.9, 108.4, 117.0, 122.5, 125.7, 127.4, 128.5, 130.0, 130.8, 134.7, 139.3, 152.6, 161.7, 171.5, 191.5。

10

【0134】

シクロペンタ [b] テトラヒドロベンゾフラン（図 3（11）: R¹ = H、R² = Me、R³ = Br）又は 3a-（4-ブロモフェニル）-8b-ヒドロキシ-8-メトキシ-1-オキソ-3-フェニル-2, 3-3a, 8b-テトラヒドロ-シクロペンタ [b] ベンゾフラン-2-カルボン酸メチル（図 4 の 5 b）

MeOH（75 mL）中のシクロペンタ [b c] ベンゾピラン（図 3 の 10 又は図 4 の 4 b）（400 mg、1 当量、0.8 mmol）の溶液に、MeOH（5 mL）中の NaH 78 mg（2, 5 当量、2.0 mmol）を 0 °C で加えた。得られた溶液を 60 °C で 20 分間攪拌した。反応物を飽和 NH₄Cl 水溶液でクエンチした後、AcOEt 40 mL を次に加え、有機層を水（2 x 20 mL）及びブライン（20 mL）で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮し、粗ケトール 370 mg（93 %）を白色の固体として得て、これをさらに精製しないで用いた。NMR ¹H（300 MHz, CDCl₃）: 3.67 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.11 (1H, s), 4.54 (1H, s, H₆), 6.64 (1H, dd, J = 2.3, 8.4 Hz), 6.72 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.90-7.40 (10H, m)。NMR ¹³C（CDCl₃）: 51.8, 53.2, 55.8, 55.9, 87.7, 96.9, 100.6, 108.4, 115.3, 118.0, 126.0, 127.8, 128.3, 128.4, 128.7, 129.0, 132.8, 138.5, 145.0, 159.9, 172.2, 203.9。

20

【0135】

メチルプロモージデメトキシ-ロカグラート又は 3a-（4-ブロモフェニル）-1, 8b-ジヒドロキシ-8-メトキシ-1-オキソ-3-フェニル-2, 3-3a, 8b-テトラヒドロ-シクロペンタ [b] ベンゾフラン-2-カルボン酸メチル（図 4 の 6 b）（FL5）

30

CH₃CN 20 mL 中の、Me₄NBH(OAc)₃ 620 mg（6 当量、2.35 mmol）及び酢酸 0.23 mL（10 当量、3.93 mmol）の溶液に、CH₃CN 10 mL 中の粗ケトール生成物（図 4 の 5 b）200 mg（1 当量、0.39 mmol）の溶液を加えた。得られた溶液を、室温で 3 時間攪拌した後、飽和 NH₄Cl 水溶液 20 mL でクエンチした。溶液を次に、酒石酸ナトリウム／カリウムの 3M 水溶液 10 mL で処理し、30 分間攪拌した。水溶液を、CH₂Cl₂（2 x 30 mL）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。HPLC による生成で、対応する endo 生成物 100 mg（50 %）を白色の固体として得た。

40

【0136】

実施例 3：ロカグラオール誘導体 FL6～FL25 の合成及び NMR 特性評価

FL10 の合成

2-（4-ブロモフェニル）-6, 8-ジメトキシ-5-ヒドロキシ-2, 5-メタノ-10-オキソ-3-フェニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸メチル（図 4 の 4 a）。

CH₂Cl₂／MeOH（3：1）90 mL 中のヒドロキシフラボン（図 4 の 3 a）（1.0 g、2.7 mmol）及び桂皮酸メチル（3.43 g、21 mmol）の溶液を、パイレックスチューブ中アルゴンで 10 分間脱ガスした。この混合物を、次に 30 時間、0 °C、アル

50

ゴン雰囲気下で光照射した (450 W Iwasaki UVランプ)。この溶液を減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/AcOEt 8:2~4:6) により精製し、EtOAc (20 mL) 中で4時間加熱還流し、減圧下で濃縮して、図4の4a 400 mg (29%) を白色の固体として得た。NMR ^1H (CDCl_3): 3.56 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.17 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 4.49 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 6.09 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.19 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.90-7.20 (5H, m), 7.21 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.50 (2H, d, $J = 9.1$ Hz)。NMR ^{13}C (CDCl_3): 51.9, 52.4, 53.5, 54.6, 55.4, 55.6, 56.0, 56.3, 57.2, 62.3, 81.0, 81.3, 83.8, 87.5, 92.9, 93.9, 94.6, 98.0, 103.7, 104.7, 121.9, 122.1, 126.9, 127.5, 128.1, 128.5, 128.9, 129.0, 129.3, 129.8, 130.4, 130.5, 130.7, 131.3, 132.6, 134.8, 137.5, 139.4, 152.7, 153.5, 158.2, 158.6, 161.5, 162.2, 170.6, 171.7, 202.9。

10

【0137】

3a-(4-ブロモフェニル)-6, 8-ジメトキシ-8b-ヒドロキシ-1-オキソ-3-フェニル-2, 3-3a, 8b-テトラヒドロ-シクロペンタ [b] ベンゾフラン-2-カルボン酸メチル (図4の5a)

MeOH (15 mL) 中の、図4の4a (120 mg、0.2 mmol) の溶液に、MeOH 中のNaOMeの溶液 (0.1 M、5 mL) を0℃で加えた。得られた溶液を20分間60℃で攪拌し、室温に冷却し、飽和NH₄Clでクエンチし、AcOEt (20 mL) で抽出し、有機層を水 (2 x 20 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗β-ケートエステル、図4の5a 120 mgを白色の固体として得て、これを更に精製しないで用いた。NMR ^1H (CDCl_3): 3.65 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.05 (1H, d, $J = 12.7$ Hz), 4.24 (1H, d, $J = 12.7$ Hz), 4.47 (1H, s), 6.10 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.33 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.90-7.20 (5H, m), 7.27 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.50 (2H, d, $J = 8.7$ Hz)。NMR ^{13}C (CDCl_3): 51.9, 53.1, 55.7, 55.8, 56.9, 88.5, 89.2, 92.7, 99.1, 105.9, 122.0, 127.0, 127.8, 128.2, 128.5, 130.9, 134.3, 135.1, 158.7, 160.7, 165.1, 170.0, 203.1。

20

【0138】

3a-(4-ブロモフェニル)-1, 8b-ジヒドロキシ-6, 8-ジメトキシ-1-オキソ-3-フェニル-2, 3-3a, 8b-テトラヒドロ-シクロペンタ [b] ベンゾフラン-2-カルボン酸メチル (FL10又は図4の6a)。

30

水酢酸 (128 mL、2.22 mmol) をCH₃CN (3 mL) 中のMe₄NBH(OAc)₃ (351 mg、1.33 mmol) の溶液に加えた。5分間室温で攪拌した後、CH₃CN (10 mL) 中の、図4の5a (120 mg、0.22 mmol) の溶液を滴下した。得られた混合物を、室温で3時間攪拌し、続いて飽和NH₄Cl水溶液 (15 mL) 及び酒石酸ナトリウム/カリウムの3M水溶液 (3 mL) でクエンチし、30分間攪拌した。水溶液をAcOEt (2 x 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。HPLC (Symetry shield RP18、7 μm、19 x 300 mm、流速10 mL/min、水 (0.1% TFA) からCH₃CN (0.1% TFA) への50分間の勾配を用いる) による精製で、図4のジオール6a (60 mg、50%) を白色の固体として得た。NMRデータ：下記を参照されたい。

40

【0139】

FL6 (図4の1b) の合成

3a-(4-ブロモフェニル)-8b-ヒドロキシ-8-メトキシ-3-フェニル-2, 3-3a, 8b-テトラヒドロ-シクロペンタ [b] ベンゾフラン-1-オン。

塩化リチウム (13 mg、0.3 mmol) 及び水 (11 μL、0.6 mmol) を、DMSO 中の、図4の5b (100 mg、0.2 mmol) の溶液に加えた。混合物を100℃で12時間攪拌し、室温に冷まし、水10 mLで希釈し、AcOEt (3 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮した。白色の固体をフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/AcOEt 9:1~4:6) で精製し、減圧下で濃縮して、標記ケトン40 mg (22%) を白色の固体として得た。 ^1H NMR (CDCl_3): 3.

50

05 (2H, m), 3.80 (1H, m), 3.90 (3H, s), 6.67 (1H, dd, $J = 2.3, 8.5$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 6.87-6.94 (4H, m), 7.10-7.14 (3H, m), 7.24-7.27 (3H, m)。 ^{13}C NMR (CDCl_3): 39.5, 52.8, 55.6, 88.7, 90.1, 92.6, 100.8, 106.2, 121.4, 126.5, 126.8, 127.8, 128.0, 128.8, 130.7, 133.8, 137.3, 160.9, 164.8, 210.5。

【0140】

3a-(4-ブロモフェニル)-8-メトキシ-3-フェニル-1, 2, 3, 3a-テトラヒドロシクロペンタ[b]ベンゾフラン-1, 8b(1H)-ジオール(FL6、図4の1b)。

氷酢酸(51 μL 、0.89 mmol)を、 CH_3CN (3 mL)中の $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$ (140 mg、0.53 mmol)の溶液に加えた。5分間室温で攪拌した後、 CH_3CN (2 mL)中の前回の化合物(40 mg、0.09 mmol)の溶液を滴下した。得られた混合物を3時間室温で攪拌し、続いて飽和 NH_4Cl 水溶液(15 mL)及び酒石酸ナトリウム/カリウムの3M水溶液(3 mL)でクエンチし、30分間攪拌した。水溶液を AcOEt (2 x 30 mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。HPLC(Symetry shield RP18、7 μm 、 19×300 mm、流速10 mL/min、水(0.1% TFA)から CH_3CN (0.1% TFA)への50分間の勾配を用いる)による精製で、図4のジオール1b(FL6)(20 mg、50%)を白色の固体として得た。NMRデータ：下記を参照されたい。

【0141】

FL7(図4の6c)の合成

5-ヒドロキシ-2, 5-メタノ-8-メトキシ-2-(4-メトキシフェニル)-1-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸メチル(図4の4c)。

$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (3:1)90 mL中の図4のヒドロキシフラボン3c(1.0 g、3.4 mmol)及び桂皮酸メチル(5.15 g、34 mmol)の溶液を、パイレックスチューブ中、アルゴンで10分間脱ガスした。この混合物を次に、15時間、0℃で、アルゴン雰囲気下で照射した(450 W Iwasaki UVランプ)。溶液を減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/ AcOEt 4:6)により精製し、 EtOAc (20 mL)中4時間加熱還流し、減圧下で濃縮して、図4の付加物4c 440 mg(29%)を、白色の固体として得た。 ^1H NMR (CDCl_3): 3.62 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 3.68 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.65 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.60 (2H, m), 7.10-7.40 (8H, m), 7.56 (2H, d, $J = 8.9$ Hz)。 ^{13}C NMR (CDCl_3): 50.7, 52.8, 54.4, 55.8, 55.9, 88.4, 98.0, 101.7, 108.2, 117.3, 125.5, 127.3, 128.6, 130.2, 130.9, 134.6, 139.1, 152.8, 161.6, 162.6, 171.4, 191.4。

【0142】

8b-ヒドロキシ-8-メトキシ-3a-(4-メトキシフェニル)-1-オキソ-3-フェニル-2, 3-3a, 8b-テトラヒドロシクロペンタ[b]ベンゾフラン-2-カルボン酸メチル(図4の5c)。

MeOH (100 mL)中の図4のアグライン4c(900 mg、0.8 mmol)の溶液に、 MeOH 中の NaOMe の溶液(0.4 M、5 mL)を0℃で加えた。得られた溶液を20分間60℃で攪拌し、室温に冷却して、飽和 NH_4Cl でクエンチし、 AcOEt (40 mL)で抽出し、有機層を水(2 x 20 mL)及びブライン(20 mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗 β -ケトエステル、図4の5c 370 mgを、白色の固体として得て、これを更に精製しないで用いた。 ^1H NMR (CDCl_3): 3.69 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.16 (1H, s), 4.57 (1H, s), 6.75 (2H, m), 6.90-7.20 (8H, m), 7.56 (2H, d, $J = 8.4$ Hz)。 ^{13}C NMR (CDCl_3): 50.9, 51.9, 53.4, 55.6, 56.0, 87.6, 96.7, 100.9, 108.6, 115.5, 117.9, 127.8, 128.2, 128.3, 128.8, 129.1, 132.7, 138.3, 145.3, 160.1, 162.5, 172.2, 203.9。

【0143】

1, 8b-ジヒドロキシ-8-メトキシ-3a-(4-メトキシフェニル)-1-オキ

ソー 3-フェニル-2, 3-3 a, 8 b-テトラヒドロ-シクロペンタ [b] ベンゾフラン-2-カルボン酸メチル (FL 7、図 4 の 6 c)。

氷酢酸 (248 mL、4.33 mmol) を、 CH_3CN (30 mL) 中の $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$ (686 mg、2.61 mmol) の溶液を加えた。室温で 5 分間攪拌し、 CH_3CN (10 mL) 中の図 4 のケトン 5 c (200 mg、0.43 mmol) の溶液を滴下した。得られた混合物を 3 時間室温で攪拌し、続いて飽和 NH_4Cl 水溶液 (20 mL) 及び酒石酸ナトリウム/カリウムの 3 M 水溶液 (10 mL) でクエンチし、30 分間攪拌した。水溶液を CH_2Cl_2 (2 x 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。HPLC (Symetry shield RP18、7 μm 、19 x 300 mm、流速 10 mL/min、水 (0.1% TFA) から CH_3CN (0.1% TFA) への 50 10 分間の勾配を用いる) による精製で、図 4 のジオール 6 c (100 mg、50%) を白色の固体として得た。NMR データ：下記を参照されたい。

【0144】

FL 9、FL 12、FL 13 及び FL 14 (図 4 の 7 a、8 a、9 a 及び 9 b) の合成 3 a-(4-ブロモフェニル)-1, 8 b-ジヒドロキシ-6, 8-ジメトキシ-N, N-ジメチル-1-オキソ-3-フェニル-2, 3-3 a, 8 b-テトラヒドロ-シクロペンタ [b] ベンゾフラン-2-カルボキサミド (FL 12、図 4 の 7 a)。

CH_2Cl_2 (3 mL) 中の、図 4 の酸 6 a (30 mg、0.06 mmol) の溶液に、ジメチルアミン塩酸塩 (6 mg、0.07 mmol) 及び DMA P (8 mg、0.07 mmol) を加えた。0 °C で、EDCI (13 mg、0.07 mmol) を 5 分間かけて分割して加えた。混合物を 3 20 0 分間 0 °C で攪拌し、次にトリエチルアミン (9 μL 、0.07 mmol) を加えた。溶液を 0 °C で 1 時間、そして室温で 15 時間攪拌し、1 N HCl 1 mL でクエンチし、5 mL の水で希釈した。水層を CH_2Cl_2 (3 x 15 mL) で抽出した。回収した有機層を、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濃縮して、フラッシュクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 / AcOEt / Et₃N 78 : 20 : 2 ~ 58 : 40 : 2) により精製し、減圧下で濃縮して、図 4 のアミド 7 a (FL 12) 20 mg (63%) を白色の固体として得た。NMR データ：下記を参照されたい。

【0145】

3 a-(4-ブロモフェニル)-1, 8 b-ジヒドロキシ-6, 8-ジメトキシ-N-メチル-1-オキソ-3-フェニル-2, 3-3 a, 8 b-テトラヒドロ-シクロペンタ 30 [b] ベンゾフラン-2-カルボキサミド (FL 13、図 4 の 8 a)。

CH_2Cl_2 (3 mL) 中の、図 4 の酸 6 a (30 mg、0.06 mmol) の溶液に、メチルアミン塩酸塩 (5 mg、0.07 mmol) 及び DMA P (8 mg、0.07 mmol) を加えた。0 °C で、EDCI (13 mg、0.07 mmol) を 5 分間かけて分割して加えた。混合物を 30 分間 0 °C で攪拌し、次にトリエチルアミン (9 μL 、0.07 mmol) を加えた。溶液を 1 時間 0 °C で、そして 15 時間室温で攪拌した。混合物を 1 N HCl 1 mL でクエンチし、水 5 mL で希釈した。水層を CH_2Cl_2 (3 x 15 mL) で抽出した。回収した有機層を、ブ 40 ライン (20 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 / AcOEt / Et₃N 68 : 30 : 2 ~ 58 : 40 : 2) で精製し、減圧下で濃縮して、図 4 のアミド 8 a (FL 13) 26 mg (84%) を、白色の固体として得た。NMR データ：下記を参照されたい。

【0146】

3 a-(4-ブロモフェニル)-1, 8 b-ジヒドロキシ-6, 8-ジメトキシ-1-オキソ-3-フェニル-2, 3-3 a, 8 b-テトラヒドロ-シクロペンタ [b] ベンゾフラン-2-カルボキサミド (FL 14、図 4 の 9 a)。

図 4 のエステル 6 a (50 mg、0.09 mmol) を、メタノール (5 mL) 中のアンモニア飽和溶液に、密閉管中で加えた。溶液を次に 100 °C で 36 時間加熱し、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 / EtOH 95 : 5) で精製し、図 4 のアミド 9 a (FL 14) 15 mg (30%) を白色の固体として得た。NMR データ：下記を参照されたい。 50

【0147】

3a-(4-ブロモフェニル)-1, 8b-ジヒドロキシ-8-メトキシ-1-オキソ-3-フェニル-2, 3-3a, 8b-テトラヒドロ-シクロペンタ[b]ベンゾフラン-2-カルボキサミド(FL9、図4の9b)。

MeOH中の飽和アンモニア溶液5mLに、エステル、図4の6b(70mg、0.14mmol)を密閉管中で加えた。溶液を次に100℃で36時間加熱した。室温まで冷却した後、溶液を減圧下で濃縮した。純粋な、図4のアミド9bのサンプル(16mg、16%)を、RP-HPLC(Symetry shield RP18、7μm、19×300mm、流速10mL/min、水(0.1% TFA)からCH₃CN(0.1% TFA)への50分間の勾配を用いる)によって単離した。NMRデータ：下記を参照されたい。

10

【0148】

FL8(図4の7b)の合成

2-(4-ブロモフェニル)-5-ヒドロキシ-2, 5-メタノ-8-メトキシ-10-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸メチル(図4の11)。

CH₂Cl₂/MeOH(3:1)90mL中の図4のヒドロキシフラボン3b(1.0g、3mmol)及び図4のジメチル桂皮酸アミド10(5.10g、30mmol)の溶液を、アルゴンを用いてパイレックスチューブ中10分間脱ガスした。この混合物を次に25時間、0℃、アルゴン雰囲気下で照射した(450W Iwasaki UVランプ)。溶液を減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/AcOEt 4:6)で精製し、EtOAc(20mL)中4時間加熱還流し、減圧下で濃縮して、図4の付加物11 560mg(18%)を白色の固体として得た。¹H NMR(CDCl₃): 2.87(3H, s), 3.23(3H, s), 3.80(3H, m), 3.90(1H, d, J = 7.7 Hz), 4.99(1H, d, J = 7.7 Hz), 6.55(2H, m), 6.80-7.20(10H, m)。¹³C NMR(CDCl₃): 36.4, 37.8, 51.4, 55.6, 60.6, 88.3, 97.9, 101.3, 108.1, 118.2, 121.1, 125.1, 127.6, 128.2, 130.0, 130.9, 134.6, 137.5, 152.8, 161.9, 171.9, 191.7。

20

【0149】

3a-(4-ブロモフェニル)-8b-ヒドロキシ-8-メトキシ-1-オキソ-3-フェニル-2, 3-3a, 8b-テトラヒドロ-シクロペンタ[b]ベンゾフラン-2-カルボン酸メチル

30

MeOH(15mL)中の、図4のアグライン11(150mg、0.3mmol)の溶液に、MeOH中のNaOMeの溶液(0.4M、2mL)を0℃で加えた。得られた溶液を20分間60℃で攪拌し、室温に冷却し、飽和NH₄Clでクエンチし、AcOEt(15mL)で抽出した。有機層を水(2x20mL)及びブライン(20mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して、標記β-ケートエステル140mgを白色の固体として得て、これを次の工程に更に精製しないで用いた。¹H NMR(CDCl₃): 2.88(3H, s), 3.22(3H, s), 3.83(4H, m), 4.37(1H, s), 6.58(1H, dd, J = 2.2, 8.5 Hz), 6.67(1H, d, J = 2.2 Hz), 6.83(2H, m), 7.10(3H, m), 7.30(5H, m)。¹³C NMR(CDCl₃): 36.5, 37.4, 51.6, 55.5, 56.1, 88.3, 96.7, 100.8, 108.4, 115.6, 118.5, 126.1, 127.3, 128.4, 128.5, 128.9, 129.3, 133.0, 138.8, 160.2, 172.3, 203.6。

40

【0150】

3a-(4-ブロモフェニル)-1, 8b-ジヒドロキシ-8-メトキシ-N, N-ジメチル-1-オキソ-3-フェニル-2, 3-3a, 8b-テトラヒドロ-シクロペンタ[b]ベンゾフラン-2-カルボキサミド(FL8、図4の7b)。

氷酢酸(142mL、2.49mmol)を、CH₃CN(15mL)中のMe₄NBH(OAc)₃(390mg、1.49mmol)の溶液に加えた。5分間室温で攪拌した後、CH₃CN(5mL)中の図4のケトン5b(130mg、0.25mmol)の溶液を滴下した。得られた混合物を、3時間室温で攪拌し、続いて飽和NH₄Cl水溶液(20mL)及び酒石酸ナトリウム/カリウムの3M水溶液(10mL)でクエンチし、30分間攪拌した。水溶液をCH₂Cl₂(2x30mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、MgS

50

O₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。HPLC (Symetry shield RP18、7 μm、19 × 300 mm、流速10 mL/min、水(0.1% TFA)からCH₃CN(0.1% TFA)への50分間の勾配を用いる)による精製で、図4のジオール7b(60 mg、46%)を白色の固体として得た。NMRデータ：下記を参照されたい。

【0151】

2-(4-ブロモフェニル)-6, 8-ジメトキシ-5-ヒドロキシ-2, 5-メタノ-10-オキソ-3-(3-フルオロフェニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸メチル(図4の4d)。

CH₂Cl₂/MeOH(3:1)90 mL中の図4のヒドロキシフラボン3a(1.0 g、3.7 mmol)及び(E)-3-フルオロ桂皮酸メチル(2.58 g、16 mmol)の溶液を、アルゴンを用いて10分間、パイレックスチューブ中で脱ガスした。この混合物を次に40時間、0℃、アルゴン雰囲気下で光照射した(450 W Iwasaki UVランプ)。溶液を減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(ヘプタン/AcOEt 8:2~6:4)により精製し、EtOAc(20 mL)中4時間加熱還流し、減圧下で濃縮して、図4の付加物4d 225 mg(16%)を白色の固体として得た。¹H NMR (CDCl₃): 3.56 (3H, s), 3.61 (1H, d, J = 9.4 Hz), 3.72 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.15 (1H, d, J = 9.4 Hz), 6.07 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.15 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.68 (1H, m), 6.90 (3H, m), 7.23 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.7 Hz)。¹³C NMR (CDCl₃): 51.7, 54.3, 55.1, 55.4, 56.0, 88.5, 92.5, 94.9, 98.5, 104.1, 112.6, 114.0, 116.7, 125.6, 127.8, 129.1-129.2 (d, 7.9 Hz), 130.5, 142.5-142.6 (d, 7.5 Hz), 153.9, 158.5, 158.9, 166.1-164.3 (d, 245.0 Hz), 161.3, 171.3, 172.2。

10

20

【0152】

3a-(4-ブロモフェニル)-6, 8-ジメトキシ-8b-ヒドロキシ-1-オキソ-3-(3-フルオロフェニル)-2, 3-3a, 8b-テトラヒドロ-シクロペンタ[b]ベンゾフラン-2-カルボン酸メチル(図4の5d)。

MeOH(50 mL)中の図4のアグライン4d(500 mg、0.9 mmol)に、MeOH中のNaOMeの溶液(0.4 M、5 mL)を0℃で加えた。得られた溶液を、20分間、60℃で攪拌し、室温まで冷却し、飽和NH₄Clでクエンチし、AcOEt(40 mL)で抽出し、有機層を水(2 x 20 mL)及びブライン(20 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗β-ケトエステル、図4の5d 370 mgを、白色の固体として得て、これを更に精製しないで用いた。¹H NMR (CDCl₃): 3.67 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.99 (1H, d, J = 13.2 Hz), 4.23 (1H, d, J = 13.2 Hz), 6.10 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.34 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.66 (1H, m), 6.92 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.10 (3H, m), 7.28 (2H, d, J = 8.6 Hz)。¹³C NMR (CDCl₃): 51.8, 53.4, 55.9, 56.0, 56.3, 88.6, 89.4, 90.2, 93.5, 105.7, 114.2, 115.4, 120.7, 128.5, 129.3, 129.9-130.0 (d, 8.1 Hz), 131.2, 132.5, 137.8-137.9 (d, 7.3 Hz), 158.2, 160.6-162.9 (d, 232.9 Hz), 164.1, 165.4, 168.1, 202.7。

30

【0153】

3a-(4-ブロモフェニル)-1, 8b-ジヒドロキシ-6, 8-ジメトキシ-1-オキソ-3-(3-フルオロフェニル)-2, 3-3a, 8b-テトラヒドロ-シクロペンタ[b]ベンゾフラン-2-カルボン酸メチル(FL17、図4の6d)。

40

氷酢酸(520 μL、4.33 mmol)を、CH₃CN(80 mL)中のMe₄NBH(OAc)₃(1.42 g、5.38 mmol)の溶液に加えた。5分間室温で攪拌した後、CH₃CN(10 mL)中の、図4のケトン5d(500 mg、0.9 mmol)の溶液を滴下した。得られた混合物を3時間室温で攪拌し、続けて飽和NH₄Cl水溶液(30 mL)及び酒石酸ナトリウム/カリウムの3M水溶液(20 mL)でクエンチし、30分間攪拌した。水溶液をCH₂Cl₂(2 x 40 mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/Et₂O 95:5)により精製して、図4のジオール6d(265 mg、53%)を白色の固体として得た。¹H NMR (CDCl₃): 3.56 (1H, s, OH), 3.66 (3H, s), 3.

50

81 (3H, s), 3.8 (4H, m), 4.33 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.98 (1H, d, J = 6.4 Hz), 6.11 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.28 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.66 (2H, m), 6.77 (1H, m), 7.03 (1H, m), 7.08 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.6 Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3): 50.5, 52.2, 54.8, 55.8, 79.6, 89.6, 93.0, 93.8, 101.5, 107.3, 113.7-113.9(d, J = 21.3 Hz), 114.9-115.1 (d, J = 21.6 Hz), 121.9, 123.2, 129.4-129.5 (d, J = 8.8 Hz), 129.5, 130.5, 133.7, 139.4-139.5 (d, J = 7.3 Hz), 157.0, 160.6, 161.3-163.7 (d, J = 245.4 Hz), 164.3, 170.2。

【0154】

3a-(4-ブロモフェニル)-1, 8b-ジヒドロキシ-6, 8-ジメトキシ-1-オキソ-3-(3-フルオロフェニル)-2, 3-3a, 8b-テトラヒドロ-シクロペンタ[b]ベンゾフラン-2-カルボキサミド (FL18)。

エステル (50 mg、0.09 mmol) を、メタノール中のアンモニア飽和溶液 (5 mL) に密閉管中で加えた。溶液を次に 100 °C で 36 時間加熱し、室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (AcOEt) により精製し、アミド FL18 7 mg (14 %) を白色の固体として得た。NMR データ：下記を参照されたい。

【0155】

2-(4-メトキシフェニル)-6, 8-ジメトキシ-5-ヒドロキシ-2, 5-メタノ-10-オキソ-3-(3-フルオロフェニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸メチル (図4の4e)。

$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (3:1) 90 mL 中の、図4のヒドロキシフラボン 3d (1.0 g、3.0 mmol) 及び (E)-3-フルオロ桂皮酸メチル (3.29 g、18 mmol) の溶液を、パイレックスチューブ中、アルゴンを用いて 10 分間脱ガスした。この混合物を次に、40 時間、0 °C、アルゴン雰囲気下で照射した (450 W Iwasaki UV ランプ)。溶液を減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン/AcOEt 7:3~6:4) により精製し、EtOAc (20 mL) 中で 4 時間加熱還流し、減圧下で濃縮して、図4の付加物 4e 400 mg (26 %) を白色の固体として得た。 ^1H NMR (CDCl_3): 3.57 (3H, s), 3.63 (1H, d, J = 9.2 Hz), 3.68 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.18 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.09 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.18 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.66 (3H, m), 6.98 (3H, m), 7.58 (2H, d, J = 8.9 Hz)。 ^{13}C NMR (CDCl_3): 52.0, 54.3, 55.1, 55.4, 56.0, 62.8, 87.7, 92.8, 94.6, 98.1, 103.6, 112.9, 113.4-113.7 (d, 21.0 Hz), 116.5-116.8 (d, 22.1 Hz), 125.8, 127.7, 129.2-129.3 (d, 7.7 Hz), 130.2, 142.8-142.9 (d, 7.7 Hz), 153.7, 158.6, 158.9, 160.9-164.1 (d, 244.4 Hz), 161.4, 171.3, 171.8。

【0156】

3a-(4-メトキシフェニル)-6, 8-ジメトキシ-8b-ヒドロキシ-1-オキソ-3-(3-フルオロフェニル)-2, 3-3a, 8b-テトラヒドロ-シクロペンタ[b]ベンゾフラン-2-カルボン酸メチル (図4の5e)。

MeOH (30 mL) 中の、図4のアグライン 4e (300 mg、0.6 mmol) を、 MeOH 中の NaOMe の溶液 (0.4 M、5 mL) に 0 °C で加えた。得られた溶液を、20 分間 60 °C で攪拌し、室温に冷却し、飽和 NH_4Cl でクエンチし、AcOEt (3 x 20 mL) で抽出し、有機層を水 (2 x 20 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗β-ケトエステル、図4の5e 300 mg を白色の固体として得て、これを更に精製しないで用いた。 ^1H NMR (CDCl_3): 3.63 (3H, s), 3.64 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.99 (1H, d, J = 13.3 Hz), 4.19 (1H, d, J = 13.3 Hz), 6.06 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.31 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.51 (2H, d, J = 8.9 Hz), 6.66 (3H, m), 6.80 (1H, m), 6.93 (2H, d, J = 8.9 Hz)。 ^{13}C NMR (CDCl_3): 51.8, 53.1, 55.2, 55.7, 55.8, 56.4, 88.6, 90.0, 93.1, 99.3, 112.3, 113.4, 114.1-114.3 (d, 21.6 Hz), 115.0-115.2 (d, 22.4 Hz), 125.3, 127.9, 128.1, 129.5-129.6 (d, 9.2 Hz), 138.3-138.4 (d, 6.6 Hz), 158.7, 159.5-161.9 (d, 244.7 Hz), 161.0, 163.8

, 165.1, 167.2, 202.7。

【0157】

3a-(4-メトキシフェニル)-1, 8b-ジヒドロキシ-6, 8-ジメトキシ-1-オキソ-3-(3-フルオロフェニル)-2, 3-3a, 8b-テトラヒドロ-シクロペンタ[b]ベンゾフラン-2-カルボン酸メチル(FL16、図4の6^e)。

氷酢酸(110 μ L、2.0 mmol)を、CH₃CN(20 mL)中のMe₄NBH(OAc)₃(310 mg、1.18 mmol)の溶液に加えた。5分間室温で攪拌した後、CH₃CN(5 mL)中の、図4のケトン5e(100 mg、0.20 mmol)の溶液を滴下した。得られた混合物を3時間室温で攪拌し、続いて飽和NH₄Cl水溶液(20 mL)及び酒石酸ナトリウム／カリウムの3M水溶液(10 mL)でクエンチし、30分間攪拌した。水溶液をCH₂Cl₂(2 x 20 mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/Et₂O 95:5)により精製し、ジオール6(FL)(85 mg、85%)を白色の固体として得た。NMRデータ：下記を参照されたい。

【0158】

3a-(4-メトキシフェニル)-8b-ヒドロキシ-6, 8-ジメトキシ-3-(3-フルオロフェニル)-2, 3-3a, 8b-テトラヒドロ-シクロペンタ[b]ベンゾフラン-1-オン。

塩化リチウム(13 mg、0.3 mmol)及び水(11 μ L、0.6 mmol)を、DMSO(2 mL)中の、図4のケト-エステル5e(100 mg、0.2 mmol)の溶液に加えた。混合物を100℃で12時間攪拌し、室温に冷まし、水10 mLで希釈し、AcOEt(3 x 10 mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮して標記ケトン75 mg(84%)を白色の固体として得て、これを更に精製しないで用いた。¹H NMR(CDCl₃): 2.95 (2H, m), 3.67 (3H, m), 3.78 (3H, s), 3.81 (4H, m), 6.07 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.31 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.65 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.75 (3H, m), 6.93 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.10 (1H, m)。¹³C NMR(CDCl₃): 41.0, 48.4, 55.3, 55.7, 55.9, 88.9, 89.9, 92.9, 101.2, 106.5, 113.4, 113.7-113.9 (d, J = 26.9 Hz), 115.1-115.3 (d, J = 22.0 Hz), 123.6, 125.7, 128.2, 129.4-129.5 (d, J = 7.7 Hz), 140.1-140.2 (d, J = 7.3 Hz), 158.6, 159.0, 161.2, 161.4-163.8 (d, J = 245.0 Hz), 164.9, 210.2。

【0159】

3a-(4-メトキシフェニル)-6, 8-ジメトキシ-3-(3-フルオロフェニル)-1, 2, 3, 3a-テトラヒドロ-シクロペンタ[b]ベンゾフラン-1, 8b(1H)-ジオール(FL15)。

氷酢酸(90 μ L、1.55 mmol)を、CH₃CN(8 mL)中のMe₄NBH(OAc)₃(245 mg、0.93 mmol)の溶液に加えた。5分間室温で攪拌した後、CH₃CN(2 mL)中の前回の化合物(70 mg、1.55 mmol)の溶液を滴下した。得られた混合物を3時間室温で攪拌し、続けて飽和NH₄Cl水溶液(15 mL)及び酒石酸ナトリウム／カリウムの3M水溶液(3 mL)でクエンチし、30分間攪拌した。水溶液をAcOEt(2 x 30 mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/Et₂O 95:5)により精製して、ジオールFL15(35 mg、50%)を白色の固体として得た。NMRデータ：下記を参照されたい。

【0160】

FL19、FL20及びFL21の合成

3a-(4-ブロモフェニル)-6, 8-ジメトキシ-3-フェニル-1, 2, 3, 3a-テトラヒドロ-シクロペンタ[b]ベンゾフラン-1, 8b(1H)-ジオール 1-ホルマー(FL19、図5の8a)。

無水CH₂Cl₂(1 mL)中のFL3(50 mg、0.10 mmol)の溶液に、DCC(24 mg、0.11 mmol)及びDMA P(1 mg、0.01 mmol)を続けて加えた。5分間攪拌

10

20

30

40

50

した後、ギ酸（4 μ L、0.11 mmol）を0℃でゆっくりと加えた。溶液を36時間室温で攪拌した。次に、反応物をペンタンで希釈して濾過した。固体をペンタン（2 x 5 mL）で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（CH₂Cl₂）により精製して、図5のギ酸エステル8a（FL19）15 mgを得た。NMRデータ：下記を参照されたい。

【0161】

3a-（4-ブロモフェニル）-6，8-ジメトキシ-3-フェニル-1，2，3，3a-テトラヒドロシクロペンタ[b]ベンゾフラン-1，8b（1H）-ジオール 1-アセタート（FL20、図5の8b）。

無水ピリジン（1 mL）中のFL3（50 mg、0.10 mmol）の溶液に、DMAP（3 mg、0.03 mmol）及び無水酢酸（67 μ L、0.50 mmol）を加えた。溶液を完全に溶解するまで超音波処理し、室温で6時間攪拌した。混合物を次に減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（CH₂Cl₂）により精製して、図5のエステル8b（FL20）42 mg（84%）を得た。NMRデータ：下記を参照されたい。

【0162】

3a-（4-ブロモフェニル）-6，8-ジメトキシ-3-フェニル-1，2，3，3a-テトラヒドロシクロペンタ[b]ベンゾフラン-1，8b（1H）-ジオール 1-プロピオナート（FL21、図5の8c）。

無水ピリジン（1 mL）中のFL3（50 mg、0.10 mmol）の溶液に、DMAP（3 mg、0.03 mmol）及び無水プロピオン酸（67 μ L、0.50 mmol）を加えた。溶液を完全に溶解するまで超音波処理し、室温で6時間攪拌した。混合物を次に減圧下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（CH₂Cl₂）により精製して、図5のエステル8c（FL21）49 mg（98%）を得た。NMRデータ：下記を参照されたい。

【0163】

FL22及びFL23（図5の12a及び12b）の合成

3a-（4-ブロモフェニル）-6，8-ジメトキシ-8b-ヒドロキシ-3-フェニル-2，3-3a，8b-テトラヒドロシクロペンタ[b]ベンゾフラン-1-オンオキシム（図5の10）。

ピリジン-EtOH（1：1）10 mL中の、図5のケトン9（375 mg、0.78 mmol）及び塩化ヒドロキシルアンモニウム（270 mg、3.89 mmol）の溶液を、70℃で4時間攪拌した。減圧下で濃縮した後、残留物を酢酸エチルに溶解した。有機相を続けて1 N HCl、飽和Na₂CO₃溶液及びブラインで洗浄し、次に硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲル60（エーテル）上で精製して、図5のケトン10 330 mgを、白色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）：11.15（s，1H），7.34（d，J=8.5 Hz，2H），7.12-7.06（m，3H），6.99-6.97（m，4H），6.39（d，J=2 Hz，1H），6.18（d，J=2 Hz，1H），5.35（s，1H），3.80（s，3H），3.75（s，3H），3.54（dd，J=12.4 Hz 及び J=9.8 Hz，1H），3.07-2.90（m，2H）。¹³C NMR（100 MHz，DMSO-d₆）：163.2，159.5，158.4（X2），137.9，134.8，130.0，128.8，127.7，127.6，126.5，120.0，109.2，101.3，92.7，89.6，86.8，55.5，55.4，48.8，29.0。LC-MS（ESI）：精密質量（C₂₅H₂₂BrNO₅）= 495.07；実測値：496.0 [M+H⁺]。

【0164】

3a-（4-ブロモフェニル）-6，8-ジメトキシ-8b-ヒドロキシ-3-フェニル-1，2，3，3a-テトラヒドロシクロペンタ[b]ベンゾフラン-1，8b（1H）-ホルムアミド（FL22及びFL23、12a及び12b）

THF（3 mL）中の、図5のオキシム10（280 mg、0.564 mmol）の溶液を、THF（5 mL）中のLiAlH₄（65 mg、1.69 mmol）の溶液に加えた。混合物を3時間45℃で攪拌し、0℃に冷却し、EtOAc（10 mL）で希釈し、1 M NaOH（10 mL）の滴下によってクエンチし、10分間攪拌し、EtOAcで抽出し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮乾燥した。シリカゲル60（Et₂O/MeOH 95：5～0：100）上のクロマトグラフィーによる精製で、所望の第一級100 mgを白

色の固体として得た。酢酸 1 滴を、ギ酸エチル (1. 1 mL) 及び THF (2 mL) 中の、このアミン (40 mg、0. 083 mmol) の溶液に加えた。混合物を 2 時間攪拌し、一晚還流して、濃縮し、クロマトグラフィー (Et₂O) により精製して、ホルムアミド、図 5 の 12a (FL22、10 mg) 及び 12b (FL23、23 mg) を得た。これらの化合物は、さらに HPLC (Symetry shield RP18、7 µm、19 × 300 mm、流速 10 mL/min、水 (0. 1% TFA) から CH₃CN (0. 1% TFA) への 50 分間の勾配を用いる) で精製し、純粋なホルムアミド、図 5 の 12a (Rt = 25. 5 分) 及び図 5 の 12b (Rt = 28 分) のサンプルを得た。

【0165】

FL22 及び FL23 (図 6 の 12a 及び 12b) の代替的合成及び FL24 及び FL25 (図 6 の 12c 及び 12d) の合成

3a-(4-ブロモフェニル)-6, 8-ジメトキシ-8b-ヒドロキシ-3-フェニル-2, 3-3a, 8b-テトラヒドロ-シクロペンタ [b] ベンゾフラン-1-(O-メチルオキシム) (図 6 の 10)。

ピリジン/EtOH (1:1) 40 mL 中の、図 6 のケトン 9 (500 mg、1. 04 mmol) 及び O-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (430 mg、5. 2 mmol) の溶液を、3 時間 70 °C で攪拌した。減圧下で濃縮した後、残留物を EtOAc に溶解した。有機相を続いて 1N HCl、Na₂CO₃ 水溶液及びブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、図 6 のオキシム 10 538 mg を僅かに黄色の固体として定量的に得た。

【0166】

3a-(4-ブロモフェニル)-6, 8-ジメトキシ-8b-ヒドロキシ-3-フェニル-1, 2, 3, 3a-テトラヒドロ-シクロペンタ [b] ベンゾフラン-1, 8b (1H)-ホルムアミド (FL22 及び FL23、図 6 の 12a 及び 12b)

図 6 のオキシム 10 (538 mg、1. 04 mmol) を、THF 中の BH₃ の溶液 (1 M、20 mL) に 0 °C で溶解した。混合物を還流下で 4 時間攪拌し、室温で一晩攪拌した。反応物を 3M NaOH (30 mL) の滴下によってクエンチした。水相を CH₂Cl₂ で 2 回抽出し、有機相を続けて水及びブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮乾燥した。シリカゲル (Et₂O/MeOH 70:30) 上のクロマトグラフィーにより精製して、アミン、図 6 の 11a 及び 11b の混合物 221 mg を、白色の固体として得た (44%)。酢酸 1 滴を、ギ酸エチル (0. 35 mL、4. 31 mmol) 及び THF (6 mL) 中の、このアミン、図 6 の 11a 及び 11b の混合物 (130 mg、0. 269 mmol) の溶液に加えた。混合物を一晚還流、攪拌し、濃縮し、シリカゲル (Et₂O/EtOAc、60:40) 上のクロマトグラフィーにより数回精製して、ホルムアミド、図 6 の 12a (FL22、11 mg) 及び図 6 の 12b (FL23、60 mg) を得た。

【0167】

3a-(4-ブロモフェニル)-6, 8-ジメトキシ-8b-ヒドロキシ-3-フェニル-1, 2, 3, 3a-テトラヒドロ-シクロペンタ [b] ベンゾフラン-1, 8b (1H)-メタンスルホンアミド (FL24 及び FL25、12c 及び 12d)

N-メチルモルホリン (114 µL、10. 4 mmol) を、CH₂Cl₂ (2 mL) 中のアミン、図 6 の 11a 及び 11b (100 mg) の溶液に 0 °C で加えた。0 °C で 10 分間の後、塩化メシル (64 µL、0. 82 mmol) を滴下し、溶液を次に 4 時間室温で攪拌した。混合物を 1N HCl 5 mL でクエンチし、EtOAc (2 x 10 mL) で抽出した。有機層を Na₂CO₃ の溶液 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/Et₂O、95:5) で精製し、図 6 の 12c (FL24、5 mg、4%) 及び図 6 の 12d (FL25、70 mg、60%) を得た。

【0168】

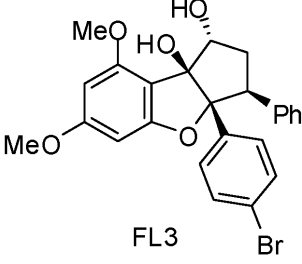
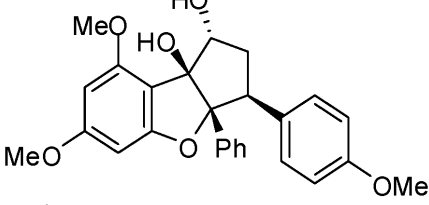
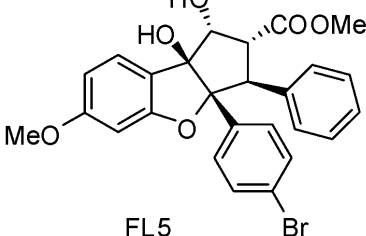
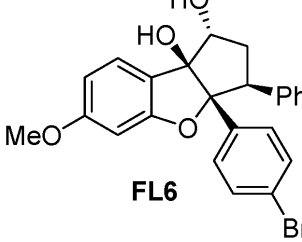
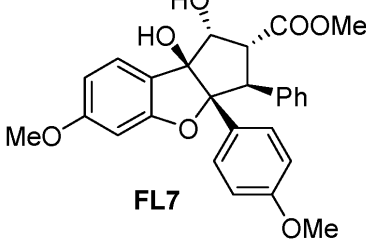
10

20

30

40

【表 1】

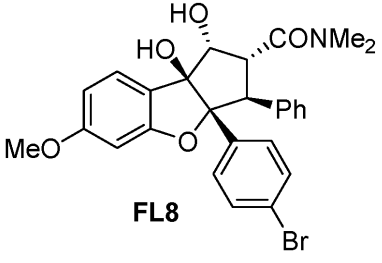
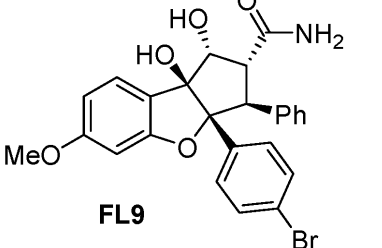
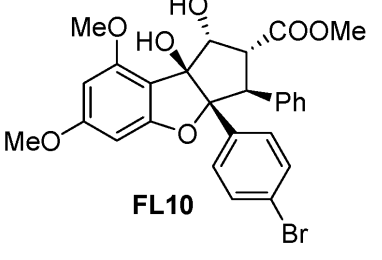
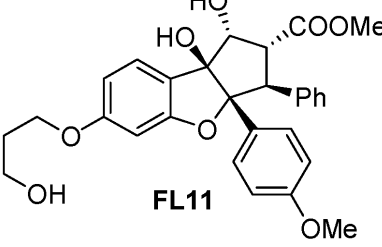
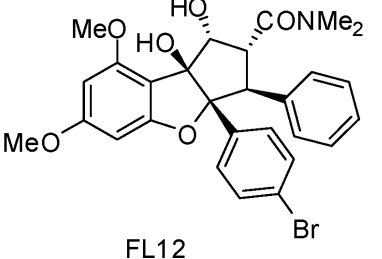
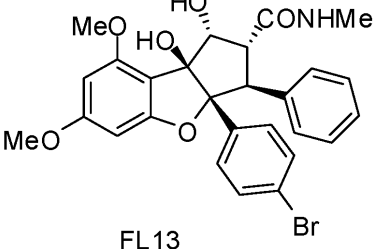
 FL3	NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1.89 (1H, br s), 2.14 (1H, dd, $J = 7.0, 13.3$ Hz), 2.67 (1H, ddd, $J = 6.4, 13.9, 13.9$ Hz), 3.27 (1H, br s), 3.83 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.99 (1H, dd, $J = 6.5, 14.0$ Hz), 4.77 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 6.1 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.28 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.95-6.98 (2H, m), 7.05-7.12 (5H, m), 7.23-7.26 (2H, m). NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 36.1; 53.2; 55.6; 55.7; 79.0; 89.4; 92.5; 94.8; 103.1; 107.4; 121.4; 126.4; 127.7; 127.9; 129.4; 130.2; 134.1; 138.1; 156.8; 160.6; 163.9. IR (薄膜): 3486, 2942, 2841, 1624, 1598, 1147 cm^{-1}. HR-MS $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{BrK}_1\text{O}_6$ の計算値: 521.0366; 実測値: 521.0360 (-2.85 ppm).
 FL4	NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1.82 (1H, br s), 2.26 (1H, s), 2.83 (1H, dd, $J = 6.9, 12.6$ Hz), 3.44 (1H, br s), 3.80 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.09 (1H, m), 4.92 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 6.25 (1H, s), 6.39 (1H, s), 6.72 (2H, m), 6.96 (2H, m), 7.24-7.36 (5H, m). NMR ^{13}C (CDCl_3): 36.7, 52.8, 55.1, 55.7, 55.8, 79.2, 89.4, 92.5, 94.9, 103.6, 107.9, 113.0, 127.0, 127.2, 127.7, 129.0, 130.6, 134.9, 157.0, 158.0, 160.9, 163.9. IR (薄膜): 3504, 2942, 2838, 2359, 2597, 1597, 1513, 1146. HR-MS $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{Na}_1\text{O}_6$ の計算値: 457.1627, 実測値: 457.1622.
 FL5	NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3): 3.67 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.92 (1H, dd, $J = 14, 6.2$ Hz), 4.45 (1H, d, $J = 14$ Hz), 4.83 (1H, d, $J = 6.2$ Hz), 6.60 (2H, m), 6.90-7.15 (7H, m), 7.23 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 8.1$ Hz). NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 51.1, 52.8, 56.2, 79.5, 93.6, 97.3, 101.8, 109.1, 119.1, 122.2, 127.5, 128.3, 128.7, 129.8, 131.0, 134.4, 137.0, 160.9, 163.6, 172.0.
 FL6	NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3): 2.36 (1H, ddd, $J = 2.8, 7.0, 13.5$ Hz), 2.79 (1H, dt, $J = 5.3, 13.4$ Hz), 3.88 (3H, s), 4.27 (1H, dd, $J = 6.9, 13.4$ Hz), 4.71 (1H, dd, $J = 2.7, 5.1$ Hz), 6.64 (2H, m), 6.90-7.30 (10H, m). NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 36.9, 53.6, 55.7, 78.4, 94.1, 96.7, 102.8, 108.4, 118.6, 121.6, 126.3, 126.5, 128.0, 128.2, 129.3, 130.5, 134.8, 138.7, 160.8, 163.0.
 FL7	NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3): 2.42 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 3.69 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.93 (1H, dd, $J = 5.4, 13.4$ Hz), 4.43 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 4.83 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 6.60 (4H, m), 6.90-7.15 (7H, m), 7.31 (1H, d, $J = 8.3$ Hz). NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 51.1, 52.6, 55.4, 55.7, 56.0, 79.3, 93.0, 97.1, 101.9, 108.6, 113.2, 119.5, 126.9, 127, 127.5, 128.2, 128.4, 129.2, 137.4, 159.0, 160.9, 163.1, 172.0.

10

20

30

40

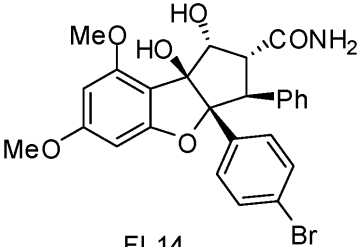
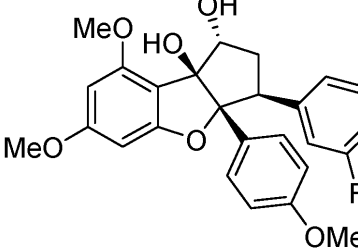
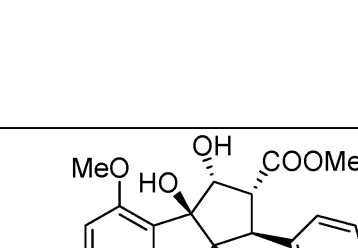
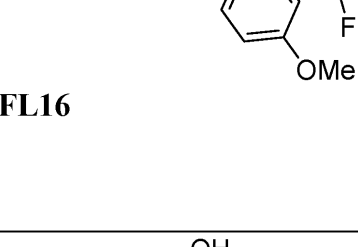
 FL8	NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3): 2.86 (3H, s), 3.19 (3H, s), 4.80 (3H, s), 4.06 (1H, dd, $J = 7.0, 13.4$ Hz), 4.40 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 4.77 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 6.55 (2H, m), 6.77 (2H, m), 7.02 (5H, m, H₂), 7.24 (2H, m), 7.37 (1H, d, $J = 7.9$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3): 36.2, 37.7, 46.7, 55.8, 57.1, 78.5, 92.2, 96.8, 101.0, 108.6, 119.7, 121.8, 127.1, 128.1, 128.2, 129.6, 130.7, 134.4, 136.8, 161.1, 163.8, 172.2.
 FL9	NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3): 3.81 (3H, s, H₁₉), 3.94 (1H, dd, $J = 5.7, 13.5$ Hz), 4.45 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 4.85 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 6.59 (2H, m), 6.90-7.30 (10H, m). NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 53.6, 55.7, 78.9, 93.1, 97.3, 101.4, 108.7, 118.8, 121.8, 127.2, 128.0, 128.6, 129.4, 130.5, 134.0, 136.6, 160.3, 163.0, 174.8.
 FL10	NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3): 3.64 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.92 (1H, dd, $J = 14.1, 6.6$ Hz), 4.33 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 5.01 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 6.12 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.27 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.87 (2H, m), 7.07 (5H, m), 7.25 (2H, d, $J = 8.3$ Hz). NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 50.4, 52.1, 55.1, 55.8, 60.5, 79.7, 89.6, 92.8, 93.8, 101.7, 107.6, 121.7, 126.9, 127.8, 128.0, 129.6, 130.3, 134.1, 136.7, 157.1, 160.7, 164.3, 170.5.
 FL11	NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3): 2.12 (2H, quint, $J = 6.1$ Hz); 3.60 (3H, s); 3.78 (3H, s); 4.21 (4H, m); 3.93 (2H, t, $J = 5.7$ Hz); 5.06 (1H, d, $J = 7.3$ Hz); 6.71 (6H, m); 7.11 (5H, m); 7.47 (1H, d, $J = 8.9$ Hz). NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 31.9, 49.5, 52.0, 55.1, 55.4, 60.4, 65.9, 78.9, 96.9, 97.5, 98.8, 108.8, 112.6, 127.2, 127.3, 127.9, 128.0, 128.1, 129.2, 136.3, 158.6, 161.6, 171.0.
 FL12	^1H NMR (CDCl_3): 2.92 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.03 (1H, dd, $J = 6.3, 13.5$ Hz), 4.57 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 4.89 (1H, d, $J = 6.3$ Hz), 6.09 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.26 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.83 (2H, m), 7.03 (5H, m), 7.24 (2H, d, $J = 8.6$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3): 36.1, 37.3, 47.7, 55.9, 56.3, 78.9, 89.5, 92.9, 94.4, 101.7, 107.5, 121.7, 126.8, 127.9, 128.1, 129.6, 130.5, 134.7, 137.4, 157.4, 161.1, 164.3, 169.6.
 FL13	^1H NMR (CDCl_3): 2.76 (3H, d, $J = 4.9$ Hz), 3.78 (1H, dd, $J = 5.1, 14.1$ Hz), 3.89 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.44 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 4.82 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 6.19 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.33 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.08 (2H, m), 7.15 (5H, m), 7.28 (2H, d, $J = 8.8$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3): 26.2, 51.7, 55.8, 56.1, 79.4, 89.1, 92.3, 93.7, 101.8, 106.8, 121.3, 126.8, 128.0, 128.2, 129.6, 130.1, 134.9, 136.7, 157.5, 161.1, 164.2, 170.6.

10

20

30

40

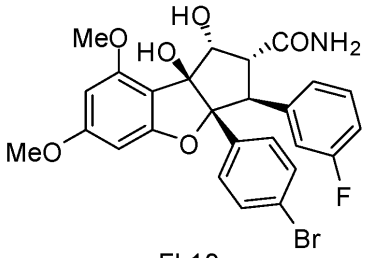
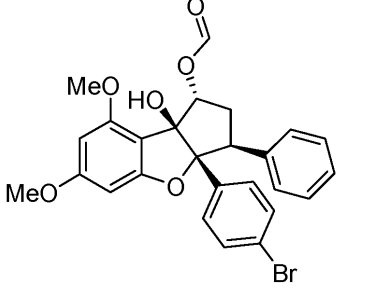
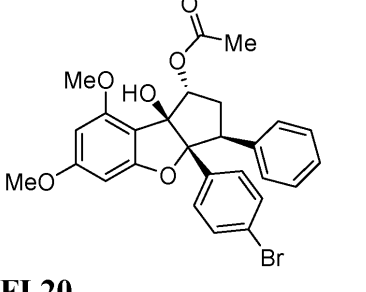
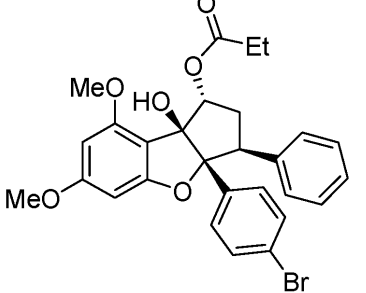
 FL14	¹ H NMR (CDCl ₃): 3.76 (1H, dd, <i>J</i> = 5.4, 14.1 Hz), 3.80 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.28 (1H, d, <i>J</i> = 14.1 Hz), 4.88 (1H, d, <i>J</i> = 5.4 Hz), 6.09 (1H, d, <i>J</i> = 1.8 Hz), 6.24 (1H, d, <i>J</i> = 1.8 Hz), 6.98 (2H, m), 7.06 (4H, m), 7.19 (2H, d, <i>J</i> = 8.7 Hz), 7.43 (1H, d, <i>J</i> = 8.7 Hz). ¹³ C NMR (CDCl ₃): 51.8, 55.9, 56.3, 79.3, 89.4, 92.8, 93.8, 101.9, 106.9, 121.8, 127.3, 128.3, 128.4, 129.7, 130.4, 134.3, 136.2, 157.5, 161.1, 164.4, 172.9.
 FL15	¹ H NMR (CDCl ₃): 2.15 (1H, dd, <i>J</i> = 6.4, 13.6 Hz), 2.67 (1H, dt, <i>J</i> = 6.4, 13.7 Hz), 3.68 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.95 (1H, dd, <i>J</i> = 6.4, 13.9 Hz), 4.76 (1H, d, <i>J</i> = 6.4 Hz), 6.11 (1H, d, <i>J</i> = 2.0 Hz), 6.26 (1H, d, <i>J</i> = 2.0 Hz), 6.66 (2H, d, <i>J</i> = 8.9 Hz), 6.73 (3H, m), 7.03 (1H, m), 7.10 (2H, d, <i>J</i> = 8.9 Hz). ¹³ C NMR (CDCl ₃): 36.5, 53.1, 55.3, 55.9, 56.0, 79.1, 89.6, 92.7, 95.0, 103.5, 107.8, 113.0, 113.2-113.4 (d, <i>J</i> = 20.9 Hz), 115.1-115.3 (d, <i>J</i> = 21.6 Hz), 123.9, 126.7, 129.0, 129.1-129.2 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz), 141.6-141.7 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz), 157.2, 158.9, 161.1, 161.4-163.8 (d, <i>J</i> = 244.3 Hz), 164.2.
 FL16	¹ H NMR (CDCl ₃): 3.63 (3H, s), 3.66 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.82 (4H, m), 4.26 (1H, d, <i>J</i> = 14.0 Hz), 4.99 (1H, d, <i>J</i> = 6.6 Hz), 6.09 (1H, d, <i>J</i> = 1.9 Hz), 6.25 (1H, d, <i>J</i> = 1.9 Hz), 6.6 (4H, m), 6.73 (1H, m), 6.99 (1H, m), 7.08 (1H, d, <i>J</i> = 8.9 Hz). ¹³ C NMR (CDCl ₃): 50.6, 52.2, 54.9, 55.3, 55.8, 55.9, 79.7, 89.7, 92.9, 93.8, 101.8, 107.8, 113.5-113.7 (d, <i>J</i> = 20.9 Hz), 115.0-115.2 (d, <i>J</i> = 22.0 Hz), 123.5, 126.3, 129.0, 129.2, 129.2-129.3 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 139.9-140.0 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz), 157.1, 159.0, 160.9, 161.3-163.8 (d, <i>J</i> = 244.7 Hz), 164.3, 170.4.
 FL17	¹ H NMR (CDCl ₃): 3.56 (1H, s, OH), 3.66 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.8 (4H, m), 4.33 (1H, d, <i>J</i> = 14.1 Hz), 4.98 (1H, d, <i>J</i> = 6.4 Hz), 6.11 (1H, d, <i>J</i> = 2.0 Hz), 6.28 (1H, d, <i>J</i> = 2.0 Hz), 6.66 (2H, m), 6.77 (1H, m), 7.03 (1H, m), 7.08 (1H, d, <i>J</i> = 8.6 Hz), 7.31 (1H, d, <i>J</i> = 8.6 Hz). ¹³ C NMR (CDCl ₃): 50.5, 52.2, 54.8, 55.8, 79.6, 89.6, 93.0, 93.8, 101.5, 107.3, 113.7-113.9 (d, <i>J</i> = 21.3 Hz), 114.9-115.1 (d, <i>J</i> = 21.6 Hz), 121.9, 123.2, 129.4-129.5 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 129.5, 130.5, 133.7, 139.4-139.5 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz), 157.0, 160.6, 161.3-163.7 (d, <i>J</i> = 245.4 Hz), 164.3, 170.2.

10

20

30

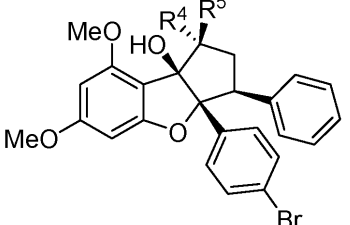
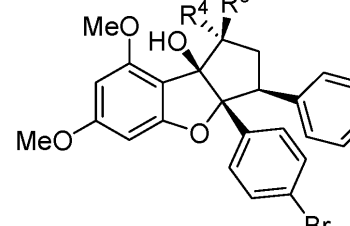
40

 FL18	¹ H NMR (CDCl ₃): 3.74 (1H, dd, <i>J</i> = 5.5, 14.1 Hz), 3.79 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.29 (1H, d, <i>J</i> = 14.1 Hz), 4.75 (1H, d, <i>J</i> = 5.5 Hz), 6.08 (1H, d, <i>J</i> = 1.9 Hz), 6.23 (1H, d, <i>J</i> = 1.9 Hz), 6.72 (3H, m), 7.00 (1H, m), 7.07 (2H, d, <i>J</i> = 8.7 Hz), 7.19 (1H, d, <i>J</i> = 8.7 Hz). ¹³ C NMR (CDCl ₃): 50.9, 51.6, 55.5, 55.6, 78.9, 88.9, 92.4, 93.7, 101.2, 107.6, 113.2-113.4 (d, <i>J</i> = 20.9 Hz), 115.1-115.3 (d, <i>J</i> = 22.0 Hz), 123.6, 129.2, 129.3, 129.4-129.5 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz), 130.0, 133.2, 140.2-140.3 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz), 157.0, 159.3, 160.7, 161.3-163.8 (d, <i>J</i> = 244.9 Hz), 164.0, 171.7.
 FL19	¹ H NMR (CDCl ₃): 2.34 (1H, ddd, <i>J</i> = 13.6, 6.4, 2.1 Hz), 2.87 (1H, td, <i>J</i> = 13.2, 4.9 Hz), 3.76 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.09 (1H, dd, <i>J</i> = 13.6, 6.1 Hz), 5.89 (1H, dd, <i>J</i> = 4.9, 2.1 Hz), 6.05 (1H, d, <i>J</i> = 1.9 Hz), 6.22 (1H, d, <i>J</i> = 1.9 Hz), 7.06 (7H, m), 7.21 (1H, d, <i>J</i> = 8.5 Hz). ¹³ C NMR (CDCl ₃): 35.8, 54.1, 55.6, 55.8, 79.5, 88.7, 92.4, 93.7, 103.0, 106.4, 121.8, 126.9, 128.1, 128.2, 129.5, 130.5, 134.7, 138.0, 158.0, 160.0, 160.9, 164.3.
 FL20	¹ H NMR (CDCl ₃): 1.85 (3H, s), 2.28 (1H, ddd, <i>J</i> = 13.5, 6.5, 2.3 Hz), 2.38 (s, OH), 2.80 (1H, td, <i>J</i> = 13.5, 5.4 Hz), 3.75 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.06 (1H, dd, <i>J</i> = 13.0, 6.5 Hz), 5.83 (1H, dd, <i>J</i> = 5.4, 2.3 Hz), 6.04 (1H, d, <i>J</i> = 1.9 Hz), 6.21 (1H, d, <i>J</i> = 1.9 Hz), 7.08 (7H, m), 7.20 (1H, d, <i>J</i> = 8.5 Hz). ¹³ C NMR (CDCl ₃): 21.1, 35.5, 54.1, 55.6, 55.8, 79.7, 88.5, 92.1, 93.7, 103.0, 106.9, 121.6, 126.7, 128.1, 128.2, 129.6, 130.4, 134.9, 138.3, 158.1, 160.8, 164.0, 170.1.
 FL21	¹ H NMR (CDCl ₃): 0.94 (3H, t, <i>J</i> = 7.5 Hz), 2.10 (2H, m), 2.30 (2H, m), 2.82 (1H, td, <i>J</i> = 13.7, 5.1 Hz), 3.73 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.10 (1H, dd, <i>J</i> = 13.7, 6.1 Hz), 5.81 (1H, dd, <i>J</i> = 5.1, 2.0 Hz), 6.02 (1H, d, <i>J</i> = 2.0 Hz), 6.21 (1H, d, <i>J</i> = 2.0 Hz), 6.66 (2H, m), 7.02 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.09 (5H, m), 7.19 (1H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz). ¹³ C NMR (CDCl ₃): 9.1, 27.9, 35.7, 54.1, 55.5, 55.8, 79.3, 88.5, 92.0, 93.7, 103.0, 106.7, 121.6, 126.7, 128.1, 128.2, 129.5, 130.4, 135.0, 138.3, 158.0, 160.9, 164.0, 173.2.

10

20

30

 FL22 (12a): R⁴ = NHCHO, R⁵ = H FL23 (12b): R⁴ = H, R⁵ = NHCHO	FL22 : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): (s, 1H), 7.18 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.13-7.02 (m, 5H), 6.99 (d, J=8.7Hz, 2H), 6.22 (d, J=2Hz, 1H), 6.09 (d, J=2Hz, 1H), 5.03 (dd, J=7.2Hz 及び J=14.2Hz, 1H), 3.88-3.83 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.23-2.16 (m, 1H). FL23 : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ= 8.23 (s, 1H), 7.15 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.02-6.92 (m, 7H), 6.15 (d, J=2Hz, 1H), 5.99 (d, J=2Hz, 1H), 4.66 (dd, J=7.2Hz 及び J=11.2 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.55 (dd, J=5.6Hz 及び J=14.4Hz, 1H), 2.75-2.69 (m, 1H), 2.25-2.19 (m, 1H). LC-MS (ESI): 精密質量 (C₂₆H₂₄BrNO₅) = 509.08 ; 実測値: 510.0 [M+H⁺].
 FL24 (12c): R⁴ = NHSO₂Me, R⁵ = H FL25 (12d): R⁴ = H, R⁵ = NHSO₂Me	FL24 : ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD/CDCl₃): 7.23 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.10-6.96 (m, 7H), 6.22 (d, J=1.9 Hz, 1H), 6.08 (d, J=1.9 Hz, 1H), 5.65 (d, J=4.4 Hz, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.55 (d, J=14.7, 6.0, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.72 (m, 1H), 2.45 (m, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD/CDCl₃) : 164.4, 159.9, 157.5, 137.3, 134.2, 130.7, 130.3, 128.1, 126.9, 121.8, 110.0, 102.2, 92.8, 89.3, 87.1, 58.0, 55.9, 55.6, 51.3, 40.7, 37.8. LC-MS (ESI): 精密質量 (C₂₆H₂₆BrNO₆S) = 559.07 ; 実測値: 560.0 [M+H⁺]. FL25 : ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD/CDCl₃) : 7.18 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.09-6.93 (m, 7H), 6.17 (d, J=2 Hz, 1H), 6.04 (d, J=2 Hz, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.47 (m, 1H). LC-MS (ESI): 精密質量 (C₂₆H₂₆BrNO₆S) = 559.07 ; 実測値: 560.0 [M+H⁺].

10

20

30

【 0 1 6 9 】

実施例 4 : ロカグラオール及びその誘導体の、ヒト癌細胞の生存能力及びドキソルビシンの心毒性への効果

【 0 1 7 0 】

ラセミのロカグラオール及びその誘導体の合成

ラセミのロカグラオール (FL 1) 及びその誘導体 (FL 2 - 4) は、Dobler 及び共同研究者 (Dobler et al., 2001) (図 2 及び 3) により開発された手法により合成した。FL 3 及び FL 5 の合成は、実施例 1 及び 2 に詳述している。FL 6 ~ FL 23 の合成は、実施例 3 に詳述している。ロカグラオール誘導体 FL 5 ~ 11 は、Porco 及び共同研究者の方略 (Gerard et al., 2004) (図 3) に従って合成した。ロカグラオール誘導体 FL 5 ~ FL 10 及び FL 12 ~ FL 18 は、図 4 の方略に従って合成した。ロカグラオール誘導体 FL 19 ~ FL 25 は、図 5 及び 6 の方略に従って合成した。

40

【 0 1 7 1 】

物質

KRIBB3 及びドキソルビシンは、Sigma-Aldrich (Sigma-Aldrich, Saint-Quentin Fallavier, France) から購入した。ウサギ多クローン性抗ホスホ-HSP27 (ser 82) 抗体、ウサギ多クローン性抗-HSP27 抗体及びセイヨウワサビペルオキシダーゼ共役二次ヤギ抗ウサギ IgG は、Santa Cruz (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, USA) から購入した。酵素-結合化学発光は、Amersham (Amersham Biosciences, Indiana

50

polis, IN, USA) から購入した。他の全ての化学物質は、Becton Dickinson (Becton Dickinson Biosciences, Le Pont De Claix, France) から購入した。

【0172】

細胞株

ヒト細胞株 K B (類表皮癌) 及び H e p G 2 (肝癌) は、ECACC (Salisbury, UK) から得て、10%ウシ胎仔血清を添加した D-MEM 培地中で、ペニシリン、ストレプトマイシン及びファンギゾン存在下で、5%CO₂ 下の 75cm² フラスコ中で培養した。

【0173】

ヒト細胞株 H C T 1 1 6 (大腸腺癌)、P C 3 (前立腺癌) 及び H C T 1 5 (大腸腺癌) は、ECACC (Wiltshire, UK) から得た。

【0174】

ヒト細胞株 H L 6 0 (前骨髄球性白血病)、M D A 4 3 5 (乳管癌腫; ATCC reference HBT129) 及び M D A 2 3 1 (乳腺癌; ATCC reference HBT26) は、ATCC より得た。M C F 7 (乳腺癌) は、University of Bonn in Germany の Dr Kassack より得た。S K-O V 3 細胞 (又は O V 3、ATCC reference HTB77) は、NCI (Frederick, MD) より善意で提供された。

【0175】

細胞株 H C T 1 1 6、H C T 1 5、M C F 7、M D A 4 3 5、M D A 2 3 1、P C 3、O V 3、H L 6 0 R 及び H L 6 0 は、R P M I 培地、特に 10%ウシ胎仔血清を添加して、ペニシリン、ストレプトマイシン及びファンギゾン存在下で、5%CO₂ 下、75cm² フラスコ中で培養した。抵抗性 H L 6 0 細胞は、ドキソルビシン (50 µg/L 培地) を用いた長期処理によって得た。

【0176】

抵抗性 M C F 7 (M C F 7 R) 細胞は、ドキソルビシンを用いた長期処理によって得た。

【0177】

H 9 c 2 細胞 (ラット心臓筋芽細胞) は、A T C C より得て、10%ウシ胎仔血清を添加した、D-MEM 培地中で 37℃、5%CO₂ 下で培養した。培地は、2~3 日ごとに取り替えた。

【0178】

細胞増殖の阻害の測定方法: M T S アッセイ

細胞は 200 µl 培地の 96-ウェル組織培養プレートに置き、24 時間の間培養して、Biomek 2000 又は 3000 (Beckman) を用いて D M S O に溶解した化合物 (0.5 nM~10 µM の範囲の化合物濃度) で処理した。対照は同じ体積の D M S O (最終体積の 1%) を入れた。72 時間の曝露後、M T S 試薬 (Promega) を加え、37℃で 3 時間インキュベートした。次に吸収を 490 nm において観測し、結果は、細胞増殖の阻害の割合に対応する値 $[1 - (OD_{490} \text{ 処理} / OD_{490} \text{ 対照}) \times 100]$ で表現した。I C 5 0 の決定 (細胞増殖の 50% 阻害) について、実験は分離して二重に実施した。

【0179】

心毒性の測定方法

H 9 c 2 細胞は、 0.7×10^4 細胞/cm² で 100 mm ペトリ皿中に 24 時間置いた。次に、細胞を洗浄し、1%ウシ胎仔血清のみを補充した、グルコースが含まれていない培地 (Gibco、DMEM w/o L-グルタミン、w/o D-グルコース、ビルビン酸ナトリウム) 中で 12 時間培養した。細胞を次にフラバグリン誘導体又はそのビヒクルで 12 時間処理し、次にドキソルビシンでさらに 14 時間処理した。Kribb3 (1 µM) を 1 時間ブレインキュベートし、心筋細胞中でフラバグリン及びドキソルビシンで処理した。細胞を洗浄し、続いて F A C S 解析を実施した。

【0180】

アポトーシスは、蛍光活性化細胞分類解析 (FACS-Calibur, Becton-Dickinson Biosciences) により解析した。 0.5×10^6 個の細胞を収穫し、アネキシン結合緩衝液 (0.

10

20

30

40

50

0.1 M HEPES、0.14 M NaCl、2.5 mM CaCl₂) で洗浄し、アネキシン V (1:50 希釈) 及びヨウ化プロピジウム (6.7 µg/ml) で標識した。全てのアッセイは少なくとも三重に実施し、結果はBD Cell Quest Proソフトウェア (Becton-Dickinson Biosciences, Le Pont De Claix, France) によって解析した。

【0181】

ウエスタンブロッティング – H9C2細胞を、 1.5×10^4 cells/cm²で60 mm ペトリ皿に24時間置いた。次に、細胞を洗浄し、1%ウシ胎仔血清のみを補充した、グルコースが含まれていない培地 (Gibco、DMEM w/o L-グルタミン、w/o D-グルコース、ピルビン酸ナトリウム) 中で12時間培養した。細胞を次にFL3又はビヒクルを用いて1時間又は4時間インキュベートし、適切な処理の後、リン酸緩衝生理食塩水 (PBS) で2回洗浄した。細胞を溶解緩衝液 (50 mM トリス-HCl、1 mM EDTA、100 mM NaCl、0.1% SDS、1% NP-40、1 mM Na₃VO₄、1 µg/mL アプロチニン、1 µg/mL ペプスタチン、1 µg/mL ロイペプチン、pH = 7) を用いて収穫した。全細胞溶解物は、12000 × gで15分間、4℃で遠心分離した。上澄み (20 µg) は、ローディングバッファーと混合し、100℃で3分間変性させ、変性条件下、12% SDS-PAGEで電気泳動し、ポリビニリデンジフルオリド膜に移した。ブロットは次にTweenを加えたPBS (0.5% Tween 20) (PBS-T) 中、5%無脂肪乳粉末を含む遮断溶液を用いて室温で1時間インキュベートした。10分間隔でPBS-Tを用いて3回洗浄した後、ブロットを一晚、4℃で、0.5%無脂肪乳粉末を含むPBS-Tで希釈した各々の一次抗体 (ウサギ多クローン性抗ホスホ-HSP27 (1:500) ; ウサギ多クローン性抗-HSP27 (1:500)) と一緒に、穏に揺らしながらインキュベートした。PBS-Tで3回洗浄した後、膜を1時間、室温で、0.5%無脂肪乳粉末を含むPBS-T中のセイヨウワサビペルオキシダーゼ共役二次ヤギ抗ウサギIgG (1:1, 000希釈) と一緒に、穏に揺らしながらインキュベートした。予測されたバンドは、インキュベーションの後に5分間の酵素結合化学発光で視覚化し、対応するタンパク質の総量へ正規化する走査レーザー濃度測定によって定量化した。

【0182】

ヒト癌細胞の生存能力に対するロカグラオール (FL1) 及びその誘導体 (FL2、FL3及びFL4) の効果

ロカグラオール及びその誘導体の効果は、ヒト癌細胞株についてMTSアッセイにより72時間の処理の後で決定した。表1に示すように、FL1 (ラセミのロカグラオール) はヒト癌細胞株のパネル上で、細胞増殖及び生存能力を、抗癌剤ドキソルビシンより効果的に減少させた。効果は低ナノモル範囲で観察された。環A上に存在するメトキシ基の除去は、有効性を1000倍以上も減少させた (化合物FL2)。反対に、環A上のメトキシ基を臭素原子に置換すると、これら全ての癌細胞株への細胞毒性が向上した (化合物FL3)。活性のランク (H << MeO < Br) は、環Aのパラ位にある疎水性置換基についての好ましさを示唆している。それに対して、環Bのパラ位にメトキシを導入することは、細胞毒性に不利である (FL4)。

【0183】

【表 2】

表1: フラバグリンFL1～FL4による、様々なヒト癌細胞株についての細胞増殖の阻害 (IC₅₀, nM)

細胞株	FL1	FL2	FL3	FL4	ドキソルビシン
KB	2	2500	<1	>10000	1
MCF7	4	10000	1	NI	12
MCF7R	4	10000	<1	>10000	58
HCT116	6	6000	<1	>10000	6
HCT15	6	8000	1	NI	81
HepG2	70	>10000	4	NI	240
HL60	3	6000	<1	>10000	13

10

【0184】

FL3化合物に加えて、新しく合成したフラバグリン、FL5～16及びFL18のインビトロの細胞毒性も、鼻咽頭（KB）、好中球（HL60及びHL60R）、大腸（HCT116）、胸部（MDA435及びMDA231）、卵巣（OV3）及び前立腺（PC3）－誘導腫瘍からの様々なヒト癌細胞株で、MTSアッセイにより評価した。結果は比較のために示したタキソテル、ドキソルビシン及びビンブラスチンの値とともに表2

20

【0185】

【表 3】

表2:フラバグリン誘導体の、ヒト癌細胞株に対する細胞毒性(IC₅₀, nM)

化合物	KB	HL60	HL60R	HCT116	MDA435	MDA231	OV3	PC3
FL3	15	5.5	4.5	7.6	8.7	3.8	8.5	17
FL5	165	65	44	96	65	27	101	174
FL6	255	115	67	108	205	48	251	224
FL7	340	195	121	201	298	51	259	273
FL8	35	15	28	13	13.4	5.7	37	33
FL9	22	16	78	15	16.3	10	29	31
FL10	24	14	14	18	15	8.7	21	29
FL11	1 710	1 120	1280	1420	1110	1070	1460	2 520
FL12	7	4	12	5.9	3.2	2.7	6.7	7.2
FL13	4	2	16	3.8	2.6	1.9	3.8	3.3
FL14	2	1	18	1.8	1.5	1.0	2.1	3.7
FL15	60							
FL16	28							
FL18	14							
FL19		7						
FL20		40						
FL21		50						
FL22		44						
FL23		2						
FL24		580						
FL25		16						
ドキソルビシン	40	30	990	22	3.5	0.047	41	186
タキソテール	0.17	0.5	531	0.52	0.25	0.018	0.51	1.4
ビンブラスチン	0.8	1.11	>100	1.42	1.24	0.63	2.7	5.5

10

20

30

【0186】

本発明者らは、FL3はHL60及びMCF7細胞株へのその細胞毒性を、これらがドキソルビシンに対して抵抗性になったときでさえ保ったことを観察した。

【0187】

本発明者らは、それらの構造－活性の関係の研究を、エステル又はアミド部位をFL3の2－位に導入することで開始した。メチルエステルFL10は、化合物FL3がするより僅かな細胞毒性の減少を示した。反対に、第三級アミドの導入（FL12）は、細胞毒性を有意に強化した。この効果は、第二級アミドFL13及び第一級アミドFL14で、大抵の細胞株においてより表された。しかしながら、FL13及びFL14の両方は、多剤耐性（MDR1）遺伝子によりエンコードされた原形質膜タンパク質であるP－糖タンパク質（P－gp）の過剰発現による、化学療法に対して耐性を有するHL60R細胞において、参照化合物FL3より低活性であった。

40

【0188】

次に、本発明者らは癌細胞への細胞毒性についての8－メトキシ基の必要性を検討した。8－デメトキシ化合物、FL6、FL5、FL8及びFL9は、同族の化合物、FL3、FL10、FL12及びFL13より有意に低活性であり（ED50、4～20倍高い）、細胞毒性に対しての8－位にあるメトキシ基の必要性は好ましいが絶対ではないことを示している。この8－デメトキシ系列では、C－2でのアミドの導入は、また、HL60Rへの細胞毒性を減少させた。

50

【0189】

F L 1 0 の 4 ' 位にある臭素のメトキシ (F L 7) による置換は、以前に F L 3 及びロカグラオールで観察されたとおり、細胞毒性活性には不利である。

【0190】

ロカグラオール (F L 1) 及びロカグラオール誘導体 (F L 2、F L 3 及び F L 4) はドキシソルビシンの心毒性へいかなる有害な効果も有さない

F L 1 又は F L 3 のドキシソルビシンとの組み合わせの細胞毒性効果を試験するために、本発明者らは、臨床的に用いられる抗癌剤に対して低い感度を示す、肝細胞癌の H e p G 2 細胞を選択した。

【0191】

F L 1、F L 3 又はドキシソルビシン単独による、及び F L 1 又は F L 3 を併用したドキシソルビシンによる H e p G 2 細胞増殖の阻害は、図 7 に示している。これらの結果は、ロカグラオール又はロカグラオール誘導体が、ドキシソルビシンの細胞毒性へのいかなる有害な効果も有さず、反対に、これらが癌細胞に対しての活性を強めたことを示した。

【0192】

ドキシソルビシンの心毒性へのロカグラオール及びその誘導体の効果

アポトーシスは、H 9 c 2 心筋細胞中でドキシソルビシンによって誘導され、アネキシン及び P I で細胞を標識した後 F A C S 解析によって検出した。これらのラット心臓から誘導された心筋新生細胞は、インビトロでのドキシソルビシンの心毒性の確立されたモデルを表している。1 μ M ドキシソルビシンを用いての、14 時間の細胞のインキュベーションは、32 % のアポトーシス (総アポトーシスを起こした細胞) を誘導した。異なる濃度のロカグラオール及びその誘導体を用いた、H 9 c 2 細胞のプレインキュベーションはドキシソルビシンによって誘導されたアポトーシスの有意に減少させたことが観察された (図 8 及び 9)。

【0193】

最も活性な化合物、F L 3 は、濃度の最大が 1 nM に到達する濃度依存様式においてドキシソルビシン-誘導アポトーシスを阻害した (図 8 B)。この濃度で、F L 3 は、1 μ M ドキシソルビシンにより誘導されるアポトーシスを 70 % 減少させた (図 10 A)。図 13 は、ロカグラオール誘導体の 10 又は 100 nM の異なる濃度での、H 9 c 2 細胞中ドキシソルビシンによって誘導されるアポトーシスにおける、F L 1 ~ 10 及び F L 12 ~ 18 の心臓保護効果を示す。

【0194】

カスパーゼ 3 (Chemicon International, ref AB3623) の活性形態に対して特異的な抗体を用いたウェスタンブロット解析は、F L 3 がドキシソルビシン-媒介カスパーゼ 3 活性を減少させたことを明らかにした。実際に、1 μ M ドキシソルビシンに加えて 1 nM F L 3 で 14 時間インキュベートした H 9 c 2 心筋細胞はカスパーゼ 3 中のプロカスパーゼ 3 の開裂を活性化することに失敗した (図 10 B)。F L 3 は、A I F 及びカスパーゼ 12 経路の活性化を介して、癌細胞の死を誘導しうる (Thuaud et al, 2009, J. Med. Chem, 52, 5176-5187)。従って、カスパーゼ 3、-7、-8 及び -9 とは独立にアントラサイクリンと相乗的に作用するため、抗腫瘍剤として重要な有用性を示し、これらのカスパーゼの活性化では効果がない細胞内でその活性を保つであろうことを示唆している。薬剤耐性及び副作用が癌化学療法の有効性を制限する 2 つの主要な障害であることを考慮すると、本発明のロカグラオール誘導体は、癌の処置に対する相当な可能性を保持している。

【0195】

F L 3 は血清飢餓に対して心筋細胞を保護する

フラバグリンの心臓保護の範囲をさらに調査するために、本発明者らは、F L 3 が H 9 c 2 心筋細胞を血清飢餓 (1 % 血清) に起因するストレスから保護することができるかを研究した。F L 3 (20 nM) は、72 時間の血清飢餓処置により誘導されるアポトーシスを強く減少した (図 11)。

10

20

30

40

50

【0196】

FL3はマウスにおけるドキソルビシン心毒性を軽減する

本発明者らは、FL3がいくつかの心臓保護を示すかをインビボで調査した。FL3の投与（0.1 mg/kg 腹腔内、2 x/day 4日間）は、ドキソルビシン（20 mg/kg 腹腔内）により誘導される心毒性からマウスを保護した：FL3を投与されたマウスに対して70%の生存率を観察した。ビヒクルを投与されたマウスの生存率は、僅か30%であった（表3を参照されたい）。このデータは、また、FL3が確かな生物学的利用能を示すことを意味している。

【0197】

【表4】

10

表3: インビボでの心臓保護

処置	生存率
ドキソルビシン (1 x, 20 mg/kg 腹腔内)	30 %
ドキソルビシン(1 x, 20 mg/kg 腹腔内) + FL3 (8 x, 0.1 mg/kg 腹腔内)	70 %
FL3 (8 x, 0.1 mg/kg 腹腔内)	100 %

20

【0198】

FL3心臓保護はHSP27リン酸化を通して媒介される

小熱ショックタンパク質HSP27（又はそのマウス同族体HSP25）のリン酸化は、ドキソルビシン心毒性を含む多数のストレスからの心筋細胞を保護する、イベントのカスケードを誘導する。このタンパク質がFL3心臓保護に関与するかを研究するために、本発明者らは、この効果が、HSP25/27リン酸化を阻害する合成分子KRIBB3によって遮断されるかを試験した。興味深いことに、H9c2心筋細胞のKRIBB3（1 μM）による1時間の処理は、FL3（100 nM）を用いた共処理（co-treatment）によって有意に軽減された細胞毒性を誘導し、FL3の効果がKRIBB3の効果と反対であることを示した。予想通り、KRIBB3はドキソルビシンの細胞毒性を悪化させたが、しかし再び、この効果はFL3によって逆転された：ドキソルビシン、KRIBB3及びFL3で処理した細胞は全て一緒にドキソルビシン単独で処理した細胞と同じレベルのアポトーシスを示した。これらの結果は、本発明者らに、FL3がHSP27リン酸化を誘導するか研究することを促した（図12B）。ウエスタンブロット解析は、実際に、1時間の処理後高いレベルのリン酸化を示し、これは4時間後有意に減少した。

30

【0199】

結論

これらの実験は、本発明に従うロカグラオール及びその誘導体が、心筋細胞のアポトーシス、特にドキソルビシンによって誘導されるアポトーシスを阻害又は制限することを示した。

40

【0200】

実際に、本発明者らは、ロカグラオール及びその誘導体が、H9c2心筋細胞をドキソルビシン及び血清飢餓により誘導されるアポトーシスから保護することを示した。興味深いことに、これらの2つのストレスは、性質が異なっている：ドキソルビシンは酸化ストレスを誘導し、一方で血清飢餓は細胞の生存に必須である成長因子シグナリングを妨害する。

【0201】

ドキソルビシン、エピルビシン及びダウノルビシンのようなアントラサイクリンは、用量依存性であり、蓄積し、且つ不可逆であるそれらの急性及び慢性の心毒性にもかかわらず、化学療法において最もよく用いられる抗癌剤である。最終的には、これらの心筋機能

50

障害はうっ血性心不全につながりうる。幸いなことに、抗癌効果及び心毒性は、同じ機構によって仲介されていない。前者はトポアイソメラーゼIIの阻害に起因する一方、後者はNADPHによるアントラサイクリンの可逆的還元及び酸素による再酸化を含む酸化還元サイクルによって生成する反応性酸素種（ROS）により引き起こされる。鉄のキレート化剤であるデキソラゾクサンは、アントラサイクリン化学療法を受けている癌患者において、証明された有効性を有する唯一の心臓保護剤である。しかしながら、この有用性は限定されており、生存上の効果は確立することに失敗していた。

【0202】

興味深いことに、心臓保護に対する活性の相対的順序（FL2～FL4<<FL1<FL3）は、癌細胞に対する細胞毒性についてのそれと類似しており、これらの化合物は恐らく同じ標的分子を通して作用していることが示唆される。驚くべきことに、50nMのFL3は、20倍多いドキソルビシンの濃度により誘導されるアポトーシスを61%軽減した。この効果は、同時に起こるドキソルビシンによるカスパーゼ3の誘導の抑制に付随して起こる。同じ傾向が、他のロカグラオール誘導体についても観察された。実際に、FL5、FL8～10及びFL12～18は、細胞毒性及び心臓保護の活性を示し、FL6、FL7及びFL11は、そのような活性は弱い又は見られなかった（図13）。

10

【0203】

本発明者らは、この心臓保護がHSP27リン酸化反応によって媒介されることを示した。アントラサイクリンの心毒性を軽減する心臓保護剤についてのここ30年間の研究は、あったとしても、臨床上の有効性が限定された薬剤を導いてきた。アントラサイクリンは最も広範に用いられている抗癌剤であることを考慮すると、新しいクラスの心臓保護剤の発見は、臨床上傑出して重要である。ロカグラオール誘導体とアントラサイクリンの会合の利益は三重でありうる：フラバグリンはアントラサイクリンの殺腫瘍剤効果を強化することができ、化学耐性の発展を遅らせ、そしてアントラサイクリンの主要な副作用、心毒性を軽減する。これら全ての属性を有する薬剤は、現在の処置を大きく発展させるであろう。

20

【0204】

【表 5】

参考文献

- Berge, et al. J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66: 1-19.
- Bueno O.F., et al. Circ Res. 2004; 94: 91-9.
- Diedrichs N., et al. Eur J Org Chem. 2005, 9, 1731-1735.
- Dobler M.R., et al. Tetrahedron Lett. 2001;42: 8281-8284.
- Fahrig T., et al. Mol Pharm. 2005 ; 67 : 1544-1555. 10
- Gerard B., et al. J Am Chem Soc 2004 ; 27 : 126: 13620-1.
- Hausott B, et al. Int J Cancer. 2004 ; 109:933-940.
- Ito T, et al. J Biol Chem. 2007; 282 : 1152-60.
- Karmazyn M., et al. Can. J. Physiol. 1991, 69:719-730.
- Kim S, et al. Anticancer Res 2007;27:2175-83.
- Kim S, et al. Anticancer Agents Med Chem 2006;6:319-45.
- Mi Q, et al. Anticancer Research 2006, 26:947-952. 20
- Pai V.B., et al. Drug Saf. 2000;22:263-302.
- Proksch P, et al. Curr Org Chem 2001;5:923-38.
- Steinherz L.J., et al. *Med. Pediatr. Oncol.* 1995;24:352-361.
- Swain S.M., et al. *Cancer*. 2003;97:2869-2879.
- Van Dalen E.C., et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jan 25;(1):CD003917.
- Van Dalen E.C., et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008: CD003917.
- Wouters, K.A. et al. *Br J Haematol*. 2005 ; 131 :561-78. 30

【 図 6 】

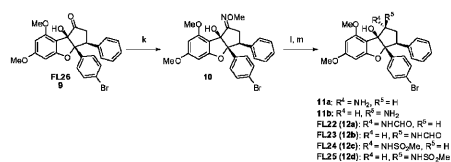


Figure 6

【 図 1 2 B 】

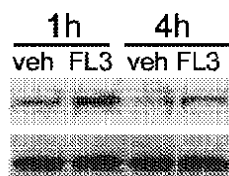
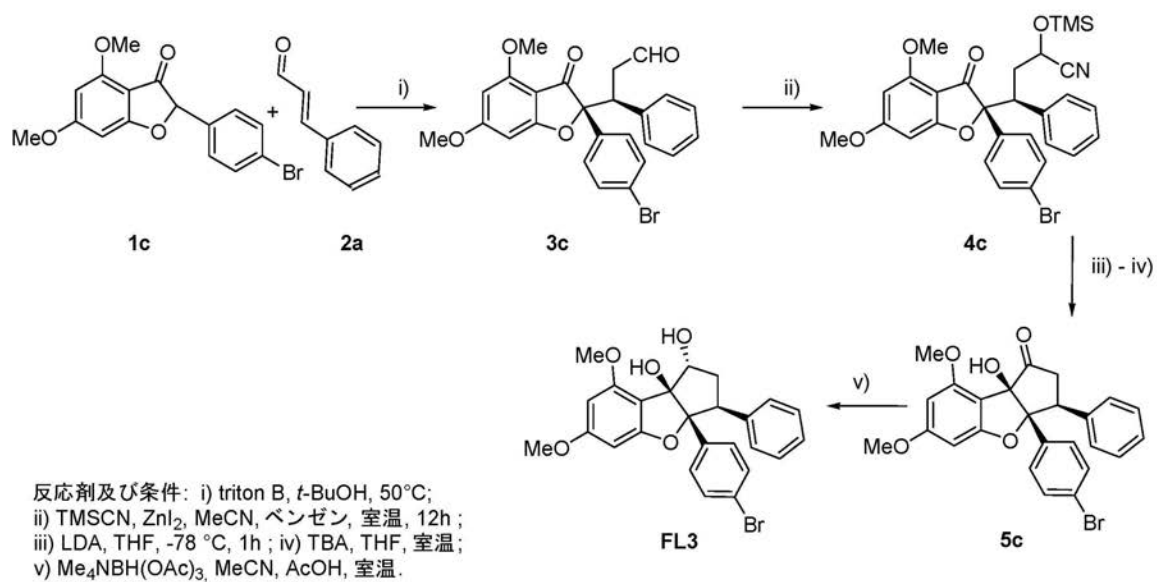
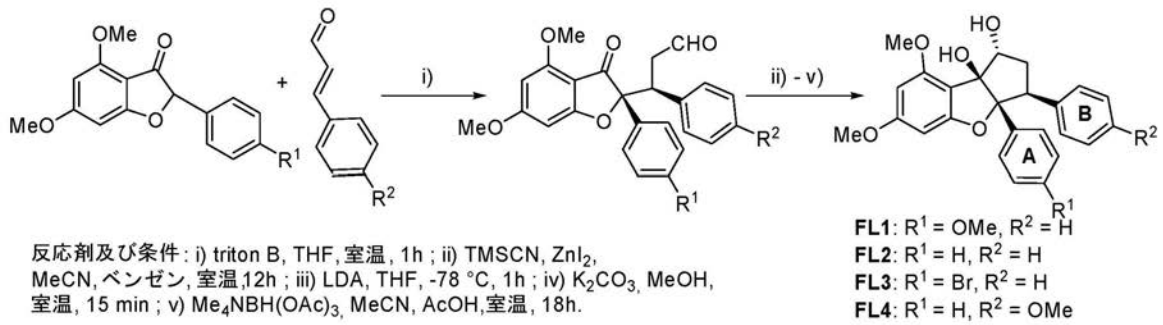


Figure 12B

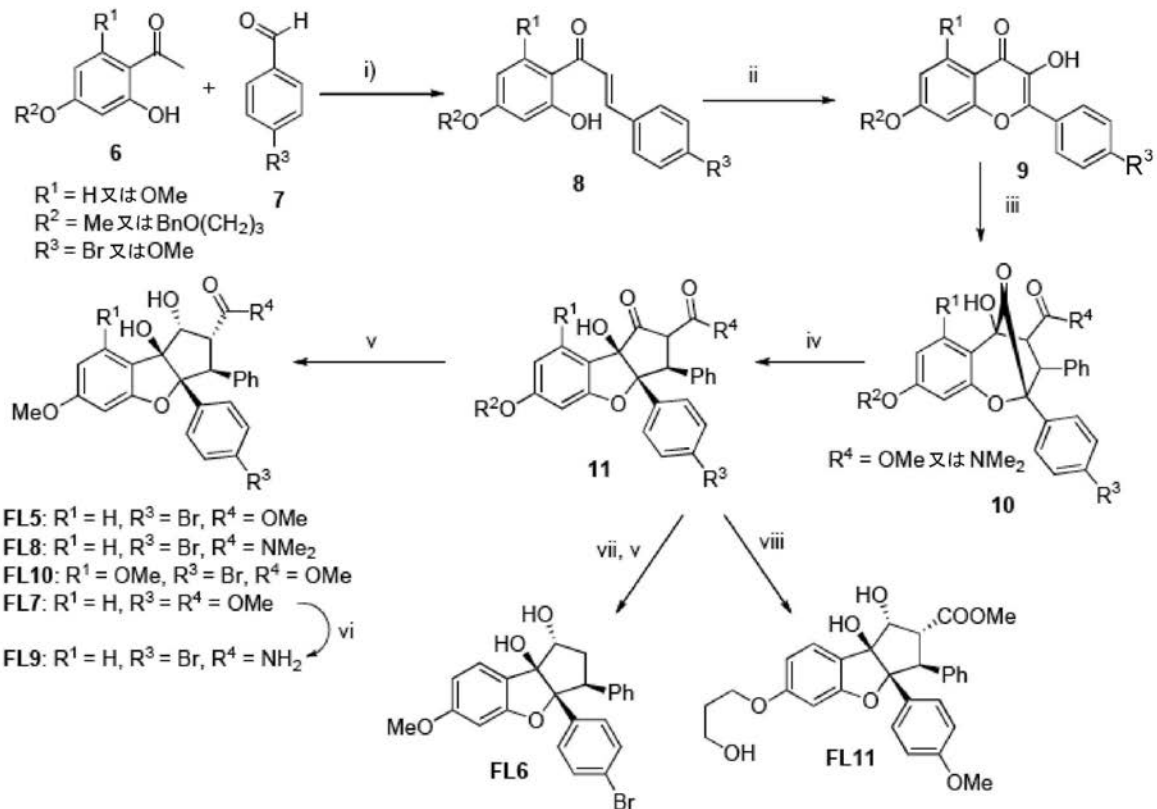
【 図 1 】



【図 2】



【図 3】



反応剤及び条件: i) KOH, EtOH; ii) R¹=Hのとき, H₂O₂, EtOH, 又は R¹=OMeのとき, I₂, DMSOに続いて oxone, CH₂Cl₂-アセトン 2/1、緩衝液; iii) PhCHCHCOR⁴, hv, CH₂Cl₂-MeOH; iv) MeONa, MeOH; v) Me₄NBH(OAc)₃, CH₃CN; vi) NH₃, MeOH, 130°C; vii) LiCl, DMSO, 100°C; viii) H₂ Pd/C, MeOH.

3a: $R^1 = \text{OMe}, R^2 = \text{Br}$
3b: $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{Br}$
3c: $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{OMe}$

4a: $R^1 = \text{OMe}, R^2 = \text{Br}$
4b: $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{Br}$
4c: $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{OMe}$

5a: $R^1 = \text{OMe}, R^2 = \text{Br}$
5b: $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{Br}$
5c: $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{OMe}$

FL12 (7a): $R^1 = \text{OMe}, R^3 = R^4 = \text{Me}$
FL13 (8a): $R^1 = \text{OMe}, R^3 = \text{H}, R^4 = \text{Me}$
FL14 (9a): $R^1 = \text{OMe}, R^3 = R^4 = \text{H}$
FL9 (9b): $R^1 = R^3 = R^4 = \text{H}$

FL10 (6a): $R^1 = \text{OMe}, R^2 = \text{Br}$
FL5 (6b): $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{Br}$
FL7 (6c): $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{OMe}$

FL6 (1b)

FL8 (7b)

3b + **10** $\xrightarrow{\text{g}}$ **11** $\xrightarrow{\text{b, d}}$ **FL8 (7b)**

3a: $R^2 = \text{Br}$
3d: $R^2 = \text{OMe}$

4d: $R^2 = \text{Br}$
4e: $R^2 = \text{OMe}$

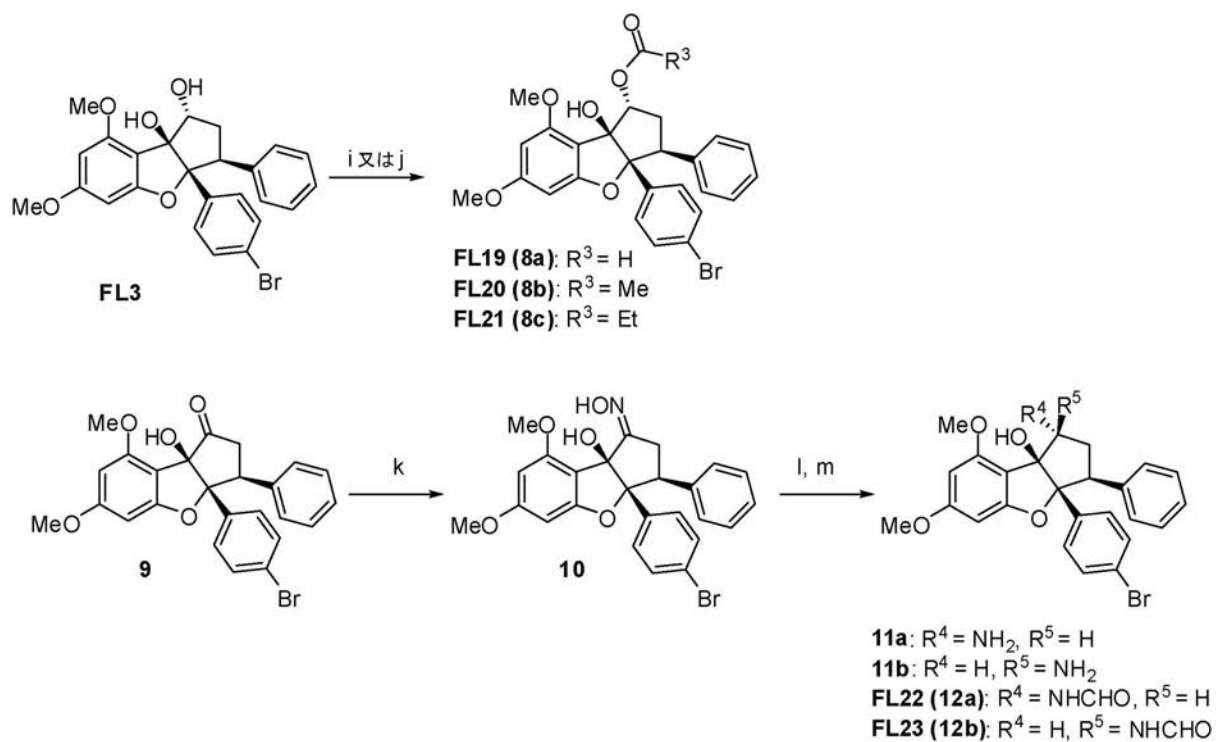
5d: $R^2 = \text{Br}$
5e: $R^2 = \text{OMe}$

FL18

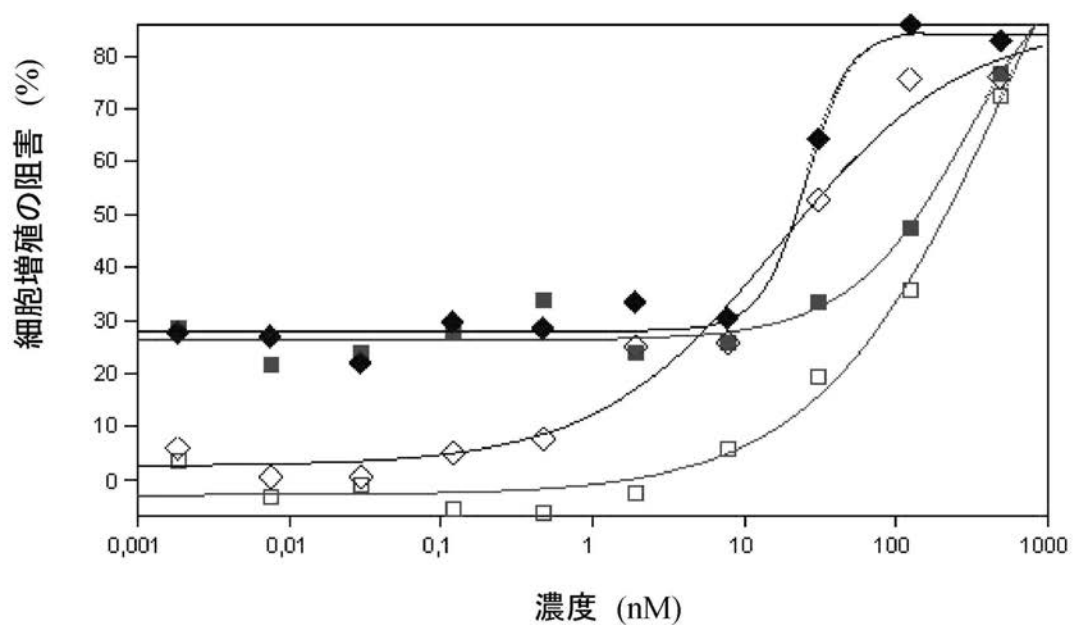
FL17 (6d): $R^2 = \text{Br}$
FL16 (6e): $R^2 = \text{OMe}$

FL15

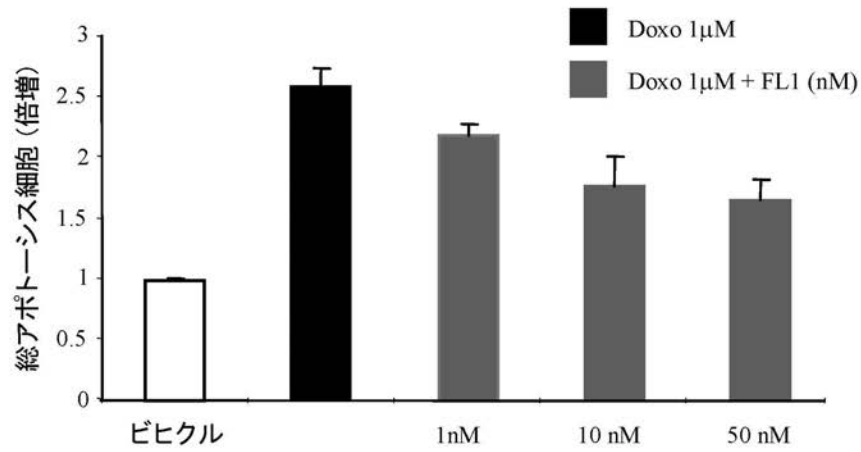
【図 5】



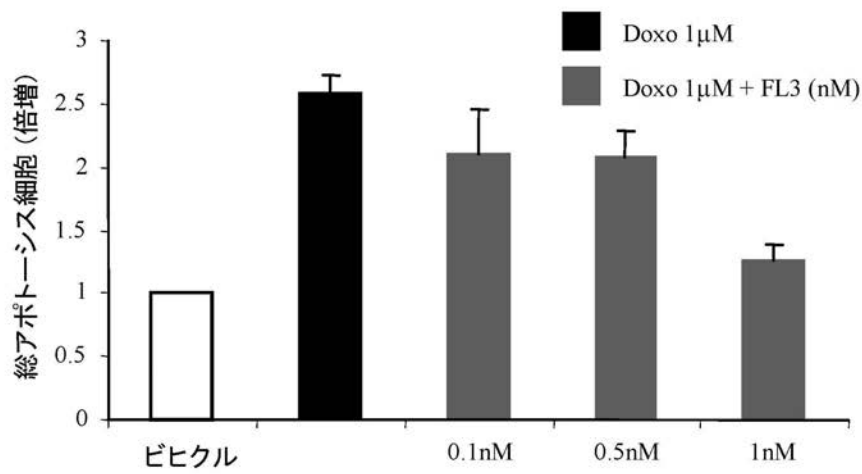
【図 7】



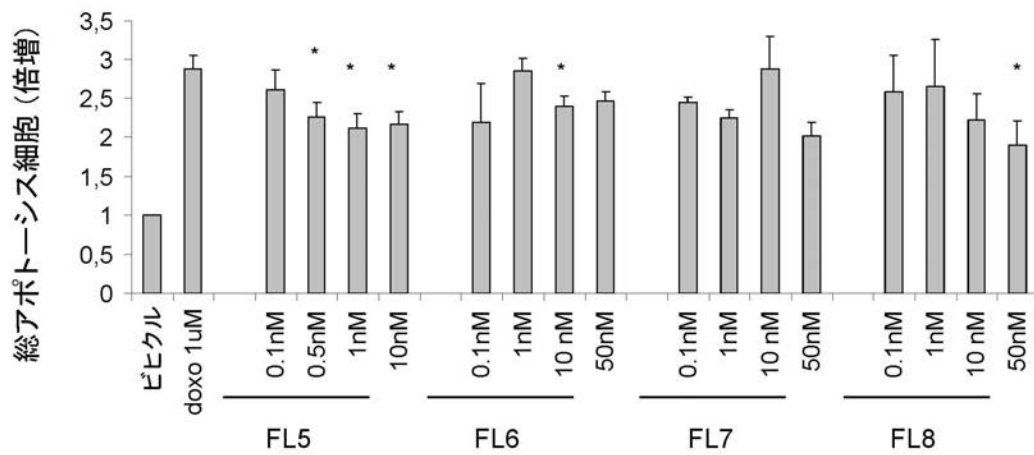
【図 8 A】



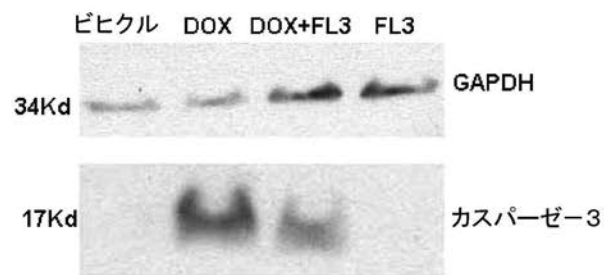
【図 8 B】



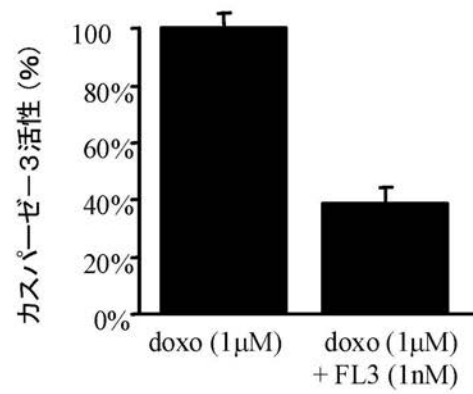
【図 9】



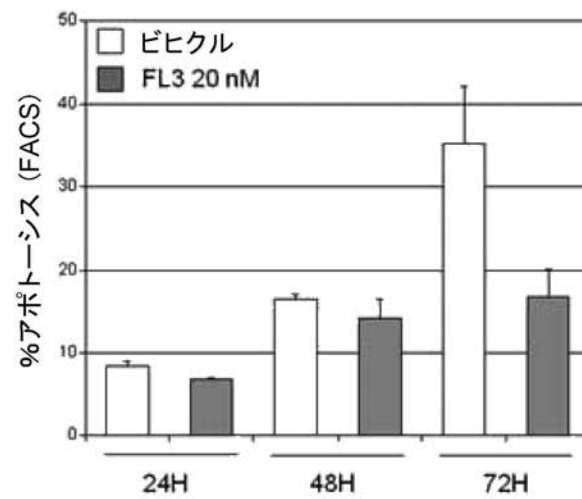
【図 10 A】



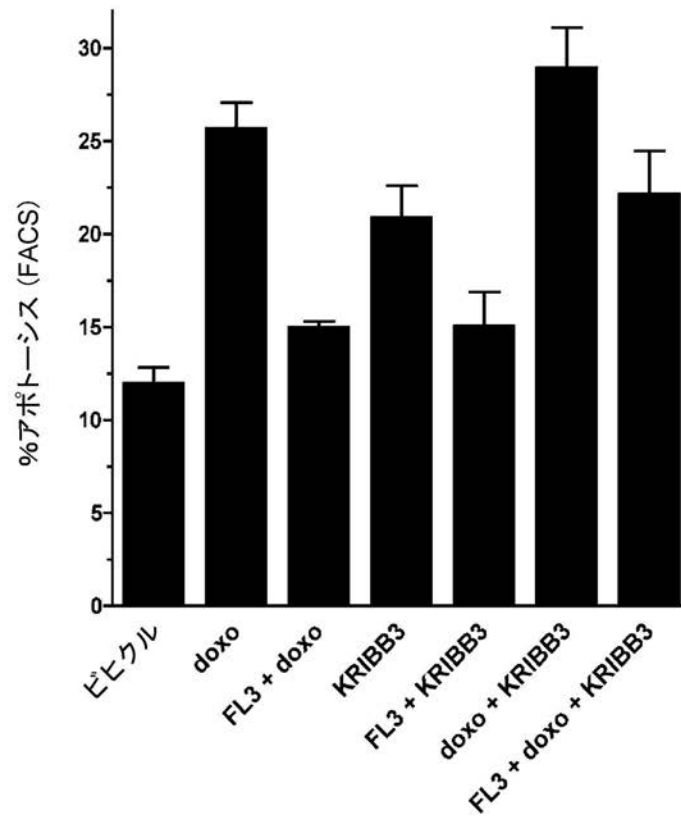
【図 10 B】



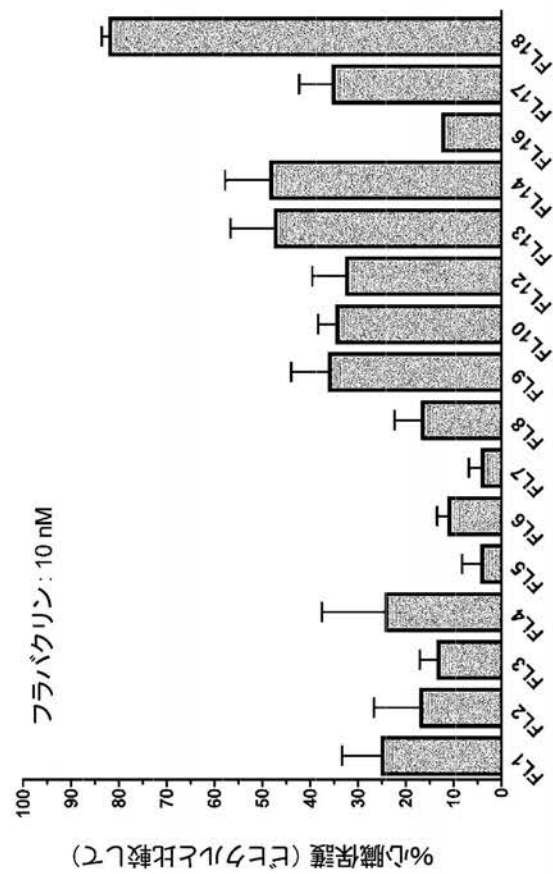
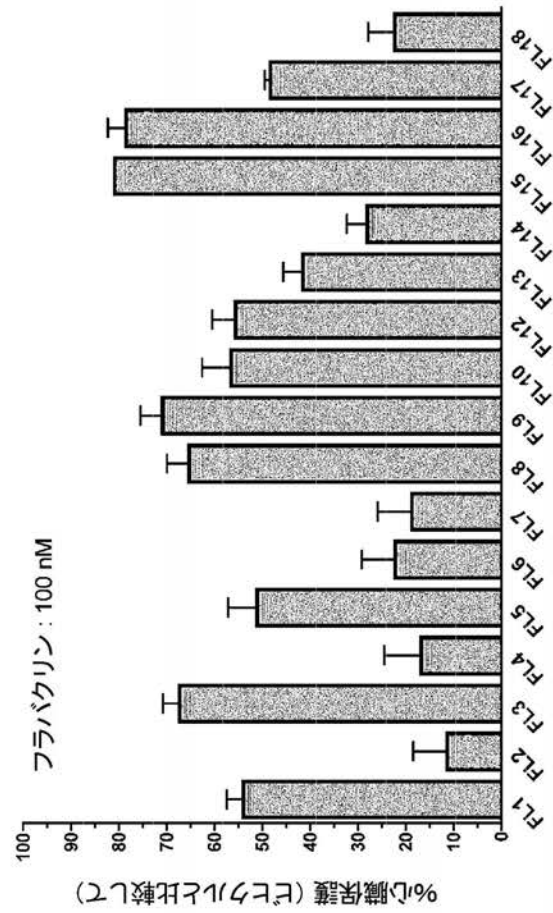
【図 11】



【図 1 2 A】



【図 13】



【提出日】平成23年7月26日(2011.7.26)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

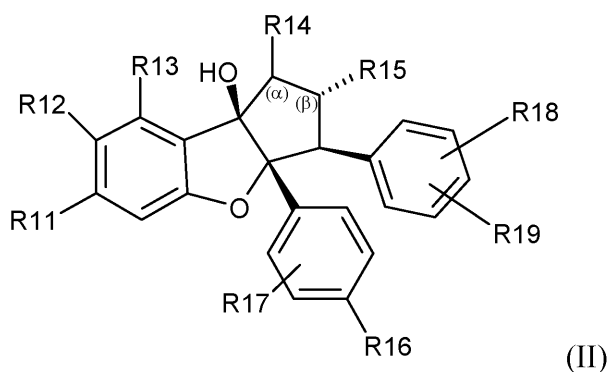
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

抗腫瘍剤、好ましくはアントラサイクリン、より好ましくはドキソルビシンの心毒性を予防するか又は制限するための使用のための、式(II)：

【化13】



[式中、

R^{11} は、場合により置換されているアルコキシであり；

R^{12} は、水素であるか；

又は R^{11} 及び R^{12} は、一緒になって $-O-CH_2-O-$ 単位を形成し；

R^{13} は、水素及び (C_1-C_3) -アルコキシより選択され；

R^{14} は、ヒドロキシル、オキシ基、 $-OCOR^{20}$ (ここで、 R^{20} は、水素及び (C_1-C_3) -アルキルより選択される)、 $=N-OR^{26}$ (R^{26} は、H又はメチルである)、 $-NH-(CH_2)_m-R^{27}$ (ここで、 m は、0又は1であり、 R^{27} は、H、 $-OH$ 、 $-SO_2Me$ より選択される)、 $-COR^{28}$ (R^{28} は、H又は (C_1-C_3) -アルキルである) より選択され；

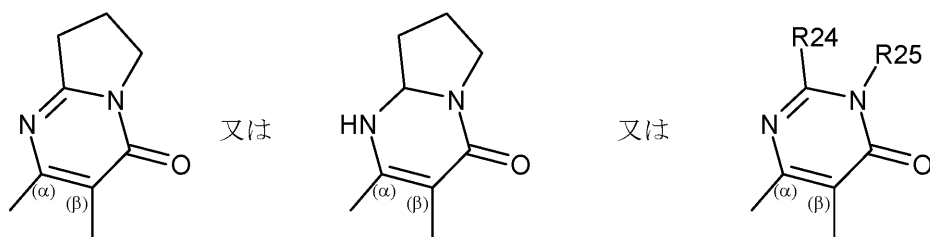
R^{15} は、水素、 $-COOR^{21}$ 、 $-CONR^{22}R^{23}$ 及び $-CONH(CH_2)_nOH$ (ここで、 n は、2、3又は4であり、ここで、

R^{21} 及び R^{23} は、水素及び (C_1-C_3) -アルキルより独立して選択され、 R^{22} は、 (C_1-C_3) -アルコキシ、 (C_1-C_3) -アルキル及び水素からなる群より選択されるか、又は

R^{22} 及び R^{23} は、一緒になって、場合により基 $NHCO-(C_1-C_4)$ -アルキルにより置換されている5原子ヘテロ環を形成する) より選択されるか；

又は R^{14} 、 R^{15} ならびに R^{14} 及び R^{15} を有する炭素 (α) 及び (β) は、一緒になって、下記：

【化14】



(式中、 R^{24} 及び R^{25} は、 $(C_1 - C_3)$ -アルキル及び水素からなる群より、好ましくは水素及びメチルより独立して選択される)を形成し；

R^{16} は、水素、 $(C_1 - C_3)$ -アルコキシ及びハロゲンより選択され；

R^{17} は、 R^{16} のオルト位にあり、水素、 $(C_1 - C_3)$ -アルコキシ及びヒドロキシルより選択されるか、又は R^{17} と一緒になって $-O-CH_2-O-$ 単位を形成し；

R^{18} 及び R^{19} は、水素及びハロゲンからなる群より、好ましくは H、F、Br 及び Cl、より好ましくは H 又は F より独立して選択される] で示されるロカグラオール誘導体又はその任意の薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物。

【請求項 2】

式 (II) のロカグラオール誘導体が、以下の特徴：

a) R^{12} が、H であり、 R^{11} が、メトキシ及びエトキシより選択され、より好ましくは、 R^{11} が、メトキシである；

b) R^{13} が、水素、メトキシ及びエトキシより選択され、より好ましくは、 R^{13} が、水素又はメトキシである；

c) R^{14} が、ヒドロキシル、 $-OCOR^{20}$ (R^{20} は、水素、メチル及びエチルより選択される)、 $-NH-(CH_2)_m-R^{27}$ (ここで、 m は、0 であり、 R^{27} は、 $-SO_2Me$ 又は $-COR^{28}$ (R^{28} は、H 又は $(C_1 - C_3)$ -アルキル、好ましくは H 又はメチルである) である) より選択される；

d) R^{15} が、水素、 $-COOR^{21}$ 及び $-CONR^{22}R^{23}$ (ここで、 R^{21} 及び R^{23} は、水素及びメチルより独立して選択され、 R^{22} は、水素、メチル及びメトキシからなる群より選択される) より選択され；より好ましくは、 R^{15} は、水素、 $COOMe$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 及び $CONMe_2$ より選択される；

e) R^{16} が、水素、 $(C_1 - C_3)$ -アルコキシ及びハロゲンより、より好ましくは水素、塩素、臭素、フッ素及びメトキシより、さらに好ましくは臭素及びメトキシより選択される；

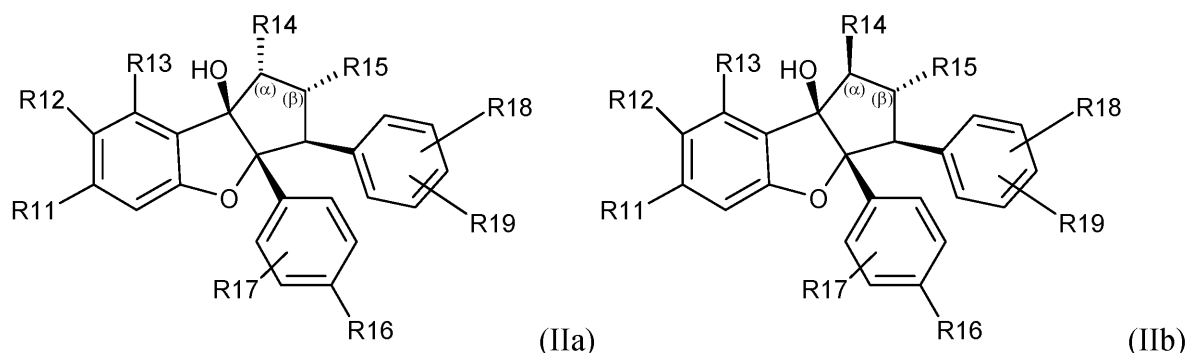
f) R^{17} が、水素である；

g) R^{18} が、パラ位にあり、H 又はフッ素であり、 R^{19} が、水素である；
の一つ又はいくつかを有する、請求項 1 記載の 医薬組成物。

【請求項 3】

ロカグラオール誘導体が、式 (IIa) 又は (IIb)：

【化 15】



[式中、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 及び R^{19} の定義は、請求項 1 又は 2 と同様である] を呈する、請求項 1 又は 2 記載の 医薬組成物。

【請求項 4】

ロカグラオール誘導体が、式 (IIa) を有し、 R^{14} が、ヒドロキシル、 $-OCOR^{20}$ (R^{20} は、水素及び水素、メチル及びエチルより選択される) 及び $=N-OR^{26}$ (R^{26} は、H 又はメチルである) より選択される、請求項 1～3 のいずれか一項記載の 医薬組成物。

【請求項 5】

R^{11} が、アルコキシ、特にメトキシ又はエトキシ、より好ましくはメトキシであり； R^{12} が、水素であり； R^{13} が、水素、メトキシ及びエトキシより選択され、より好ましくは、 R^{13} が、水素又はメトキシであり； R^{15} が、水素、 COOMe 、 CONH_2 、 CONHMe 及び CONMe_2 より選択され； R^{16} が、水素、塩素、臭素、フッ素及びメトキシから、より好ましくは臭素及びメトキシからなる群より選択され； R^{18} が、パラ位にあり、H又はフッ素であり；そして、 R^{17} 及び R^{19} が、水素である、請求項 4 記載の 医薬組成物。

【請求項 6】

ロカグラオール誘導体が、式 (IIb) を有し、 R^{14} が、 $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m-\text{R}^{27}$ (ここで、 m は、0 であり、 R^{27} は、 $-\text{SO}_2\text{Me}$ 又は $-\text{COR}^{28}$ (R^{28} は、H 又は (C_1-C_3) -アルキル、好ましくは H 又はメチルである) である) である、請求項 1～3 のいずれか一項記載の 医薬組成物。

【請求項 7】

R^{11} が、アルコキシ、特にメトキシ又はエトキシ、より好ましくはメトキシであり； R^{12} が、水素であり； R^{13} が、水素、メトキシ及びエトキシより選択され、より好ましくは、 R^{13} が、水素又はメトキシであり、さらに好ましくは、 R^{13} が、メトキシであり； R^{15} が、水素、 COOMe 、 CONH_2 、 CONHMe 及び CONMe_2 より選択され、より好ましくは、水素であり； R^{16} が、水素、塩素、臭素、フッ素及びメトキシからなる群より選択され、より好ましくは、塩素、臭素又はフッ素であり、さらに好ましくは臭素であり；そして、 R^{17} 、 R^{18} 及び R^{19} が、水素である、請求項 6 記載の 医薬組成物。

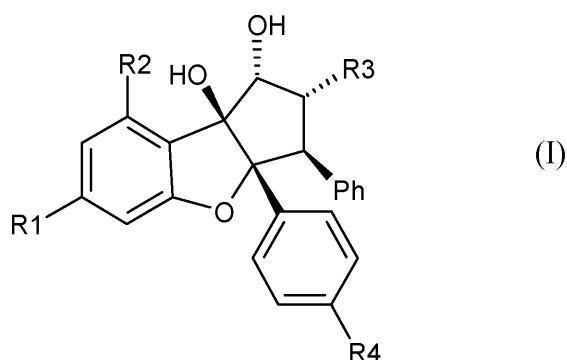
【請求項 8】

ロカグラオール誘導体が、FL1、FL3、FL5、FL6、FL7、FL8、FL9、FL10、FL12、FL13、FL14、FL15、FL16、FL17、FL18、FL19、FL20、FL21、FL22、FL23、FL24 及び FL25 からなる群より、より好ましくは FL1、FL3、FL5、FL8、FL9、FL10、FL12、FL13、FL14、FL15、FL16、FL17、FL18、FL19、FL20、FL21、FL22、FL23 及び FL25 からなる群より選択される、請求項 1～3 のいずれか一項記載の 医薬組成物。

【請求項 9】

式 (I)：

【化 16】



[式中、

R^3 は、 $-\text{CONH}_2$ であり；

そして、式中、

R^1 は、場合により置換されているアルコキシであり、好ましくは、メトキシ及び基 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^{10}$ (ここで、 n は、1、2、3 又は 4 であり、 R^{10} は、ヒ

ドロキシル、 $-\text{NMe}_2$ 、 $-\text{OCONMe}_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ 及びモルホリンからなる群より選択される) からなる群より選択され;

R^2 は、水素及び $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ - アルコキシからなる群より、好ましくは水素及びメトキシより選択され; そして、

R^4 は、ハロゲン、好ましくは、臭素、クロリド、ヨーダイド、より好ましくは、臭素であるか、

あるいは、

R^1 は、場合により置換されているアルコキシであり、好ましくは、メトキシ及び基 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^{10}$ (ここで、 n は、1、2、3 又は 4 であり、 R^{10} は、ヒドロキシル、 $-\text{NMe}_2$ 、 $-\text{OCONMe}_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ 及びモルホリンからなる群より選択される) からなる群より選択され;

R^2 は、水素であり; そして、

R^4 は、水素及びアルコキシからなる群より選択されるか、

あるいは、

R^1 は、置換アルコキシ、好ましくは基 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^{10}$ (ここで、 n は、1、2、3 又は 4 であり、 R^{10} は、ヒドロキシル、 $-\text{NMe}_2$ 、 $-\text{OCONMe}_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ 及びモルホリンからなる群より選択される) であり;

R^2 は、 $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ - アルコキシ、好ましくはメトキシであり; そして

R^4 は、水素及びアルコキシからなる群より選択されるか、

あるいは、式中、

R^3 は、 $-\text{COOR}^5$ (ここで、 R^5 は、 $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ - アルキル、好ましくはメチルである) であり;

R^1 は、場合により置換されているアルコキシであり、好ましくは、メトキシ及び基 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^{10}$ (ここで、 n は、1、2、3 又は 4 であり、 R^{10} は、ヒドロキシル、 $-\text{NMe}_2$ 、 $-\text{OCONMe}_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ 及びモルホリンからなる群より選択される) からなる群より選択され;

R^2 は、水素であり; そして

R^4 は、水素、メトキシ及びハロゲンからなる群より選択されるか;

あるいは、式中、

R^1 は、メトキシであり、 R^4 は、臭素であり、

そして式中、

R^2 は、 $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ - アルコキシ、好ましくはメトキシであり、そして、

R^3 は、水素であるか、

あるいは、

R^2 は、水素であり、そして、

R^3 は、水素、 $-\text{COOR}^5$ 及び $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ (ここで、 R^5 は、 $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ - アルキル、好ましくはメチルであり、 R^6 及び R^7 は、水素及び $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ - アルキルからなる群より、好ましくは水素及びメチルより独立して選択される) からなる群より選択される] で示されるロカグラオール誘導体、又はその任意の薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

R^1 が、メトキシであり;

R^2 が、水素であり;

R^3 が、 $-\text{COOR}^5$ 及び $-\text{CONH}_2$ (ここで、 R^5 は、メチルである) からなる群より選択され; そして

R^4 が、ハロゲン又はメトキシ、好ましくは臭素又はメトキシである、請求項 9 記載のロカグラオール誘導体。

【請求項 11】

R^1 が、メトキシであり;

R^2 が、メトキシ又は水素からなる群より選択され;

R^3 が、 $-\text{CONH}_2$ であり；そして

R^4 が、ハロゲン、好ましくは臭素である、請求項 9 記載のロカグラオール誘導体。

【請求項 12】

R^1 及び R^2 が、メトキシであり、 R^3 が、水素であり、 R^4 が、臭素である、請求項 9 記載のロカグラオール誘導体。

【請求項 13】

R^1 が、メトキシであり； R^2 が、水素であり； R^3 が、水素、 $-\text{COO}(\text{CH}_3)$ 及び $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ からなる群より選択され； R^4 が、臭素である、請求項 9 記載のロカグラオール誘導体。

【請求項 14】

R^3 が、 COOMe であり、 R^1 が、メトキシであり、 R^2 が、水素であり、 R^4 が、水素、メトキシ及び臭素からなる群より選択され、好ましくはメトキシ又は臭素である、請求項 9 記載のロカグラオール誘導体。

【請求項 15】

R^1 が、メトキシであり、 R^4 が、臭素であり、ここで、 R^2 が、メトキシであり、 R^3 が、水素であるか、又は R^2 が、水素であり、 R^3 が、水素、 $-\text{COO}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONH}(\text{CH}_3)$ 及び $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ からなる群より選択されるかのいずれかである、請求項 9 記載のロカグラオール誘導体。

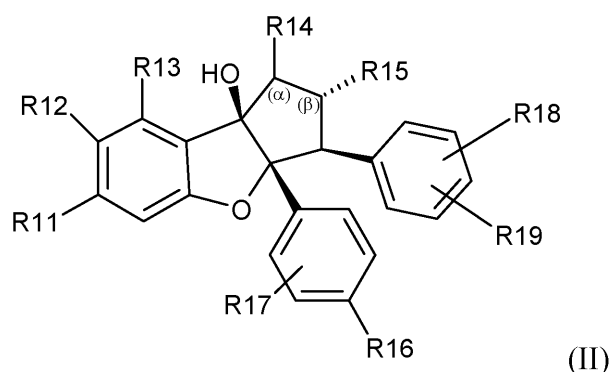
【請求項 16】

ロカグラオール誘導体が、FL 3、FL 5、FL 6、FL 7、FL 8、FL 9 及び FL 14 からなる群より選択される、請求項 9 記載のロカグラオール誘導体。

【請求項 17】

式 (II)：

【化 17】



[式中、

R^{11} は、場合により置換されているアルコキシであり；

R^{12} は、水素であるか；

又は R^{11} 及び R^{12} は、一緒になって $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ 単位を形成し；

R^{13} は、水素及び (C_1-C_3) -アルコキシより選択され；

R^{14} は、 $-\text{NH}-R^{27}$ (ここで、 R^{27} は、 $-\text{SO}_2\text{Me}$ 、 $-\text{COR}^{28}$ (R^{28} は、H 又は (C_1-C_3) -アルキルである) より選択される) であり；

R^{15} は、水素、 $-\text{COOR}^{21}$ 、 $-\text{CONR}^{22}R^{23}$ 及び $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ (ここで、 n は、2、3 又は 4 であり、ここで

R^{21} 及び R^{23} は、水素及び (C_1-C_3) -アルキルより独立して選択され、 R^{22} は、 (C_1-C_3) -アルコキシ、 (C_1-C_3) -アルキル及び水素からなる群より選択されるか、又は

R^{22} 及び R^{23} は、一緒になって、場合により基 $\text{NHCO}-$ (C_1-C_4)-アルキルで置換されている、5 原子ヘテロ環を形成する) より選択され；

R^{16} は、水素、 $(C_1 - C_3)$ -アルコキシ及びハロゲンより選択され；

R^{17} は、 R^{16} のオルト位にあり、水素、 $(C_1 - C_3)$ -アルコキシ及びヒドロキシルより選択されるか、又は R^{17} と一緒になって $-O-CH_2-O-$ 単位を形成し；

R^{18} 及び R^{19} は、水素及びハロゲンからなる群より、好ましくはH、F、Br及びCl、より好ましくはH又はFより独立して選択される] で示されるロカグラオール誘導体、又はその任意の薬学的に許容される塩。

【請求項18】

式(II)のロカグラオール誘導体が、以下の特徴：

a) R^{11} が、アルコキシであり、 R^{12} が、水素である；

b) R^{13} が、水素及びメトキシより選択される；

c) R^{14} が、 $-NH-R^{27}$ (ここで、 R^{27} は、 $-SO_2Me$ 、 $-COR^{28}$ (R^{28} は、H、メチル又はエチルである) より選択される) である；

d) R^{15} が、水素、 $-COOR^{21}$ 及び $-CONR^{22}R^{23}$ (ここで、 R^{21} 及び R^{23} は、水素及びメチルより独立して選択され、 R^{22} は、水素、メチル及びメトキシからなる群より選択される) より選択され；より好ましくは、 R^{15} は、水素、 $COOMe$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 及び $CONMe_2$ より選択される；

e) R^{16} が、水素、 $(C_1 - C_3)$ -アルコキシ及びハロゲンより、より好ましくは水素、塩素、臭素、フッ素及びメトキシより、さらに好ましくは臭素及びメトキシより選択される；

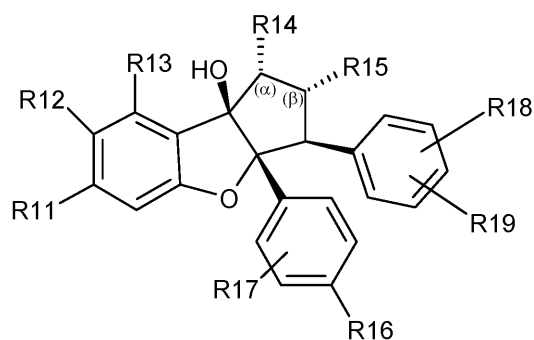
f) R^{17} が、水素である；

g) R^{18} が、パラ位にあり、H又はフッ素であり、 R^{19} が、水素である；
の一つ又はいくつかを有する、請求項17記載のロカグラオール誘導体。

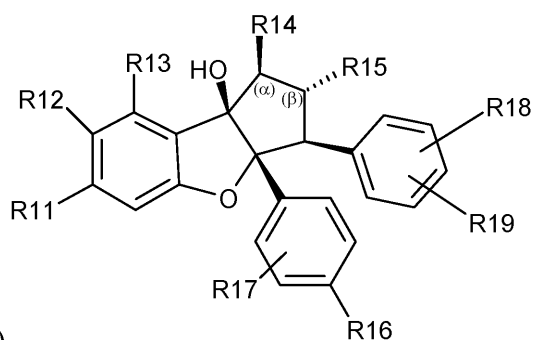
【請求項19】

ロカグラオール誘導体が、式(IIa)又は(IIb)：

【化18】



(IIa)



(IIb)

[式中、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 及び R^{19} の定義は、請求項15又は16と同様である] を呈する、請求項17又は18記載のロカグラオール誘導体。

【請求項20】

ロカグラオール誘導体が、式(IIb)を有し、 R^{14} が、 $-NH-R^{27}$ (ここで、 R^{27} は、 $-SO_2Me$ 又は $-COR^{28}$ (R^{28} は、H又は $(C_1 - C_3)$ -アルキル、好ましくはH又はメチルである) である) である、請求項17～19のいずれか一項記載のロカグラオール誘導体。

【請求項21】

R^{11} が、アルコキシ、特にメトキシ又はエトキシ、より好ましくはメトキシであり；
 R^{12} が、水素であり； R^{13} が、水素、メトキシ及びエトキシより選択され、より好ましくは、 R^{13} が、水素又はメトキシであり、さらに好ましくは、 R^{13} が、メトキシであり； R^{15} が、水素、 $COOMe$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 及び $CONMe_2$ より選択され、より好ましくは、水素であり； R^{16} が、水素、塩素、臭素、フッ素及びメトキ

シからなる群より選択され、より好ましくは、塩素、臭素又はフッ素であり、さらに好ましくは、臭素であり；そして、 R^{17} 、 R^{18} 及び R^{19} が、水素である、請求項 17～20 のいずれか一項記載のロカグラオール誘導体。

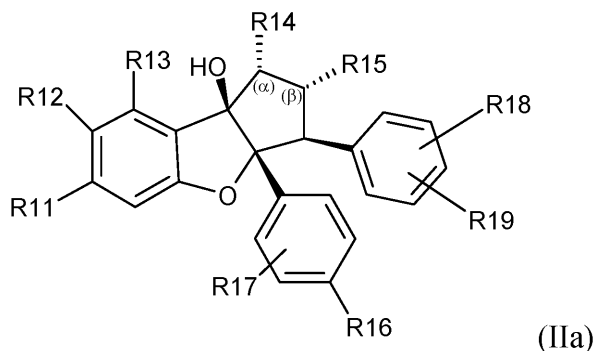
【請求項 22】

ロカグラオール誘導体が、FL22、FL23、FL24 及び FL25 からなる群より選択され、好ましくは FL23 又は FL25 である、請求項 17 記載のロカグラオール誘導体。

【請求項 23】

式 (IIa)：

【化 19】



[式中、

R^{12} は、H であり、 R^{11} は、メトキシ及びエトキシより選択され、より好ましくは、 R^{11} は、メトキシであり；

R^{13} は、水素、メトキシ及びエトキシより選択され、より好ましくは、 R^{13} は、水素又はメトキシであり；

R^{14} は、 $-OCOR^{20}$ (R^{20} は、水素、メチル及びエチルより選択される) であり；

R^{15} は、水素、 $-COOR^{21}$ 及び $-CONR^{22}R^{23}$ (ここで、 R^{21} 及び R^{23} は、水素及びメチルより独立して選択され、 R^{22} は、水素、メチル及びメトキシからなる群より選択される) より選択され；より好ましくは、 R^{15} は、水素、 $COOMe$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 及び $CONMe_2$ より選択され；さらに好ましくは、 R^{15} は、水素であり；

R^{16} は、塩素、臭素又はフッ素、好ましくは臭素であり；

R^{17} は、水素であり；

R^{18} は、パラ位にあり、H 又はフッ素であり、 R^{19} は、水素である] で示されるロカグラオール誘導体、又はその任意の薬学的に許容される塩。

【請求項 24】

R^{11} 及び R^{13} が、メトキシであり、 R^{12} 、 R^{15} 、 R^{18} 及び R^{19} が、水素であり、 R^{16} が、臭素である、請求項 23 記載のロカグラオール誘導体。

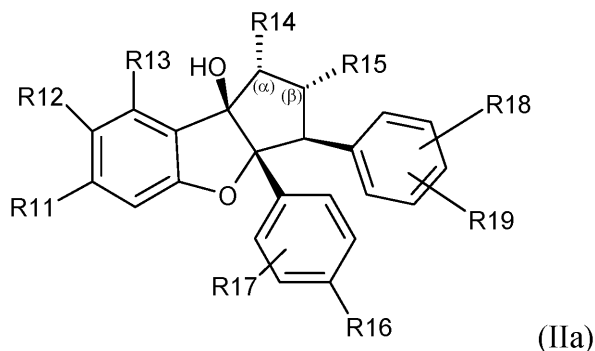
【請求項 25】

ロカグラオール誘導体が、FL19、FL20 及び FL21 からなる群より選択される、請求項 23 記載のロカグラオール誘導体。

【請求項 26】

式 (IIa)：

【化 20】



[式中、

R^{12} は、Hであり、 R^{11} は、メトキシ及びエトキシより選択され、より好ましくは、 R^{11} は、メトキシであり；

R^{13} は、水素、メトキシ及びエトキシより選択され、より好ましくは、 R^{13} は、水素又はメトキシであり；

R^{14} は、ヒドロキシルであり；

R^{18} は、パラ位にあり、フッ素であり、 R^{19} は、水素であり、

そして式中、

R^{15} は、水素、 $-COOR^{21}$ 及び $-CONR^{22}R^{23}$ （ここで、 R^{21} 及び R^{23} は、水素及びメチルより独立して選択され、 R^{22} は、水素、メチル及びメトキシからなる群より選択される）より選択され；より好ましくは、 R^{15} は、水素、 $COOMe$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 及び $CONMe_2$ より選択され；そして、

R^{16} は、臭素であり、 R^{17} は、水素であるか；

あるいは、

R^{15} は、 $-COOR^{21}$ 及び $-CONR^{22}R^{23}$ （ここで、 R^{21} 及び R^{23} は、水素及びメチルより独立して選択され、 R^{22} は、水素、メチル及びメトキシからなる群より選択される）より選択され；より好ましくは、 R^{15} は、水素、 $COOMe$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 及び $CONMe_2$ より選択され；そして、

R^{16} は、メトキシであり、 R^{17} は、水素である] で示されるロカグラオール誘導体、又はその任意の薬学的に許容される塩。

【請求項 27】

R^{11} 及び R^{13} が、メトキシであり、 R^{12} が、水素であり、 R^{16} が、臭素であり、 R^{15} が、水素、 $COOMe$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 及び $CONMe_2$ より選択される、請求項 26 記載のロカグラオール誘導体。

【請求項 28】

R^{11} 及び R^{13} が、メトキシであり、 R^{12} が、水素であり、 R^{16} が、メトキシであり、 R^{15} が、 $COOMe$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 及び $CONMe_2$ より選択される、請求項 26 記載のロカグラオール誘導体。

【請求項 29】

ロカグラオール誘導体が、FL16、FL17又はFL18である、請求項 28 記載のロカグラオール誘導体。

【請求項 30】

医薬としての、請求項 9～29 のいずれか一項記載のロカグラオール誘導体。

【請求項 31】

請求項 9～29 のいずれか一項記載のロカグラオール誘導体ならびに薬学的に許容される担体及び／又は賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 32】

請求項 9～29 のいずれか一項記載のロカグラオール誘導体及び抗腫瘍剤、好ましくは

アントラサイクリンを含む、医薬組成物。

【請求項 33】

癌の処置における、同時、分離、又は逐次使用のための、複合製剤としての、請求項 9～29 のいずれか一項記載のロカグラオール誘導体及び抗腫瘍剤、好ましくはアントラサイクリンを含む、生成物。

【請求項 34】

ロカグラオール誘導体が、請求項 9～29 のいずれか一項記載のロカグラオール誘導体である、請求項 1 記載のロカグラオール誘導体。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/065698

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D307/93 A61K31/343 A61P9/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HAUSOTT, BARBARA ET AL: "Flavaglines : A group of efficient growth inhibitors block cell cycle progression and induce apoptosis in colorectal cancer cells" INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER , 109(6), 933-940 CODEN: IJCNW; ISSN: 0020-7136, 2004, XP002515372	1-34
X	the whole document	17, 30, 31
A	CHUMKAEW, PARINUCH ET AL: "Potent cytotoxic rocaglamide derivatives from the fruits of <i>Amoora cucullata</i> " CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN , 54(9), 1344-1346 CODEN: CPBTAL; ISSN: 0009-2363, 2006, XP009112367 figure 1; table 2; compound 7	1-34
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 February 2010

Date of mailing of the international search report

15/02/2010

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 6818 Patentleer 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schuemacher, Anne

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/065698

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	OHSE, TAKUHI TO ET AL: "Cyclopentabenzofuran Lignan Protein Synthesis Inhibitors from Aglaia odorata" JOURNAL OF NATURAL PRODUCTS, 59(7), 650-652 CODEN: JNPRDF; ISSN: 0163-3864, 1996, XP000905082	1-34
X	table 2; compounds 1-3	17,30,31
A	DUMONTET, VINCENT ET AL: "New nitrogenous and aromatic derivatives from Aglaia argentea and A. forbesii" TETRAHEDRON, 52(20), 6931-6942 CODEN: TETRAB; ISSN: 0040-4020, 1996, XP004103936 compounds 4,6	9-29
A	GREGER, H. ET AL: "Insecticidal flavaglines and other compounds from Fijian Aglaia species" PHYTOCHEMISTRY, 57(1), 57-64 CODEN: PYTCAS; ISSN: 0031-9422, 2001, XP004291865 table 1; compounds 6,7	9-29
A	WO 2005/113529 A (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; DIEDRICHS NICOLE [DE]; FAHRIG THOMAS [DE]; G) 1 December 2005 (2005-12-01) examplesclaims 1,17-21	1-34

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/065698

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005113529 A	01-12-2005	AU 2005245104 A1	01-12-2005
		BR PI0510403 A	23-10-2007
		CA 2567404 A1	01-12-2005
		CN 1989122 A	27-06-2007
		DE 102004024504 A1	16-02-2006
		EP 1751127 A2	14-02-2007
		JP 2007538031 T	27-12-2007
		KR 20070011522 A	24-01-2007
		US 2009018113 A1	15-01-2009
		ZA 200609444 A	30-01-2008

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/343 (2006.01) A 6 1 K 31/343

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),
EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,S
K,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,
BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,I
S,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE
,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ドゥソーブリー, ギュンセル・カナン
フランス国、エフー 6 7 4 0 0 イルキルシュ、リュ・デュ・カナル 1 2

(72)発明者 クレテイユ, ティエリー
フランス国、エフー 9 2 2 9 0 シャトネ・マラブリー、リュ・アンリ・マロー 2 0 ビス

(72)発明者 チュルケリ, ギュレン
フランス国、6 7 4 0 0 イルキルシュ、ルート・デュ・ラン 7 9、ア 2 1 2

F ターム(参考) 4C037 UA07

4C084 AA19 MA02 NA14 ZB262 ZC752

4C086 AA01 AA02 AA03 BA05 EA10 MA01 MA02 MA04 NA14 ZB26
ZC75