

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3747059号
(P3747059)

(45) 発行日 平成18年2月22日(2006.2.22)

(24) 登録日 平成17年12月2日(2005.12.2)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 491/22 (2006.01)
A O 1 N 43/90 (2006.01)
A 6 1 K 31/439 (2006.01)
A 6 1 P 33/00 (2006.01)

C O 7 D 491/22
 A O 1 N 43/90
 A 6 1 K 31/439
 A 6 1 P 33/00

請求項の数 12 (全 96 頁)

(21) 出願番号 特願平7-501880
 (86) (22) 出願日 平成6年6月7日(1994.6.7)
 (65) 公表番号 特表平8-511529
 (43) 公表日 平成8年12月3日(1996.12.3)
 (86) 国際出願番号 PCT/US1994/006037
 (87) 国際公開番号 W01994/029319
 (87) 国際公開日 平成6年12月22日(1994.12.22)
 審査請求日 平成13年5月31日(2001.5.31)
 (31) 優先権主張番号 08/078,076
 (32) 優先日 平成5年6月16日(1993.6.16)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 504396379
 ファルマシア・アンド・アップジョン・カンパニー・エルエルシー
 アメリカ合衆国ミシガン州49007, カラマズー, ヘンリエッタ・ストリート 301
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人 100106231
 弁理士 矢野 正樹
 (72) 発明者 リー, プン・エイチ
 アメリカ合衆国ミシガン州49002, カラマズー, ストニー・ブルック5905番
 最終頁に続く

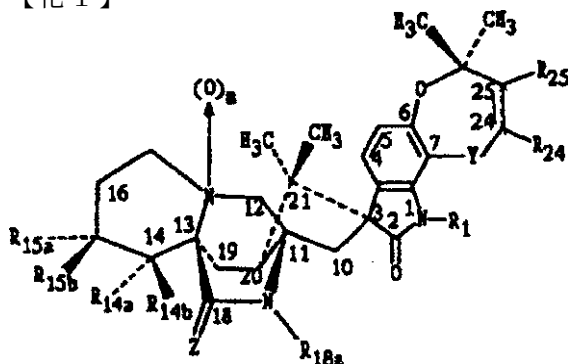
(54) 【発明の名称】 抗寄生体剤として有用な14-置換マルクホルチンおよび誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式I:

【化1】



[式中、

mは0または1；

ZはO；

Yは酸素原子；

R₁は水素；R₂₄は水素；

R₂₅は水素；

R_{18a}はメチル；

R_{14a}はヒドロキシル；

R_{14b}は水素またはC₁-C₂アルキル；

R_{15a}およびR_{15b}は共に水素、但し、R_{14a}またはR_{14b}のうちの一方がヒドロキシルであって他方が水素またはメチルである場合、R_{15a}およびR_{15b}は水素であるか、またはR_{15a}はメチルであってもよい；炭素24および25の間の破線は二重結合を示す；但し、全体として、R_{14a}およびR_{14b}は共に水素とはならない]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは12α-N-オキシド。

【請求項2】

10

14α-ヒドロキシ-14β-エチルマルクホルチンA；

14α-ヒドロキシ-14β-メチルマルクホルチンA；または

14α-ヒドロキシ-14β-メチル-15α-メチルマルクホルチンA

よりなる群から選択される請求項1記載の化合物。

【請求項3】

14α-ヒドロキシマルクホルチンAである請求項1記載の化合物。

【請求項4】

14α-ヒドロキシ-15α-メチルマルクホルチンAである請求項1記載の化合物。

【請求項5】

有効量の請求項1記載の化合物で家畜動物を処理することを特徴とするかかる動物における蠕虫または節足昆虫感染症の治療または予防方法。

20

【請求項6】

有効量の請求項1記載の化合物で植物またはそれが生育する土壌を処理することを特徴とする該植物の害虫またはセンチュウ害虫の処理方法。

【請求項7】

不活性担体および請求項1記載の化合物よりなる家畜の蠕虫または節足昆虫感染症の治療または予防に有用な組成物。

【請求項8】

不活性担体および請求項1記載の化合物よりなる植物の昆虫およびセンチュウ害虫の予防または治療に有用な組成物。

30

【請求項9】

有効量の請求項2記載の化合物で家畜動物を処理することを特徴とするかかる動物における蠕虫または節足昆虫感染症の治療または予防方法。

【請求項10】

有効量の請求項2記載の化合物で植物またはそれが生育する土壌を処理することを特徴とする該植物の害虫またはセンチュウ害虫の処理方法。

【請求項11】

不活性担体および請求項2記載の化合物よりなる家畜の蠕虫または節足昆虫感染症の治療または予防に有用な組成物。

【請求項12】

40

不活性担体および請求項2記載の化合物よりなる植物の昆虫およびセンチュウ害虫の予防または治療に有用な組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の背景

マルクホルチンは、公知の化合物であり、ジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサイエティ・ケミカル・コミュニケーションズ(Journal of the Chemical Society Chemical Communications)、1980年、601-602頁(マルクホルチンA)およびテトラヘドロン・レターズ(Tetrahedron Letters)、1981年、第22巻、1977-1980頁(マルクホルチンBおよびC)においてポロンスキー(Polonsky)らによって開示されている。該

50

化合物は、ペニシリウム・ロクエホルティ(Penicillium roqueforti)の菌代謝物である。該マルクホルチンは、これも公知の化合物であるパラハークアミドに構造的に類似している。該パラハークアミドは、テトラヘドロン・レターズ(Tetrahedron Letters)、1981年、第22巻、135-136頁においてヤマザキ(Yamazaki)らによって、ジャーナル・オブ・アンチバイオティクス(Journal of Antibiotics)、1991年、第44巻、492-497頁においてブランチフラワー(Blanchflower)らによって開示されている。米国特許第4,866,060号および第4,923,867号は、動物における寄生虫の治療および予防に有用なものとして、マルクホルチンA、BおよびC、ならびにその特定の誘導体の使用を開示している。

【0002】

10

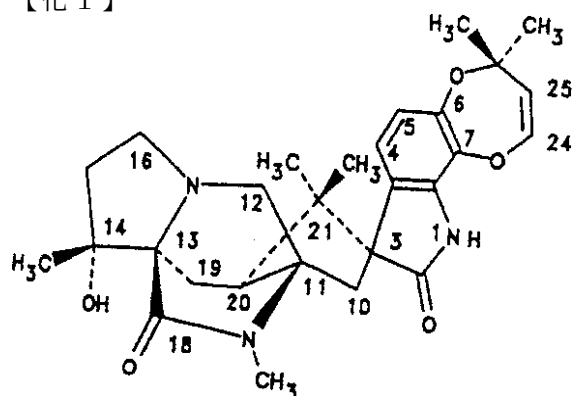
(1992年12月23日に公開された)WO 92/22555は、一般に、マルクホルチンまたはパラハークアミド誘導体(すなわち、14位でメチルまたはエチルおよびヒドロキシで置換された部分式(III))を開示しているが、かかる14-メチル-14-ヒドロキシマルクホルチン化合物をいかに製造するのかは全く記載されていない。

【0003】

パラハークアミドは以下の構造を有する：

【0004】

【化1】



20

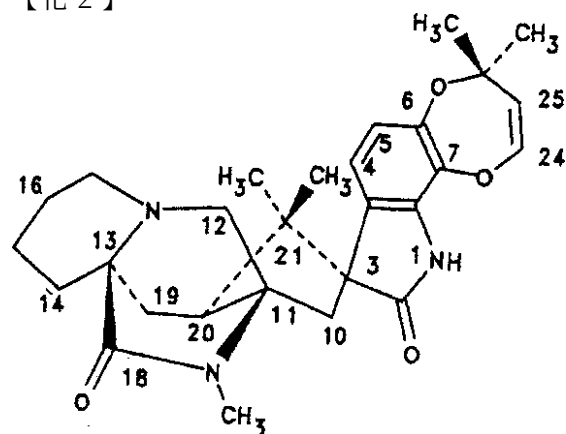
【0005】

マルクホルチンAは以下の構造を有する：

30

【0006】

【化2】



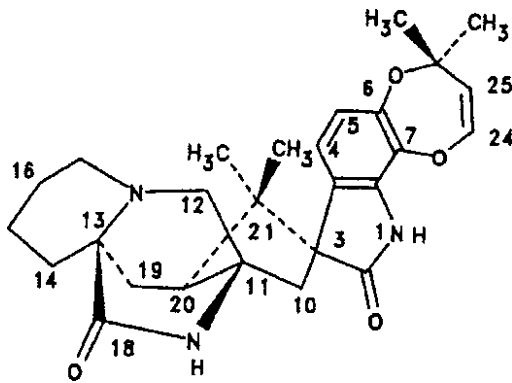
40

【0007】

マルクホルチンBは以下の構造を有する：

【0008】

【化3】



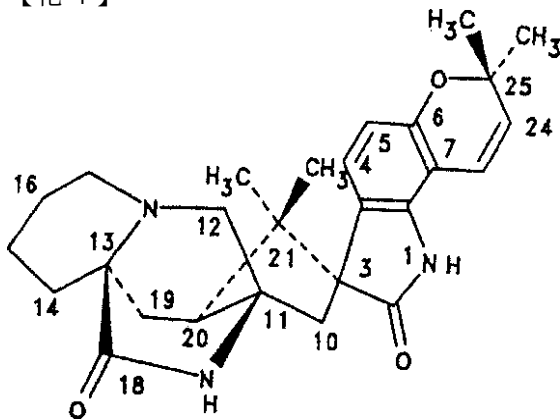
10

【0009】

マルクホルチンCは以下の構造を有する：

【0010】

【化4】



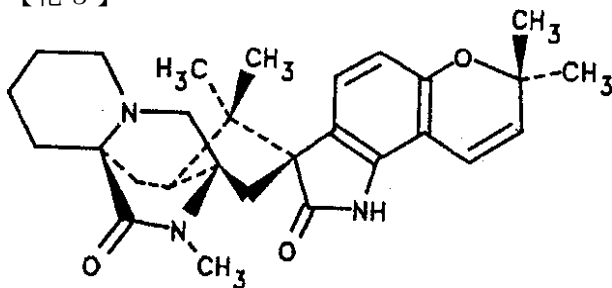
20

【0011】

マルクホルチンDは以下の構造を有する：

【0012】

【化5】



30

【0013】

(1991年7月11日に公開された)WO 91/09961は、マルクホルチンおよびパラハークアミドの種々の誘導体、およびそれらの12a-N-オキシド、ならびに、とりわけペニシリウム種(Penicillium sp.)IMI 332995からのVM29919(パラハークアミド)およびVM55596(パラハークアミドの12a-N-オキシド)の生成物の製造を開示している。

40

【0014】

米国特許第4,873,247号は、パラハークアミドの誘導体、およびパラハークアミド産生用のペニシリウム・チャーLESS(Penicillium charlessi)MF5123(ATCC 20841)を開示している。米国特許第4,978,656号(ならびに欧州特許第390532-A、欧州特許第301742-A)は、パラハークアミドの種々の合成誘導体、ならびにペニシリウム・チャーLESS(Penicillium charlessi)MF5123(ATCC 20841)からのパラハークアミドの産生を開示している。

50

【0015】

(1992年12月23日に公開された)国際公開番号WO 92/22555においてスミスクライン・ビーチャム(SmithKline Beecham)社は、一般に、14- α -ヒドロキシ-マルクホルチン化合物、および抗寄生体薬剤を製造するための14-ヒドロキシ-14-メチルマルクホルチン化合物の使用方法を開示している。しかしながら、14 α -ヒドロキシ-マルクホルチンまたは14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-マルクホルチン化合物の製造が可能ないずれの手段も全く記載されていない。

【0016】

発明の概要

本発明は、14-置換マルクホルチンA、B、CおよびDならびにそれらの誘導体の合成、ならびに抗寄生体剤としてのこれらの化合物の使用に関する。かくして、本発明の目的は、これらのマルクホルチン誘導体を記載することにある。本発明のさらなる目的は、これらの化合物の製法を記載することにある。なおさらなる目的は、寄生病の治療および予防における抗寄生体剤としての本発明の化合物の使用を記載することにある。なおさらなる目的は、本発明の新規な化合物をその有効成分として含む、寄生病を治療するための組成物を記載することにある。さらなる目的は、以下の記載を読めば明らかになるであろう。

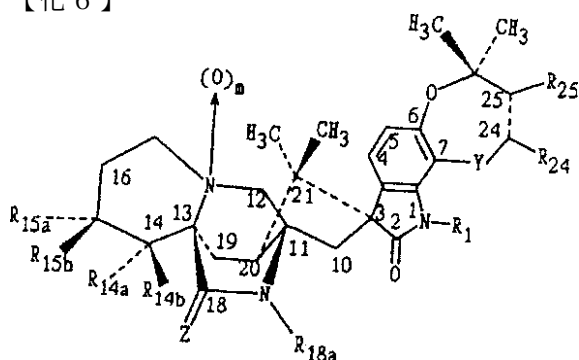
【0017】

発明の説明

本発明の化合物は式I：

【0018】

【化6】



【0019】

[式中、

m は0または1；

Z はO；

Y は酸素原子；

R_1 は水素；

R_{24} は水素；

R_{25} は水素；

R_{18a} はメチル；

R_{14a} はヒドロキシル；

R_{14b} は水素または C_1 - C_2 アルキル；

R_{15a} および R_{15b} は共に水素、但し、 R_{14a} または R_{14b} のうちの一方がヒドロキシルであって他方が水素またはメチルである場合、 R_{15a} および R_{15b} は水素であるか、または R_{15a} はメチルであってもよい；炭素24および25の間の破線は二重結合を示す；但し、全体として、 R_{14a} および R_{14b} は共に水素とはならない]

によって表される。

【0020】

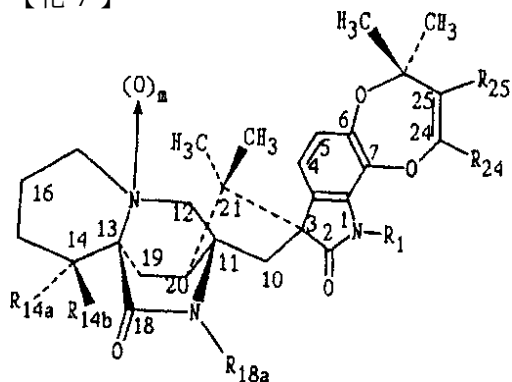
本発明の化合物には、その医薬上許容される塩ならびにその12a-N-オキシドが含まれる。

【0021】

本発明のもう1つの態様において、式 I A :

【0022】

【化7】



10

【0023】

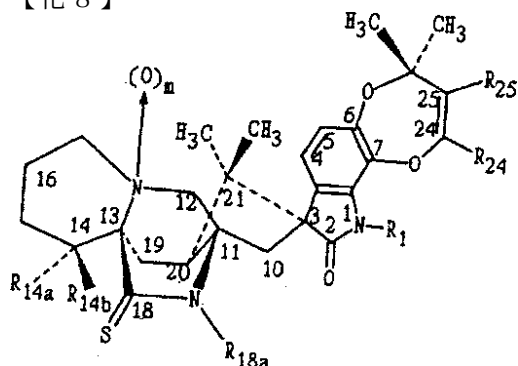
で示される 14-置換マルクホルチン A および B 化合物が提供される。

【0024】

本発明のもう1つの態様において、式 I B :

【0025】

【化8】



20

【0026】

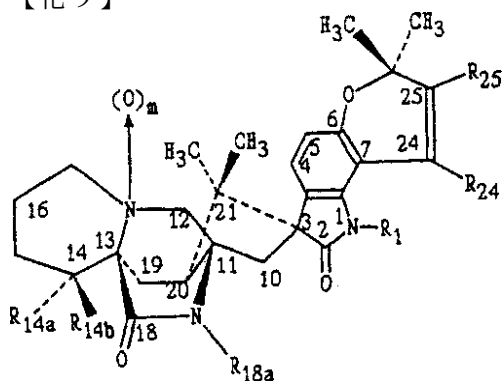
で示される 14-置換チオマルクホルチン A および B 化合物が提供される。

【0027】

本発明のもう1つの態様において、式 I I :

【0028】

【化9】



30

40

【0029】

で示される 14-置換マルクホルチン C および D 化合物が提供される。

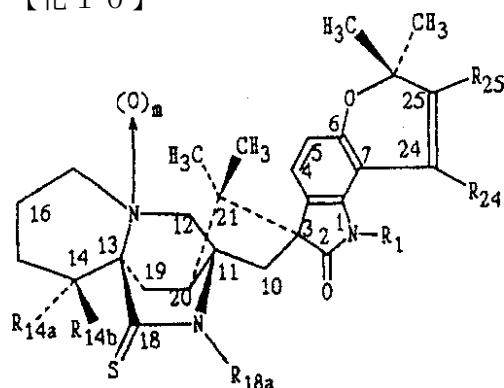
【0030】

本発明のもう1つの態様において、式 I I I :

50

【0031】

【化10】



10

【0032】

で示される14-置換チオマルクホルチンCおよびD化合物が提供される。

【0033】

基を含む種々の炭化水素の炭素含量は、基中の炭素原子の最小数および最大数を表す接頭辞により示される。すなわち、接頭辞 C_i-C_j とは整数「i」～整数「j」個の炭素原子の炭素原子含量を表す。従って、 C_1-C_3 アルキルとは、1-3個の炭素原子のアルキルを示し、メチル、エチル、プロピルおよびイソプロピルが含まれる。

【0034】

前記に関して、「 C_1-C_7 アルキル」とは、直鎖または分岐鎖の1～7個の炭素原子のアルキル基を包含することを意味する。かかる低級アルキル基の例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル等である。

20

【0035】

シクロ(C_3-C_8)アルキルとは、3～8員のアルキル環を包含することを意味する。シクロ(C_3-C_8)アルキル基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプチル等である。

【0036】

C_1-C_8 アルコキシとは、直鎖または分岐鎖の1～8個の炭素原子のアルコキシ基を包含することを意味する。かかる C_1-C_8 アルコキシ基の例は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ、ヘプトキシ等である。

30

【0037】

C_2-C_7 アルカノイルとは、直鎖または分岐鎖の2～7個の炭素原子のアルカノイル基を包含することを意味する。かかる C_2-C_7 アルカノイル基の例としては、アセチル、プロピオニル、イソプロピオニル、ブチリル、ペンタノイル、ヘキサノイル等が含まれる。

【0038】

$C_{10}-C_{24}$ アルカノイル($-C(O)C_9-C_{23}$ アルキル)とは、直鎖または分岐鎖の10～24個の炭素原子のアルカノイル基を包含することを意味する。かかる $C_{10}-C_{24}$ アルカノイル基の例としては、デカノイル $[-C(O)(CH_2)_9CH_3]$ 、ラウロイル $[-C(O)(CH_2)_{10}CH_3]$ 、トリデカノイル $[-C(O)(CH_2)_{11}CH_3]$ 、ミリストイル $[-C(O)(CH_2)_{12}CH_3]$ 、ペンタデカノイル $[-C(O)(CH_2)_{13}CH_3]$ 、パルミトイル $[-C(O)(CH_2)_{14}CH_3]$ 、マガロイル $[-C(O)(CH_2)_{15}CH_3]$ 、ステアロイル $[-C(O)(CH_2)_{16}CH_3]$ 、アラキドイル $[-C(O)(CH_2)_{18}CH_3]$ 、ヘンイコサノイル $[-C(O)(CH_2)_{19}CH_3]$ 、ベヘノイル $[-C(O)(CH_2)_{20}CH_3]$ 、トリコサノイル $[-C(O)(CH_2)_{21}CH_3]$ 、テトラコサノイル $[-C(O)(CH_2)_{22}CH_3]$ 等が含まれる。

40

【0039】

$C_{10}-C_{24}$ アルケノイル($-C(O)C_9-C_{23}$ アルケニル)とは、直鎖または分岐鎖の10～24個の炭素原子の不飽和基を包含することを意味する。かかる $C_{10}-C_{24}$ アルケノイル基

50

の例としては、ウンデシレノイル $[-C(O)(CH_2)_7CH:CHCH_3]$ 、オレオイル $[-C(O)(CH_2)_7CH:CH(CH_2)_7CH_3]$ 、リノロイル $[-C(O)(CH_2)_7CH:CH.CH_2.CH:CH(CH_2)_4CH_3]$ 等が含まれる。

【0040】

「 C_2 - C_8 アルコキシアルキル」なる語は、直鎖または分岐鎖の2～8個の炭素原子および1～3個の酸素原子を含む低級アルコキシ基置換低級アルキル基を包含することを意味する。かかる C_2 - C_8 アルコキシアルキル基の例は、メトキシメチル、メトキシエトキシメチル、メトキシエトキシエトキシメチル、エトキシエチル等が含まれる。 C_1 - C_8 アルコキシメチルの例としては、メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、ブトキシメチル、ペントキシメチル、ブトキシメチル、ペントキシメチル、ヘキソキシメチルおよびヘプトキシメチルならびにそれらの異性体である。

10

【0041】

アルカノイルオキシメチレンなる語は、直鎖または分岐鎖の2～8個の炭素原子を含むアルカノイルオキシ置換メチレンを包含することを意味する。かかる C_2 - C_8 アルカノイルオキシメチレン基の例としては、アセトキシメチル、tert-ブトキシメチル、n-プロポキシメチル、バレロキシメチル等が含まれる。

【0042】

「置換ベンゾイルオキシメチレン」なる語は、低級アルキル、トリフルオロメチル、 C_1 - C_7 アルコキシ、ニトロまたはシアノ基およびハロゲン原子から選択される0～3個の置換基でベンゼン環が置換されたベンゾイルオキシメチル基を包含することを意味する。

20

【0043】

「置換ベンゼンスルホニル」なる語は、低級アルキル、トリフルオロメチル、 C_1 - C_7 アルコキシ、ニトロまたはシアノ基およびハロゲン原子から選択される0～3個の置換基でベンゼン環が置換されたベンゼンスルホニル基を包含することを意味する。

【0044】

「ハロゲン」なる語は、ハロゲン原子であるフッ素、塩素、臭素およびヨウ素を包含することを意味する。

【0045】

「ハロ C_1 - C_7 アルキル」なる語は、直鎖または分岐鎖の1～7個の炭素原子および1～3個のハロゲン原子を含むハロゲン置換 C_1 - C_7 アルキルを包含することを意味する。ハロ C_1 - C_7 アルキルの例としては、フルオロメチル、2-ブロモエチル、3-クロロプロピル、5-インドペンチル、トリフルオロメチル等が含まれる。

30

【0046】

「 C_2 - C_8 アルケニル」なる語は、1もしくは2個の炭素-炭素二重結合を含む直鎖または分岐鎖の2～8個の炭素原子を含む低級アルキル基を包含することを意味する。かかる C_2 - C_8 アルケニル基の例としては、アリル、3-ブテニル、2,4-ペンタジエニル、ヘキセニル等が含まれる。

【0047】

「 C_2 - C_8 アルキニル」なる語は、1もしくは2個の炭素-炭素三重結合を含む直鎖または分岐鎖の1～8個の炭素原子を含むアルキニル基を包含することを意味する。かかる C_2 - C_8 アルキニル基の例としては、プロパルギル、2-ブチニル、2,4-ペンタジニル、5-ヘキシニル等が含まれる。

40

【0048】

「アルコキシカルボニル $(-C(=O)O-(CH_2)_p-C_1-C_7$ アルコキシ)」の例としては、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、メトキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ヘキソキシカルボニル等が含まれる。 C_1 - C_7 アルカノイルとは、直鎖または分岐鎖の1～7個の炭素原子のアルキル基を包含することを意味する。 C_1 - C_7 アルカノイルの例としては、アセチル、プロピオニル、イソ-ブチリル、バレリル、5-メチルヘキサノイル等が含まれる。

【0049】

50

アミノカルボニル(-C(=O)NR₄R₅)の例としては、ジメチルアミノカルボニル、プロピルメチルアミノカルボニル、ジブチルアミノカルボニル、イソプロピルアミノカルボニル、ヘキシルアミノカルボニル等が含まれる。

【0050】

アミノチオカルボニル(-C(=S)NR₄R₅)の例としては、ジメチルアミノチオカルボニル、プロピルメチルアミノチオカルボニル、ジブチルアミノチオカルボニル、イソペンチルアミノチオカルボニル、ヘキシルアミノチオカルボニル等が含まれる。

【0051】

基-P(=X)(R₂)(R₃)の例としては、ジエチルチオホスホリル、フェニルメトキシホスホニル、2-チオキソ-1,3,2-ジオキサホスホリチニル、N,N-ジメチルメトキシホスホルアミジル、ジフェニルホスフィニル等が含まれる。

10

【0052】

-SR₆の例としては、2,4-ジニトロベンゼンスルフェニル、ジメチルアミノスルフェニル、エトキシカルボニルスルフェニル、トリクロロメチルスルフェニル、4-モルホリノスルフェニル等が含まれる。

【0053】

-SO₂NR₄R₅の例としては、ジメチルスルファモイル、フェニルメチルスルファモイル、4-モルホリノスルファモイル、ピペリジニルスルファモイル等が含まれる。

【0054】

「含リン複素環」なる語は、1,3-ジオキサ-2-ホスホリナン、1-アザ-3-オキサ-2-ホスホラン、1,3-ジアザ-2-ホスホラン、1-チア-3-オキサ-2-ホスホラン等を包含することを意味する。

20

【0055】

-NR₄R₅、-NR'₄R'₅および-NR₇R₈に関する複素アミン環の例としては：

4-モルホリン、
4-フェニル-1-ピペラジン、
4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジン、
2,6-ジメチル-4-モルホリン、
1-ピロリジン、
4-メチル-1-ピペラジン、
1-ピペリジン、
4-フェニル-1-ピペリジン、
チアゾリジン、
4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン、

30

【0056】

4-フェニルピペリジン、
エチル プロリネート、
テトラヒドロフリルアミン、
3-ピロリン、
チアゾリジン-4-カルボン酸、
チオモルホリン、
ニベコタミド、
2-メチルピペリジン、
3-メチルピペリジン、
4-メチルピペリジン、
N-メチルピペラジン、
1-メチルホモピペラジン、
1-アセチルピペラジン、
N-カルボエトキシピペラジンである。

40

【0057】

50

医薬上許容される塩とは、本発明の化合物を投与するのに有用な塩を意味し、メシラート、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩等が含まれる。これらの塩は水和型であってもよい。

【0058】

本発明の好ましい化合物は、(R_{14a} がヒドロキシルおよび水素、 R_{14b} が水素、メチルおよびエチル； R_{24} および R_{25} が水素； R_{18a} が水素、 C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_4 アルコキシアルキル、 C_2-C_4 アルケニルまたはベンジルであって；炭素24および25の間の破線が二重結合を表す化合物である)式IAおよびIBの化合物である。

【0059】

本発明の好ましい化合物の例は以下の通りである：

- 14β-メチルマルクホルチンA、
- 14β-エチルマルクホルチンA、および
- 14α-ヒドロキシ-14β-エチルマルクホルチンA；さらに好ましくは、
- 14α-ヒドロキシ-14β-メチルマルクホルチンA；
- 14α-ヒドロキシ-14β-メチル-15α-メチルマルクホルチンA；および最も好ましくは、
- 14α-ヒドロキシマルクホルチンA、および
- 14α-ヒドロキシ-15α-メチルマルクホルチンA。

【0060】

以下の化合物は、(双方とも出典明示して本明細書の一部とみなす)(1990年2月14日に公開された)欧州特許第0 354 615 A1号および(1993年5月27日に公開されたWO 93/10120である)PCT/US92/09483に記載されている方法を用いることによって、14α-ヒドロキシマルクホルチン、14α-ヒドロキシ-14β-メチルマルクホルチン、14β-メチルマルクホルチン、14β-エチルマルクホルチン、または14α-ヒドロキシ-14β-エチルマルクホルチン、14α-ヒドロキシ-14β-メチル-15α-メチルマルクホルチン、および14α-ヒドロキシ-15α-メチルマルクホルチンから製造できる：

【0061】

- 1-アセトキシメチル-14α-ヒドロキシマルクホルチンA；
- 1-ジエトキシホスホリル-14α-ヒドロキシマルクホルチンA；
- 1-ジメチルスルファモイル-14α-ヒドロキシマルクホルチンA；
- 1-シクロプロピルカルボニル-14α-ヒドロキシマルクホルチンA；
- 2-ビシクロ[2.2.1]ヘプタノイル-14α-ヒドロキシマルクホルチンA；
- 1-(1-ピペリジニル)チオカルボニル-14α-ヒドロキシマルクホルチンA；
- 1-スクシノイル-14α-ヒドロキシマルクホルチンA；
- 1-(4-モルホリノスルフェニル)-14α-ヒドロキシマルクホルチンA；
- 1-(2,4-ジニトロベンゼンスルフェニル)-14α-ヒドロキシマルクホルチンA；

【0062】

- 24-プロボキシ-24,25-ジヒドロ-14α-ヒドロキシマルクホルチンA；
- 1-(p-トルエンスルホニル)-14α-ヒドロキシマルクホルチンA；
- 1-アセチル-14α-ヒドロキシマルクホルチンA；
- 1-メチル-14α-ヒドロキシマルクホルチンA；
- 1-ベンジル-14α-ヒドロキシマルクホルチンA；
- 1-ジメチルカルバモイル-14α-ヒドロキシマルクホルチンA；
- 1-メトキシカルボニル-14α-ヒドロキシマルクホルチンA；
- 14α-ヒドロキシマルクホルチンB；
- 24,25-ジヒドロ-14α-ヒドロキシマルクホルチンB；

【0063】

- 24-メトキシ-24,25-ジヒドロ-14α-ヒドロキシマルクホルチンB；

1-(p-トルエンスルホニル)-14 α -ヒドロキシマルクホルチンB；
 1-エチル-14 α -ヒドロキシマルクホルチンB；
 1-ベンジル-14 α -ヒドロキシマルクホルチンB；
 18a-エチル-14 α -ヒドロキシマルクホルチンB；
 18a-ベンジル-14 α -ヒドロキシマルクホルチンB；
 18a-メトキシエトキシメチル-14 α -ヒドロキシマルクホルチンB；
 18a-アリル-14 α -ヒドロキシマルクホルチンB；
 18a-プロパルギル-14 α -ヒドロキシマルクホルチンB；
 18a-エチル-24-メトキシ-24,25-ジヒドロ-14 α -ヒドロキシマルクホルチンB；

10

【0064】

1,18a-ビス-エチル-14 α -ヒドロキシマルクホルチンB；
 1,18a-ビス-ベンジル-14 α -ヒドロキシマルクホルチンB；
 18a-エチル-24-メトキシ-14 α -ヒドロキシマルクホルチンB；
 1-(2,4-ジニトロベンゼンスルホニル)-18a-エチル-24-メトキシ-24,25-ジヒドロ-14 α -ヒドロキシマルクホルチンB；
 18a-エチル-24,25-ジヒドロ-14 α -ヒドロキシマルクホルチンB；
 24,25-ジヒドロ-14 α -ヒドロキシマルクホルチンC；
 1-(p-プロモベンゼンスルホニル)-14 α -ヒドロキシマルクホルチンC；
 1-プロピオニル-14 α -ヒドロキシマルクホルチンC；
 1-プロピル-14 α -ヒドロキシマルクホルチンC；

20

【0065】

1-ベンジル-14 α -ヒドロキシマルクホルチンC；
 18a-プロピル-14 α -ヒドロキシマルクホルチンC；
 18a-ベンジル-14 α -ヒドロキシマルクホルチンC；
 18a-メトキシエトキシメチル-14 α -ヒドロキシマルクホルチンC；
 18-アリル-14 α -ヒドロキシマルクホルチンC；
 18a-プロパルギル-14 α -ヒドロキシマルクホルチンC；
 1,18a-ビス-プロピル-14 α -ヒドロキシマルクホルチンC；
 1,18a-ビス-ベンジル-14 α -ヒドロキシマルクホルチンC；
 14 α -ヒドロキシマルクホルチンC；

30

【0066】

1-(4-カルボエトキシ-1,3-チアゾリジニン-3-イル)カルボニル-14 α -ヒドロキシマルクホルチンA；
 1-パルミトイル-14 α -ヒドロキシマルクホルチンA；
 1-(4-モルホリノカルボニル)-14 α -ヒドロキシマルクホルチンA；
 1-パルミトイル-14 α -ヒドロキシマルクホルチンD；
 1-(4-モルホリノカルボニル)-14 α -ヒドロキシマルクホルチンD；
 14 α -ヒドロキシマルクホルチンD；
 1-アセトキシメチル-14 α -ヒドロキシマルクホルチンD；
 1-ジエトキシホスホリル-14 α -ヒドロキシマルクホルチンD；
 1-ジメチルスルファモイル-14 α -ヒドロキシマルクホルチンD；
 1-シクロプロピルカルボニル-14 α -ヒドロキシマルクホルチンD；

40

【0067】

2-ビスクロ[2.2.1]ヘプタノイル-14 α -ヒドロキシマルクホルチンD；
 1-(1-ピペリジニル)チオカルボニル-14 α -ヒドロキシマルクホルチンD；
 1-スクシノイル-14 α -ヒドロキシマルクホルチンD；
 1-(4-モルホリノスルフェニル)-14 α -ヒドロキシマルクホルチンD；
 1-(2,4-ジニトロベンゼンスルフェニル)-14 α -ヒドロキシマルクホルチンD；
 24-プロボキシ-24,25-ジヒドロ-14 α -ヒドロキシマルクホルチンD；

50

1-(p-トルエンスルホニル)-1 4 α -ヒドロキシマルクホルチン D ;
 1-アセチル-1 4 α -ヒドロキシマルクホルチン D ;
 1-メチル-1 4 α -ヒドロキシマルクホルチン D ;
 1-ベンジル-1 4 α -ヒドロキシマルクホルチン D ;
 1-ジメチルカルバモイル-1 4 α -ヒドロキシマルクホルチン D ;

【0068】

1-メトキシカルボニル-1 4 α -ヒドロキシマルクホルチン D ;
 1-アセトキシメチル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン A ;
 1-ジエトキシホスホリル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン A ;
 1-ジメチルスルファモイル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン A ;
 1-シクロプロピルカルボニル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン A ;
 2-ビスクロ[2.2.1]ヘプタノイル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン A ;

10

【0069】

1-(1-ピペリジニル)チオカルボニル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン A ;
 1-スクシノイル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン A ;
 1-(4-モルホリンスルフェニル)-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン A ;
 1-(2,4-ジニトロベンゼンスルフェニル)-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン A ;
 24-プロボキシ-24,25-ジヒドロ-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン A ;

20

1-(p-トルエンスルホニル)-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン A ;
 1-アセチル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン A ;
 1-メチル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン A ;
 1-ベンジル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン A ;

【0070】

1-ジメチルカルバモイル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン A ;
 1-メトキシカルボニル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン A ;
 1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン B ;
 24,25-ジヒドロ-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン B ;
 24-メトキシ-24,25-ジヒドロ-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン B ;
 1-(p-トルエンスルホニル)-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン B ;
 1-エチル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン B ;
 1-ベンジル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン B ;

30

【0071】

18a-エチル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン B ;
 18a-ベンジル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン B ;
 18a-メトキシエトキシメチル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン B ;
 18a-アリル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン B ;
 18a-プロパルギル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン B ;
 18a-エチル-24-メトキシ-24,25-ジヒドロ-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン B ;
 1,18a-ビス-エチル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン B ;
 1,18a-ビス-ベンジル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン B ;

40

【0072】

18a-エチル-24-メトキシ-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン B ;
 1-(2,4-ジニトロベンゼンスルホニル)-18a-エチル-24-メトキシ-24,25-ジヒドロ-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン B ;

50

1 8 a -エチル-2 4 , 2 5 -ジヒドロ-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン B ;
 2 4 , 2 5 -ジヒドロ-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン C ;
 1 -(p-ブロモベンゼンスルホニル)-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン C ;
 1 -プロピオニル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン C ;
 1 -プロピル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン C ;
 1 -ベンジル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン C ;
 1 8 a -プロピル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン C ;

【0073】

10

1 8 a -ベンジル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン C ;
 1 8 a -メトキシエトキシメチル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン C ;
 1 8 -アリル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン C ;
 1 8 a -プロパルギル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン C ;
 1 , 1 8 a -ビス-プロピル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン C ;
 1 , 1 8 a -ビス-ベンジル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン C ;
 1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン C ;
 1 -パルミトイル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン A ;
 1 -(4-モルホリノカルボニル)-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン A ;

【0074】

20

1 -パルミトイル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン D ;
 1 -(4-モルホリノカルボニル)-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン D ;
 1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン D ;
 1 -アセトキシメチル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン D ;
 1 -ジエトキシホスホリル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン D ;
 1 -ジメチルスルファモイル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン D ;
 1 -シクロプロピルカルボニル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン D ;
 2 -ビシクロ[2.2.1]ヘプタノイル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン D ;

【0075】

30

1 -(1-ピペリジニル)チオカルボニル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン D ;
 1 -スクシノイル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン D ;
 1 -(4-モルホリノスルフェニル)-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン D ;
 1 -(2,4-ジニトロベンゼンスルフェニル)-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン D ;
 2 4 -プロポキシ-2 4 , 2 5 -ジヒドロ-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン D ;

1 -(p-トルエンシルホニル)-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン D ;

【0076】

40

1 -アセチル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン D ;
 1 -メチル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン D ;
 1 -ベンジル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン D ;
 1 -ジメチルカルバモイル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン D ;
 1 -メトキシカルボニル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン D ;
 1 -アセトキシメチル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン A ;
 1 -ジエトキシホスホリル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン A ;
 1 -ジメチルスルファモイル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン A ;
 1 -シクロプロピルカルボニル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン A ;

【0077】

50

2-ピシクロ[2.2.1]ヘプタノイル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン A ;

1-(1-ピペリジニル)チオカルボニル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン A ;

1-スクシノイル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン A ;

1-(4-ホルホルノスルフェニル)-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン A ;

1-(2,4-ジニトロベンゼンスルフェニル)-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン A ;

2 4-プロポキシ-2 4, 2 5-ジヒドロ-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン A ;

1-(p-トルエンスルホニル)-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン A ;

【0078】

1-アセチル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン A ;

1-メチル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン A ;

1-ベンジル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン A ;

1-ジメチルカルバモイル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン A ;

1-メトキシカルボニル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン A ;

1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン B ;

2 4, 2 5-ジヒドロ-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン B ;

2 4-メトキシ-2 4, 2 5-ジヒドロ-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン B ;

【0079】

1-(p-トルエンスルフォニル)-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン B ;

1-エチル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン B ;

1-ベンジル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン B ;

1 8 a-エチル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン B ;

1 8 a-ベンジル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン B ;

1 8 a-メトキシエトキシメチル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン B ;

1 8 a-アリル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン B ;

1 8 a-プロパルギル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン B ;

1 8 a-エチル-2 4, 2 5-ジヒドロ-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン B ;

【0080】

1, 1 8 a-ビス-エチル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン B ;

1, 1 8 a-ビス-ベンジル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン B ;

1 8 a-エチル-2 4-メトキシ-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン B ;

1-(2,4-ジニトロベンゼンスルホニル)-1 8 a-エチル-2 4-メトキシ-2 4, 2 5-ジヒドロ-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン B ;

1 8 a-エチル-2 4, 2 5-ジヒドロ-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン B ;

2 4, 2 5-ジヒドロ-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン C ;

1-(p-プロモベンゼンスルホニル)-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン C ;

【0081】

1-プロピオニル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン C ;

1-プロピル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン C ;

1-ベンジル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン C ;

1 8 a-プロピル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン C ;

1 8 a-ベンジル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン C ;

1 8 a-メトキシエトキシメチル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン C ;

10

20

30

40

50

- 1 8 -アリル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン C ;
 1 8 a -プロパルギル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン C ;
【0082】
 1 , 1 8 a -ビス-プロピル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン C ;
 1 , 1 8 a -ビス-ベンジル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン C ;
 1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン C ;
 1 -パルミトイル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン A ;
 1 -(4-モルホリノカルボニル)-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン A ;
 1 -パルミトイル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン D ;
 1 -(4-モルホリノカルボニル)-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン D ; 10
 1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン D ;
 1 -アセトキシメチル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン D ;
【0083】
 1 -ジエトキシホスホリル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン D ;
 1 -ジメチルスルファモイル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン D ;
 1 -シクロプロピルカルボニル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン D ;
 2 -ビスクロ[2.2.1]ヘプタノイル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン D ;
 1 -(1-ピペリジニル)チオカルボニル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン D ; 20
 1 -スクシノイル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン D ;
 1 -(4-モルホリノスルフェニル)-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン D ;
【0084】
 1 -(2,4-ジニトロベンゼンスルフェニル)-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン D ;
 2 4 -プロポキシ-2 4 , 2 5 -ジヒドロ-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン D ;
 1 -(p-トルエンシルホニル)-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン D ;
 1 -アセチル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン D ;
 1 -メチル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン D ; 30
 1 -ベンジル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -エチルマルクホルチン D ;
 1 -アセトキシメチル-1 4 β -メチルマルクホルチン A ;
 1 -ジエトキシホスホリル-1 4 β -メチルマルクホルチン A ;
【0085】
 1 -ジメチルスルファモイル-1 4 β -メチルマルクホルチン A ;
 1 -シクロプロピルカルボニル-1 4 β -メチルマルクホルチン A ;
 2 -ビスクロ[2.2.1]ヘプタノイル-1 4 β -メチルマルクホルチン A ;
 1 -(1-ピペリジニル)チオカルボニル-1 4 β -メチルマルクホルチン A ;
 1 -スクシノイル-1 4 β -メチルマルクホルチン A ;
 1 -(4-モルホリノスルフェニル)-1 4 β -メチルマルクホルチン A ; 40
 1 -(2,4-ジニトロベンゼンスルフェニル)-1 4 β -メチルマルクホルチン A ;
 2 4 -プロポキシ-2 4 , 2 5 -ジヒドロ-1 4 β -メチルマルクホルチン A ;
 1 -(p-トルエンシルホニル)-1 4 β -メチルマルクホルチン A ;
 1 -アセチル-1 4 β -メチルマルクホルチン A ;
 1 -メチル-1 4 β -メチルマルクホルチン A ;
 1 -ベンジル-1 4 β -メチルマルクホルチン A ;
【0086】
 1 -ジメチルカルバモイル-1 4 β -メチルマルクホルチン A ;
 1 -メトキシカルボニル-1 4 β -メチルマルクホルチン A ;
 1 4 β -メチルマルクホルチン B ; 50

- 2 4 , 2 5 -ジヒドロ-1 4 β -メチルマルクホルチン B ;
- 2 4 -メトキシ-2 4 , 2 5 -ジヒドロ-1 4 β -メチルマルクホルチン B ;
- 1 -(p-トルエンスルホニル)-1 4 β -メチルマルクホルチン B ;
- 1 -エチル-1 4 β -メチルマルクホルチン B ;
- 1 -ベンジル-1 4 β -メチルマルクホルチン B ;
- 1 8 a -エチル-1 4 β -メチルマルクホルチン B ;
- 1 8 a -ベンジル-1 4 β -メチルマルクホルチン B ;
- 【0 0 8 7】
- 1 8 a -メトキシエトキシメチル-1 4 β -メチルマルクホルチン B ;
- 1 8 a -アリル-1 4 β -メチルマルクホルチン B ; 10
- 1 8 a -プロパルギル-1 4 β -メチルマルクホルチン B ;
- 1 8 a -エチル-2 4 -メトキシ-2 4 , 2 5 -ジヒドロ-1 4 β -メチルマルクホルチン B ;
- 1 , 1 8 a -ビス-エチル-1 4 β -メチルマルクホルチン B ;
- 1 , 1 8 a -ビス-ベンジル-1 4 β -メチルマルクホルチン B ;
- 1 8 a -エチル-2 4 -メトキシ-1 4 β -メチルマルクホルチン B ;
- 1 -(2 , 4 -ジニトロベンゼンスルホニル)-1 8 a -エチル-2 4 -メトキシ 2 4 , 2 5 -ジヒドロ-1 4 β -メチルマルクホルチン B ;
- 1 8 a -エチル-2 4 , 2 5 -ジヒドロ-1 4 β -メチルマルクホルチン B ;
- 【0 0 8 8】
- 2 4 , 2 5 -ジヒドロ-1 4 β -メチルマルクホルチン C ; 20
- 1 -(p-プロモベンゼンスルホニル)-1 4 β -メチルマルクホルチン C ;
- 1 -プロピオニル-1 4 β -メチルマルクホルチン C ;
- 1 -プロピル-1 4 β -メチルマルクホルチン C ;
- 1 -ベンジル-1 4 β -メチルマルクホルチン C ;
- 1 8 a -プロピル-1 4 β -メチルマルクホルチン C ;
- 1 8 a -ベンジル-1 4 β -メチルマルクホルチン C ;
- 1 8 a -メトキシエトキシメチル-1 4 β -メチルマルクホルチン C ;
- 1 8 -アリル-1 4 β -メチルマルクホルチン C ;
- 【0 0 8 9】
- 1 8 a -プロパルギル-1 4 β -メチルマルクホルチン C ; 30
- 1 , 1 8 a -ビス-プロピル-1 4 β -メチルマルクホルチン C ;
- 1 , 1 8 a -ビス-ベンジル-1 4 β -メチルマルクホルチン C ;
- 1 4 β -メチルマルクホルチン C ;
- 1 -パルミトイル-1 4 β -メチルマルクホルチン A ;
- 1 -(4 -モルホリノカルボニル)-1 4 β -メチルマルクホルチン A ;
- 1 -パルミトイル-1 4 β -メチルマルクホルチン D ;
- 1 -(4 -モルホリノカルボニル)-1 4 β -メチルマルクホルチン D ;
- 1 4 β -メチルマルクホルチン D ;
- 1 -アセトキシメチル-1 4 β -メチルマルクホルチン D ;
- 1 -ジエトキシホスホリル-1 4 β -メチルマルクホルチン D ; 40
- 【0 0 9 0】
- 1 -ジメチルスルファモイル-1 4 β -メチルマルクホルチン D ;
- 1 -シクロプロピルカルボニル-1 4 β -メチルマルクホルチン D ;
- 2 -ビシクロ[2 . 2 . 1]ヘプタノイル-1 4 β -メチルマルクホルチン D ;
- 1 -(1 -ピペリジニル)チオカルボニル-1 4 β -メチルマルクホルチン D ;
- 1 -スクシノイル-1 4 β -メチルマルクホルチン D ;
- 1 -(4 -モルホリノスルフェニル)-1 4 β -メチルマルクホルチン D ;
- 1 -(2 , 4 -ジニトロベンゼンスルフェニル)-1 4 β -メチルマルクホルチン D ;
- 2 4 -プロポキシ-2 4 , 2 5 -ジヒドロ-1 4 β -メチルマルクホルチン D ;
- 1 -(p-トルエンスルホニル)-1 4 β -メチルマルクホルチン D ; 50

1 - アセチル - 1 4 β - メチルマルクホルチン D ;
 1 - メチル - 1 4 β - メチルマルクホルチン D ;
 1 - ベンジル - 1 4 β - メチルマルクホルチン D ;
 1 - ジメチルカルバモイル - 1 4 β - メチルマルクホルチン D ;
 1 - メトキシカルボニル - 1 4 β - メチルマルクホルチン D ;
 1 - アセトキシメチル - 1 4 β - エチルマルクホルチン A ;

【0091】

1 - ジエトキシホスホリル - 1 4 β - エチルマルクホルチン A ;
 1 - ジメチルスルファモイル - 1 4 β - エチルマルクホルチン A ;
 1 - シクロプロピルカルボニル - 1 4 β - エチルマルクホルチン A ;
 2 - ビシクロ[2.2.1]ヘプタノイル - 1 4 β - エチルマルクホルチン A ;
 1 - (1 - ピペリジニル)チオカルボニル - 1 4 β - エチルマルクホルチン A ;
 1 - スクシノイル - 1 4 β - エチルマルクホルチン A ;
 1 - (4 - モルホリノスルフェニル) - 1 4 β - エチルマルクホルチン A ;
 1 - (2, 4 - ジニトロベンゼンスルフェニル) - 1 4 β - エチルマルクホルチン A ;
 2 4 - プロポキシ - 2 4, 2 5 - ジヒドロ - 1 4 β - エチルマルクホルチン A ;
 1 - (p - トルエンシルホニル) - 1 4 β - エチルマルクホルチン A ;
 1 - アセチル - 1 4 β - エチルマルクホルチン A ;
 1 - メチル - 1 4 β - エチルマルクホルチン A ;

10

【0092】

1 - ベンジル - 1 4 β - エチルマルクホルチン A ;
 1 - ジメチルカルバモイル - 1 4 β - エチルマルクホルチン A ;
 1 - メトキシカルボニル - 1 4 β - エチルマルクホルチン A ;
 1 4 β - エチルマルクホルチン B ;
 2 4, 2 5 - ジヒドロ - 1 4 β - エチルマルクホルチン B ;
 2 4 - メトキシ - 2 4, 2 5 - ジヒドロ - 1 4 β - エチルマルクホルチン B ;
 1 - (p - トルエンシルホニル) - 1 4 β - エチルマルクホルチン B ;
 1 - エチル - 1 4 β - エチルマルクホルチン B ;
 1 - ベンジル - 1 4 β - エチルマルクホルチン B ;
 1 8 a - エチル - 1 4 β - エチルマルクホルチン B ;
 1 8 a - ベンジル - 1 4 β - エチルマルクホルチン B ;
 1 8 a - メトキシエトキシメチル - 1 4 β - エチルマルクホルチン B ;
 1 8 a - アリル - 1 4 β - エチルマルクホルチン B ;
 1 8 a - プロパルギル - 1 4 β - エチルマルクホルチン B ;
 1 8 a - エチル - 2 4 - メトキシ - 2 4, 2 5 - ジヒドロ - 1 4 β - エチルマルクホルチン B ;

20

30

【0093】

1, 1 8 a - ビス - エチル - 1 4 β - エチルマルクホルチン B ;
 1, 1 8 a - ビス - ベンジル - 1 4 β - エチルマルクホルチン B ;
 1 8 a - エチル - 2 4 - メトキシ - 1 4 β - エチルマルクホルチン B ;
 1 - (2, 4 - ジニトロベンゼンスルホニル) - 1 8 a - エチル - 2 4 - メトキシ - 2 4, 2 5 - ジヒ
 ドロ - 1 4 β - エチルマルクホルチン B ;
 1 8 a - エチル - 2 4, 2 5 - ジヒドロ - 1 4 β - エチルマルクホルチン B ;
 2 4, 2 5 - ジヒドロ - 1 4 β - エチルマルクホルチン C ;
 1 - (p - ブロモベンゼンスルホニル) - 1 4 β - エチルマルクホルチン C ;
 1 - プロピオニル - 1 4 β - エチルマルクホルチン C ;
 1 - プロピル - 1 4 β - エチルマルクホルチン C ;
 1 - ベンジル - 1 4 β - エチルマルクホルチン C ;

40

【0094】

1 8 a - プロピル - 1 4 β - エチルマルクホルチン C ;
 1 8 a - ベンジル - 1 4 β - エチルマルクホルチン C ;

50

- 1 8 a-メトキシエトキシメチル-1 4 β -エチルマルクホルチン C ;
 1 8-アリル-1 4 β -エチルマルクホルチン C ;
 1 8 a-プロパルギル-1 4 β -エチルマルクホルチン C ;
 1, 1 8 a-ビス-プロピル-1 4 β -エチルマルクホルチン C ;
 1, 1 8 a-ビス-ベンジル-1 4 β -エチルマルクホルチン C ;
 1 4 β -エチルマルクホルチン C ;
 1-パルミトイル-1 4 β -エチルマルクホルチン A ;
 1-(4-モルホリノカルボニル)-1 4 β -エチルマルクホルチン A ;
 1-パルミトイル-1 4 β -エチルマルクホルチン D ;
 1-(4-モルホリノカルボニル)-1 4 β -エチルマルクホルチン D ; 10
【0095】
 1 4 β -エチルマルクホルチン D ;
 1-アセトキシメチル-1 4 β -エチルマルクホルチン D ;
 1-ジエトキシホスホリル-1 4 β -エチルマルクホルチン D ;
 1-ジメチルスルファモイル-1 4 β -エチルマルクホルチン D ;
 1-シクロプロピルカルボニル-1 4 β -エチルマルクホルチン D ;
 2-ビスクロ[2.2.1]ヘプタノイル-1 4 β -エチルマルクホルチン D ;
 1-(1-ピペリジニル)チオカルボニル-1 4 β -エチルマルクホルチン D ;
 1-スクシノイル-1 4 β -エチルマルクホルチン D ;
 1-(モルホリノスルフェニル)-1 4 β -エチルマルクホルチン D ; 20
 1-(2, 4-ジニトロベンゼンスルフェニル)-1 4 β -エチルマルクホルチン D ;
【0096】
 2 4-プロポキシ-2 4, 2 5-ジヒドロ-1 4 β -エチルマルクホルチン D ;
 1-(p-トルエンシルホニル)-1 4 β -エチルマルクホルチン D ;
 1-アセチル-1 4 β -エチルマルクホルチン D ;
 1-メチル-1 4 β -エチルマルクホルチン D ;
 1-ベンジル-1 4 β -エチルマルクホルチン D ;
 1-ジメチルカルバモイル-1 4 β -エチルマルクホルチン D ;
 1-メトキシカルボニル-1 4 β -エチルマルクホルチン D ;
 1-アセトキシメチル-1 4 β -O-メチルマルクホルチン A ; 30
 1 4 α -O-メチルマルクホルチン A ;
 1 4 α -O-メチル-1 4 β -メチルマルクホルチン A ;
 1 4 α -O-メチル-1 4 β -エチルマルクホルチン A ;
【0097】
 1-ジエトキシホスホリル-1 4 α -O-メチルマルクホルチン A ;
 1-ジメチルスルファモイル-1 4 α -O-メチルマルクホルチン A ;
 1-シクロプロピルカルボニル-1 4 α -O-メチルマルクホルチン A ;
 2-ビスクロ[2.2.1]ヘプタノイル-1 4 α -O-メチルマルクホルチン A ;
 1-(1-ピペリジニル)チオカルボニル-1 4 α -O-メチルマルクホルチン A ;
 1-スクシノイル-1 4 α -O-メチルマルクホルチン A ; 40
 1-(4-モルホリノスルフェニル)-1 4 α -O-メチルマルクホルチン A ;
 1-(2, 4-ジニトロベンゼンスルフェニル)-1 4 α -O-メチルマルクホルチン A ;
【0098】
 2 4-プロポキシ-2 4, 2 5-ジヒドロ-1 4 α -O-メチルマルクホルチン A ;
 1-(p-トルエンシルホニル)-1 4 α -O-メチルマルクホルチン A ;
 1-アセチル-1 4 α -O-メチルマルクホルチン A ;
 1-メチル-1 4 α -O-メチルマルクホルチン A ;
 1-ベンジル-1 4 α -O-メチルマルクホルチン A ;
 1-ジメチルカルバモイル-1 4 α -O-メチルマルクホルチン A ;
 1-メトキシカルボニル-1 4 α -O-メチルマルクホルチン A ; 50

- 1 4 α -O-メチルマルクホルチン B ;
 2 4 , 2 5 -ジヒドロ-1 4 α -O-メチルマルクホルチン B ;
 2 4 -メトキシ-2 4 , 2 5 -ジヒドロ-1 4 α -O-メチルマルクホルチン B ;
【0099】
 1 -(p-トルエンスルホニル)-1 4 α -O-メチルマルクホルチン B ;
 1 -エチル-1 4 α -O-メチルマルクホルチン B ;
 1 -ベンジル-1 4 α -O-メチルマルクホルチン B ;
 1 8 a -エチル-1 4 α -O-メチルマルクホルチン B ;
 1 8 a -ベンジル-1 4 α -O-メチルマルクホルチン B ;
 1 8 a -メトキシエトキシメチル-1 4 α -O-メチルマルクホルチン B ; 10
 1 8 a -アリル-1 4 α -O-メチルマルクホルチン B ;
 1 8 a -プロパルギル-1 4 α -O-メチルマルクホルチン B ;
 1 8 a -エチル-2 4 -メトキシ-2 4 , 2 5 -ジヒドロ-1 4 α -O-メチルマルクホルチン B ;
 1 , 1 8 a -ビス-エチル-1 4 α -O-メチルマルクホルチン B ;
 1 , 1 8 a -ビス-ベンジル-1 4 α -O-メチルマルクホルチン B ;
【0100】
 1 8 a -エチル-2 4 -メトキシ-1 4 α -O-メチルマルクホルチン B ;
 1 -(2,4-ジニトロベンゼンスルホニル)-1 8 a -エチル-2 4 -メトキシ-2 4 , 2 5 -ジヒドロ-1 4 α -O-メチルマルクホルチン B ; 20
 1 8 a -エチル-2 4 , 2 5 -ジヒドロ-1 4 α -O-メチルマルクホルチン B ;
 2 4 , 2 5 -ジヒドロ-1 4 α -O-メチルマルクホルチン C ;
 1 -(p-プロモベンゼンスルホニル)-1 4 α -O-メチルマルクホルチン C ;
 1 -プロピオニル-1 4 α -O-メチルマルクホルチン C ;
 1 -プロピル-1 4 α -O-メチルマルクホルチン C ;
 1 -ベンジル-1 4 α -O-メチルマルクホルチン C ;
 1 8 a -プロピル-1 4 α -O-メチルマルクホルチン C ;
 1 8 a -ベンジル-1 4 α -O-メチルマルクホルチン C ;
【0101】
 1 8 a -メトキシエトキシメチル-1 4 α -O-メチルマルクホルチン C ; 30
 1 8 -アリル-1 4 α -O-メチルマルクホルチン C ;
 1 8 a -プロパルギル-1 4 α -O-メチルマルクホルチン C ;
 1 , 1 8 a -ビス-プロピル-1 4 α -O-メチルマルクホルチン C ;
 1 , 1 8 a -ビス-ベンジル-1 4 α -O-メチルマルクホルチン C ;
 1 4 α -O-メチルマルクホルチン C ;
 1 -パルミトイル-1 4 α -O-メチルマルクホルチン A ;
 1 -(4-モルホリノカルボニル)-1 4 α -O-メチルマルクホルチン A ;
 1 -パルミトイル-1 4 α -O-メチルマルクホルチン D ;
 1 -(4-モルホリノカルボニル)-1 4 α -O-メチルマルクホルチン D ;
 1 4 α -O-メチルマルクホルチン D ; 40
【0102】
 1 -アセトキシメチル-1 4 α -O-メチルマルクホルチン D ;
 1 -ジエトキシホスホリル-1 4 α -O-メチルマルクホルチン D ;
 1 -ジメチルスルファモイル-1 4 α -O-メチルマルクホルチン D ;
 1 -シクロプロピルカルボニル-1 4 α -O-メチルマルクホルチン D ;
 2 -ビシクロ[2.2.1]ヘプタノイル-1 4 α -O-メチルマルクホルチン D ;
 1 -(1-ピペリジニル)チオカルボニル-1 4 α -O-メチルマルクホルチン D ;
 1 -スクシノイル-1 4 α -O-メチルマルクホルチン D ;
 1 -(4-モルホリノスルフェニル)-1 4 α -O-メチルマルクホルチン D ;
 1 -(2,4-ジニトロベンゼンスルフェニル)-1 4 α -O-メチルマルクホルチン D ; 50

【0103】

24-プロポキシ-24,25-ジヒドロ-14 α -O-メチルマルクホルチンD;
 1-(p-トルエンシルホニル)-14 α -O-メチルマルクホルチンD;
 1-アセチル-14 α -O-メチルマルクホルチンD;
 1-メチル-14 α -O-メチルマルクホルチンD;
 1-ベンジル-14 α -O-メチルマルクホルチンD;
 1-ジメチルカルバモイル-14 α -O-メチルマルクホルチンD;
 1-メトキシカルボニル-14 α -O-メチルマルクホルチンD;
 1-アセトキシメチル-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンA;
 1-ジエトキシホスホリル-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンA;
 1-ジメチルスルファモイル-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンA;
 1-シクロプロピルカルボニル-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンA;

10

【0104】

2-ビシクロ[2.2.1]ヘプタノイル-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンA;
 1-(1-ピペリジニル)チオカルボニル-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンA;
 1-スクシノイル-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンA;
 1-(4-モルホリノスルフェニル)-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンA;
 1-(2,4-ジニトロベンゼンスルフェニル)-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンA;
 24-プロポキシ-24,25-ジヒドロ-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンA;
 1-(p-トルエンシルホニル)-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンA;

20

【0105】

1-アセチル-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンA;
 1-メチル-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンA;
 1-ベンジル-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンA;
 1-ジメチルカルバモイル-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンA;
 1-メトキシカルボニル-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンA;
 14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンB;
 24,25-ジヒドロ-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンB;
 24-メトキシ-24,25-ジヒドロ-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンB;
 1-(p-トルエンシルホニル)-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンB;
 1-エチル-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンB;

30

【0106】

1-ベンジル-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンB;
 18a-エチル-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンB;
 18a-ベンジル-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンB;
 18a-メトキシエトキシメチル-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンB;
 18a-アリル-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンB;
 18a-プロパルギル-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンB;
 18a-エチル-24-メトキシ-24,25-ジヒドロ-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンB;
 1,18a-ビス-エチル-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンB;
 1,18a-ビス-ベンジル-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンB;
 18a-エチル-24-メトキシ-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンB;

40

【0107】

1-(2,4-ジニトロベンゼンスルホニル)-18a-エチル-24-メトキシ-24,25-ジヒ

50

- ドロ-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンB；
 18a-エチル-24,25-ジヒドロ-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンB；
 ；
 24,25-ジヒドロ-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンC；
 1-(p-ブロモベンゼンスルホニル)-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンC；
 ；
 1-プロピオニル-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンC；
 1-プロピル-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンC；
 1-ベンジル-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンC；
 18a-プロピル-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンC； 10
 18a-ベンジル-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンC；
 18a-メトキシエトキシメチル-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンC；
【0108】
 18-アリル-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンC；
 18a-プロパルギル-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンC；
 1,18a-ビス-プロピル-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンC；
 1,18a-ビス-ベンジル-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンC；
 14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンC；
 1-パルミトイル-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンA；
 1-(4-モルホリノカルボニル)-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンA； 20
 1-パルミトイル-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンD；
 1-(4-モルホリノカルボニル)-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンD；
【0109】
 14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンD；
 1-アセトキシメチル-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンD；
 1-ジエトキシホスホリル-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンD；
 1-ジメチルスルファモイル-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンD；
 1-シクロプロピルカルボニル-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンD；
 2-ビシクロ[2.2.1]ヘプタノイル-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンD 30
 ；
 1-(1-ピペリジニル)チオカルボニル-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンD；
 1-スクシノイル-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンD；
 1-(4-モルホリノスルフェニル)-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンD；
【0110】
 1-(2,4-ジニトロベンゼンスルフェニル)-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンD；
 24-プロポキシ-24,25-ジヒドロ-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンD；
 1-(p-トルエンスルホニル)-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンD； 40
 1-アセチル-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンD；
 1-メチル-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンD；
 1-ベンジル-14 α -O-メチル-14 β -メチルマルクホルチンD；
 1-ジメチルカルバモイル-14 α -O-メチル-14 β -エチルマルクホルチンD；
 1-メトキシカルボニル-14 α -O-メチル-14 β -エチルマルクホルチンD；
 1-アセトキシメチル-14 α -O-メチル-14 β -エチルマルクホルチンA；
 1-ジエトキシホスホリル-14 α -O-メチル-14 β -エチルマルクホルチンA；
 1-ジメチルスルファモイル-14 α -O-メチル-14 β -エチルマルクホルチンA；
【0111】
 1-シクロプロピルカルボニル-14 α -O-メチル-14 β -エチルマルクホルチンA； 50

2-ピシクロ[2.2.1]ヘプタノイル-14 α -O-メチル-14 β -エチルマルクホルチンA
 ;
 1-(1-ピペリジニル)チオカルボニル-14 α -O-メチル-14 β -エチルマルクホルチンA
 ;
 1-スクシノイル-14 α -O-メチル-14 β -エチルマルクホルチンA
 ;
 1-(4-ホルホルノスルフェニル)-14 α -O-メチル-14 β -エチルマルクホルチンA
 ;
 1-(2,4-ジニトロベンゼンスルフェニル)-14 α -O-メチル-14 β -エチルマルクホルチンA
 ;

【0112】

24-プロポキシ-24,25-ジヒドロ-14 α -O-メチル-14 β -エチルマルクホルチンA
 ;
 1-(p-トルエンシルホニル)-14 α -O-メチル-14 β -エチルマルクホルチンA
 ;
 1-アセチル-14 α -O-メチル-14 β -エチルマルクホルチンA
 ;
 1-メチル-14 α -O-メチル-14 β -エチルマルクホルチンA
 ;
 1-ベンジル-14 α -O-メチル-14 β -エチルマルクホルチンA
 ;
 1-ジメチルカルバモイル-14 α -O-メチル-14 β -エチルマルクホルチンA
 ;
 1-メトキシカルボニル-14 α -O-メチル-14 β -エチルマルクホルチンA
 ;
 14 α -O-メチル-14 β -エチルマルクホルチンB
 ;
 24,25-ジヒドロ-14 α -O-メチル-14 β -エチルマルクホルチンB
 ;
 24-メトキシ-24,25-ジヒドロ-14 α -O-メチル-14 β -エチルマルクホルチンB
 ;

【0113】

1-(p-トルエンシルホニル)-14 α -O-メチル-14 β -エチルマルクホルチンB
 ;
 1-エチル-14 α -O-メチル-14 β -エチルマルクホルチンB
 ;
 1-ベンジル-14 α -O-メチル-14 β -エチルマルクホルチンB
 ;
 18a-エチル-14 α -O-メチル-14 β -エチルマルクホルチンB
 ;
 18a-ベンジル-14 α -O-メチル-14 β -エチルマルクホルチンB
 ;
 18a-メトキシエトキシメチル-14 α -O-メチル-14 β -エチルマルクホルチンB
 ;
 18a-アリル-14 α -O-メチル-14 β -エチルマルクホルチンB
 ;
 18a-プロパルギル-14 α -O-メチル-14 β -エチルマルクホルチンB
 ;
 18a-エチル-24,25-ジヒドロ-14 α -O-メチル-14 β -エチルマルクホルチンB
 ;
 1,18a-ビス-エチル-14 α -O-メチル-14 β -エチルマルクホルチンB
 ;
 1,18a-ビス-ベンジル-14 α -O-メチル-14 β -エチルマルクホルチンB
 ;
 18a-エチル-24-メトキシ-14 α -O-メチル-14 β -エチルマルクホルチンB
 ;

【0114】

1-(2,4-ジニトロベンゼンスルホニル)-18a-エチル-24-メトキシ-24,25-ジヒドロ-14 α -O-メチル-14 β -エチルマルクホルチンB
 ;
 18a-エチル-24,25-ジヒドロ-14 α -O-メチル-14 β -エチルマルクホルチンB
 ;
 24,25-ジヒドロ-14 α -O-メチル-14 β -エチルマルクホルチンC
 ;
 1-(p-プロモベンゼンスルホニル)-14 α -O-メチル-14 β -エチルマルクホルチンC
 ;
 1-プロピオニル-14 α -O-メチル-14 β -エチルマルクホルチンC
 ;
 1-プロピル-14 α -O-メチル-14 β -エチルマルクホルチンC
 ;
 1-ベンジル-14 α -O-メチル-14 β -エチルマルクホルチンC
 ;
 18a-プロピル-14 α -O-メチル-14 β -エチルマルクホルチンC
 ;
 18a-ベンジル-14 α -O-メチル-14 β -エチルマルクホルチンC
 ;
 18a-メトキシエトキシメチル-14 α -O-メチル-14 β -エチルマルクホルチンC
 ;

【0115】

10

20

30

40

50

- 1 8 -アリル-1 4 α -O-メチル-1 4 β -エチルマルクホルチン C ;
 1 8 a-プロパルギル-1 4 α -O-メチル-1 4 β -エチルマルクホルチン C ;
 1 , 1 8 a-ビス-プロピル-1 4 α -O-メチル-1 4 β -エチルマルクホルチン C ;
 1 , 1 8 a-ビス-ベンジル-1 4 α -O-メチル-1 4 β -エチルマルクホルチン C ;
 1 4 α -O-メチル-1 4 β -エチルマルクホルチン C ;
 1 -パルミトイル-1 4 α -O-メチル-1 4 β -エチルマルクホルチン A ;
 1 -(4-モルホリノカルボニル)-1 4 α -O-メチル-1 4 β -エチルマルクホルチン A ;
 1 -パルミトイル-1 4 α -O-メチル-1 4 β -エチルマルクホルチン D ;
 1 -(4-モルホリノカルボニル)-1 4 α -O-メチル-1 4 β -エチルマルクホルチン D ;
 1 4 α -O-メチル-1 4 β -エチルマルクホルチン D ; 10
【0 1 1 6】
 1 -アセトキシメチル-1 4 α -O-メチル-1 4 β -エチルマルクホルチン D ;
 1 -ジエトキシホスホリル-1 4 α -O-メチル-1 4 β -エチルマルクホルチン D ;
 1 -ジメチルスルファモイル-1 4 α -O-メチル-1 4 β -エチルマルクホルチン D ;
 1 -シクロプロピルカルボニル-1 4 α -O-メチル-1 4 β -エチルマルクホルチン D ;
 2 -ビスクロ[2 . 2 . 1]ヘプタノイル-1 4 α -O-メチル-1 4 β -エチルマルクホルチン D ;
 1 -(1-ピペリジニル)チオカルボニル-1 4 α -O-メチル-1 4 β -エチルマルクホルチン D ;
 1 -スクシノイル-1 4 α -O-メチル-1 4 β -エチルマルクホルチン D ; 20
 1 -(4-モルホリノスルフェニル)-1 4 α -O-メチル-1 4 β -エチルマルクホルチン D ;
【0 1 1 7】
 1 -(2 , 4-ジニトロベンゼンスルフェニル)-1 4 α -O-メチル-1 4 β -エチルマルクホルチン D ;
 2 4-プロポキシ-2 4 , 2 5-ジヒドロ-1 4 α -O-メチル-1 4 β -エチルマルクホルチン D ;
 1 -(p-トルエンシルホニル)-1 4 α -O-メチル-1 4 β -エチルマルクホルチン D ;
 1 -アセチル-1 4 α -O-メチル-1 4 β -エチルマルクホルチン D ;
 1 -メチル-1 4 α -O-メチル-1 4 β -エチルマルクホルチン D ;
 1 -ベンジル-1 4 α -O-メチル-1 4 β -エチルマルクホルチン D ; 30
 1 -アセトキシメチル-1 4 α -O-アリルマルクホルチン A ;
 1 4 α -O-アリルマルクホルチン A ;
【0 1 1 8】
 1 4 α -O-アリル-1 4 β -メチルマルクホルチン A ;
 1 4 α -O-アリル-1 4 β -エチルマルクホルチン A ;
 1 -ジエトキシホスホリル-1 4 α -O-アリルマルクホルチン A ;
 1 -ジメチルスルファモイル-1 4 α -O-アリルマルクホルチン A ;
 1 -シクロプロピルカルボニル-1 4 α -O-アリルマルクホルチン A ;
 2 -ビスクロ[2 . 2 . 1]ヘプタノイル-1 4 α -O-アリルマルクホルチン A ;
 1 -(1-ピペリジニル)チオカルボニル-1 4 α -O-アリルマルクホルチン A ; 40
 1 -スクシノイル-1 4 α -O-アリルマルクホルチン A ;
 1 -(4-モルホリノスルフェニル)-1 4 α -O-アリルマルクホルチン A ;
 1 -(2 , 4-ジニトロベンゼンスルフェニル)-1 4 α -O-アリルマルクホルチン A ;
 2 4-プロポキシ-2 4 , 2 5-ジヒドロ-1 4 α -O-アリルマルクホルチン A ;
 1 -(p-トルエンシルホニル)-1 4 α -O-アリルマルクホルチン A ;
 1 -アセチル-1 4 α -O-アリルマルクホルチン A ;
【0 1 1 9】
 1 -メチル-1 4 α -O-アリルマルクホルチン A ;
 1 -ベンジル-1 4 α -O-アリルマルクホルチン A ;
 1 -ジメチルカルバモイル-1 4 α -O-アリルマルクホルチン A ; 50

- 1-メトキシカルボニル-1 4 α -O-アリルマルクホルチン A ;
 1 4 α -O-アリルマルクホルチン B ;
 2 4, 2 5-ジヒドロ-1 4 α -O-アリルマルクホルチン B ;
 2 4-メトキシ-2 4, 2 5-ジヒドロ-1 4 α -O-アリルマルクホルチン B ;
 1-(p-トルエンスルホニル)-1 4 α -O-アリルマルクホルチン B ;
 1-エチル-1 4 α -O-アリルマルクホルチン B ;
 1-ベンジル-1 4 α -O-アリルマルクホルチン B ;
【0 1 2 0】
 1 8 a-エチル-1 4 α -O-アリルマルクホルチン B ;
 1 8 a-ベンジル-1 4 α -O-アリルマルクホルチン B ; 10
 1 8 a-メトキシエトキシメチル-1 4 α -O-アリルマルクホルチン B ;
 1 8 a-アリル-1 4 α -O-アリルマルクホルチン B ;
 1 8 a-プロパルギル-1 4 α -O-アリルマルクホルチン B ;
 1 8 a-エチル-2 4-メトキシ-2 4, 2 5-ジヒドロ-1 4 α -O-アリルマルクホルチン B ;
 1, 1 8 a-ビス-エチル-1 4 α -O-アリルマルクホルチン B ;
 1, 1 8 a-ビス-ベンジル-1 4 α -O-アリルマルクホルチン B ;
 1 8 a-エチル-2 4-メトキシ-1 4 α -O-アリルマルクホルチン B ;
【0 1 2 1】
 1-(2, 4-ジニトロベンゼンスルホニル)-1 8 a-エチル-2 4-メトキシ-2 4, 2 5-ジヒ 20
 ドロ-1 4 α -O-アリルマルクホルチン B ;
 1 8 a-エチル-2 4, 2 5-ジヒドロ-1 4 α -O-アリルマルクホルチン B ;
 2 4, 2 5-ジヒドロ-1 4 α -O-アリルマルクホルチン C ;
 1-(p-プロモベンゼンスルホニル)-1 4 α -O-アリルマルクホルチン C ;
 1-プロピオニル-1 4 α -O-アリルマルクホルチン C ;
 1-プロピル-1 4 α -O-アリルマルクホルチン C ;
 1-ベンジル-1 4 α -O-アリルマルクホルチン C ;
 1 8 a-プロピル-1 4 α -O-アリルマルクホルチン C ;
 1 8 a-ベンジル-1 4 α -O-アリルマルクホルチン C ;
 1 8 a-メトキシエトキシメチル-1 4 α -O-アリルマルクホルチン C ; 30
 1 8-アリル-1 4 α -O-アリルマルクホルチン C ;
【0 1 2 2】
 1 8 a-プロパルギル-1 4 α -O-アリルマルクホルチン C ;
 1, 1 8 a-ビス-プロピル-1 4 α -O-アリルマルクホルチン C ;
 1, 1 8 a-ビス-ベンジル-1 4 α -O-アリルマルクホルチン C ;
 1 4 α -O-アリルマルクホルチン C ;
 1-パルミトイル-1 4 α -O-アリルマルクホルチン A ;
 1-(4-モルホリノカルボニル)-1 4 α -O-アリルマルクホルチン A ;
 1-パルミトイル-1 4 α -O-アリルマルクホルチン D ;
 1-(4-モルホリノカルボニル)-1 4 α -O-アリルマルクホルチン D ; 40
 1 4 α -O-アリルマルクホルチン D ;
 1-アセトキシメチル-1 4 α -O-アリルマルクホルチン D ;
 1-ジエトキシホスホリル-1 4 α -O-アリルマルクホルチン D ;
【0 1 2 3】
 1-ジメチルスルファモイル-1 4 α -O-アリルマルクホルチン D ;
 1-シクロプロピルカルボニル-1 4 α -O-アリルマルクホルチン D ;
 2-ビシクロ[2.2.1]ヘプタノイル-1 4 α -O-アリルマルクホルチン D ;
 1-(1-ピペリジニル)チオカルボニル-1 4 α -O-アリルマルクホルチン D ;
 1-スクシノイル-1 4 α -O-アリルマルクホルチン D ;
 1-(4-モルホリノスルフェニル)-1 4 α -O-アリルマルクホルチン D ; 50

1-(2,4-ジニトロベンゼンスルフェニル)-14 α -O-アリルマルクホルチンD;
 24-プロポキシ-24,25-ジヒドロ-14 α -O-アリルマルクホルチンD;
 1-(p-トルエンスルホニル)-14 α -O-アリルマルクホルチンD;
 1-アセチル-14 α -O-アリルマルクホルチンD;
 1-メチル-14 α -O-アリルマルクホルチンD;

【0124】

1-ベンジル-14 α -O-アリルマルクホルチンD;
 1-ジメチルカルバモイル-14 α -O-アリルマルクホルチンD;
 1-メトキシカルボニル-14 α -O-アリルマルクホルチンD;
 1-アセトキシメチル-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンA;
 1-ジエトキシホスホリル-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンA;
 1-ジメチルスルファモイル-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンA;
 1-シクロプロピルカルボニル-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンA;
 2-ビシクロ[2.2.1]ヘプタノイル-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンA;
 ;
 1-(1-ピペリジニル)チオカルボニル-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンA;

10

【0125】

1-スクシノイル-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンA;
 1-(4-モルホリノスルフェニル)-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンA;
 1-(2,4-ジニトロベンゼンスルフェニル)-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンA;
 24-プロポキシ-24,25-ジヒドロ-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンA;
 ;
 1-(p-トルエンスルホニル)-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンA;
 1-アセチル-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンA;
 1-メチル-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンA;

20

【0126】

1-ベンジル-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンA;
 1-ジメチルカルバモイル-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンA;
 1-メトキシカルボニル-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンA;
 14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンB;
 24,25-ジヒドロ-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンB;
 24-メトキシ-24,25-ジヒドロ-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンB;
 ;
 1-(p-トルエンスルホニル)-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンB;
 1-エチル-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンB;
 1-ベンジル-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンB;

30

【0127】

18 α -エチル-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンB;
 18 α -ベンジル-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンB;
 18 α -メトキシエトキシメチル-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンB;
 18 α -アリル-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンB;
 18 α -プロパルギル-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンB;
 18 α -エチル-24-メトキシ-24,25-ジヒドロ-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンB;
 ;
 1,18 α -ビス-エチル-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンB;
 1,18 α -ビス-ベンジル-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンB;
 18 α -エチル-24-メトキシ-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンB;
 1-(2,4-ジニトロベンゼンスルホニル)-18 α -エチル-24-メトキシ-24,25-ジヒ

40

50

ドロ-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンB；

【0128】

18a-エチル-24,25-ジヒドロ-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンB；

24,25-ジヒドロ-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンC；

1-(p-ブロモベンゼンスルホニル)-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンC；

1-プロピオニル-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンC；

1-プロピル-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンC；

1-ベンジル-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンC；

10

18a-プロピル-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンC；

18a-ベンジル-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンC；

18a-メトキシエトキシメチル-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンC；

【0129】

18-アリル-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンC；

18a-プロパルギル-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンC；

1,18a-ビス-プロピル-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンC；

1,18a-ビス-ベンジル-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンC；

14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンC；

1-パルミトイル-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンA；

20

1-(4-モルホリノカルボニル)-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンA；

1-パルミトイル-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンD；

1-(4-モルホリノカルボニル)-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンD；

14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンD；

1-アセトキシメチル-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンD；

1-ジエトキシホスホリル-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンD；

【0130】

1-ジメチルスルファモイル-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンD；

1-シクロプロピルカルボニル-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンD；

2-ビスクロ[2.2.1]ヘプタノイル-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンD；

30

1-(1-ピペリジニル)チオカルボニル-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンD；

1-スクシノイル-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンD；

1-(4-モルホリノスルフェニル)-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンD；

1-(2,4-ジニトロベンゼンスルフェニル)-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンD；

24-プロボキシ-24,25-ジヒドロ-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンD；

【0131】

40

1-(p-トルエンスルホニル)-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンD；

1-アセチル-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンD；

1-メチル-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンD；

1-ベンジル-14 α -O-アリル-14 β -メチルマルクホルチンD；

1-ジメチルカルバモイル-14 α -O-アリル-14 β -エチルマルクホルチンD；

1-メトキシカルボニル-14 α -O-アリル-14 β -エチルマルクホルチンD；

1-アセトキシメチル-14 α -O-アリル-14 β -エチルマルクホルチンA；

1-ジエトキシホスホリル-14 α -O-アリル-14 β -エチルマルクホルチンA；

1-ジメチルスルファモイル-14 α -O-アリル-14 β -エチルマルクホルチンA；

1-シクロプロピルカルボニル-14 α -O-アリル-14 β -エチルマルクホルチンA；

50

【0132】

2-ビスクロ[2.2.1]ヘプタノイル-14 α -O-アリル-14 β -エチルマルクホルチンA ;

1-(1-ピペリジニル)チオカルボニル-14 α -O-アリル-14 β -エチルマルクホルチンA ;

1-スクシノイル-14 α -O-アリル-14 β -エチルマルクホルチンA ;

1-(4-モルホリノスルフェニル)-14 α -O-アリル-14 β -エチルマルクホルチンA ;

1-(2,4-ジニトロベンゼンスルフェニル)-14 α -O-アリル-14 β -エチルマルクホルチンA ;

24-プロポキシ-24,25-ジヒドロ-14 α -O-アリル-14 β -エチルマルクホルチンA ; 10

1-(p-トルエンスルホニル)-14 α -O-アリル-14 β -エチルマルクホルチンA ;

【0133】

1-アセチル-14 α -O-アリル-14 β -エチルマルクホルチンA ;

1-メチル-14 α -O-アリル-14 β -エチルマルクホルチンA ;

1-ベンジル-14 α -O-アリル-14 β -エチルマルクホルチンA ;

1-ジメチルカルバモイル-14 α -O-アリル-14 β -エチルマルクホルチンA ;

1-メトキシカルボニル-14 α -O-アリル-14 β -エチルマルクホルチンA ;

14 α -O-アリル-14 β -エチルマルクホルチンB ;

24,25-ジヒドロ-14 α -O-アリル-14 β -エチルマルクホルチンB ; 20

24-メトキシ-24,25-ジヒドロ-14 α -O-アリル-14 β -エチルマルクホルチンB ;

1-(p-トルエンスルホニル)-14 α -O-アリル-14 β -エチルマルクホルチンB ;

【0134】

1-エチル-14 α -O-アリル-14 β -エチルマルクホルチンB ;

1-ベンジル-14 α -O-アリル-14 β -エチルマルクホルチンB ;

18 α -エチル-14 α -O-アリル-14 β -エチルマルクホルチンB ;

18 α -ベンジル-14 α -O-アリル-14 β -エチルマルクホルチンB ;

18 α -メトキシエトキシメチル-14 α -O-アリル-14 β -エチルマルクホルチンB ;

18 α -アリル-14 α -O-アリル-14 β -エチルマルクホルチンB ; 30

18 α -プロパルギル-14 α -O-アリル-14 β -エチルマルクホルチンB ;

18 α -エチル-24-メトキシ-24,25-ジヒドロ-14 α -O-アリル-14 β -エチルマルクホルチンB ;

【0135】

1,18 α -ビス-エチル-14 α -O-アリル-14 β -エチルマルクホルチンB ;

1,18 α -ビス-ベンジル-14 α -O-アリル-14 β -エチルマルクホルチン ;

18 α -エチル-24-メトキシ-14 α -O-アリル-14 β -エチルマルクホルチンB ;

1-(2,4-ジニトロベンゼンスルホニル)-18 α -エチル-24-メトキシ-24,25-ジヒドロ-14 α -O-アリル-14 β -エチルマルクホルチンB ;

18 α -エチル-24,25-ジヒドロ-14 α -O-アリル-14 β -エチルマルクホルチンB ; 40

24,25-ジヒドロ-14 α -O-アリル-14 β -エチルマルクホルチンC ;

1-(p-ブロモベンゼンスルホニル)-14 α -O-アリル-14 β -エチルマルクホルチンC ;

【0136】

1-プロピオニル-14 α -O-アリル-14 β -エチルマルクホルチンC ;

1-プロピル-14 α -O-アリル-14 β -エチルマルクホルチンC ;

1-ベンジル-14 α -O-アリル-14 β -エチルマルクホルチンC ;

18 α -プロピル-14 α -O-アリル-14 β -エチルマルクホルチンC ;

18 α -ベンジル-14 α -O-アリル-14 β -エチルマルクホルチンC ; 50

1 8 a-メトキシエトキシメチル-1 4 α-O-アリル-1 4 β-エチルマルクホルチン C ;
 1 8-アリル-1 4 α-O-アリル-1 4 β-エチルマルクホルチン C ;
 1 8 a-プロパルギル-1 4 α-O-アリル-1 4 β-エチルマルクホルチン C ;
 1 , 1 8 a-ビス-プロピル-1 4 α-O-アリル-1 4 β-エチルマルクホルチン C ;
 1 , 1 8 a-ビス-ベンジル-1 4 α-O-アリル-1 4 β-エチルマルクホルチン C ;

【0 1 3 7】

1 4 α-O-アリル-1 4 β-エチルマルクホルチン C ;
 1-パルミトイル-1 4 α-O-アリル-1 4 β-エチルマルクホルチン A ;
 1-(4-モルホリノカルボニル)-1 4 α-O-アリル-1 4 β-エチルマルクホルチン A ;
 1-パルミトイル-1 4 α-O-アリル-1 4 β-エチルマルクホルチン D ;
 1-(4-モルホリノカルボニル)-1 4 α-O-アリル-1 4 β-エチルマルクホルチン D ;
 1 4 α-O-アリル-1 4 β-エチルマルクホルチン D ;
 1-アセトキシメチル-1 4 α-O-アリル-1 4 β-エチルマルクホルチン D ;
 1-ジエトキシホスホリル-1 4 α-O-アリル-1 4 β-エチルマルクホルチン D ;
 1-ジメチルスルファモイル-1 4 α-O-アリル-1 4 β-エチルマルクホルチン D ;
 1-シクロプロピルカルボニル-1 4 α-O-アリル-1 4 β-エチルマルクホルチン D ;
 2-ビスクロ[2.2.1]ヘプタノイル-1 4 α-O-アリル-1 4 β-エチルマルクホルチン D ;

10

【0 1 3 8】

1-(1-ピペリジニル)チオカルボニル-1 4 α-O-アリル-1 4 β-エチルマルクホルチン D ;
 1-スクシノイル-1 4 α-O-アリル-1 4 β-エチルマルクホルチン D ;
 1-(4-モルホリノスルフェニル)-1 4 α-O-アリル-1 4 β-エチルマルクホルチン D ;
 1-(2,4-ジニトロベンゼンスルフェニル)-1 4 α-O-アリル-1 4 β-エチルマルクホルチン D ;
 2 4-プロボキシ-2 4, 2 5-ジヒドロ-1 4 α-O-アリル-1 4 β-エチルマルクホルチン D ;
 1-(p-トルエンシルホニル)-1 4 α-O-アリル-1 4 β-エチルマルクホルチン D ;
 1-アセチル-1 4 α-O-アリル-1 4 β-エチルマルクホルチン D ;
 1-メチル-1 4 α-O-アリル-1 4 β-エチルマルクホルチン D ;

30

【0 1 3 9】

1-ベンジル-1 4 α-O-アリル-1 4 β-エチルマルクホルチン D ;
 1 4 α-ヒドロキシ-1 4 β-メチル-1 5 α-メチルマルクホルチン A ;
 1-アセトキシメチル-1 4 α-ヒドロキシ-1 4 β-メチル-1 5 α-メチルマルクホルチン A ;
 1-ジエトキシホスホリル-1 4 α-ヒドロキシ-1 4 β-メチル-1 5 α-メチルマルクホルチン A ;
 1-ジメチルスルファモイル-1 4 α-ヒドロキシ-1 4 β-メチル-1 5 α-メチルマルクホルチン A ;
 1-シクロプロピルカルボニル-1 4 α-ヒドロキシ-1 4 β-メチル-1 5 α-メチルマルクホルチン A ;
 2-ビスクロ[2.2.1]ヘプタノイル-1 4 α-ヒドロキシ-1 4 β-メチル-1 5 α-メチルマルクホルチン A ;

40

【0 1 4 0】

1-(1-ピペリジニル)チオカルボニル-1 4 α-ヒドロキシ-1 4 β-メチル-1 5 α-メチルマルクホルチン A ;
 1-スクシノイル-1 4 α-ヒドロキシ-1 4 β-メチル-1 5 α-メチルマルクホルチン A ;
 1-(4-モルホリノスルフェニル)-1 4 α-ヒドロキシ-1 4 β-メチル-1 5 α-メチルマルクホルチン A ;
 1-(2,4-ジニトロベンゼンスルフェニル)-1 4 α-ヒドロキシ-1 4 β-メチル-1 5 α-

50

メチルマルクホルチン A ;

2 4 -プロポキシ-2 4 , 2 5 -ジヒドロ-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 5 α -メチルマルクホルチン A ;

1 -(p-トルエンスルホニル)-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 5 α -メチルマルクホルチン A ;

【0 1 4 1】

1 -アセチル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 5 α -メチルマルクホルチン A ;

1 -メチル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 5 α -メチルマルクホルチン A ;

1 -ベンジル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 5 α -メチルマルクホルチン A ;

1 -ジメチルカルバモイル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 5 α -メチルマルクホルチン A ; 10

1 -メトキシカルボニル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 5 α -メチルマルクホルチン A ;

1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 5 α -メチルマルクホルチン B ;

2 4 , 2 5 -ジヒドロ-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 5 α -メチルマルクホルチン B ;

2 4 -メトキシ-2 4 , 2 5 -ジヒドロ-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 5 α -メチルマルクホルチン B ;

【0 1 4 2】

1 -(p-トルエンスルホニル)-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 5 α -メチルマルクホルチン B ; 20

1 -エチル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 5 α -メチルマルクホルチン B ;

1 -ベンジル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 5 α -メチルマルクホルチン B ;

1 8 a-エチル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 5 α -メチルマルクホルチン B ;

1 8 a-ベンジル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 5 α -メチルマルクホルチン B ;

1 8 a-メトキシエトキシメチル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 5 α -メチルマルクホルチン B ;

1 8 a-アリル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 5 α -メチルマルクホルチン B ;

【0 1 4 3】

1 8 a-プロパルギル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 5 α -メチルマルクホルチン B ; 30

1 8 a-エチル-2 4 -メトキシ-2 4 , 2 5 -ジヒドロ-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 5 α -メチルマルクホルチン B ;

1 , 1 8 a-ビス-エチル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 5 α -メチルマルクホルチン B ;

1 , 1 8 a-ビス-ベンジル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 5 α -メチルマルクホルチン B ;

1 8 a-エチル-2 4 -メトキシ-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 5 α -メチルマルクホルチン B ;

1 -(2 , 4 -ジニトロベンゼンスルホニル)-1 8 a-エチル-2 4 -メトキシ-2 4 , 2 5 -ジヒドロ-1 4 α -ヒドロキシマルクホルチン B ; 40

1 8 a-エチル-2 4 , 2 5 -ジヒドロ-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 5 α -メチルマルクホルチン B ;

【0 1 4 4】

2 4 , 2 5 -ジヒドロ-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 5 α -メチルマルクホルチン C ;

1 -(p-プロモベンゼンスルホニル)-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 5 α -メチルマルクホルチン C ;

1 -プロピオニル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 5 α -メチルマルクホルチン C ;

1 -プロピル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 5 α -メチルマルクホルチン C ; 50

- 1-ベンジル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチルマルクホルチンC；
 18a-プロピル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチルマルクホルチンC；
 18a-ベンジル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチルマルクホルチンC；
【0145】
 18a-メトキシエトキシメチル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチルマルクホルチンC；
 18-アリル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチルマルクホルチンC；
 18a-プロパルギル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチルマルクホルチンC；
 1,18a-ビス-プロピル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチルマルクホルチンC； 10
 1,18a-ビス-ベンジル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチルマルクホルチンC；
 14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチルマルクホルチンC；
 1-(4-カルボエトキシ-1,3-チアゾリジニン-3-イル)カルボニル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチルマルクホルチンA；
 1-パルミトイル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチルマルクホルチンA；
【0146】
 1-(4-モルホリノカルボニル)-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチルマルクホルチンA； 20
 1-パルミトイル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチルマルクホルチンD；
 1-(4-モルホリノカルボニル)-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチルマルクホルチンD；
 14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチルマルクホルチンD；
 1-アセトキシメチル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチルマルクホルチンD；
 1-ジエトキシホスホリル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチルマルクホルチンD；
 1-ジメチルスルファモイル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチルマルクホルチンD； 30
【0147】
 1-シクロプロピルカルボニル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチルマルクホルチンD；
 2-ビシクロ[2.2.1]ヘプタノイル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチルマルクホルチンD；
 1-(1-ピペリジニル)チオカルボニル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチルマルクホルチンD；
 1-スクシノイル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチルマルクホルチンD；
 1-(4-モルホリノスルフェニル)-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチルマルクホルチンD； 40
 1-(2,4-ジニトロベンゼンスルフェニル)-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチルマルクホルチンD；
 24-プロポキシ-24,25-ジヒドロ-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチルマルクホルチンD；
 1-(p-トルエンシルホニル)-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチルマルクホルチンD；
【0148】
 1-アセチル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチルマルクホルチンD；
 1-メチル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチルマルクホルチンD；
 1-ベンジル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチルマルクホルチンD； 50

1-ジメチルカルバモイル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチルマルクホルチンD；

1-メトキシカルボニル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチルマルクホルチンD；

14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンA；

1-アセトキシメチル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンA；

1-ジエトキシホスホリル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルキシマルクホルチンA；

1-ジメチルスルファモイル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンA；

【0149】

1-シクロプロピルカルボニル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンA；

10

2-ビスクロ[2.2.1]ヘプタノイル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンA；

1-(1-ピペリジニル)チオカルボニル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンA；

1-スクシノイル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンA；

1-(4-モルホリノスルフェニル)-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンA；

1-(2,4-ジニトロベンゼンスルフェニル)-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンA；

24-プロポキシ-24,25-ジヒドロ-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンA；

20

1-(p-トルエンスルホニル)-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンA；

【0150】

1-アセチル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンA；

1-メチル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンA；

1-ベンジル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンA；

1-ジメチルカルバモイル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンA；

1-メトキシカルボニル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンA；

14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンB；

24,25-ジヒドロ-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンB；

24-メトキシ-24,25-ジヒドロ-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンB；

30

1-(p-トルエンスルホニル)-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンB；

1-エチル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンB；

1-ベンジル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンB；

18 α -エチル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンB；

18 α -ベンジル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンB；

18 α -メトキシエトキシメチル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンB；

【0151】

18 α -アリル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンB；

18 α -プロパルギル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンB；

40

18 α -エチル-24-メトキシ-24,25-ジヒドロ-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンB；

1,18 α -ビス-エチル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンB；

1,18 α -ビス-ベンジル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンB；

18 α -エチル-24-メトキシ-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンB；

1-(2,4-ジニトロベンゼンスルホニル)-18 α -エチル-24-メトキシ-24,25-ジヒドロ-14 α -ヒドロキシマルクホルチンB；

18 α -エチル-24,25-ジヒドロ-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンB；

【0152】

50

- 24, 25-ジヒドロ-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンC ;
 1-(p-プロモベンゼンスルホニル)-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンC ;
 ;
 1-プロピオニル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンC ;
 1-プロピル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンC ;
 1-ベンジル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンC ;
 18 α -プロピル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンC ;
 18 α -ベンジル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンC ;
 18 α -メトキシエトキシメチル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンC ;
 18-アリル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンC ; 10
 18 α -プロパルギル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンC ;
 1, 18 α -ビス-プロピル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンC ;
 1, 18 α -ビス-ベンジル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンC ;
 14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンC ;
 1-(4-カルボエトキシ-1, 3-チアゾリジニン-3-イル)カルボニル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンA ;
 1-パルミトイル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンA ;
 1-(4-モルホリノカルボニル)-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンA ;
【0153】
 1-パルミトイル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンD ; 20
 1-(4-モルホリノカルボニル)-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンD ;
 14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンD ;
 1-アセトキシメチル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンD ;
 1-ジエトキシホスホリル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンD ;
 1-ジメチルスルファモイル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンD ;
 1-シクロプロピルカルボニル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンD ;
 2-ピシクロ[2.2.1]ヘプタノイル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンD ;
 1-(1-ピペリジニル)チオカルボニル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンD ; 30
 1-スクシノイル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンD ;
 1-(4-モルホリノスルフェニル)-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンD ;
【0154】
 1-(2, 4-ジニトロベンゼンスルフェニル)-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンD ;
 24-プロポキシ-24, 25-ジヒドロ-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンD ;
 1-(p-トルエンスルホニル)-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンD ;
 1-アセチル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンD ;
 1-メチル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンD ; 40
 1-ベンジル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンD ;
 1-ジメチルカルバモイル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンD ;
 1-メトキシカルボニル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンD。本発明の新規の化合物は、例えば、14 α -ヒドロキシマルクホルチンA(式10、チャートA)、14 α -ヒドロキシ-14 β -メチルマルクホルチンA(式15、チャートC)、14 β -ヒドロキシマルクホルチンA(式17、チャートD)、14 α -ヒドロキシマルクホルチンA N-オキシド(式18、チャートD)、14 α -ヒドロキシ-14 β -エチルマルクホルチンA(式19、チャートD)、14 β -メチルマルクホルチンA、14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチルマルクホルチンA、14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンAおよびそれらの前駆体(チャートAないしG)の製造に適用する以下の化学反応によっ 50

て製造する。

【0155】

本発明の新規の化合物は、以下の方法によって製造する：

驚くべきことには、マルクホルチンA、B、CおよびD、またはそれらの適当な置換C-24、C-25、N-1およびN-18a誘導体をヨウ化シアンで処理すると、チャートAで図示される本発明の化合物を製造する手段が供されることが判明した。

【0156】

本発明のもう1つの態様は、チャートAないしGにより製造した新規の中間体であり、以下のものが含まれる：

- 16-ヨード-17-シアノマルクホルチンA； 10
- 1-アセトキシメチル-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンA；
- 1-ジエトキシホスホリル-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンA；
- 1-ジメチルスルファモイル-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンA；
- 1-シクロプロピルカルボニル-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンA；
- 2-ビスクロ[2.2.1]ヘプタノイル-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンA；
- 1-(1-ピペリジニル)チオカルボニル-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンA；

【0157】

- 1-スクシノイル-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンA；
- 1-(4-モルホリノスルフェニル)-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンA；
- 1-(2,4-ジニトロベンゼンスルフェニル)-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンA 20
- ；
- 24-プロポキシ-24,25-ジヒドロ-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンA；
- 1-(p-トルエンシルホニル)-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンA；
- 1-アセチル-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンA；
- 1-メチル-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンA；
- 1-ベンジル-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンA；
- 1-ジメチルカルバモイル-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンA；
- 1-メトキシカルボニル-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンA；

【0158】

- 16-ヨード-17-シアノマルクホルチンB； 30
- 24,25-ジヒドロ-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンB；
- 24-メトキシ-24,25-ジヒドロ-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンB；
- 1-(p-トルエンシルホニル)-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンB；
- 1-エチル-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンB；
- 1-ベンジル-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンB；
- 18a-エチル-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンB；
- 18a-ベンジル-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンB；
- 18a-メトキシエトキシメチル-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンB；
- 18a-アリル-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンB；
- 18a-プロパルギル-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンB； 40
- 18a-エチル-24-メトキシ-24,25-ジヒドロ-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンB；

【0159】

- 1,18a-ビス-エチル-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンB；
- 1,18a-ビス-ベンジル-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンB；
- 18a-エチル-24-メトキシ-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンB；
- 1-(2,4-ジニトロベンゼンスルホニル)-18a-エチル-24-メトキシ-24,25-ジヒドロ-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンB；
- 18a-エチル-24,25-ジヒドロ-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンB；
- 24,25-ジヒドロ-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンC； 50

1-(p-ブロモベンゼンスルホニル)-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンC；

1-プロピオニル-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンC；

【0160】

1-プロピル-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンC；

1-ベンジル-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンC；

18a-プロピル-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンC；

18a-ベンジル-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンC；

18a-メトキシエトキシメチル-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンC；

18-アリル-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンC；

18a-プロパルギル-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンC；

10

1,18a-ビス-プロピル-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンC；

1,18a-ビス-ベンジル-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンC；

16-ヨード-17-シアノマルクホルチンC；

1-(4-カルボエトキシ-1,3-チアゾリジニン-3-イル)カルボニル-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンA；

1-パルミトイル-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンA；

【0161】

1-(4-モルホリノカルボニル)-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンA；

1-パルミトイル-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンD；

1-(4-モルホリノカルボニル)-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンD；

20

16-ヨード-17-シアノマルクホルチンD；

1-アセトキシメチル-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンD；

1-ジエトキシホスホリル-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンD；

1-ジメチルスルファモイル-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンD；

1-シクロプロピルカルボニル-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンD；

2-ビスクロ[2.2.1]ヘプタノイル-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンD；

1-(1-ピペリジニル)チオカルボニル-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンD；

【0162】

1-スクシノイル-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンD；

1-(4-モルホリノスルフェニル)-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンD；

30

1-(2,4-ジニトロベンゼンスルフェニル)-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンD；

24-プロボキシ-24,25-ジヒドロ-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンD；

1-(p-トルエンシルホニル)-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンD；

1-アセチル-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンD；

1-メチル-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンD；

1-ベンジル-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンD；

1-ジメチルカルバモイル-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンD；

1-メトキシカルボニル-16-ヨード-17-シアノマルクホルチンD；

16,17-デヒドロ-17-シアノマルクホルチンA；

40

1-アセトキシメチル-16,17-デヒドロ-17-シアノマルクホルチンA；

【0163】

1-ジエトキシホスホリル-16,17-デヒドロ-17-シアノマルクホルチンA；

1-ジメチルスルファモイル-16,17-デヒドロ-17-シアノマルクホルチンA；

1-シクロプロピルカルボニル-16,17-デヒドロ-17-シアノマルクホルチンA；

2-ビスクロ[2.2.1]ヘプタノイル-16,17-デヒドロ-17-シアノマルクホルチンA；

1-(1-ピペリジニル)チオカルボニル-16,17-デヒドロ-17-シアノマルクホルチンA；

1-スクシノイル-16,17-デヒドロ-17-シアノマルクホルチンA；

50

1-(4-ホルホルノスルフェニル)-16,17-デヒドロ-17-シアノマルクホルチンA;
 1-(2,4-ジニトロベンゼンスルフェニル)-16,17-デヒドロ-17-シアノマルクホルチンA;

【0164】

24-プロポキシ-24,25-ジヒドロ-16,17-デヒドロ-17-シアノマルクホルチンA;

1-(p-トルエンスルホニル)-16,17-デヒドロ-17-シアノマルクホルチンA;

1-アセチル-16,17-デヒドロ-17-シアノマルクホルチンA;

1-メチル-16,17-デヒドロ-17-シアノマルクホルチンA;

1-ベンジル-16,17-デヒドロ-17-シアノマルクホルチンA;

10

1-ジメチルカルボニル-16,17-デヒドロ-17-シアノマルクホルチンA;

1-メトキシカルボニル-16,17-デヒドロ-17-シアノマルクホルチンA;

16,17-デヒドロ-17-シアノマルクホルチンB;

24,25-ジヒドロ-16,17-デヒドロ-17-シアノマルクホルチンB;

24-メトキシ-24,25-ジヒドロ-16,17-デヒドロ-17-シアノマルクホルチンB;

【0165】

1-(p-トルエンスルホニル)-16,17-デヒドロ-17-シアノマルクホルチンB;

1-エチル-16,17-デヒドロ-17-シアノマルクホルチンB;

1-ベンジル-16,17-デヒドロ-シアノマルクホルチンB;

20

18a-エチル-16,17-デヒドロ-17-シアノマルクホルチンB;

18a-ベンジル-16,17-デヒドロ-17-シアノマルクホルチンB;

18a-メトキシエトキシメチル-16,17-デヒドロ-17-シアノマルクホルチンB;

18a-アリル-16,17-デヒドロ-17-シアノマルクホルチンB;

18a-プロパルギル-16,17-デヒドロ-17-シアノマルクホルチンB;

18a-エチル-24-メトキシ-24,25-ジヒドロ-16,17-デヒドロ-17-シアノマルクホルチンB;

【0166】

1,18a-ビス-エチル-16,17-デヒドロ-17-シアノマルクホルチンB;

1,18a-ビス-ベンジル-16,17-デヒドロ-17-シアノマルクホルチンB;

30

18a-エチル-24-メトキシ-16,17-デヒドロ-17-シアノマルクホルチンB;

1-(2,4-ジニトロベンゼンスルホニル)-18a-エチル-24-メトキシ-24,25-ジヒドロ-16,17-デヒドロ-17-シアノマルクホルチンB;

18a-エチル-24,25-ジヒドロ-16,17-デヒドロ-17-シアノマルクホルチンB;

24,25-ジヒドロ-16,17-デヒドロ-17-シアノマルクホルチンC;

1-(p-プロモベンゼンスルホニル)-16,17-デヒドロ-17-シアノマルクホルチンC;

【0167】

1-プロピオニル-16,17-デヒドロ-17-シアノマルクホルチンC;

40

1-プロピル-16,17-デヒドロ-17-シアノマルクホルチンC;

1-ベンジル-16,17-デヒドロ-17-シアノマルクホルチンC;

18a-プロピル-16,17-デヒドロ-17-シアノマルクホルチンC;

18a-ベンジル-16,17-デヒドロ-17-シアノマルクホルチンC;

18a-メトキシエトキシメチル-16,17-デヒドロ-17-シアノマルクホルチンC;

18a-アリル-16,17-デヒドロ-17-シアノマルクホルチンC;

18a-プロパルギル-16,17-デヒドロ-17-シアノマルクホルチンC;

1,18a-ビス-プロピル-16,17-デヒドロ-17-シアノマルクホルチンC;

【0168】

1,18a-ビス-ベンジル-16,17-デヒドロ-17-シアノマルクホルチンC;

50

1 6, 1 7 -デヒドロ-1 7 -シアノマルクホルチン C ;
 1 -(4 -カルボエトキシ-1 , 3 -チアゾリジニン-3 -イル)カルボニル-1 6 , 1 7 -デヒドロ
 -1 7 -シアノマルクホルチン A ;
 1 -パルミトイル-1 6 , 1 7 -デヒドロ-1 7 -シアノマルクホルチン A ;
 1 -(4 -モルホリノカルボニル)-1 6 , 1 7 -デヒドロ-1 7 -シアノマルクホルチン A ;
 1 -パルミトイル-1 6 , 1 7 -デヒドロ-1 7 -シアノマルクホルチン D ;
 1 -(4 -モルホリノカルボニル)-1 6 , 1 7 -デヒドロ-1 7 -シアノマルクホルチン D ;
 1 6 , 1 7 -デヒドロ-1 7 -シアノマルクホルチン D ;
 1 -アセトキシメチル-1 6 , 1 7 -デヒドロ-1 7 -シアノマルクホルチン D ;

【0 1 6 9】

10

1 -ジエトキシホスホリル-1 6 , 1 7 -デヒドロ-1 7 -シアノマルクホルチン D ;
 1 -ジメチルスルファモイル-1 6 , 1 7 -デヒドロ-1 7 -シアノマルクホルチン D ;
 1 -シクロプロピルカルボニル-1 6 , 1 7 -デヒドロ-1 7 -シアノマルクホルチン D ;
 2 -ピシクロ[2 . 2 . 1]ヘプタノイル-1 6 , 1 7 -デヒドロ-1 7 -シアノマルクホルチン D
 ;
 1 -(1 -ピペリジニル)チオカルボニル-1 6 , 1 7 -デヒドロ-1 7 -シアノマルクホルチン
 D ;
 1 -スクシノイル-1 6 , 1 7 -デヒドロ-1 7 -シアノマルクホルチン D ;
 1 -(4 -モルホリノスルフェニル)-1 6 , 1 7 -デヒドロ-1 7 -シアノマルクホルチン D ;
 1 -(2 , 4 -ジニトロベンゼンスルフェニル)-1 6 , 1 7 -デヒドロ-1 7 -シアノマルクホル
 チン D ;

20

【0 1 7 0】

2 4 -プロポキシ-2 4 , 2 5 -ジヒドロ-1 6 , 1 7 -デヒドロ-1 7 -シアノマルクホルチン
 D ;
 1 -(p -トルエンシルホニル)-1 6 , 1 7 -デヒドロ-1 7 -シアノマルクホルチン D ;
 1 -アセチル-1 6 , 1 7 -デヒドロ-1 7 -シアノマルクホルチン D ;
 1 -メチル-1 6 , 1 7 -デヒドロ-1 7 -シアノマルクホルチン D ;
 1 -ベンジル-1 6 , 1 7 -デヒドロ-1 7 -シアノマルクホルチン D ;
 1 -ジメチルカルバモイル-1 6 , 1 7 -デヒドロ-1 7 -シアノマルクホルチン D ;
 1 -メトキシカルボニル-1 6 , 1 7 -デヒドロ-1 7 -シアノマルクホルチン D ;
 1 7 -ケトマルクホルチン A ;
 1 -アセトキシメチル-1 7 -ケトマルクホルチン A ;
 1 -ジエトキシホスホリル-1 7 -ケトキシマルクホルチン A ;

30

【0 1 7 1】

1 -ジメチルスルファモイル-1 7 -ケトマルクホルチン A ;
 1 -シクロプロピルカルボニル-1 7 -ケトマルクホルチン A ;
 2 -ピシクロ[2 . 2 . 1]ヘプタノイル-1 7 -ケトマルクホルチン A ;
 1 -(1 -ピペリジニル)チオカルボニル-1 7 -ケトマルクホルチン A ;
 1 -スクシノイル-1 7 -ケトマルクホルチン A ;
 1 -(4 -モルホリノスルフェニル)-1 7 -ケトマルクホルチン A ;
 1 -(2 , 4 -ジニトロベンゼンスルフェニル)-1 7 -ケトマルクホルチン A ;
 2 4 -プロポキシ-2 4 , 2 5 -ジヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン A ;
 1 -(p -トルエンシルホニル)-1 7 -ケトマルクホルチン A ;
 1 -アセチル-1 7 -ケトマルクホルチン A ;
 1 -メチル-1 7 -ケトマルクホルチン A ;
 1 -ベンジル-1 7 -ケトマルクホルチン A ;

40

【0 1 7 2】

1 -ジメチルカルバモイル-1 7 -ケトマルクホルチン A ;
 1 -メトキシカルボニル-1 7 -ケトマルクホルチン A ;
 1 7 -ケトマルクホルチン B ;

50

- 2 4, 2 5 -ジヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン B ;
 2 4 -メトキシ-2 4, 2 5 -ジヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン B ;
 1 -(p -トルエンスルホニル)-1 7 -ケトマルクホルチン B ;
 1 -エチル-1 7 -ケトマルクホルチン B ;
 1 -ベンジル-1 7 -ケトマルクホルチン B ;
 1 8 a -エチル-1 7 -ケトマルクホルチン B ;
 1 8 a -ベンジル-1 7 -ケトマルクホルチン B ;
 1 8 a -メトキシエトキシメチル-1 7 -ケトマルクホルチン B ;
 1 8 a -アリル-1 7 -ケトマルクホルチン B ;
【0 1 7 3】 10
 1 8 a -プロパルギル-1 7 -ケトマルクホルチン B ;
 1 8 a -エチル-2 4 -メトキシ-2 4, 2 5 -ジヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン B ;
 1, 1 8 a -ビス-エチル-1 7 -ケトマルクホルチン B ;
 1, 1 8 a -ビス-ベンジル-1 7 -ケトマルクホルチン B ;
 1 8 a -エチル-2 4 -メトキシ-1 7 -ケトマルクホルチン B ;
 1 -(2, 4 -ジニトロベンゼンスルホニル)-1 8 a -エチル-2 4 -メトキシ-2 4, 2 5 -ジヒドロ-1 4 α -ヒドロキシマルクホルチン B ;
 1 8 a -エチル-2 4, 2 5 -ジヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン B ;
 2 4, 2 5 -ジヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン C ;
 1 -(p -プロモベンゼンホニル)-1 7 -ケトマルクホルチン C ; 20
 1 -プロピオニル-1 7 -ケトマルクホルチン C ;
 1 -プロピル-1 7 -ケトマルクホルチン C ;
 1 -ベンジル-1 7 -ケトマルクホルチン C ;
 1 8 a -プロピル-1 7 -ケトマルクホルチン C ;
【0 1 7 4】
 1 8 a -ベンジル-1 7 -ケトマルクホルチン C ;
 1 8 a -メトキシエトキシメチル-1 7 -ケトマルクホルチン C ;
 1 8 -アリル-1 7 -ケトマルクホルチン C ;
 1 8 a -プロパルギル-1 7 -ケトマルクホルチン C ;
 1, 1 8 a -ビス-プロピル-1 7 -ケトマルクホルチン C ; 30
 1, 1 8 a -ビス-ベンジル-1 7 -ケトマルクホルチン C ;
 1 7 -ケトマルクホルチン C ;
 1 -(4 -カルボエトキシ-1, 3 -チアゾリジニン-3 -イル)カルボニル-1 7 -ケトマルクホルチン A ;
 1 -パルミトイル-1 7 -ケトマルクホルチン A ;
 1 -(4 -モルホリノカルボニル)-1 7 -ケトマルクホルチン A ;
 1 -パルミトイル-1 7 -ケトマルクホルチン D ;
【0 1 7 5】
 1 -(4 -モルホリノカルボニル)-1 7 -ケトマルクホルチン D ;
 1 7 -ケトドロキシマルクホルチン D ; 40
 1 -アセトキシメチル-1 7 -ケトマルクホルチン D ;
 1 -ジエトキシホスホリル-1 7 -ケトマルクホルチン D ;
 1 -ジメチルスルファモイル-1 7 -ケトマルクホルチン D ;
 1 -シクロプロピルカルボニル-1 7 -ケトマルクホルチン D ;
 2 -ビスクロ[2 . 2 . 1]ヘプタノイル-1 7 -ケトマルクホルチン D ;
 1 -(1 -ピペリジニル)チオカルボニル-1 7 -ケトマルクホルチン D ;
 1 -スクシノイル-1 7 -ケトマルクホルチン D ;
 1 -(4 -モルホリノスルフェニル)-1 7 -ケトマルクホルチン D ;
 1 -(2, 4 -ジニトロベンゼンスルフェニル)-1 7 -ケトマルクホルチン D ;
 2 4 -プロボキシ-2 4, 2 5 -ジヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン D ; 50

【0176】

1-(p-トルエンスルホニル)-17-ケトマルクホルチンD；
 1-アセチル-17-ケトマルクホルチンD；
 1-メチル-17-ケトマルクホルチンD；
 1-ベンジル-17-ケトマルクホルチンD；
 1-ジメチルカルバモイル-17-ケトマルクホルチンD；
 1-メトキシカルボニル-17-ケトマルクホルチンD；
 15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA；
 1-アセトキシメチル-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA；
 1-ジエトキシホスホリル-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA；
 1-ジメチルスルファモイル-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA；
 1-シクロプロピルカルボニル-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA；

10

【0177】

2-ビスクロ[2.2.1]ヘプタノイル-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA；
 1-(1-ピペリジニル)チオカルボニル-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA；
 ；
 1-スクシノイル-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA；
 1-(4-モルホリノスルフェニル)-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA；
 1-(2,4-ジニトロベンゼンスルフェニル)-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA；
 24-プロボキシ-24,25-ジヒドロ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA；
 ；
 1-(p-トルエンスルホニル)-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA；

20

【0178】

1-アセチル-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA；
 1-メチル-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA；
 1-ベンジル-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA；
 1-ジメチルカルバモイル-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA；
 1-メトキシカルボニル-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA；
 15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンB；
 24,25-ジヒドロ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンB；
 24-メトキシ-24,25-ジヒドロ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンB；
 1-(p-トルエンスルホニル)-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンB；
 1-エチル-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンB；
 1-ベンジル-15,16-デヒドロ-ケトマルクホルチンB；

30

【0179】

18a-エチル-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンB；
 18a-ベンジル-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンB；
 18a-メトキシエトキシメチル-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンB；
 18a-アリル-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンB；
 18a-プロパルギル-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンB；
 18a-エチル-24-メトキシ-24,25-ジヒドロ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンB；
 1,18a-ビス-エチル-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンB；
 1,18a-ビス-ベンジル-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンB；
 18a-エチル-24-メトキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンB；
 1-(2,4-ジニトロベンゼンスルホニル)-18a-エチル-24-メトキシ-24,25-ジヒドロ-14 α -ヒドロキシマルクホルチンB；

40

【0180】

18a-エチル-24,25-ジヒドロ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンB；

50

2 4, 2 5 -ジヒドロ-1 5, 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン C ;
 1 -(p-プロモベンゼンスルホニル)-1 5, 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン C ;
 1 -プロピオニル-1 5, 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン C ;
 1 -プロピル-1 5, 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン C ;
 1 -ベンジル-1 5, 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン C ;
 1 8 a -プロピル-1 5, 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン C ;
 1 8 a -ベンジル-1 5, 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン C ;
 1 8 a -メトキシエトキシメチル-1 5, 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン C ;

【0181】

1 8 -アリル-1 5, 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン C ; 10
 1 8 a -プロパルギル-1 5, 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン C ;
 1, 1 8 a -ビス-プロピル-1 5, 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン C ;
 1, 1 8 a -ビス-ベンジル-1 5, 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン C ;
 1 5, 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン C ;
 1 -(4-カルボエトキシ-1, 3-チアゾリジニン-3-イル)カルボニル-1 5, 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン A ;
 1 -パルミトイル-1 5, 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン A ;
 1 -(4-モルホリノカルボニル)-1 5, 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン A ;
 1 -パルミトイル-1 5, 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン D ;
 1 -(4-モルホリノカルボニル)-1 5, 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン D ; 20

【0182】

1 5, 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン D ;
 1 -アセトキシメチル-1 5, 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン D ;
 1 -ジエトキシホスホリル-1 5, 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン D ;
 1 -ジメチルスルファモイル-1 5, 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン D ;
 1 -シクロプロピルカルボニル-1 5, 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン D ;
 2 -ビシクロ[2.2.1]ヘプタノイル-1 5, 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン D ;
 1 -(1-ピペリジニル)チオカルボニル-1 5, 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン D ;
 ;
 1 -スクシノイル-1 5, 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン D ; 30
 1 -(4-モルホリノスルフェニル)-1 5, 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン D ;
 1 -(2, 4-ジニトロベンゼンスルフェニル)-1 5, 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン D ;

【0183】

2 4 -プロポキシ-2 4, 2 5 -ジヒドロ-1 5, 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン D ;
 ;
 1 -(p-トルエンシルホニル)-1 5, 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン D ;
 1 -アセチル-1 5, 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン D ;
 1 -メチル-1 5, 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン D ;
 1 -ベンジル-1 5, 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン D ; 40
 1 -ジメチルカルバモイル-1 5, 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン D ;
 1 -メトキシカルボニル-1 5, 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン D ;
 1 4 α -ヒドロキシ-1 5, 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン A ;
 1 -アセトキシメチル-1 4 α -ヒドロキシ-1 5, 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン A ;
 1 -ジエトキシホスホリル-1 4 α -ヒドロキシ-1 5, 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン A ;
 1 -ジメチルスルファモイル-1 4 α -ヒドロキシ-1 5, 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン A ;

【0184】

1-シクロプロピルカルボニル-14 α -ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA;

2-ビシクロ[2.2.1]ヘプタノイル-14 α -ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA;

1-(1-ピペリジニル)チオカルボニル-14 α -ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA;

1-スクシノイル-14 α -ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA;

1-(4-モルホリノスルフェニル)-14 α -ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA;

1-(2,4-ジニトロベンゼンスルフェニル)-14 α -ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA; 10

24-プロボキシ-24,25-ジヒドロ-14 α -ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA;

1-(p-トルエンシルホニル)-14 α -ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA;

【0185】

1-アセチル-14 α -ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA;

1-メチル-14 α -ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA;

1-ベンジル-14 α -ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA;

1-ジメチルカルバモイル-14 α -ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA; 20

1-メトキシカルボニル-14 α -ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA;

14 α -ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンB;

24,25-ジヒドロ-14 α -ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンB;

【0186】

24-メトキシ-24,25-ジヒドロ-14 α -ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンB;

1-(p-トルエンシルホニル)-14 α -ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンB; 30

1-エチル-14 α -ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンB;

1-ベンジル-14 α -ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンB;

18a-エチル-14 α -ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンB;

18a-ベンジル-14 α -ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンB;

【0187】

18a-メトキシエトキシメチル-14 α -ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンB;

18a-アリル-14 α -ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンB;

18a-プロパルギル-14 α -ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンB; 40

18a-エチル-24-メトキシ-24,25-ジヒドロ-14 α -ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンB;

1,18a-ビス-エチル-14 α -ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンB;

1,18a-ビス-ベンジル-14 α -ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンB;

18a-エチル-24-メトキシ-14 α -ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンB;

【0188】

1-(2,4-ジニトロベンゼンスルホニル)-18a-エチル-24-メトキシ-24,25-ジヒドロ-14α-ヒドロキシマルクホルチンB;

18a-エチル-24,25-ジヒドロ-14α-ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンB;

24,25-ジヒドロ-14α-ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンC;

1-(p-ブロモベンゼンスルホニル)-14α-ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンC;

1-プロピオニル-14α-ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンC;

1-プロピル-14α-ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンC;

1-ベンジル-14α-ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンC;

18a-プロピル-14α-ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンC;

【0189】

18a-ベンジル-14α-ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンC;

18a-メトキシエトキシメチル-14α-ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンC;

18-アリル-14α-ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンC;

18a-プロパルギル-14α-ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンC;

1,18a-ビス-プロピル-14α-ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンC;

1,18a-ビス-ベンジル-14α-ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンC;

14α-ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンC;

1-(4-カルボエトキシ-1,3-チアゾリジニン-3-イル)カルボニル-14α-ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA;

1-パルミトイル-14α-ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA;

【0190】

1-(4-モルホリノカルボニル)-14α-ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA;

1-パルミトイル-14α-ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンD;

1-(4-モルホリノカルボニル)-14α-ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンD;

14α-ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンD;

1-アセトキシメチル-14α-ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンD;

1-ジエトキシホスホリル-14α-ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンD;

1-ジメチルスルファモイル-14α-ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンD;

1-シクロプロピルカルボニル-14α-ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンD;

【0191】

2-ビスクロ[2.2.1]ヘプタノイル-14α-ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンD;

1-(1-ピペリジニル)チオカルボニル-14α-ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンD;

1-スクシノイル-14α-ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンD;

1-(4-モルホリノスルフェニル)-14α-ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンD;

10

20

30

40

50

1-(2,4-ジニトロベンゼンスルフェニル)-14 α -ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンD;

24-プロボキシ-24,25-ジヒドロ-14 α -ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンD;

1-(p-トルエンスルホニル)-14 α -ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンD;

【0192】

1-アセチル-14 α -ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンD;

1-メチル-14 α -ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンD;

1-ベンジル-14 α -ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンD;

1-ジメチルカルバモイル-14 α -ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンD;

1-メトキシカルボニル-14 α -ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンD;

14 α -ヒドロキシ-17-ケトマルクホルチンA;

1-アセトキシメチル-14 α -ヒドロキシ-17-ケトマルクホルチンA;

1-ジエトキシホスホリル-14 α -ヒドロキシ-17-ケトキシマルクホルチンA;

【0193】

1-ジメチルスルファモイル-14 α -ヒドロキシ-17-ケトマルクホルチンA;

1-シクロプロピルカルボニル-14 α -ヒドロキシ-17-ケトマルクホルチンA;

2-ビスクロ[2.2.1]ヘプタノイル-14 α -ヒドロキシ-17-ケトマルクホルチンA;

1-(1-ピペリジニル)チオカルボニル-14 α -ヒドロキシ-17-ケトマルクホルチンA;

1-スクシノイル-14 α -ヒドロキシ-17-ケトマルクホルチンA;

1-(4-モルホリノスルフェニル)-14 α -ヒドロキシ-17-ケトマルクホルチンA;

1-(2,4-ジニトロベンゼンスルフェニル)-14 α -ヒドロキシ-17-ケトマルクホルチンA;

【0194】

24-プロボキシ-24,25-ジヒドロ-14 α -ヒドロキシ-17-ケトマルクホルチンA;

1-(p-トルエンスルホニル)-14 α -ヒドロキシ-17-ケトマルクホルチンA;

1-アセチル-14 α -ヒドロキシ-17-ケトマルクホルチンA;

1-メチル-14 α -ヒドロキシ-17-ケトマルクホルチンA;

1-ベンジル-14 α -ヒドロキシ-17-ケトマルクホルチンA;

1-ジメチルカルバモイル-14 α -ヒドロキシ-17-ケトマルクホルチンA;

1-メトキシカルボニル-14 α -ヒドロキシ-17-ケトマルクホルチンA;

14 α -ヒドロキシ-17-ケトマルクホルチンB;

24,25-ジヒドロ-14 α -ヒドロキシ-17-ケトマルクホルチンB;

24-メトキシ-24,25-ジヒドロ-14 α -ヒドロキシ-17-ケトマルクホルチンB;

1-(p-トルエンスルホニル)-14 α -ヒドロキシ-17-ケトマルクホルチンB;

【0195】

1-エチル-14 α -ヒドロキシ-17-ケトマルクホルチンB;

1-ベンジル-14 α -ヒドロキシ-17-ケトマルクホルチンB;

18 α -エチル-14 α -ヒドロキシ-17-ケトマルクホルチンB;

18 α -ベンジル-14 α -ヒドロキシ-17-ケトマルクホルチンB;

18 α -メトキシエトキシメチル-14 α -ヒドロキシ-17-ケトマルクホルチンB;

18 α -アリル-14 α -ヒドロキシ-17-ケトマルクホルチンB;

18 α -プロパルギル-14 α -ヒドロキシ-17-ケトマルクホルチンB;

18 α -エチル-24-メトキシ-24,25-ジヒドロ-14 α -ヒドロキシ-17-ケトマルクホルチンB;

1,18 α -ビス-エチル-14 α -ヒドロキシ-17-ケトマルクホルチンB;

1,18 α -ビス-ベンジル-14 α -ヒドロキシ-17-ケトマルクホルチンB;

10

20

30

40

50

1 8 a-エチル-2 4-メトキシ-1 4 α-ヒドロキシ-1 7-ケトマルクホルチン B ;

【0 1 9 6】

1 -(2, 4-ジニトロベンゼンスルホニル)-1 8 a-エチル-2 4-メトキシ-2 4, 2 5-ジヒドロ-1 4 α-ヒドロキシマルクホルチン B ;

1 8 a-エチル-2 4, 2 5-ジヒドロ-1 4 α-ヒドロキシ-1 7-ケトマルクホルチン B ;

2 4, 2 5-ジヒドロ-1 4 α-ヒドロキシ-1 7-ケトマルクホルチン C ;

1 -(p-ブロモベンゼンスルホニル)-1 4 α-ヒドロキシ-1 7-ケトマルクホルチン C ;

1-プロピオニル-1 4 α-ヒドロキシ-1 7-ケトマルクホルチン C ;

1-プロピル-1 4 α-ヒドロキシ-1 7-ケトマルクホルチン C ;

1-ベンジル-1 4 α-ヒドロキシ-1 7-ケトマルクホルチン C ;

10

1 8 a-プロピル-1 4 α-ヒドロキシ-1 7-ケトマルクホルチン C ;

1 8 a-ベンジル-1 4 α-ヒドロキシ-1 7-ケトマルクホルチン C ;

1 8 a-メトキシエトキシメチル-1 4 α-ヒドロキシ-1 7-ケトマルクホルチン C ;

1 8-アリル-1 4 α-ヒドロキシ-1 7-ケトマルクホルチン C ;

1 8 a-プロパルギル-1 4 α-ヒドロキシ-1 7-ケトマルクホルチン C ;

【0 1 9 7】

1, 1 8 a-ビス-プロピル-1 4 α-ヒドロキシ-1 7-ケトマルクホルチン C ;

1, 1 8 a-ビス-ベンジル-1 4 α-ヒドロキシ-1 7-ケトマルクホルチン C ;

1 4 α-ヒドロキシ-1 7-ケトマルクホルチン C ;

1 -(4-カルボエトキシ-1, 3-チアゾリジニン-3-イル)カルボニル-1 4 α-ヒドロキシ-1 7-ケトマルクホルチン A ;

20

1-パルミトイル-1 4 α-ヒドロキシ-1 7-ケトマルクホルチン A ;

1 -(4-モルホリノカルボニル)-1 4 α-ヒドロキシ-1 7-ケトマルクホルチン A ;

1-パルミトイル-1 4 α-ヒドロキシ-1 7-ケトマルクホルチン D ;

1 -(4-モルホリノカルボニル)-1 4 α-ヒドロキシ-1 7-ケトマルクホルチン D ;

【0 1 9 8】

1 4 α-ヒドロキシ-1 7-ケトマルクホルチン D ;

1-アセトキシメチル-1 4 α-ヒドロキシ-1 7-ケトマルクホルチン D ;

1-ジエトキシホスホリル-1 4 α-ヒドロキシ-1 7-ケトマルクホルチン D ;

1-ジメチルスルファモイル-1 4 α-ヒドロキシ-1 7-ケトマルクホルチン D ;

30

1-シクロプロピルカルボニル-1 4 α-ヒドロキシ-1 7-ケトマルクホルチン D ;

2-ビシクロ[2.2.1]ヘプタノイル-1 4 α-ヒドロキシ-1 7-ケトマルクホルチン D ;

1 -(1-ピペリジニル)チオカルボニル-1 4 α-ヒドロキシ-1 7-ケトマルクホルチン D ;

1-スクシノイル-1 4 α-ヒドロキシ-1 7-ケトマルクホルチン D ;

1 -(4-モルホリノスルフェニル)-1 4 α-ヒドロキシ-1 7-ケトマルクホルチン D ;

1 -(2, 4-ジニトロベンゼンスルフェニル)-1 4 α-ヒドロキシ-1 7-ケトマルクホルチン D ;

【0 1 9 9】

2 4-プロポキシ-2 4, 2 5-ジヒドロ-1 4 α-ヒドロキシ-1 7-ケトマルクホルチン D ;

1 -(p-トルエンスルホニル)-1 4 α-ヒドロキシ-1 7-ケトマルクホルチン D ;

40

1-アセチル-1 4 α-ヒドロキシ-1 7-ケトマルクホルチン D ;

1-メチル-1 4 α-ヒドロキシ-1 7-ケトマルクホルチン D ;

1-ベンジル-1 4 α-ヒドロキシ-1 7-ケトマルクホルチン D ;

1-ジメチルカルバモイル-1 4 α-ヒドロキシ-1 7-ケトマルクホルチン D ;

1-メトキシカルボニル-1 4 α-ヒドロキシ-1 7-ケトマルクホルチン D ;

1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン A ;

1-アセトキシメチル-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン A ;

1-ジエトキシホスホリル-1 4, 1 7-ジケトキシマルクホルチン A ;

1-ジメチルスルファモイル-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン A ;

【0 2 0 0】

50

1 -シクロプロピルカルボニル-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン A ;
 2 -ビスクロ[2.2.1]ヘプタノイル-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン A ;
 1 -(1-ピペリジニル)チオカルボニル-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン A ;
 1 -スクシノイル-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン A ;
 1 -(4-モルホリノスルフェニル)-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン A ;
 1 -(2, 4-ジニトロベンゼンスルフェニル)-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン A ;
 2 4-プロポキシ-2 4, 2 5-ジヒドロ-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン A ;
 1 -(p-トルエンスルホニル)-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン A ;
 1 -アセチル-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン A ;
 1 -メチル-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン A ;
 1 -ベンジル-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン A ;
 1 -ジメチルカルバモイル-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン A ;
 1 -メトキシカルボニル-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン A ;

【0201】

1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン B ;
 2 4, 2 5-ジヒドロ-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン B ;
 2 4-メトキシ-2 4, 2 5-ジヒドロ-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン B ;
 1 -(p-トルエンスルホニル)-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン B ;
 1 -エチル-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン B ;
 1 -ベンジル-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン B ;
 1 8 a-エチル-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン B ;
 1 8 a-ベンジル-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン B ;
 1 8 a-メトキシエトキシメチル-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン B ;
 1 8 a-アリル-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン B ;
 1 8 a-プロパルギル-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン B ;
 1 8 a-エチル-2 4-メトキシ-2 4, 2 5-ジヒドロ-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン B ;

【0202】

1, 1 8 a-ビス-エチル-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン B ;
 1, 1 8 a-ビス-ベンジル-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン B ;
 1 8 a-エチル-2 4-メトキシ-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン B ;
 1 -(2, 4-ジニトロベンゼンスルホニル)-1 8 a-エチル-2 4-メトキシ-2 4, 2 5-ジヒドロ-1 4 α-ヒドロキシマルクホルチン B ;
 1 8 a-エチル-2 4, 2 5-ジヒドロ-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン B ;
 2 4, 2 5-ジヒドロ-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン C ;
 1 -(p-プロモベンゼンスルホニル)-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン C ;
 1 -プロピオニル-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン C ;
 1 -プロピル-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン C ;
 1 -ベンジル-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン C ;
 1 8 a-プロピル-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン C ;
 1 8 a-ベンジル-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン C ;

【0203】

1 8 a-メトキシエトキシメチル-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン C ;
 1 8 -アリル-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン C ;
 1 8 a-プロパルギル-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン C ;
 1, 1 8 a-ビス-プロピル-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン C ;
 1, 1 8 a-ビス-ベンジル-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン C ;
 1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン C ;
 1 -(4-カルボエトキシ-1, 3-チアゾリジニン-3-イル)カルボニル-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン A ;

10

20

30

40

50

1 -パルミトイル-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン A ;
 1 -(4-モルホリノカルボニル)-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン A ;
 1 -パルミトイル-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン D ;
 1 -(4-モルホリノカルボニル)-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン D ;
 1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン D ;
 1 -アセトキシメチル-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン D ;

【0 2 0 4】

1 -ジエトキシホスホリル-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン D ;
 1 -ジメチルスルファモイル-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン D ;
 1 -シクロプロピルカルボニル-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン D ;
 2 -ビスクロ[2.2.1]ヘプタノイル-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン D ;
 1 -(1-ピペリジニル)チオカルボニル-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン D ;
 1 -スクシノイル-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン D ;
 1 -(4-モルホリノスルフェニル)-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン D ;
 1 -(2, 4-ジニトロベンゼンスルフェニル)-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン D ;
 2 4-プロポキシ-2 4, 2 5-ジヒドロ-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン D ;
 1 -(p-トルエンシルホニル)-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン D ;

10

【0 2 0 5】

1 -アセチル-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン D ;
 1 -メチル-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン D ;
 1 -ベンジル-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン D ;
 1 -ジメチルカルバモイル-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン D ;
 1 -メトキシカルボニル-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン D ;
 1 5, 1 6-デヒドロ-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン A ;
 1 -アセトキシメチル-1 5, 1 6-デヒドロ-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン A ;
 1 -ジエトキシホスホリル-1 5, 1 6-デヒドロ-1 4, 1 7-ジケトキシマルクホルチン A ;
 1 -ジメチルスルファモイル-1 5, 1 6-デヒドロ-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン A ;
 1 -シクロプロピルカルボニル-1 5, 1 6-デヒドロ-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン A ;
 2 -ビスクロ[2.2.1]ヘプタノイル-1 5, 1 6-デヒドロ-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン A ;

20

30

【0 2 0 6】

1 -(1-ピペリジニル)チオカルボニル-1 5, 1 6-デヒドロ-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン A ;
 1 -スクシノイル-1 5, 1 6-デヒドロ-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン A ;
 1 -(4-モルホリノスルフェニル)-1 5, 1 6-デヒドロ-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン A ;
 1 -(2, 4-ジニトロベンゼンスルフェニル)-1 5, 1 6-デヒドロ-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン A ;
 2 4-プロポキシ-2 4, 2 5-ジヒドロ-1 5, 1 6-デヒドロ-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン A ;
 1 -(p-トルエンシルホニル)-1 5, 1 6-デヒドロ-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン A ;
 1 -アセチル-1 5, 1 6-デヒドロ-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン A ;
 1 -メチル-1 5, 1 6-デヒドロ-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン A ;
 1 -ベンジル-1 5, 1 6-デヒドロ-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン A ;

40

【0 2 0 7】

1 -ジメチルカルバモイル-1 5, 1 6-デヒドロ-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン A ;
 1 -メトキシカルボニル-1 5, 1 6-デヒドロ-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン A ;
 1 5, 1 6-デヒドロ-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン B ;

50

24, 25-ジヒドロ-15, 16-デヒドロ-14, 17-ジケトマルクホルチンB;
 24-メトキシ-24, 25-ジヒドロ-15, 16-デヒドロ-14, 17-ジケトマルクホルチンB;
 1-(p-トルエンスルホニル)-15, 16-デヒドロ-14, 17-ジケトマルクホルチンB;
 1-エチル-15, 16-デヒドロ-14, 17-ジケトマルクホルチンB;
 1-ベンジル-15, 16-デヒドロ-14, 17-ジケトマルクホルチンB;

【0208】

18a-エチル-15, 16-デヒドロ-14, 17-ジケトマルクホルチンB;
 18a-ベンジル-15, 16-デヒドロ-14, 17-ジケトマルクホルチンB;
 18a-メトキシエトキシメチル-15, 16-デヒドロ-14, 17-ジケトマルクホルチンB;
 18a-アリル-15, 16-デヒドロ-14, 17-ジケトマルクホルチンB;
 18a-プロパルギル-15, 16-デヒドロ-14, 17-ジケトマルクホルチンB;
 18a-エチル-24-メトキシ-24, 25-ジヒドロ-15, 16-デヒドロ-14, 17-ジケトマルクホルチンB;
 1, 18a-ビス-エチル-15, 16-デヒドロ-14, 17-ジケトマルクホルチンB;
 1, 18a-ビス-ベンジル-15, 16-デヒドロ-14, 17-ジケトマルクホルチンB;

【0209】

18a-エチル-24-メトキシ-15, 16-デヒドロ-14, 17-ジケトマルクホルチンB;
 1-(2, 4-ジニトロベンゼンスルホニル)-18a-エチル-24-メトキシ-24, 25-ジヒドロ-14 α -ヒドロキシマルクホルチンB;
 18a-エチル-24, 25-ジヒドロ-15, 16-デヒドロ-14, 17-ジケトマルクホルチンB;
 24, 25-ジヒドロ-15, 16-デヒドロ-14, 17-ジケトマルクホルチンC;
 1-(p-プロモベンゼンスルホニル)-15, 16-デヒドロ-14, 17-ジケトマルクホルチンC;
 1-プロピオニル-15, 16-デヒドロ-14, 17-ジケトマルクホルチンC;
 1-プロピル-15, 16-デヒドロ-14, 17-ジケトマルクホルチンC;
 1-ベンジル-15, 16-デヒドロ-14, 17-ジケトマルクホルチンC;
 18a-プロピル-15, 16-デヒドロ-14, 17-ジケトマルクホルチンC;

【0210】

18a-ベンジル-15, 16-デヒドロ-14, 17-ジケトマルクホルチンC;
 18a-メトキシエトキシメチル-15, 16-デヒドロ-14, 17-ジケトマルクホルチンC;
 18-アリル-15, 16-デヒドロ-14, 17-ジケトマルクホルチンC;
 18a-プロパルギル-15, 16-デヒドロ-14, 17-ジケトマルクホルチンC;
 1, 18a-ビス-プロピル-15, 16-デヒドロ-14, 17-ジケトマルクホルチンC;
 1, 18a-ビス-ベンジル-15, 16-デヒドロ-14, 17-ジケトマルクホルチンC;
 15, 16-デヒドロ-14, 17-ジケトマルクホルチンC;
 1-(4-カルボエトキシ-1, 3-チアゾリジニン-3-イル)カルボニル-15, 16-デヒドロ-14, 17-ジケトマルクホルチンA;

【0211】

1-パルミトイル-15, 16-デヒドロ-14, 17-ジケトマルクホルチンA;
 1-(4-モルホリノカルボニル)-15, 16-デヒドロ-14, 17-ジケトマルクホルチンA;
 1-パルミトイル-15, 16-デヒドロ-14, 17-ジケトマルクホルチンD;
 1-(4-モルホリノカルボニル)-15, 16-デヒドロ-14, 17-ジケトマルクホルチンD;
 15, 16-デヒドロ-14, 17-ジケトマルクホルチンD;

10

20

30

40

50

- 1 -アセトキシメチル-1 5, 1 6-デヒドロ-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン D ;
 1 -ジエトキシホスホリル-1 5, 1 6-デヒドロ-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン D ;
 1 -ジメチルスルファモイル-1 5, 1 6-デヒドロ-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン D ;
【0 2 1 2】
 1 -シクロプロピルカルボニル-1 5, 1 6-デヒドロ-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン D ;
 2 -ビシクロ[2.2.1]ヘプタノイル-1 5, 1 6-デヒドロ-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン D ;
 1 -(1-ピペリジニル)チオカルボニル-1 5, 1 6-デヒドロ-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン D ;
 1 -スクシノイル-1 5, 1 6-デヒドロ-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン D ;
 1 -(4-モルホリノスルフェニル)-1 5, 1 6-デヒドロ-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン D ;
 1 -(2, 4-ジニトロベンゼンスルフェニル)-1 5, 1 6-デヒドロ-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン D ;
 2 4-プロポキシ-2 4, 2 5-ジヒドロ-1 5, 1 6-デヒドロ-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン D ;
 1 -(p-トルエンシルホニル)-1 5, 1 6-デヒドロ-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン D ;
【0 2 1 3】
 1 -アセチル-1 5, 1 6-デヒドロ-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン D ;
 1 -メチル-1 5, 1 6-デヒドロ-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン D ;
 1 -ベンジル-1 5, 1 6-デヒドロ-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン D ;
 1 -ジメチルカルバモイル-1 5, 1 6-デヒドロ-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン D ;
 1 -メトキシカルボニル-1 5, 1 6-デヒドロ-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン D ;
 1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 7-ケトマルクホルチン A ;
 1 -アセトキシメチル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 7-ケトマルクホルチン A ;
 1 -ジエトキシホスホリル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 7-ケトキシマルクホルチン A ;
 1 -ジメチルスルファモイル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 7-ケトマルクホルチン A ;
【0 2 1 4】
 1 -シクロプロピルカルボニル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 7-ケトマルクホルチン A ;
 2 -ビシクロ[2.2.1]ヘプタノイル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 7-ケトマルクホルチン A ;
 1 -(1-ピペリジニル)チオカルボニル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 7-ケトマルクホルチン A ;
 1 -スクシノイル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 7-ケトマルクホルチン A ;
 1 -(4-モルホリノスルフェニル)-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 7-ケトマルクホルチン A ;
 1 -(2, 4-ジニトロベンゼンスルフェニル)-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 7-ケトマルクホルチン A ;
 2 4-プロポキシ-2 4, 2 5-ジヒドロ-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 7-ケトマルクホルチン A ;
【0 2 1 5】
 1 -(p-トルエンシルホニル)-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 7-ケトマルクホルチン A ;
 1 -アセチル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 7-ケトマルクホルチン A ;
 1 -メチル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 7-ケトマルクホルチン A ;
 1 -ベンジル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 7-ケトマルクホルチン A ;

10

20

30

40

50

1-ジメチルカルバモイル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-17-ケトマルクホルチンA；

1-メトキシカルボニル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-17-ケトマルクホルチンA；

14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-17-ケトマルクホルチンB；

24,25-ジヒドロ-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-17-ケトマルクホルチンB；

【0216】

24-メトキシ-24,25-ジヒドロ-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-17-ケトマルクホルチンB；

1-(p-トルエンシルホニル)-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-17-ケトマルクホルチンB； 10

1-エチル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-17-ケトマルクホルチンB；

1-ベンジル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-17-ケトマルクホルチンB；

18a-エチル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-17-ケトマルクホルチンB；

18a-ベンジル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-17-ケトマルクホルチンB；

18a-メトキシエトキシメチル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-17-ケトマルクホルチンB；

18a-アリル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-17-ケトマルクホルチンB；

【0217】

18a-プロパルギル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-17-ケトマルクホルチンB； 20

18a-エチル-24-メトキシ-24,25-ジヒドロ-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-17-ケトマルクホルチンB；

1,18a-ビス-エチル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-17-ケトマルクホルチンB；

1,18a-ビス-ベンジル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-17-ケトマルクホルチンB；

18a-エチル-24-メトキシ-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-17-ケトマルクホルチンB；

1-(2,4-ジニトロベンゼンシルホニル)-18a-エチル-24-メトキシ-24,25-ジヒドロ-14 α -ヒドロキシマルクホルチンB； 30

18a-エチル-24,25-ジヒドロ-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-17-ケトマルクホルチンB；

【0218】

24,25-ジヒドロ-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-17-ケトマルクホルチンC；

1-(p-プロモベンゼンシルホニル)-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-17-ケトマルクホルチンC；

1-プロピオニル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-17-ケトマルクホルチンC；

1-プロピル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-17-ケトマルクホルチンC；

1-ベンジル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-17-ケトマルクホルチンC；

18a-プロピル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-17-ケトマルクホルチンC； 40

18a-ベンジル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-17-ケトマルクホルチンC；

18a-メトキシエトキシメチル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-17-ケトマルクホルチンC；

【0219】

18-アリル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-17-ケトマルクホルチンC；

18a-プロパルギル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-17-ケトマルクホルチンC；

1,18a-ビス-プロピル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-17-ケトマルクホルチンC；

1,18a-ビス-ベンジル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-17-ケトマルクホルチンC； 50

1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 7-ケトマルクホルチン C ;
 1-(4-カルボエトキシ-1,3-チアゾリジニン-3-イル)カルボニル-1 4 α -ヒドロキシ-
 1 4 β -メチル-1 7-ケトマルクホルチン A ;
 1-パルミトイル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 7-ケトマルクホルチン A ;

【0 2 2 0】

1-(4-モルホリノカルボニル)-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 7-ケトマルクホル
 チン A ;
 1-パルミトイル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 7-ケトマルクホルチン D ;
 1-(4-モルホリノカルボニル)-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 7-ケトマルクホル
 チン D ;
 1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 7-ケトマルクホルチン D ;
 1-アセトキシメチル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 7-ケトマルクホルチン D ;
 1-ジエトキシホスホリル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 7-ケトマルクホルチン
 D ;
 1-ジメチルスルファモイル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 7-ケトマルクホルチ
 ン D ;

【0 2 2 1】

1-シクロプロピルカルボニル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 7-ケトマルクホル
 チン D ;
 2-ビシクロ[2.2.1]ヘプタノイル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 7-ケトマル
 クホルチン D ;
 1-(1-ピペリジニル)チオカルボニル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 7-ケトマル
 クホルチン D ;
 1-スクシノイル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 7-ケトマルクホルチン D ;
 1-(4-モルホリノスルフェニル)-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 7-ケトマルクホ
 ルチン D ;
 1-(2,4-ジニトロベンゼンスルフェニル)-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 7-ケ
 トマルクホルチン D ;
 2 4-プロポキシ-2 4,2 5-ジヒドロ-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 7-ケトマル
 クホルチン D ;

【0 2 2 2】

1-(p-トルエンシルホニル)-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 7-ケトマルクホルチ
 ン D ;
 1-アセチル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 7-ケトマルクホルチン D ;
 1-メチル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 7-ケトマルクホルチン D ;
 1-ベンジル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 7-ケトマルクホルチン D ;
 1-ジメチルカルバモイル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 7-ケトマルクホルチン
 D ;
 1-メトキシカルボニル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 7-ケトマルクホルチン D
 ;
 1 4-ケトマルクホルチン A ;
 1-アセトキシメチル-1 4-ケトマルクホルチン A ;
 1-ジエトキシホスホリル-1 4-ケトマルクホルチン A ;
 1-ジメチルスルファモイル-1 4-ケトマルクホルチン A ;
 1-シクロプロピルカルボニル-1 4-ケトマルクホルチン A ;
 2-ビシクロ[2.2.1]ヘプタノイル-1 4-ケトマルクホルチン A ;

【0 2 2 3】

1-(1-ピペリジニル)チオカルボニル-1 4-ケトマルクホルチン A ;
 1-スクシノイル-1 4-ケトマルクホルチン A ;
 1-(4-モルホリノスルフェニル)-1 4-ケトマルクホルチン A ;

10

20

30

40

50

1-(2,4-ジニトロベンゼンスルフェニル)-14-ケトマルクホルチンA;
 24-プロボキシ-24,25-ジヒドロ-14-ケトマルクホルチンA;
 1-(p-トルエンスルホニル)-14-ケトマルクホルチンA;
 1-アセチル-14-ケトマルクホルチンA;
 1-メチル-14-ケトマルクホルチンA;
 1-ベンジル-14-ケトマルクホルチンA;
 1-ジメチルカルバモイル-14-ケトマルクホルチンA;
 1-メトキシカルボニル-14-ケトマルクホルチンA;
 14-ケトマルクホルチンB;

【0224】

10

24,25-ジヒドロ-14-ケトマルクホルチンB;
 24-メトキシ-24,25-ジヒドロ-14-ケトマルクホルチンB;
 1-(p-トルエンスルホニル)-14-ケトマルクホルチンB;
 1-エチル-14-ケトマルクホルチンB;
 1-ベンジル-14-ケトマルクホルチンB;
 18a-エチル-14-ケトマルクホルチンB;
 18a-ベンジル-14-ケトマルクホルチンB;
 18a-メトキシエトキシメチル-14-ケトマルクホルチンB;
 18a-アリル-14-ケトマルクホルチンB;
 18a-プロパルギル-14-ケトマルクホルチンB;
 18a-エチル-24-メトキシ-24,25-ジヒドロ-14-ケトマルクホルチンB;
 1,18a-ビス-エチル-14-ケトマルクホルチンB;
 1,18a-ビス-ベンジル-14-ケトマルクホルチンB;

20

【0225】

18a-エチル-24-メトキシ-14-ケトマルクホルチンB;
 1-(2,4-ジニトロベンゼンスルホニル)-18a-エチル-24-メトキシ-24,25-ジヒドロ-14 α -ヒドロキシマルクホルチンB;
 18a-エチル-24,25-ジヒドロ-14-ケトマルクホルチンB;
 24,25-ジヒドロ-14-ケトマルクホルチンC;
 1-(p-プロモベンゼンスルホニル)-14-ケトマルクホルチンC;
 1-プロピオニル-14-ケトマルクホルチンC;
 1-プロピル-14-ケトマルクホルチンC;
 1-ベンジル-14-ケトマルクホルチンC;
 18a-プロピル-14-ケトマルクホルチンC;
 18a-ベンジル-14-ケトマルクホルチンC;
 18a-メトキシエトキシメチル-14-ケトマルクホルチンC;
 18-アリル-14-ケトマルクホルチンC;

30

【0226】

18a-プロパルギル-14-ケトマルクホルチンC;
 1,18a-ビス-プロピル-14-ケトマルクホルチンC;
 1,18a-ビス-ベンジル-14-ケトマルクホルチンC;
 14-ケトマルクホルチンC;
 1-(4-カルボエトキシ-1,3-チアゾリジニン-3-イル)カルボニル-14-ケトマルクホルチンA;
 1-パルミトイル-14-ケトマルクホルチンA;
 1-(4-モルホリノカルボニル)-14-ケトマルクホルチンA;
 1-パルミトイル-14-ケトマルクホルチンD;
 1-(4-モルホリノカルボニル)-14-ケトマルクホルチンD;
 14-ケトマルクホルチンD;

40

【0227】

50

- 1 -アセトキシメチル-1 4-ケトマルクホルチン D ;
 1 -ジエトキシホスホリル-1 4-ケトマルクホルチン D ;
 1 -ジメチルスルファモイル-1 4-ケトマルクホルチン D ;
 1 -シクロプロピルカルボニル-1 4-ケトマルクホルチン D ;
 2 -ビシクロ[2.2.1]ヘプタノイル-1 4-ケトマルクホルチン D ;
 1 -(1-ピペリジニル)チオカルボニル-1 4-ケトマルクホルチン D ;
 1 -スクシノイル-1 4-ケトマルクホルチン D ;
 1 -(4-モルホリノスルフェニル)-1 4-ケトマルクホルチン D ;
 1 -(2,4-ジニトロベンゼンスルフェニル)-1 4-ケトマルクホルチン D ;
 2 4-プロポキシ-2 4,2 5-ジヒドロ-1 4-ケトマルクホルチン D ; 10
 1 -(p-トルエンシルホニル)-1 4-ケトマルクホルチン D ;
 1 -アセチル-1 4-ケトマルクホルチン D ;
 1 -メチル-1 4-ケトマルクホルチン D ;
 1 -ベンジル-1 4-ケトマルクホルチン D ;
 1 -ジメチルカルバモイル-1 4-ケトマルクホルチン D ;
 1 -メトキシカルボニル-1 4-ケトマルクホルチン D ;
【0 2 2 8】
 1 6-ジチオ-1 7-ケトマルクホルチン A ;
 1 -アセトキシメチル-1 6-ジチオ-1 7-ケトマルクホルチン A ;
 1 -ジエトキシホスホリル-1 6-ジチオ-1 7-ケトキシマルクホルチン A ; 20
 1 -ジメチルスルファモイル-1 6-ジチオ-1 7-ケトマルクホルチン A ;
 1 -シクロプロピルカルボニル-1 6-ジチオ-1 7-ケトマルクホルチン A ;
 2 -ビシクロ[2.2.1]ヘプタノイル-1 6-ジチオ-1 7-ケトマルクホルチン A ;
 1 -(1-ピペリジニル)チオカルボニル-1 6-ジチオ-1 7-ケトマルクホルチン A ;
 1 -スクシノイル-1 6-ジチオ-1 7-ケトマルクホルチン A ;
 1 -(4-モルホリノスルフェニル)-1 6-ジチオ-1 7-ケトマルクホルチン A ;
 1 -(2,4-ジニトロベンゼンスルフェニル)-1 6-ジチオ-1 7-ケトマルクホルチン A ;
 2 4-プロポキシ-2 4,2 5-ジヒドロ-1 6-ジチオ-1 7-ケトマルクホルチン A ;
【0 2 2 9】
 1 -(p-トルエンシルホニル)-1 6-ジチオ-1 7-ケトマルクホルチン A ; 30
 1 -アセチル-1 6-ジチオ-1 7-ケトマルクホルチン A ;
 1 -メチル-1 6-ジチオ-1 7-ケトマルクホルチン A ;
 1 -ベンジル-1 6-ジチオ-1 7-ケトマルクホルチン A ;
 1 -ジメチルカルバモイル-1 6-ジチオ-1 7-ケトマルクホルチン A ;
 1 -メトキシカルボニル-1 6-ジチオ-1 7-ケトマルクホルチン A ;
 1 6-ジチオ-1 7-ケトマルクホルチン B ;
 2 4,2 5-ジヒドロ-1 6-ジチオ-1 7-ケトマルクホルチン B ;
 2 4-メトキシ-2 4,2 5-ジヒドロ-1 6-ジチオ-1 7-ケトマルクホルチン B ;
 1 -(p-トルエンシルホニル)-1 6-ジチオ-1 7-ケトマルクホルチン B ;
 1 -エチル-1 6-ジチオ-1 7-ケトマルクホルチン B ; 40
【0 2 3 0】
 1 -ベンジル-1 6-ジチオ-1 7-ケトマルクホルチン B ;
 1 8 a-エチル-1 6-ジチオ-1 7-ケトマルクホルチン B ;
 1 8 a-ベンジル-1 6-ジチオ-1 7-ケトマルクホルチン B ;
 1 8 a-メトキシエトキシメチル-1 6-ジチオ-1 7-ケトマルクホルチン B ;
 1 8 a-アリル-1 6-ジチオ-1 7-ケトマルクホルチン B ;
 1 8 a-プロパルギル-1 6-ジチオ-1 7-ケトマルクホルチン B ;
 1 8 a-エチル-2 4-メトキシ-2 4,2 5-ジヒドロ-1 6-ジチオ-1 7-ケトマルクホルチン B ;
 1,1 8 a-ビス-エチル-1 6-ジチオ-1 7-ケトマルクホルチン B ; 50

1, 18 a-ビス-ベンジル-16-ジチオ-17-ケトマルクホルチン B ;
 18 a-エチル-24-メトキシ-16-ジチオ-17-ケトマルクホルチン B ;
 1-(2, 4-ジニトロベンゼンスルホニル)-18 a-エチル-24-メトキシ-24, 25-ジヒドロ-14 α -ヒドロキシマルクホルチン B ;
 18 a-エチル-24, 25-ジヒドロ-16-ジチオ-17-ケトマルクホルチン B ;

【0231】

24, 25-ジヒドロ-16-ジチオ-17-ケトマルクホルチン C ;
 1-(p-ブロモベンゼンスルホニル)-16-ジチオ-17-ケトマルクホルチン C ;
 1-プロピオニル-16-ジチオ-17-ケトマルクホルチン C ;
 1-プロピル-16-ジチオ-17-ケトマルクホルチン C ;
 1-ベンジル-16-ジチオ-17-ケトマルクホルチン C ;
 18 a-プロピル-16-ジチオ-17-ケトマルクホルチン C ;
 18 a-ベンジル-16-ジチオ-17-ケトマルクホルチン C ;
 18 a-メトキシエトキシメチル-16-ジチオ-17-ケトマルクホルチン C ;
 18-アリル-16-ジチオ-17-ケトマルクホルチン C ;
 18 a-プロパルギル-16-ジチオ-17-ケトマルクホルチン C ;
 1, 18 a-ビス-プロピル-16-ジチオ-17-ケトマルクホルチン C ;
 1, 18 a-ビス-ベンジル-16-ジチオ-17-ケトマルクホルチン C ;
 16-ジチオ-17-ケトマルクホルチン C ;

10

【0232】

1-(4-カルボエトキシ-1, 3-チアゾリジニン-1, 3-イル)カルボニル-16-ジチオ-17-ケトマルクホルチン A ;
 1-パルミトイル-16-ジチオ-17-ケトマルクホルチン A ;
 1-(4-モルホリノカルボニル)-16-ジチオ-17-ケトマルクホルチン A ;
 1-パルミトイル-16-ジチオ-17-ケトマルクホルチン D ;
 1-(4-モルホリノカルボニル)-16-ジチオ-17-ケトマルクホルチン D ;
 16-ジチオ-17-ケトドロキシマルクホルチン D ;
 1-アセトキシメチル-16-ジチオ-17-ケトマルクホルチン D ;
 1-ジエトキシホスホリル-16-ジチオ-17-ケトマルクホルチン D ;
 1-ジメチルスルファモイル-16-ジチオ-17-ケトマルクホルチン D ;
 1-シクロプロピルカルボニル-16-ジチオ-17-ケトマルクホルチン D ;
 2-ビシクロ[2.2.1]ヘプタノイル-16-ジチオ-17-ケトマルクホルチン D ;

20

30

【0233】

1-(1-ピペリジニル)チオカルボニル-16-ジチオ-17-ケトマルクホルチン D ;
 1-スクシノイル-16-ジチオ-17-ケトマルクホルチン D ;
 1-(4-モルホリノスルフェニル)-16-ジチオ-17-ケトマルクホルチン D ;
 1-(2, 4-ジニトロベンゼンスルフェニル)-16-ジチオ-17-ケトマルクホルチン D ;
 24-プロポキシ-24, 25-ジヒドロ-16-ジチオ-17-ケトマルクホルチン D ;
 1-(p-トルエンシルホニル)-16-ジチオ-17-ケトマルクホルチン D ;
 1-アセチル-16-ジチオ-17-ケトマルクホルチン D ;
 1-メチル-16-ジチオ-17-ケトマルクホルチン D ;
 1-ベンジル-16-ジチオ-17-ケトマルクホルチン D ;
 1-ジメチルカルバモイル-16-ジチオ-17-ケトマルクホルチン D ; または
 1-メトキシカルボニル-16-ジチオ-17-ケトマルクホルチン D。

40

【0234】

16-チオフエニル-15, 16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチン A ;
 1-アセトキシメチル-16-チオフエニル-15, 16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチン A ;
 1-ジエトキシホスホリル-16-チオフエニル-15, 16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチン A ;

50

1-ジメチルスルファモイル-16-チオフェニル-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA;

1-シクロプロピルカルボニル-16-チオフェニル-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA;

2-ビスクロ[2.2.1]ヘプタノイル-16-チオフェニル-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA;

1-(1-ピペリジニル)チオカルボニル-16-チオフェニル-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA;

1-スクシノイル-16-チオフェニル-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA;
【0235】

1-(4-モルホリノスルフェニル)-16-チオフェニル-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA;

1-(2,4-ジニトロベンゼンスルフェニル)-16-チオフェニル-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA;

24-プロボキシ-24,25-ジヒドロ-16-チオフェニル-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA;

1-(p-トルエンシルホニル)-16-チオフェニル-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA;

1-アセチル-16-チオフェニル-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA;

1-メチル-16-チオフェニル-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA;

【0236】

1-ベンジル-16-チオフェニル-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA;

1-ジメチルカルバモイル-16-チオフェニル-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA;

1-メトキシカルボニル-16-チオフェニル-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA;

16-チオフェニル-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンB;

24,25-ジヒドロ-16-チオフェニル-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンB;

24-メトキシ-24,25-ジヒドロ-16-チオフェニル-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンB;

1-(p-トルエンシルホニル)-16-チオフェニル-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンB;

【0237】

1-エチル-16-チオフェニル-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンB;

1-ベンジル-16-チオフェニル-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンB;

18a-エチル-16-チオフェニル-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンB;

18a-ベンジル-16-チオフェニル-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンB;

18a-メトキシエトキシメチル-16-チオフェニル-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンB;

18a-アリル-16-チオフェニル-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンB;

18a-プロパルギル-16-チオフェニル-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンB;

【0238】

18a-エチル-24-メトキシ-24,25-ジヒドロ-16-チオフェニル-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンB;

1,18a-ビス-エチル-16-チオフェニル-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンB;

1,18a-ビス-ベンジル-16-チオフェニル-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンB;

10

20

30

40

50

1 8 a -エチル-2 4 -メトキシ-1 6 -チオフェニル-1 5 , 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン B ;

1 -(2 , 4 -ジニトロベンゼンスルホニル)-1 8 a -エチル-2 4 -メトキシ-2 4 , 2 5 -ジヒドロ-1 4 α -ヒドロキシマルクホルチン B ;

1 8 a -エチル-2 4 , 2 5 -ジヒドロ-1 6 -チオフェニル-1 5 , 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン B ;

2 4 , 2 5 -ジヒドロ-1 6 -チオフェニル-1 5 , 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン C ;

【0 2 3 9】

1 -(p -ブロモベンゼンスルホニル)-1 6 -チオフェニル-1 5 , 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン C ; 10

1 -プロピオニル-1 6 -チオフェニル-1 5 , 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン C ;

1 -プロピル-1 6 -チオフェニル-1 5 , 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン C ;

1 -ベンジル-1 6 -チオフェニル-1 5 , 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン C ;

1 8 a -プロピル-1 6 -チオフェニル-1 5 , 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン C ;

1 8 a -ベンジル-1 6 -チオフェニル-1 5 , 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン C ;

1 8 a -メトキシエトキシメチル-1 6 -チオフェニル-1 5 , 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン C ;

【0 2 4 0】

1 8 -アリル-1 6 -チオフェニル-1 5 , 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン C ; 20

1 8 a -プロパルギル-1 6 -チオフェニル-1 5 , 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン C ;

1 , 1 8 a -ビス-プロピル-1 6 -チオフェニル-1 5 , 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン C ;

1 , 1 8 a -ビス-ベンジル-1 6 -チオフェニル-1 5 , 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン C ;

1 6 -チオフェニル-1 5 , 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン C ;

1 -(4 -カルボエトキシ-1 , 3 -チアゾリジニン-3 -イル)カルボニル-1 6 -チオフェニル-1 5 , 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン A ;

1 -パルミトイル-1 6 -チオフェニル-1 5 , 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン A ; 30

【0 2 4 1】

1 -(4 -モルホリノカルボニル)-1 6 -チオフェニル-1 5 , 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン A ;

1 -パルミトイル-1 6 -チオフェニル-1 5 , 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン D ;

1 -(4 -モルホリノカルボニル)-1 6 -チオフェニル-1 5 , 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン D ;

1 6 -チオフェニル-1 5 , 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン D ;

1 -アセトキシメチル-1 6 -チオフェニル-1 5 , 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン D ;

1 -ジエトキシホスホリル-1 6 -チオフェニル-1 5 , 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン D ; 40

1 -ジメチルスルファモイル-1 6 -チオフェニル-1 5 , 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン D ;

【0 2 4 2】

1 -シクロプロピルカルボニル-1 6 -チオフェニル-1 5 , 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン D ;

2 -ビシクロ[2 . 2 . 1]ヘプタノイル-1 6 -チオフェニル-1 5 , 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン D ;

1 -(1 -ピペリジニル)チオカルボニル-1 6 -チオフェニル-1 5 , 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン D ;

1 -スクシノイル-1 6 -チオフェニル-1 5 , 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン D ;
1 -(4 -モルホリノスルフェニル)-1 6 -チオフェニル-1 5 , 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン D ;

1 -(2 , 4 -ジニトロベンゼンスルフェニル)-1 6 -チオフェニル-1 5 , 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン D ;

2 4 -プロポキシ-2 4 , 2 5 -ジヒドロ-1 6 -チオフェニル-1 5 , 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン D ;

【0 2 4 3】

1 -(p -トルエンシルホニル)-1 6 -チオフェニル-1 5 , 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン D ;

10

1 -アセチル-1 6 -チオフェニル-1 5 , 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン D ;

1 -メチル-1 6 -チオフェニル-1 5 , 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン D ;

1 -ベンジル-1 6 -チオフェニル-1 5 , 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン D ;

1 -ジメチルカルバモイル-1 6 -チオフェニル-1 5 , 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン D ; または

1 -メトキシカルボニル-1 6 -チオフェニル-1 5 , 1 6 -デヒドロ-1 7 -ケトマルクホルチン D 。

【0 2 4 4】

1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 5 α -メチル-1 7 -ケトマルクホルチン A ;

1 -アセトキシメチル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 5 α -メチル-1 7 -ケトマルクホルチン A ;

20

1 -ジエトキシホスホリル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 5 α -メチル-1 7 -ケトキシマルクホルチン A ;

1 -ジメチルスルファモイル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 5 α -メチル-1 7 -ケトマルクホルチン A ;

1 -シクロプロピルカルボニル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 5 α -メチル-1 7 -ケトマルクホルチン A ;

2 -ビシクロ[2 . 2 . 1]ヘプタノイル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 5 α -メチル-1 7 -ケトマルクホルチン A ;

1 -(1 -ピペリジニル)チオカルボニル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 5 α -メチル-1 7 -ケトマルクホルチン A ;

30

【0 2 4 5】

1 -スクシノイル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 5 α -メチル-1 7 -ケトマルクホルチン A ;

1 -(4 -モルホリノスルフェニル)-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 5 α -メチル-1 7 -ケトマルクホルチン A ;

1 -(2 , 4 -ジニトロベンゼンスルフェニル)-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 5 α -メチル-1 7 -ケトマルクホルチン A ;

2 4 -プロポキシ-2 4 , 2 5 -ジヒドロ-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 5 α -メチル-1 7 -ケトマルクホルチン A ;

40

1 -(p -トルエンシルホニル)-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 5 α -メチル-1 7 -ケトマルクホルチン A ;

1 -アセチル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 5 α -メチル-1 7 -ケトマルクホルチン A ;

1 -メチル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 5 α -メチル-1 7 -ケトマルクホルチン A ;

【0 2 4 6】

1 -ベンジル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 5 α -メチル-1 7 -ケトマルクホルチン A ;

1 -ジメチルカルバモイル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 5 α -メチル-1 7 -ケト

50

マルクホルチン A ;

1-メトキシカルボニル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチン A ;

14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチン B ;

24,25-ジヒドロ-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチン B ;

24-メトキシ-24,25-ジヒドロ-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチン B ;

1-(p-トルエンスルホニル)-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチン B ;

10

【0247】

1-エチル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチン B ;

1-ベンジル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチン B ;

18 α -エチル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチン B ;

18 α -ベンジル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチン B ;

18 α -メトキシエトキシメチル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチン B ;

20

18 α -アリル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチン B ;

【0248】

18 α -プロパルギル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチン B ;

18 α -エチル-24-メトキシ-24,25-ジヒドロ-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチン B ;

1,18 α -ビス-エチル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチン B ;

30

1,18 α -ビス-ベンジル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチン B ;

18 α -エチル-24-メトキシ-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチン B ;

1-(2,4-ジニトロベンゼンスルホニル)-18 α -エチル-24-メトキシ-24,25-ジヒドロ-14 α -ヒドロキシマルクホルチン B ;

18 α -エチル-24,25-ジヒドロ-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチン B ;

24,25-ジヒドロ-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチン C ;

40

【0249】

1-(p-ブロモベンゼンスルホニル)-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチン C ;

1-プロピオニル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチン C ;

1-プロピル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチン C ;

1-ベンジル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチン C ;

18 α -プロピル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチル-17-ケトマルクホ

50

ルチン C ;

18a-ベンジル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチン C ;

【0250】

18a-メトキシエトキシメチル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチン C ;

18-アリル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチン C ;

18a-プロパルギル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチン C ;

1,18a-ビス-プロピル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチン C ;

1,18a-ビス-ベンジル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチン C ;

14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチン C ;

1-(4-カルボエトキシ-1,3-チアゾリジニン-3-イル)カルボニル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチン A ;

【0251】

1-パルミトイル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチン A ;

1-(4-モルホリノカルボニル)-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチン A ;

1-パルミトイル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチン D ;

1-(4-モルホリノカルボニル)-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチン D ;

14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチン D ;

1-アセトキシメチル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチン D ;

【0252】

1-ジエトキシホスホリル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチン D ;

1-ジメチルスルファモイル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチン D ;

1-シクロプロピルカルボニル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチン D ;

2-ピシクロ[2.2.1]ヘプタノイル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチン D ;

1-(1-ピペリジニル)チオカルボニル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチン D ;

1-スクシノイル-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチン D ;

1-(4-モルホリノスルフェニル)-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチン D ;

【0253】

1-(2,4-ジニトロベンゼンスルフェニル)-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチン D ;

24-プロポキシ-24,25-ジヒドロ-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチン D ;

1-(p-トルエンスルホニル)-14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチル-17-ケ

10

20

30

40

50

トマルクホルチン D ;

1 -アセチル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 5 α -メチル-1 7-ケトマルクホルチン D ;

1 -メチル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 5 α -メチル-1 7-ケトマルクホルチン D ;

1 -ベンジル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 5 α -メチル-1 7-ケトマルクホルチン D ;

1 -ジメチルカルバモイル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 5 α -メチル-1 7-ケトマルクホルチン D ;

【0 2 5 4】

1 -メトキシカルボニル-1 4 α -ヒドロキシ-1 4 β -メチル-1 5 α -メチル-1 7-ケトマルクホルチン D ;

1 4 α -ヒドロキシ-1 5 α -メチル-1 7-ケトマルクホルチン A ;

1 -アセトキシメチル-1 4 α -ヒドロキシ-1 5 α -メチル-1 7-ケトマルクホルチン A ;

1 -ジエトキシホスホリル-1 4 α -ヒドロキシ-1 5 α -メチル-1 7-ケトキシマルクホルチン A ;

1 -ジメチルスルファモイル-1 4 α -ヒドロキシ-1 5 α -メチル-1 7-ケトマルクホルチン A ;

1 -シクロプロピルカルボニル-1 4 α -ヒドロキシ-1 5 α -メチル-1 7-ケトマルクホルチン A ;

【0 2 5 5】

2 -ビシクロ[2 . 2 . 1]ヘプタノイル-1 4 α -ヒドロキシ-1 5 α -メチル-1 7-ケトマルクホルチン A ;

1 -(1 -ピペリジニル)チオカルボニル-1 4 α -ヒドロキシ-1 5 α -メチル-1 7-ケトマルクホルチン A ;

1 -スクシノイル-1 4 α -ヒドロキシ-1 5 α -メチル-1 7-ケトマルクホルチン A ;

1 -(4 -モルホリノスルフェニル)-1 4 α -ヒドロキシ-1 5 α -メチル-1 7-ケトマルクホルチン A ;

1 -(2 , 4 -ジニトロベンゼンスルフェニル)-1 4 α -ヒドロキシ-1 5 α -メチル-1 7-ケトマルクホルチン A ;

2 4 -プロポキシ-2 4 , 2 5 -ジヒドロ-1 4 α -ヒドロキシ-1 5 α -メチル-1 7-ケトマルクホルチン A ;

1 -(p -トルエンシルホニル)-1 4 α -ヒドロキシ-1 5 α -メチル-1 7-ケトマルクホルチン A ;

1 -アセチル-1 4 α -ヒドロキシ-1 5 α -メチル-1 7-ケトマルクホルチン A ;

【0 2 5 6】

1 -メチル-1 4 α -ヒドロキシ-1 5 α -メチル-1 7-ケトマルクホルチン A ;

1 -ベンジル-1 4 α -ヒドロキシ-1 5 α -メチル-1 7-ケトマルクホルチン A ;

1 -ジメチルカルバモイル-1 4 α -ヒドロキシ-1 5 α -メチル-1 7-ケトマルクホルチン A ;

1 -メトキシカルボニル-1 4 α -ヒドロキシ-1 5 α -メチル-1 7-ケトマルクホルチン A ;

1 4 α -ヒドロキシ-1 5 α -メチル-1 7-ケトマルクホルチン B ;

2 4 , 2 5 -ジヒドロ-1 4 α -ヒドロキシ-1 5 α -メチル-1 7-ケトマルクホルチン B ;

2 4 -メトキシ-2 4 , 2 5 -ジヒドロ-1 4 α -ヒドロキシ-1 5 α -メチル-1 7-ケトマルクホルチン B ;

1 -(p -トルエンシルホニル)-1 4 α -ヒドロキシ-1 5 α -メチル-1 7-ケトマルクホルチン B ;

1 -エチル-1 4 α -ヒドロキシ-1 5 α -メチル-1 7-ケトマルクホルチン B ;

1 -ベンジル-1 4 α -ヒドロキシ-1 5 α -メチル-1 7-ケトマルクホルチン B ;

10

20

30

40

50

【0257】

18a-エチル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチンB；
 18a-ベンジル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチンB；
 18a-メトキシエトキシメチル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチンB；
 18a-アリル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチンB；
 18a-プロパルギル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチンB；
 18a-エチル-24-メトキシ-24,25-ジヒドロ-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチンB；

【0258】

1,18a-ビス-エチル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチンB；
 1,18a-ビス-ベンジル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチンB；
 18a-エチル-24-メトキシ-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチンB；
 1-(2,4-ジニトロベンゼンスルホニル)-18a-エチル-24-メトキシ-24,25-ジヒドロ-14 α -ヒドロキシマルクホルチンB；
 18a-エチル-24,25-ジヒドロ-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチンB；
 24,25-ジヒドロ-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチンC；
 1-(p-ブromoベンゼンスルホニル)-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチンC；

【0259】

1-プロピオニル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチンC；
 1-プロピル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチンC；
 1-ベンジル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチンC；
 18a-プロピル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチンC；
 18a-ベンジル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチンC；
 18a-メトキシエトキシメチル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチンC；
 18-アリル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチンC；
 18a-プロパルギル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチンC；

【0260】

1,18a-ビス-プロピル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチンC；
 1,18a-ビス-ベンジル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチンC；
 14 α -ヒドロキシ-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチンC；
 1-(4-カルボエトキシ-1,3-チアゾリジニン-3-イル)カルボニル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチンA；
 1-パルミトイル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチンA；
 1-(4-モルホリノカルボニル)-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチンA；
 1-パルミトイル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチンD；

【0261】

1-(4-モルホリノカルボニル)-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチンD；
 14 α -ヒドロキシ-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチンD；
 1-アセトキシメチル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチンD；

10

20

30

40

50

1-ジエトキシホスホリル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチンD；
 1-ジメチルスルファモイル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチンD；
 1-シクロプロピルカルボニル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチンD；
 2-ビシクロ[2.2.1]ヘプタノイル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチンD；
 1-(1-ピペリジニル)チオカルボニル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチンD；

10

【0262】

1-スクシノイル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチンD；
 1-(4-モルホリノスルフェニル)-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチンD；
 1-(2,4-ジニトロベンゼンスルフェニル)-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチンD；
 24-プロポキシ-24,25-ジヒドロ-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチンD；
 1-(p-トルエンシルホニル)-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチンD；

20

1-アセチル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチンD；
 1-メチル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチンD；
 1-ベンジル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチンD；
 1-ジメチルカルバモイル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチンD；

【0263】

1-メトキシカルボニル-14 α -ヒドロキシ-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチンD；
 15 α -メチル-14,17-ジケトマルクホルチンA；
 1-アセトキシメチル-15 α -メチル-14,17-ジケトマルクホルチンA；
 1-ジエトキシホスホリル-15 α -メチル-14,17-ジケトキシマルクホルチンA；
 1-ジメチルスルファモイル-15 α -メチル-14,17-ジケトマルクホルチンA；
 1-シクロプロピルカルボニル-15 α -メチル-14,17-ジケトマルクホルチンA；
 2-ビシクロ[2.2.1]ヘプタノイル-15 α -メチル-14,17-ジケトマルクホルチンA；

30

【0264】

1-(1-ピペリジニル)チオカルボニル-15 α -メチル-14,17-ジケトマルクホルチンA；
 1-スクシノイル-15 α -メチル-14,17-ジケトマルクホルチンA；
 1-(4-モルホリノスルフェニル)-15 α -メチル-14,17-ジケトマルクホルチンA；
 1-(2,4-ジニトロベンゼンスルフェニル)-15 α -メチル-14,17-ジケトマルクホルチンA；
 24-プロポキシ-24,25-ジヒドロ-15 α -メチル-14,17-ジケトマルクホルチンA；
 1-(p-トルエンシルホニル)-15 α -メチル-14,17-ジケトマルクホルチンA；
 1-アセチル-15 α -メチル-14,17-ジケトマルクホルチンA；
 1-メチル-15 α -メチル-14,17-ジケトマルクホルチンA；
 1-ベンジル-15 α -メチル-14,17-ジケトマルクホルチンA；

40

【0265】

1-ジメチルカルバモイル-15 α -メチル-14,17-ジケトマルクホルチンA；

50

1-メトキシカルボニル-15 α -メチル-14,17-ジケトマルクホルチンA;
 15 α -メチル-14,17-ジケトマルクホルチンB;
 24,25-ジヒドロ-15 α -メチル-14,17-ジケトマルクホルチンB;
 24-メトキシ-24,25-ジヒドロ-15 α -メチル-14,17-ジケトマルクホルチンB;
 ;
 1-(p-トルエンスルホニル)-15 α -メチル-14,17-ジケトマルクホルチンB;
 1-エチル-15 α -メチル-14,17-ジケトマルクホルチンB;
 1-ベンジル-15 α -メチル-14,17-ジケトマルクホルチンB;
 18a-エチル-15 α -メチル-14,17-ジケトマルクホルチンB;

【0266】

10

18a-ベンジル-15 α -メチル-14,17-ジケトマルクホルチンB;
 18a-メトキシエトキシメチル-15 α -メチル-14,17-ジケトマルクホルチンB;
 18a-アリル-15 α -メチル-14,17-ジケトマルクホルチンB;
 18a-プロパルギル-15 α -メチル-14,17-ジケトマルクホルチンB;
 18a-エチル-24-メトキシ-24,25-ジヒドロ-15 α -メチル-14,17-ジケトマルクホルチンB;
 1,18a-ビス-エチル-15 α -メチル-14,17-ジケトマルクホルチンB;
 1,18a-ビス-ベンジル-15 α -メチル-14,17-ジケトマルクホルチンB;
 18a-エチル-24-メトキシ-15 α -メチル-14,17-ジケトマルクホルチンB;
 1-(2,4-ジニトロベンゼンスルホニル)-18a-エチル-24-メトキシ-24,25-ジヒ
 ドロ-14 α -ヒドロキシマルクホルチンB;

20

【0267】

18a-エチル-24,25-ジヒドロ-15 α -メチル-14,17-ジケトマルクホルチンB;
 ;
 24,25-ジヒドロ-15 α -メチル-14,17-ジケトマルクホルチンC;
 1-(p-プロモベンゼンスルホニル)-15 α -メチル-14,17-ジケトマルクホルチンC;
 ;
 1-プロピオニル-15 α -メチル-14,17-ジケトマルクホルチンC;
 1-プロピル-15 α -メチル-14,17-ジケトマルクホルチンC;
 1-ベンジル-15 α -メチル-14,17-ジケトマルクホルチンC;
 18a-プロピル-15 α -メチル-14,17-ジケトマルクホルチンC;
 18a-ベンジル-15 α -メチル-14,17-ジケトマルクホルチンC;
 18a-メトキシエトキシメチル-15 α -メチル-14,17-ジケトマルクホルチンC;
 18-アリル-15 α -メチル-14,17-ジケトマルクホルチンC;
 18a-プロパルギル-15 α -メチル-14,17-ジケトマルクホルチンC;

30

【0268】

1,18a-ビス-プロピル-15 α -メチル-14,17-ジケトマルクホルチンC;
 1,18a-ビス-ベンジル-15 α -メチル-14,17-ジケトマルクホルチンC;
 15 α -メチル-14,17-ジケトマルクホルチンC;
 1-(4-カルボエトキシ-1,3-チアゾリジニン-3-イル)カルボニル-15 α -メチル-14
 ,17-ジケトマルクホルチンA;
 1-パルミトイル-15 α -メチル-14,17-ジケトマルクホルチンA;
 1-(4-モルホリノカルボニル)-15 α -メチル-14,17-ジケトマルクホルチンA;
 1-パルミトイル-15 α -メチル-14,17-ジケトマルクホルチンD;
 1-(4-モルホリノカルボニル)-15 α -メチル-14,17-ジケトマルクホルチンD;
 15 α -メチル-14,17-ジケトマルクホルチンD;
 1-アセトキシメチル-15 α -メチル-14,17-ジケトマルクホルチンD;

40

【0269】

1-ジエトキシホスホリル-15 α -メチル-14,17-ジケトマルクホルチンD;
 1-ジメチルスルファモイル-15 α -メチル-14,17-ジケトマルクホルチンD;

50

1 -シクロプロピルカルボニル-1 5 α -メチル-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン D ;
 2 -ビスクロ[2.2.1]ヘプタノイル-1 5 α -メチル-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン D ;
 1 -(1-ピペリジニル)チオカルボニル-1 5 α -メチル-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン D ;

1 -スクシノイル-1 5 α -メチル-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン D ;

1 -(4-モルホリノスルフェニル)-1 5 α -メチル-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン D ;

【0 2 7 0】

1 -(2, 4-ジニトロベンゼンスルフェニル)-1 5 α -メチル-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン D ;

2 4-プロポキシ-2 4, 2 5-ジヒドロ-1 5 α -メチル-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン D ;

1 -(p-トルエンシルホニル)-1 5 α -メチル-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン D ;

1 -アセチル-1 5 α -メチル-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン D ;

1 -メチル-1 5 α -メチル-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン D ;

1 -ベンジル-1 5 α -メチル-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン D ;

1 -ジメチルカルバモイル-1 5 α -メチル-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン D ;

1 -メトキシカルボニル-1 5 α -メチル-1 4, 1 7-ジケトマルクホルチン D ;

【0 2 7 1】

1 4, 1 5-デヒドロ-1 6, 1 7-ジケトマルクホルチン A ;

1 -アセトキシメチル-1 4, 1 5-デヒドロ-1 6, 1 7-ジケトマルクホルチン A ;

1 -ジエトキシホスホリル-1 4, 1 5-デヒドロ-1 6, 1 7-ジケトマルクホルチン A ;

1 -ジメチルスルファモイル-1 4, 1 5-デヒドロ-1 6, 1 7-ジケトマルクホルチン A ;

1 -シクロプロピルカルボニル-1 4, 1 5-デヒドロ-1 6, 1 7-ジケトマルクホルチン A ;

2 -ビスクロ[2.2.1]ヘプタノイル-1 4, 1 5-デヒドロ-1 6, 1 7-ジケトマルクホルチン A ;

1 -(1-ピペリジニル)チオカルボニル-1 4, 1 5-デヒドロ-1 6, 1 7-ジケトマルクホルチン A ;

1 -スクシノイル-1 4, 1 5-デヒドロ-1 6, 1 7-ジケトマルクホルチン A ;

1 -(4-モルホリノスルフェニル)-1 4, 1 5-デヒドロ-1 6, 1 7-ジケトマルクホルチン A ;

【0 2 7 2】

1 -(2, 4-ジニトロベンゼンスルフェニル)-1 4, 1 5-デヒドロ-1 6, 1 7-ジケトマルクホルチン A ;

2 4-プロポキシ-2 4, 2 5-ジヒドロ-1 4, 1 5-デヒドロ-1 6, 1 7-ジケトマルクホルチン A ;

1 -(p-トルエンシルホニル)-1 4, 1 5-デヒドロ-1 6, 1 7-ジケトマルクホルチン A ;

1 -アセチル-1 4, 1 5-デヒドロ-1 6, 1 7-ジケトマルクホルチン A ;

1 -メチル-1 4, 1 5-デヒドロ-1 6, 1 7-ジケトマルクホルチン A ;

1 -ベンジル-1 4, 1 5-デヒドロ-ジケトマルクホルチン A ;

1 -ジメチルカルバモイル-1 4, 1 5-デヒドロ-1 6, 1 7-ジケトマルクホルチン A ;

1 -メトキシカルボニル-1 4, 1 5-デヒドロ-1 6, 1 7-ジケトマルクホルチン A ;

【0 2 7 3】

1 4, 1 5-デヒドロ-1 6, 1 7-ジケトマルクホルチン B ;

2 4, 2 5-ジヒドロ-1 4, 1 5-デヒドロ-1 6, 1 7-ジケトマルクホルチン B ;

2 4-メトキシ-2 4, 2 5-ジヒドロ-1 4, 1 5-デヒドロ-1 6, 1 7-ジケトマルクホルチン B ;

1 -(p-トルエンシルホニル)-1 4, 1 5-デヒドロ-1 6, 1 7-ジケトマルクホルチン B ;

1 -エチル-1 4, 1 5-デヒドロ-1 6, 1 7-ジケトマルクホルチン B ;

10

20

30

40

50

1 -ベンジル-1 4, 1 5-デヒドロ-1 6, 1 7-ジケトマルクホルチン B ;
 1 8 a-エチル-1 4, 1 5-デヒドロ-1 6, 1 7-ジケトマルクホルチン B ;
 1 8 a-ベンジル-1 4, 1 5-デヒドロ-1 6, 1 7-ジケトマルクホルチン B ;
 1 8 a-メトキシエトキシメチル-1 4, 1 5-デヒドロ-1 6, 1 7-ジケトマルクホルチン B ;

1 8 a-アリル-1 4, 1 5-デヒドロ-1 6, 1 7-ジケトマルクホルチン B ;

【0 2 7 4】

1 8 a-プロパルギル-1 4, 1 5-デヒドロ-1 6, 1 7-ジケトマルクホルチン B ;
 1 8 a-エチル-2 4-メトキシ-2 4, 2 5-ジヒドロ-1 4, 1 5-デヒドロ-1 6, 1 7-ジケトマルクホルチン B ;

10

1, 1 8 a-ビス-エチル-1 4, 1 5-デヒドロ-1 6, 1 7-ジケトマルクホルチン B ;
 1, 1 8 a-ビス-ベンジル-1 4, 1 5-デヒドロ-1 6, 1 7-ジケトマルクホルチン B ;
 1 8 a-エチル-2 4-メトキシ-1 4, 1 5-デヒドロ-1 6, 1 7-ジケトマルクホルチン B ;

1 -(2, 4-ジニトロベンゼンスルホニル)-1 8 a-エチル-2 4-メトキシ-2 4, 2 5-ジヒドロ-1 4 α-ヒドロキシマルクホルチン B ;

1 8 a-エチル-2 4, 2 5-ジヒドロ-1 4, 1 5-デヒドロ-1 6, 1 7-ジケトマルクホルチン B ;

【0 2 7 5】

2 4, 2 5-ジヒドロ-1 4, 1 5-デヒドロ-1 6, 1 7-ジケトマルクホルチン C ;
 1 -(p-ブロモベンゼンスルホニル)-1 4, 1 5-デヒドロ-1 6, 1 7-ジケトマルクホルチン C ;

20

1-プロピオニル-1 4, 1 5-デヒドロ-1 6, 1 7-ジケトマルクホルチン C ;
 1-プロピル-1 4, 1 5-デヒドロ-1 6, 1 7-ジケトマルクホルチン C ;
 1-ベンジル-1 4, 1 5-デヒドロ-1 6, 1 7-ジケトマルクホルチン C ;
 1 8 a-プロピル-1 4, 1 5-デヒドロ-1 6, 1 7-ジケトマルクホルチン C ;
 1 8 a-ベンジル-1 4, 1 5-デヒドロ-1 6, 1 7-ジケトマルクホルチン C ;
 1 8 a-メトキシエトキシメチル-1 4, 1 5-デヒドロ-1 6, 1 7-ジケトマルクホルチン C ;

1 8-アリル-1 4, 1 5-デヒドロ-1 6, 1 7-ジケトマルクホルチン C ;

30

1 8 a-プロパルギル-1 4, 1 5-デヒドロ-1 6, 1 7-ジケトマルクホルチン C ;

【0 2 7 6】

1, 1 8 a-ビス-プロピル-1 4, 1 5-デヒドロ-1 6, 1 7-ジケトマルクホルチン C ;
 1, 1 8 a-ビス-ベンジル-1 4, 1 5-デヒドロ-1 6, 1 7-ジケトマルクホルチン C ;
 1 4, 1 5-デヒドロ-1 6, 1 7-ジケトマルクホルチン C ;
 1 -(4-カルボエトキシ-1, 3-チアゾリジニン-3-イル)カルボニル-1 4, 1 5-デヒドロ-1 6, 1 7-ジケトマルクホルチン A ;

1-パルミトイル-1 4, 1 5-デヒドロ-1 6, 1 7-ジケトマルクホルチン A ;

1 -(4-モルホリノカルボニル)-1 4, 1 5-デヒドロ-1 6, 1 7-ジケトマルクホルチン A ;

40

1-パルミトイル-1 4, 1 5-デヒドロ-1 6, 1 7-ジケトマルクホルチン D ;

1 -(4-モルホリノカルボニル)-1 4, 1 5-デヒドロ-1 6, 1 7-ジケトマルクホルチン D ;

【0 2 7 7】

1 4, 1 5-デヒドロ-1 6, 1 7-ジケトマルクホルチン D ;

1-アセトキシメチル-1 4, 1 5-デヒドロ-1 6, 1 7-ジケトマルクホルチン D ;

1-ジエトキシホスホリル-1 4, 1 5-デヒドロ-1 6, 1 7-ジケトマルクホルチン D ;

1-ジメチルスルファモイル-1 4, 1 5-デヒドロ-1 6, 1 7-ジケトマルクホルチン D ;

1-シクロプロピルカルボニル-1 4, 1 5-デヒドロ-1 6, 1 7-ジケトマルクホルチン D ;

50

2-ピシクロ[2.2.1]ヘプタノイル-14,15-デヒドロ-16,17-ジケトマルクホルチンD;

1-(1-ピペリジニル)チオカルボニル-14,15-デヒドロ-16,17-ジケトマルクホルチンD;

【0278】

1-スクシノイル-14,15-デヒドロ-16,17-ジケトマルクホルチンD;

1-(4-モルホリノスルフェニル)-14,15-デヒドロ-16,17-ジケトマルクホルチンD;

1-(2,4-ジニトロベンゼンスルフェニル)-14,15-デヒドロ-16,17-ジケトマルクホルチンD;

24-プロポキシ-24,25-ジヒドロ-14,15-デヒドロ-16,17-ジケトマルクホルチンD;

1-(p-トルエンスルホニル)-14,15-デヒドロ-16,17-ジケトマルクホルチンD;

1-アセチル-14,15-デヒドロ-16,17-ジケトマルクホルチンD;

1-メチル-14,15-デヒドロ-16,17-ジケトマルクホルチンD;

1-ベンジル-14,15-デヒドロ-16,17-ジケトマルクホルチンD;

1-ジメチルカルバモイル-14,15-デヒドロ-16,17-ジケトマルクホルチンD;および

1-メトキシカルボニル-14,15-デヒドロ-16,17-ジケトマルクホルチンD。

【0279】

複素芳香環N-オキシドの一般的な製法は、1971年にアカデミック・プレス(Academic Press)社から出版された(有機化学-モノグラフ・シリーズ(ORGANIC CHEMISTRY-A Series of Monographs)の第19巻である)「複素環N-オキシドの化学(Chemistry of the Heterocyclic N-Oxides)」エイ・アール・カトリツキー(A.R.Katritzky)およびジェイ・エム・ラゴウスキー(J.M.Lagowski)の第II章に見い出すことができる。典型的には、該N-オキシドは、適当な溶媒中の過カルボン酸との反応によって形成させる。最も適当には、通常室温にて反応を行うことができるため、非極性溶媒中の芳香族過酸を用いる。適当な芳香族過酸には、過安息香酸、クロロ過安息香酸および過フタル酸が含まれる。

【0280】

出発物質の製造

N-18a置換マルクホルチンBおよびC、ならびにC24-C25修飾マルクホルチンは、(出典明示して本明細書の一部とみなす)米国特許第4,923,867号に記載されている方法によって容易に製造できる。

【0281】

マルクホルチンA、BおよびCは、標準的な発酵および単離技術を用いてペニシリウム・ロクエホルティ(Penicillium roqueforti)の菌体代謝物として、既知のロクエホルチンと共に単離される。マルクホルチンAの単離、ならびに分析のおよび構造的特徴は、ポロンスキー(Polonsky)ら、ジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサイエティ・ケミカル・コミュニケーションズ(Journal of the Chemical Society Chemical Communications)、1980年、601-602頁に詳細に記載されている。マルクホルチンBおよびCの単離、ならびに分析のおよび構造的特徴は、ポロンスキー(Polonsky)ら、テトラヘドロン・レターズ(Tetrahedron Letters)、1981年、第22巻、1977-1980頁に詳に記載されている。

【0282】

別法として、かつより好ましくは、マルクホルチンA、CおよびDは、(ミシガン州、カラマズー(Kalamazoo, MI)、ジ・アップジョン・カンパニー(The Upjohn Company)社、アップジョン・カルチャー・コレクション(Upjohn Culture Collection)における株番号UC7780の)ペニシリウム種(Penicillium sp.)UC7780から単離することができる。この菌株は、イリノイ州で採取した土壌試料から単離され、イリノイ州、ペオリア(Peoria, IL)のユウ・エス・デパートメント・オブ・アグリカルチャー・パテント・カルチ

10

20

30

40

50

ヤー・コレクションに寄託され、受託番号NRRL 18887を得た。該菌をさらに特徴付けるために、アイ・ジョン・ピット(I. John Pitt)の「ペニシリウム属(The Genus *Penicillium*)」、アカデミック・プレス社、ロンドン(Academic Press, London)により記載されている方法および材料に従って分類実験を行った。胞子および菌糸の表面は、ディエツ、エイ(Dietz, A.)およびマシューズ、ジェイ(Matthews, J.)、アプライド・マイクロバイオロジー(Microbiology)、第18巻：694-696頁(1969年)の方法に従って走査型電子顕微鏡によって検鏡した。無傷の分生子柄は、スライド培養物を調製した後に、光学顕微鏡により視覚化する[エイ・エイチ・エス・オニオンズ(A. H. S. Onions)ら、「スミスの産業菌類学概論(Smith's Introduction to Industrial Mycology)」、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ社(John Wiley and Sons)、ニュー・ヨーク(New York) 301-302頁(1979年)]：ガラスビーズを含むガラスペトリ皿、顕微鏡用のスライドガラスおよびカバーガラスは滅菌する。ジャガイモ・デキストロース寒天の小ブロックを該スライドガラスに置き、四隅を菌培養物で接種する。接種した寒天ブロック上にカバーガラスを被せ、滅菌水を添加して水分を維持する。そのチャンバーを、24℃にて6日間インキュベートする。該カバーガラスを取り除き、それに一滴のラクトフェノール・コットン・ブルー染色液をたらすことによりスライドガラスを調製する。

【0283】

ペニシリウム種UC 7780(NRRL 18887)の特徴は以下の通りである：

形態学-複軸分岐したペニシルス(分生子と柄との間に2個の分岐点)

これらのブランチ(メトレ)は、構造を担うフィアライドまたは分生子を支持している。(約35 μmの)分生子柄は、2-5個の(10-14 μmの)メトレの輪生体で終結していた。フィアライドは2-5個の(7 μmの)輪生体で(古代ギリシャのワイン・ジャーのような)アンブル形であった。分生子は、典型的には長い円柱のような滑らかで長球(2 μm)であった。柄の壁は滑らかであった。

【0284】

該培養物を、1枚は直径6 cmで、各1枚は麦芽エキス寒天培地(MEA)および25%硝酸グリセリン寒天培地(G25N)である3枚のツァペック酵母寒天培地(CYA)ペトリ皿に接種した。接種は半固形懸濁液(0.05%のツイーン

80を含む0.2%寒天0.5 ml)から行った。接種用のループ状分生子を試験管に添加し混合した。ループ状の懸濁液を、皿1枚当たり3部位のパターンにて接種した。針を用いて6 cmの皿に穿刺接種した。インキュベーション様式は：

24℃にて1枚のCYA皿+MEAおよびG25Nの皿、37℃にて1枚のCYA皿、5℃にて6 cmのCYA皿であった。7日間後に、コロニー直径、色、および他の特徴を記録し、それを表Iに掲載する。ジャガイモ・デキストロース寒天培地(PDA、ディフコ(Difco)社)上においては、底または裏面が深紅色のコロニーが形成される。

【0285】

有性世代は認められなかった。培養物(NRRL 18887)におけるこの結果は、亜属に分けるペニシリウム検索表(*Penicillium* Key)において鍵となる。ペニシリウム検索表の範囲内においては、ペニシルスのタイプのみで種が位置する亜属が決定される。この種は、そのペニシルスが複軸分岐であっても、ビバーチシリウム亜属からそれを区別する幾つかの特徴を有している。該種は、7日間で硝酸グリセリン寒天培地上に直径10 mmを超えるコロニーを一貫して形成する。そのメトレはフィアライドよりも長く、2-5個の輪生体中にあるようである。これらの特徴により、このペニシリウム種(NRRL 18887)はフルカタム(*Furcatum*)亜属に位置付けられる。

【0286】

前記の記載は、マルクホルチンおよびその誘導体の産生に用いることができるペニシリウム種UC 7780(NRRL 18887)株の例示である。しかしながら、本発明は前記した微生物の突然変異体をも包含している。例えば、自然淘汰によって得られる変異体、あるいは紫外線照射のごとき電離放射線、またはニトロソグアニジン等の処理のごとき化学変異剤を含む変異剤により作出されるものも本発明の範囲内に包含される。

【0287】

この記載は、例えば、接合、トランスルション(transultion)および遺伝子工学的技術のごとき、当業者によく知られている遺伝子技術によって作出される種間-および種内の遺伝子組換え体も包含することを目的としており、意味している。ペニシリウム種UC7780(NRR L18887)は、ペニシリウム属の既知の培養のための技術で普通に用いられているのと同様の好気条件下で培養できる。培地成分として、ペニシリウム用のいずれのよく知られた栄養物質も用いることができる。例えば、同化性炭素源としては、グルコース、グリセリン、マルトース、デキストリン、デンプン、ラクトース、スクロース、糖蜜、ダイズ油、綿実油等、好ましくはグルコースおよびグリセリンを用いることができ、同化性窒素源としては、ダイズミール、落花生ミール、綿実ミール、フィッシュ・ミール、コーン・スチープ・リカー、ペプトン、コメ、フスマ、肉エキス、酵母、酵母エキス、硝酸ナトリウム、硝酸アンモニウム、硫酸アンモニウム等を用いることができる。また、塩化ナトリウム、リン酸塩、炭酸カルシウム等のごとき無機塩を培養培地に添加することもできる。要すれば、微量の金属塩も添加することができる。さらに、要すれば、微量の重金属も添加することができる。

10

【0288】

特に、好気条件下での該ペニシリウム種(NRR L18887)の培養においては、例えば、固体培養、給気および攪拌下での培養、振盪培養等のごとき好気培養法を好ましく用いることができる。

【0289】

給気および攪拌しつつ培養を行うに際しては、例えば、シリコーン油、植物油、界面活性剤等のごとき消泡剤を適当に用いることができる。

20

【0290】

培地のpHは通常3-9の範囲内、好ましくは中性の範囲内またはその付近とすることができ、培養温度は通常20℃-30℃とすることができるが、約21℃が特に好ましい。

【0291】

培養は、培養培地中にマルクホルチンAが実質的に蓄積するまで、通常20時間～240時間、好ましくは48時間～168時間続けることができ、培養した後に、種々の方法を適当に組み合わせることによってマルクホルチンAを培養ブロスから単離し回収できる。例えば、エーテル、酢酸エチルまたはクロロホルムのごとき有機溶媒で抽出し；例えば、アセトンまたはアルコールのごとき高極性溶媒に溶解し；例えば、石油エーテルまたはヘキサンのごとき低極性溶媒、活性炭またはシリカゲルを含む吸着クロマトグラフィーで不純物を除去し；(米国、ファルマシア・コーポレイション,リミテッド(Pharmacia Co., Ltd.)から入手可能な)「セファデックス(sephadex)」カラムを通してゲル濾過する；等々することができる。

30

【0292】

本発明の化合物は、予期せぬことには、内部寄生体および外部寄生体、特にヒト、動物および植物に多大の寄生病を引き起こす蠕虫および節足動物に対する潜在的な抗寄生体剤である。

【0293】

寄生病は、内部寄生体または外部寄生体のいずれかによって引き起こされ得る。内部寄生体とは、(胃、肺、心臓、腸等のごとき)組織内または単に皮膚下のいずれかの宿主体内に生息する寄生体である。外部寄生体とは、宿主の外表面に生息するが、でもなお宿主から栄養をくみ出す寄生体である。

40

【0294】

一般には蠕虫病と呼ばれる内部寄生体病は、蠕虫として知られる寄生虫での宿主の感染を原因とする。蠕虫病は、ブタ、ヒツジ、ウマ、コウシ、ヤギ、イヌ、ネコおよび家禽類のごとき家畜動物の感染を原因とする流行性かつ重大な全世界的な経済的問題である。多くのこれらの感染は、全世界に広がっている種々の動物種に病気を引き起こすセンチュウと説明される蠕虫群によって引き起こされる。これらの疾病はしばしば重病となり、感染し

50

た動物が死ぬこともある。前記に示した動物に感染する線虫の最も一般的な属は、ハエモンカス(Haemonchus)、トリコストロンジラス(Trichostrongylus)、オステルタジア(Ostertagia)、ネマトジラス(Nematodirus)、クーペリア(Cooperia)、アスカリス(Ascaris)、ブノストマム(Bunostomum)、エソファゴストマム(Oesophagostomum)、チャベルティア(Chabertia)、トリチュリス(Trichuris)、ストロンジラス(Strongylus)、トリコネマ(Trichonema)、ディクティオカウラス(Dityocaulus)、キャピラリア(Capillaria)、ヘテラキス(Heterakis)、トキシカーラ(Toxocara)、アスカリジア(Ascaridia)、オキシウリス(Oxyuris)、アンシロストーマ(Ancylostoma)、ウンシナリア(Uncinaria)、トキサスカリス(Toxascaris)およびパラスカリス(Parascaris)である。多くの寄生体は(1種の宿主にのみ感染する)種特異性であり、また、大部分のものは動物体内に感染の好ましい部位を有している。かくして、ハエモンカスおよびオステルタジアが主に胃に感染するのに対して、ネマトジラスおよびクーペリアはほとんどは腸を攻撃する。ある寄生体が心臓、眼、肺、血管等に生息するのを好むのに対して、あるものは皮下の寄生体である。蠕虫病は、虚弱、体重減少、貧血、腸障害、栄養障害および他の器官への障害を導き得る。これらの疾病を治療せずに放置すると、その動物が死ぬこともある。

10

【0295】

マダニ、ダニ、シラミ、サシバエ、ツノサシバエ、クロバエ、ノミ等のごとき外部寄生節足昆虫による感染も深刻な問題である。これらの寄生体による感染は、血液の損失、皮膚斑を起こし、正常な食習慣を妨げ、かくして体重減少を引き起こし得る。これらの感染は、死に至り得る脳炎、アナプラズマ病、豚痘および他の病気のごとき重病の伝播ともなり得る。

20

【0296】

1種の寄生体による感染が動物を弱らせ、そのことが第二の寄生体種による感染に対してより感受性とするため、同時に幾種かの寄生体によって動物が感染することもある。かくして、これらの疾病の治療には広い活性スペクトルを有する化合物が特に有利である。本発明の化合物は、予気せぬことには、これらの寄生体に対して高い活性を有し、加えて、イヌにおけるジロフィラリア(Dirofilaria)、齧歯動物におけるネマトスピロイデス(Nematospirioides)およびシファシア(Syphacia)、コウシにおけるハイポデルマ種(Hypoderma sp.)のごとき口咬性および移動性の双翅類昆虫の幼生、ならびにウマにおけるガストロフィラス(Gastrophilus)に対しても活性を有する。

30

【0297】

また、本発明の化合物は、ヒトに寄生病を引き起こす内部および外部寄生体に対しても有用である。ヒトに感染するかかる内部寄生体の例には、アンシロストーマ(Ancylostoma)、ネカトル(Necator)、アスカリス(Ascaris)、ストロンジロイデス(Strongyloides)、トリシネラ(Trichinella)、キャピラリア(Capillaria)、トリカリス(Trichuris)、エンテロビウス(Enterobius)属等の胃腸寄生体が含まれる。ヒトに感染する他の内部寄生体は、血液または他の器官において見いだされる。かかる寄生体の例は、糸状虫ブッケリア(Wucheria)、ブルジア(Brugia)、オンコセルカ(Onchocerca)等、ならびに腸内蠕虫ストロンジロイデス(Strongylides)およびトリシネラ(Trichinella)の腸外段階である。ヒトに寄生する外部寄生体には、マダニ、ノミ、ダニ、シラミ等のごとき節足昆虫が含まれ、これらの寄生虫により感染した家畜については、重病および死に至りさえする病気の伝播を引き起こすこともある。本発明の化合物は、これらの内部および外部寄生体に対して活性であり、さらに、ヒトを悩ます口咬性昆虫および他の双翅類害虫に対しても活性である。経口または非経口投与する場合には、本発明の化合物を0.05~20mg/kg動物体重の投与率で投与する。

40

【0298】

本発明の化合物は、ブラテラ種(Blatella sp.)(ゴキブリ)、チネオラ種(Tineola sp.)(イガ)、アタジーナス種(Attagenus sp.)(カツオブシムシ)、ムスカ・ドメスティカ(Musca domestica)(イエバエ)およびソレノプシス・インビクタ(Solenopsis Invicta)(フシアリ)のごとき普通の家庭害虫に対しても有用である。

50

【0299】

さらに、該化合物は、アブラムシ(アクルチオシホン種(*Acyrtosiphon* sp.))、バッタおよびメキシコワタミゾウムシのごとき農業害虫、ならびにトリボリウム種(*Tribolium* sp.)のごとき貯蔵穀物を攻撃する害虫、ならびに植物組織に生息する昆虫の未成熟段階に対しても有用である。該化合物は、農業的に重要となり得る土壌センチュウを制御するための殺センチュウ剤としても有用である。

【0300】

動物における抗寄生体剤としての用途については、本発明の化合物は経口または注射のいずれかにより内部的に、あるいは液体飲薬またはシャンプーとして局所的に投与することができる。

10

【0301】

経口投与については、該化合物をカプセル、錠剤または飲丸薬形態で投与することができ、あるいは別法として、それらを動物飼料に混ぜることもできる。該カプセル、錠剤および飲丸薬は、デンプン、タルク、ステアリン酸マグネシウムもしくはリン酸二カルシウムのごとき適当な担体と組み合わせた有効成分よりなる。これらのユニット投与形態は、均一な混合液または懸濁液が得られるように、有効成分と、希釈剤、充填剤、崩壊剤、懸濁化剤および／または結合剤を包含する適当に細粉末化した不活性成分とをよく混合することによって調製する。不活性成分とは、本発明の化合物と反応しないであろうものであって、これは、処理すべき動物に対して無毒である。適当な不活性成分には、デンプン、ラクトース、タルク、ステアリン酸マグネシウム、植物ガムおよび植物油等が含まれる。処理すべき動物種のサイズおよびタイプならびに感染のタイプおよび程度のごとき膨大な要因に依存して、これらの処方には、大きく変動する量の有効成分および不活性成分が含まれていてもよい。有効成分は、単純に該化合物を食物材料と混合するか、または該化合物を餌の表面に適用することによって、餌への添加物として投与することもできる。別法として、該有効成分は不活性担体と混合することもでき、次いで得られた組成物を餌と混合するか動物に直接摂取させることもできる。適当な不活性担体には、コーン・ミール、柑橘ミール、発酵残渣、醬油粗粉、乾燥穀物等が含まれる。有効成分は、最終組成物が0.001～5.0重量%の有効成分を含むように、粉挽き、攪拌、粉碎または崩壊することによってこれらの不活性担体とよく混ぜられる。

20

【0302】

該化合物は、別法として、不活性液体担体に溶解した有効成分よりなる処方の接種を介して非経口的に投与することもできる。接種は、筋肉内、反芻器官内(*intraruminal*)、髄腔内または皮下のいずれでもよい。接種用処方は、適当な不活性液体担体と混合した有効成分よりなる。許容される液体担体には、落花生油、綿実油、ゴマ油等のごとき野菜油、ならびにソルケタール、グリセロールホルマル等のごとき有機溶媒が含まれる。別法として、水性注射処方も用いることができる。該野菜油が好ましい液体担体である。該処方は、最終処方が0.005～20重量%の有効成分を含むように、該有効成分を液体担体中に溶解または懸濁することにより調製する。

30

【0303】

本発明の化合物の局所適用は、水性溶液または懸濁液として本発明の化合物を含有する液体飲薬またはシャンプーの使用を通して可能である。これらの処方は、一般的に、ベントナイトのごとき懸濁化剤を含んでおり、通常は消泡剤も含んでいるであろう。0.005～20重量%の有効成分を含む処方が許容できる。好ましい処方は、0.5～5重量%の本発明の化合物を含むものである。

40

【0304】

本発明の化合物は、コウシ、ヒツジ、ウマ、イヌ、ネコ、ヤギ、ブタおよび家禽のごとき家畜動物における蠕虫病の治療および／または予防のための抗寄生体剤として主に有用である。また、これらは、マダニ、シラミ、ノミ等のごとき外部寄生虫によるこれら動物の寄生体感染の予防および治療にも有用である。これらは、ヒトの寄生体感染症の治療にも効果を有する。かかる感染症の治療において、本発明の化合物は、個々に、または各地の

50

抗寄生体剤もしくは他の関係ない抗寄生体剤と組み合わせて用いることができる。最良の結果に要する本発明の化合物の投与量は、動物の種およびサイズ、感染症のタイプおよび程度、投与方法ならびに用いた化合物のごとき幾つかの要因に依存する。単一用量または幾つかの用量で0.005～50mg/kg動物体重の投与量レベルで数日間隔で本発明の化合物を経口投与すれば、一般的に良好な結果が得られる。1つの本発明の化合物の単一投与によって通常最良の制御が得られるが、しかしながら、再感染と格闘するため、または異常に持続性の寄生体種のために繰り返し投与することもできる。これらの化合物を動物に投与する技術は、獣医分野の当業者に知られている。

【0305】

本発明の化合物は、圃場または貯蔵庫中の穀物を攻撃する農業害虫を駆除するにも用いることができる。該化合物は、生長する植物または収穫穀物のいずれかに噴霧剤、粉剤、乳剤等としての使用のごときに適用する。この様式でこれらの化合物を適用する技術は、農業分野の当業者に知られている。

【0306】

以下の実施例は本発明をさらに十分に理解できるよう提供するものであって；いかなる場合においても本発明を限定するものではない。

【0307】

方法番号1：マルクホルチンAの産生および単離
種発酵プロセス：

種発酵は、液体窒素で保存した単離株ペニシリウム種(Penicillium sp.)UC7780(NRRL18887)の寒天栓を用いて接種する。3個の栓を解凍し接種原として用いる。GS-7は、グルコースおよび(米国テネシー州、メンフィス(Memphis, TN, U.S.A.)、トレーダーズ・プロテイン・プロクター・アンド・ギャンブル・オイルシード・プロダクツ・コーポレーション(Traders Protein, Procter & Gamble Oilseed Products Co.)社により「ファルマメディア(Pharmamedia)」なる登録商標で販売されている)綿実粉よりなる。なにも補足していない水道水を用いて培地成分を加水し、該培地をNH₄OHでpH7.2に調整する。該培地をアンバフル密閉系フラスコに、1000mlフラスコ当たり300mL分配し、121℃にて30分間オートクレーブにかけることにより滅菌する。300mlのGS-7培地を含有する各密閉系フラスコを、ペニシリウム種(Penicillium sp.)UC7780(NRRL18887)の3個の寒天栓で接種し、回転式振盪器上で250rpm、22℃にて36時間振盪する。

【0308】

二次種発酵プロセス：

成熟種培養物を、0.3%種比率にて、二次培地用の接種原として用いる。二次培地は、逆浸透圧グレードの水1l当たり、(シィ・ピィ・シィ・インターナショナル(C.P.C. International)社によりセレロース(Cerelose)なる登録商標で販売されている)グルコース一水和物25g、(「ファルマメディア」なる登録商標で販売されている)綿実粉25g、MgCl₂・6H₂O329.8mg、MnSO₄・H₂O11.4mg、FeSO₄・7H₂O3.2mg、Na₂MoO₄・2H₂O1.8mg、CaCl₂・2H₂O367.6mg、NaCl84.2mg、KCl5.8mg、ZnSO₄・7H₂O0.1mg、CoCl₂・6H₂O0.1mg、CuSO₄・5H₂O3.1mgおよび(SAG-471アンチフォーム(Antifoam)なる登録商標で販売されている)シリコーン消泡剤0.5mlよりなる。200lの二次種培地に十分な培地成分を逆浸透圧グレードの水に加水し、250L-発酵器において約190l容量とする。処方化後に、該培地のpHをNH₄OHでpH7.2に調整し、次いで、該培地を121℃にて30分間滅菌する。成熟一次-種培養物の2個の密閉系フラスコを、0.3%種比率にて、接種原として用いる。二次種培養物を、125slm通気、5psig背圧、250rpm、22℃にて36時間インキュベートする。

【0309】

産生発酵プロセス：

産生培地は、逆浸透圧グレードの水1l当たり、ビート・モラス(beet molass)50g、(

メンハーデン・セレクト・フィッシュ・ミール(Menhaden Select Fish Meal)なる登録商標で販売されている)魚ミール16g、(フィドコ(Fidco)なる登録商標で販売されている)酵母エキス10g、 $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 329.8mg、 $\text{MnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 11.4mg、 $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 3.29mg、 $\text{Na}_2\text{MoO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 1.8mg、 $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 367.6mg、 NaCl 84.2mg、 KCl 5.8mg、 $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 0.1mg、 $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 0.1mg、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 3.1mgおよび(SAG-471アンチフォーム(Antiform)なる登録商標で販売されている)シリコン消泡剤0.5mlよりなる。

【0310】

5,000lの培地に十分な培地成分を逆浸透圧グレードの水で加水し、5,000L発酵器において約4,700l容量とする。処方化後に、培地のpHをKOHでpH7.0に調整し、次いで該培地を123℃にて30分間滅菌する。成熟二次-種培養物を、1.0%種比率にて、接種原として用いる。該培養物を、2,500slm通気、5psig背圧、250rpm、22℃にて96時間インキュベートする。

10

【0311】

マルクホルチンAの単離：

4900L発酵容量を、高剪断ミキサーを通すことにより採取容器に採取する。移した後に、4%重量/容積の珪藻土および1/2容量の塩化メチレンを添加する。次いで、圧濾器を用いて採取した溶液を濾過する。濾過ケーキを10%容量の塩化メチレンで2回洗浄する。

20

【0312】

得られた濾液をデカンテートして水(水性)相を除去する。次いで、残った生成物-リッチな塩化メチレン相を濃縮して44L容量とする。次いで、20%濃縮容量(9L)の塩化メチレンおよびフィルター上の珪藻土を用いて該濃縮物に仕上げを施す。

【0313】

53Lの仕上げた濃縮物を、シリカゲルクロマトグラフィーおよび結晶化によって、他の成分からさらに精製してマルクホルチンAを単離する。

【0314】

クロマトグラフィーの前に、仕上げた濃縮物を4つのおよそ等量のアリコートに分ける。各アリコートを、25Kgの乾燥シリカゲル(ベッド容量59L)から分離した新たに充填した直径9"カラム上のクロマトグラフィーに付する。負荷したカラムを、30および40%の溶出液を20L画分として採取する、塩化メチレン中の10%アセトン120L、塩化メチレン中の20%アセトン120L、塩化メチレン中の30%アセトン120L、塩化メチレン中の40%アセトン160L、およびアセトン130Lで溶出する。例えば、塩化メチレン中の6%イソプロパノールおよび0.3%水酸化アンモニウムよりなる溶媒系を用いてワットマン(Whatman)LK6DFシリカゲル・プレートを展開するTLCによって溶出液をモニターする。(少量のマルクホルチンDを含有し、Dと同時クロマトグラフする)マルクホルチンAの画分はアセトンから結晶化する。適当な画分(40-100L)を減圧下にて濃縮し約5L容量とする。次いで、該溶液(または軽質のスラリー)をロータリー・エバポレーターに移し、減圧下にて濃縮を続ける。塩化メチレンが完全に置換されるまでの濃縮工程の間に、数L部のアセトンを添加する。(約1L容量の)得られたアセトンスラリーを一晩冷蔵し、マルクホルチンAの結晶を採取し、幾つかの少量部の冷アセトンで洗浄し真空下にて乾燥する。かかる濃縮物には、数パーセントのマルクホルチンDが混入し得る。(前記したごとく塩化メチレンを置換する)塩化メチレン/アセトンからの繰り返し再結晶化によって純粋なマルクホルチンAを得る。

30

40

【0315】

マルクホルチンDの単離：

4900Lの発酵容量を高剪断ミキサーを通すことによって採取容器に採取する。移した後に、4%重量/容積の珪藻土および1/2容量の塩化メチレンを添加する。次いで、圧濾器を用いて採取溶液を濾過する。濾過ケーキを10%容量の塩化メチレンで2回洗

50

浄する。

【0316】

得られた濾液をデカンテートして水(水性)相を除去する。次いで、残った生成物-リッチな塩化メチレン相を濃縮して44 L容量とする。次いで、20%濃縮容量(9 L)の塩化メチレンおよびフィルター上の珪藻土を用いて、該濃縮物に仕上げを施す。

53 Lの仕上げた濃縮物を、シリカゲルクロマトグラフィーおよび結晶化によってさらに精製し、他の成分からマルクホルチンAを分離する。

【0317】

クロマトグラフィー前に、仕上げた濃縮物を4つのおよそ等量のアリコートに分ける。各アリコートを、25 Kgの乾燥シリカゲル(ベッド容量59 L)から調製した新たに充填した直径9"カラム上のクロマトグラフィーに付する。負荷したカラムを、30および40%の溶出液を20 L画分として採取する、塩化メチレン中の10%アセトン120 L、塩化メチレン中の20%アセトン120 L、塩化メチレン中の30%アセトン120 L、塩化メチレン中の40%アセトン160 L、およびアセトン130 Lで溶出する。例えば、塩化メチレン中の6%イソプロパノールおよび0.3%水酸化アンモニウムよりなる溶媒系を用いてワットマンLK6DFシリカゲル・プレートを展開するTLCによって、溶出液をモニターする。マルクホルチンDを含むマルクホルチンAの画分を濃縮する。この物質1 gをギ酸(20 mL、93%)に溶解し、室温にて16時間放置する。減圧下にて揮発性成分を除去した後に、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(1:20のMeOH:CH₂Cl₂)に付してマルクホルチンD(100 mg)を白色固形物として得る。該生成物の構造は、NMRスペクトルおよび質量分析によって確認できる。

元素分析C₂₈H₃₅N₃O₃+Hとして、HRMS(FAB)M/Z[M+H]:

計算値462.2756;測定値:462.2739

【0318】

方法1A マルクホルチンAおよびCの産生および単離

一次種発酵プロセス:

種発酵は、液体窒素上で保存した単離株ペニシリウム種(Penicillium sp.)UC7780(NRRL18887)の寒天栓を用いて接種する。3個の寒天栓を解凍し、100 mlのGS-7種培地用の接種原として用いる。(米国テネシー州、メンフィス(Memphis, TN, U.S.A.))、トレーダーズ・プロテイン、プロクター・アンド・ギャンブル・オイルシード・プロダクツ・コーポレーション(Traders Protein, Procter & Gamble Oilseed Products Co.)社により「ファルマメディア(Pharmamedia)」なる登録商標で販売されている固形物である)GS-7は、グルコースおよび綿実粉よりなる。処方化した後に、NH₄OHを用いてpHを7.2に調整する。500 mlアンバフル発酵フラスコに入れた100 ml容量の該培地を30分間オートクレーブにかける。無菌のGS-7を前記のごとく接種し、これを250 rpm、23℃にて35-58時間振盪する。

【0319】

産生発酵プロセス(振盪フラスコ):

成熟種培養物を、1%種比率にて、産生培地用の接種原として用いる。該産生培地は、水道水1 l当たり(米国ニューヨーク州、ノルウィッチ(Norwich, N.Y., U.S.A.))、シェフィールド・プロダクツ(Sheffield Products)社により「ペプトナイズド・ミルク・ニュートリエント(Peptonized Milk Nutrient)」なる登録商標で販売されている)酵素的に分解したカゼイン25 g、(ミネソタ州、デトロイト(Detroit, MI))、ジフコ・ラボラトリーズ(Difco Laboratories)社により「BACTO酵母エキス・コード:0127(BACTO Yeast Extract Code:0127)」なる登録商標で販売されている)酵母エキス2.5 gよりなる。発酵後に、水酸化カリウムを用いて産生培地のpHを7.0に調整する。次いで、この培地を500 mlバフル発酵フラスコに100 ml容量入れ30分間オートクレーブにかける。無菌の産生培地を前記のごとく注射し、250 rpm、21℃にて7-14日間振盪する。

【0320】

産生発酵プロセス(ラブラファーム(Labraferm)槽)：

成熟種培養物を、0.5%種比率にて、無菌産生培地用の接種原として用いる。産生培地は前記のごときである。KOHを用いてpHを7.0に調整した後に、(ニュー・ブルンスウィック・サイエンティフィック・コーポレイション,インコーポレイティド(New Brunswick Scientific Co.,Inc.)社製)ラブラファーム槽に入れたこの培地10Lを90分間オートクレーブにかける。該槽を0.5%種比率にて接種し、500rpm、20℃にて5-9日間攪拌する。通気速度は10-15L/分の間に維持する。

【0321】

マルクホルチンAおよびCの単離：

全発酵ブロス(351)を大きな商業用ワーリング・ブレンダー(Waring Blender)中で低速で解離させ、次いで、等容量の塩化メチレンとブレンドする。この混合物を冷蔵下にて一晚保存し、次いで遠心エマルジョンを破壊する。得られた透明の塩化メチレン相を引き上げ、減圧下にて蒸発させる。塩化メチレン中の残渣(37.4g)の濃縮液を、塩化メチレン中に充填したシリカゲル(1Kg)スラリーカラムに付する。該カラムを、塩化メチレン中の増加する濃度のアセトン(10%、20%、30%、40%および50%アセトン)で溶出する。画分をTLCによってモニターし、適当な画分を蒸発させ、アセトンから結晶化させてマルクホルチンAおよびマルクホルチンCを得る。

【0322】

方法1B マルクホルチンAおよびCの産生および単離

種発酵プロセス：

種発酵は、液体窒素上で保存した単離株ペニシリウム種(Penicillium sp.)

UC7780(NRRL18887)単離株の寒天栓を用いて接種する。3個の寒天栓を解凍し、100mlのGS-7種培地用の接種原として用いる。GS-7は、各25g/Lの水道水濃度で添加したグルコースおよび(米国テネシー州、メンフィス(Memphis,TN,U.S.A.)、トレーダーズ・プロテイン,プロクター・アンド・ギャンブル・オイルシード・プロダクツ・コーポレイション(Traders Protein,Procter & Gamble Oilseed Products Co.)社により「ファルマメディア(Pharmamedia)」なる登録商標で販売されている固形物である)綿実粉よりなる。処方化後に、GS-7のpHをNH₄OHを用いて7.2に調整する。500mlアンバフル発酵フラスコに入れた100ml容量にて該培地を30分間オートクレーブにかける。無菌のGS-7を前記のごとく接種し、これを250rpm、23℃にて35-58時間振盪する。

【0323】

産生発酵プロセス(振盪フラスコ)：

成熟種培養物を、1%種比率にて、産生培地用の接種原として用いる。産生培地は、水道水1l当たりグルコース20g、グリセロール15ml、(米国テネシー州、メンフィス(Memphis,TN,U.S.A.)、トレーダーズ・プロテイン,プロクター・アンド・ギャンブル・オイルシード・プロダクツ・コーポレイション(Traders Protein,Procter & Gamble Oilseed Products Co.)社により「ファルマメディア(Pharmamedia)」なる登録商標で販売されている)綿実粉20g、ダイズミール10g、およびK₂HPO₄3gよりなる。処方化後に、水酸化カリウムを用いて、該産生培地のpHを6.8に調整する。次いで、この培地を、500mlバフル発酵フラスコ中に含まれる100ml容量にて、30分間オートクレーブにかける。無菌産生培地を前記のごとく接種し、250rpm、21℃にて7-14日間振盪する。

【0324】

産生発酵プロセス(ラブラファーム槽)：

成熟種培養物を、0.5%種比率にて、無菌産生培地用の接種原として用いる。産生培地は前記のものである。KOHを用いてpHを7.0に調整した後に、この培地10Lを12Lの(ニュー・ブルンスウィック・サイエンティフィック・コーポレイション,インコーポレイティド(New Brunswick Scientific Co.,Inc.)社)ラブラファーム槽に入れ、90分間オートクレーブにかける。槽を0.5%種比率にて接種し、500rpm、20℃にて

10

20

30

40

50

5-9日間攪拌する。通気速度は10-15L/分の間に維持する。

【0325】

マルクホルチンAおよびCの単離：

全発酵ブロス(35l)を大きな商業用ワーリング・ブレンダー中で低速にて解離させ、次いで、等容量の塩化メチレンとブレンドする。該混合物の冷蔵下にて一晩保存し、次いで、遠心にかけてエマルジョンを破壊する。得られた透明の塩化メチレン相を引き上げ、減圧下にて蒸発させる。塩化メチレン中の残渣(37.4g)の濃縮液を、塩化メチレン中に充填したシリカゲル(1Kg)スラリーのカラムに付する。該カラムを、塩化メチレン中の増加する濃度のアセトン(10%、20%、30%、40%および50%アセトン)で溶出する。画分は、TLCによってモニターし、適当な画分を蒸発させアセトンから結晶化させてマルクホルチンAおよびマルクホルチンCを得る。

10

【0326】

14-置換マルクホルチンの合成

マルクホルチンA(式1a、チャートA)をヨウ化シアンで処理して、16 α -ヨード-17 β -シアノマルクホルチンAおよび16 β -ヨード-17 α -シアノマルクホルチンAの混合物(式5)が得られ、これはシリカゲルクロマトグラフィーによって分離できる。この混合物をメタノール中の水酸化カリウムで脱ヨウ化水素化して、16,17-デヒドロ-17-シアノマルクホルチンA(式6)が得られ、これを二酸化セリンによって17-ケトマルクホルチンA(式7)に酸化する。C15およびC16の間への二重結合の導入は、16-位のセレン化(塩化フェニルセレンイルおよびLDA)に続く過酸化水素でのセレン中間体の酸化によって達成される。その後、フェニルセレン酸を除去して、15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA(式8)を得る。この化合物は、14 α -ヒドロキシマルクホルチンA合成(式10)の鍵中間体であり、それは異なる2種の合成ルートのいずれかによって該14 α -ヒドロキシマルクホルチンAに転化できる。

20

【0327】

第一の経路において、カリウムビス(トリメチルシリル)アミドおよび16-位の酸化を伴う2-フェニルスルホニル-3-フェニルオキサジリジンを用いるこの物質の14-位のアリル基酸化によって、必要な14 α -ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA(式9a)および14,15-デヒドロ-16-ヒドロキシ-17-ケトマルクホルチンA(式9b)の混合物を得る。これらの2種の生成物は、シリカゲルクロマトグラフィーによって分離する。式9aの化合物は、THF中の水素化アルミニウムリチウムによって、本発明開示の標題化合物14 α -ヒドロキシマルクホルチンA(式10)に還元する。別法として、式8(チャートB)の化合物をジオキサン中の二酸化セリンで酸化し、14 α -ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA(式9a)および15,16-デヒドロ-14,17-ジケトマルクホルチンA(式11)の2:1混合物を得る。これらは、シリカゲルクロマトグラフィーによって分離する。これらの各化合物は、独立して14 α -ヒドロキシ-17-ケトマルクホルチンA(式12a)に転化される：水素化ホウ素トリエチルリチウムでの15,16-二重結合の還元による式9aの化合物；ホウ水素化リチウムでの14-位のカルボニルの還元による式11の化合物。後者の場合においては、等量の14 β -ヒドロキシ-17-ケトマルクホルチンA(式12b)も生成されるが、これはクロマトグラフィーにより除去できる。式12aの化合物は、ボランテトラヒドロフラン(THF)錯体で還元し、14 α -ヒドロキシマルクホルチンA(式10)を得る。

30

40

【0328】

14 α -ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA(式9a、チャートC)を水素化ホウ素トリエチルリチウム、14 α -ヒドロキシ-17-ケトマルクホルチンA(式12a)に還元する。これは、塩化オキサリルおよびDMSOを用いるスウェルン(Swern)酸化によって、14,17-ジケトマルクホルチンA(式13)に転化する。グリニャール反応において臭化メチルマグネシウムで処理し、14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-17-ケトマルクホルチンA(式14a)および14 β -ヒドロキシ-14 α -メチル-17-ケトマルクホルチンA(式14b)の混合物を生成し、これをシリカゲルクロマトグラフィーに

50

よって分離する。該生成物の比は、用いる溶媒に依存する：各々、塩化メチレンが6:1の比を与えるのに対し、THFは>50:1の比を与える。式13aの化合物を水素化アルミニウムリチウムで還元すると、14 α -ヒドロキシ-14 β -メチルマルクホルチンA(式15)が得られる。

【0329】

14 α -ヒドロキシマルクホルチンA(式10、チャートD)のスウェルン酸化によって14-ケトマルクホルチンA(式16)を得、これを水素化ホウ素ナトリウムで14- β -ヒドロキシマルクホルチンA(式17)に還元する。14-ケトマルクホルチンA(式16)をグリニャール反応において臭化エチルマグネシウムで処理すると、14 α -ヒドロキシ-14-エチルマルクホルチンA(式19)を生成する。14 α -ヒドロキシマルクホルチンA(式10)をm-クロロペルオキシ安息香酸で処理すると、14 α -ヒドロキシマルクホルチンA N-オキシド(式18)を生成する。14 β -メチルマルクホルチンAは、脱水素化によって14 α -ヒドロキシ-14 β -メチルマルクホルチンAから製造できる。かくして、塩基存在下にて、14 α -ヒドロキシ-14 β -メチルマルクホルチンAをフェニルクロロチオノホルメートで処理する。14 α -ヒドロキシ-14 β -メチルマルクホルチンAのこのチオノホルメート誘導体を水素化トリ-n-ブチルスズで還元すると、14 β -メチルマルクホルチンAを生成する。

10

【0330】

別法として、14 α -ヒドロキシマルクホルチンAは、マルクホルチンAから合成することもできる(チャートE)。マルクホルチンAを水性テトラヒドロフラン中の重炭酸ナトリウムおよびヨウ素で処理すると、17-ケトマルクホルチンA(式7)を生成し、これは、LDAおよび二硫化フェニルを用いることによって、ジスルフェニル化して16-ジチオフェニル-17-ケトマルクホルチンA(式20、チャートE)をマルクホルチンAから60%収率で得ることができる。m-クロロペルオキシ安息香酸で酸化すると、16-フェニル-16-スルホキシフェニル-17-ケトマルクホルチンA(式21)を生成し、これを還流トルエン中で脱離させて15,16-デヒドロ-16-チオフェニル-17-ケトマルクホルチンA(式22)を得る。続いてm-クロロペルオキシ安息香酸で処理すると、15,16-デヒドロ-16-スルホキシフェニル-17-ケトマルクホルチンA(式23)を生成し、これをメタノール中のジエチルアミンを用いることによって転位すると、15,16-デヒドロ-14 α -ヒドロキシ-17-ケトマルクホルチンA(式9a)を生成する。

20

30

【0331】

14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンA(式35、チャートG)は、15,16-デヒドロ-14 α -ヒドロキシ-17-ケトマルクホルチンA(式9a、チャートG)から合成できる。かくして、15,16-デヒドロ-14 α -ヒドロキシ-17-ケトマルクホルチンA(式9a)を臭化メチルマグネシウムまたはジメチル銅リチウムのいずれかで処理すると、15 α -メチル-14 α -ヒドロキシ-17-ケトマルクホルチンA(式34)を生成し、これをボラン-ジメチルスルフィド錯体で還元すると15 α -メチル-14 α -ヒドロキシマルクホルチンA(式35)を生成する。塩化オキサリルおよびDMSOを用いるスウェルン酸化によって、15 α -メチル-14 α -ヒドロキシ-17-ケトマルクホルチンA(式34)を15 α -メチル-14,17-ジケトマルクホルチンA(式36)に転化する。グリニャール反

40

【0332】

これらの前記した方法を用いて、14-置換マルクホルチンB、CおよびD誘導体を生成することができる。

【0333】

ジアステレオマー混合物としての16-ヨード-17-シアノマルクホルチンA(式5)の調製

50

固形ヨウ化シアン(11.7 g、76.5ミリモル)を CHCl_3 (150 mL)中のマルクホルチンA(10.5 g、22ミリモル)溶液に添加し、反応混合物を、全マルクホルチンAが消費されるまで(約5時間)加熱還流する。得られた黒色溶液を室温まで冷却し、 CH_2Cl_2 (100 mL)で希釈し、飽和 NaHCO_3 で洗浄し、次いで Na_2SO_3 溶液で洗浄する。有機相を分離させ、 MgSO_4 上で乾燥し、濃縮乾固させる。得られた粗製固形物をシリカゲルクロマトグラフィー(3:2-EtOAc:ヘキサン)に付し、16-ヨード-17-シアノマルクホルチンA(12.5 g、90%)を白色粉末状固形物として得る。生成物の構造は、核磁気共鳴スペクトルおよび質量分析によって確認できる。

【0334】

16,17-デヒドロ-17-シアノマルクホルチンA(式6)の調製

10

16-ヨード-17-シアノマルクホルチンA(9.5 g、15ミリモル)を MeOH (150 mL)に溶解し、水性 KOH (45%、3 mL)を添加する。反応混合物を室温にて2時間攪拌する。水を添加し、生じた沈澱物を濾過によって回収し、水で洗浄し、真空下にて一晚乾燥して16,17-デヒドロ-17-シアノマルクホルチンA(6.6 g、75%)を白色粉末として得る。生成物の構造は、核磁気共鳴スペクトルおよび質量分析によって確認できる。

MS(FAB)M/Z[M+H]: 501

【0335】

17-ケトマルクホルチンA(式7)の調製

二酸化セレン(2.9 g、26ミリモル)を、95% EtOH (100 mL)中の16,17-デヒドロ-17-シアノマルクホルチンA(6.0 g、10ミリモル)の溶液に添加し、反応混合物を室温にて2時間攪拌する。飽和 NaHCO_3 (100 mL)を添加することによって反応物をクエンチする。得られた混合物を CH_2Cl_2 (2×200 mL)で抽出する。抽出物を合わせ、乾燥(MgSO_4)し、濃縮して7 gの粗製生成物を得る。この物質をシリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc)によって生成し、17-ケトマルクホルチンA(3.6 g、75%)を白色固形物として得る。生成物の構造は、核磁気共鳴スペクトルおよび質量分析によって確認できる。

20

元素分析 $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5 + \text{H}$ として、HRMS(FAB)M/Z[M+H]

計算値: 492.2498; 実測値: 492.2478

【0336】

30

別法として、かつより好ましくは、p-トルエンスルホン酸を用いることによって標題化合物を合成することもできる。かくして、p-トルエンスルホン酸一水和物(1 g)を95% MeOH (50 mL)中の16,17-デヒドロ-17-シアノマルクホルチンA(10 g)の溶液に添加し、反応混合物を室温にて1時間攪拌する。トリエチルアミンを該混合物に添加し、溶媒を蒸発させる。残渣を10%の炭酸ナトリウム水溶液(100 mL)でトリチュレートし、固形物を濾過し、乾燥して標題化合物を固形物として得る(90%収率)。生成物の構造は、核磁気共鳴スペクトルおよび質量分析によって確認できる。

【0337】

15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA(式8)の調製

ヘキサン(1.6 M、9.9 mL、15.4ミリモル)およびジイソプロピルアミン(2.2 mL、15.7ミリモル)中のn-ブチルリチウムの溶液からリチウムジイソプロピルアミドの溶液を調製する。これを無水テトラヒドロフラン(THF、20 mL)で希釈し、-78℃に冷却する。無水THF(20 mL)中の17-ケトマルクホルチンA(2.0 g、4.1ミリモル)の溶液を滴下し、反応混合物を1時間に-40℃まで温める。混合物を再度-78℃に冷却し、塩化フェニルセレン(19 mg、5.2ミリモル)で滴下処理する。5分後に、反応物を飽和 NaHCO_3 でクエンチし、 CH_2Cl_2 で抽出し、乾燥(MgSO_4)し、濃縮して黄色固形物を得、これはさらなる精製なしに用いることができる。この物質をTHF(150 mL)に溶解し、0℃にて H_2O_2 (30%、1.5 mL)で処理する。冷浴を除去し、反応混合物を室温にて30分間攪拌する。 NaOH (1 N、100 mL)を添加することによって反応物をクエンチする。混合物を CH_2Cl_2 (2×200 mL)で抽出する。抽出

40

50

物を合わせ、乾燥(MgSO_4)し、濃縮して粗製生成物を得る。この物質をシリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc)によって精製し、15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA(1.3 g、65%)を白色固形物として得る。生成物の構造を、核磁気共鳴および質量分析によって確認する。元素分析 $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5 + \text{H}$ として、 $\text{HRMS}(\text{FAB})\text{M}/\text{Z}[\text{M} + \text{H}]$

計算値：490.2342；実測値490.2345

【0338】

オキサゾリジン化学を用いた14 α -ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA(式9a)の調製

トルエン中のカリウムビス(トリメチルシリル)アミドの溶液(0.5 M、1 mL、0.5 ミリモル)を、-78℃のTHF(2 mL)中の15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンAの溶液(66 mg、0.14 ミリモル)に滴下する。得られた黄色の濃厚な溶液を1時間で-40℃に温める。反応混合物を-78℃に冷却し、15分間攪拌し、次いでTHF(2 mL)中の2-フェニルスルホニル-3-フェニルオキサゾリジンの溶液(42 mg、0.16 ミリモル)を滴下することによって処理する。NaHCO₃を添加することによって反応物をクエンチした後に、混合物を5分間攪拌する。混合物をCH₂Cl₂で抽出する(2×25 mL)。抽出物を合わせ、乾燥(MgSO_4)し、濃縮して粗製物質を得る。これを分取用薄層クロマトグラフィー(シリカゲル、 EtOAc)によって精製し、14 α -ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA(8 mg、12%)を白色固形物として得る。構造は、核磁気共鳴スペクトルおよび質量分析によって確認できる。元素分析 $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6 + \text{H}$ として、 $\text{HRMS}(\text{FAB})\text{M}/\text{Z}[\text{M} + \text{H}]$

計算値：506.2291；実測値：506.2280

14,15-デヒドロ-16-ヒドロキシ-17-ケトマルクホルチンAも該層から得る(12 mg、20%)。その構造は、核磁気共鳴スペクトルによって確認できる。

【0339】

二酸化セレンを用いた14 α -ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA(式9a)、15,16-デヒドロ-14,17-ジケトマルクホルチンA(式11)および14,15-デヒドロ-16,17-ジケトマルクホルチンA(式24)の調製

15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA(1.29 g、2.6 ミリモル)をp-ジオキサン(30 mL)に溶解し、二酸化セレン(390 mg)で処理する。混合物を1時間還流し、真空下にて溶媒を蒸発させる。残渣を塩化メチレン(30 mL)でトリチュレートし濾過する。濾液を濃縮して、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(1:20のMeOH: EtOAc)に付して、14 α -ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA(430 mg、32%)を固形物として得る。15,16-デヒドロ-14,17-ジケトマルクホルチンA(式11、212 mg、16%)もクロマトグラフィーによって得る。14,15-デヒドロ-16,17-ジケトマルクホルチンA(式24、106 mg、8%)もクロマトグラフィーから得る。これらの生成物の構造は、核磁気共鳴スペクトルおよび質量分析によって確認できる。

【0340】

14 α -ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA(式9a)の15,16-デヒドロ-14,17-ジケトマルクホルチンA(式11)への転化

14 α -ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA(60 mg、式9a)を塩化メチレン(10 mL)に溶解し、二酸化マンガン(60 mg)で処理する。混合物を室温にて1時間攪拌し濃縮する。シリカゲル上の残渣の分取用薄層クロマトグラフィー(EtOAc 中の50%塩化メチレン)によって15,16-デヒドロ-14,17-ジケトマルクホルチンA(式11、35 mg、60%)を得る。これらの生成物の構造は、核磁気共鳴スペクトルおよび質量分析によって確認できる。

【0341】

実施例1.14 α -ヒドロキシマルクホルチンA(式10)の調製

14 α -ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA(20 mg、0.04 50

0 ミリモル)をTHF (5 mL)に溶解し、0 °CのTHF中の水素化アルミニウムリチウムの溶液(1 M、0.1 mL、0.11 ミリモル)で処理する。NaHCO₃ (10 %)の溶液を添加した後に、混合物を0 °Cにて0.5時間攪拌する。混合物をCH₂Cl₂で抽出する(2 × 10 mL)。抽出物を合わせ、乾燥(MgSO₄)し、溶媒を蒸発させる。シリカゲル上の残渣の分取用薄層クロマトグラフィー(EtOAc中の10 %のMeOH)に付して、14 α-ヒドロキシマルクホルチンA (3 mg、15 %)を白色固形物として得る。生成物の構造は、核磁気共鳴スペクトルおよび質量分析によって確認できる。

元素分析C₂₈H₃₅N₃O₅+Hとして、HRMS (FAB)M/Z [M+H]

計算値：494.2655；実測値：494.2653

【0342】

14 α-ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA (式9 a)からの14 α-ヒドロキシ-17-ケトマルクホルチンA (式12 a)の調製

14 α-ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA (50 mg、0.1 ミリモル)をTHF (5 mL)に溶解し、-78 °のTHF中の水素化トリエチルリチウムの溶液(1 M、0.7 mL)で処理する。混合物を-78 °にて0.5時間攪拌する。MeOH (1 mL)を添加することによって反応物をクエンチし、混合物を濃縮する。得られた固形物をシリカゲルクロマトグラフィー(1:20のMeOH:CH₂Cl₂)に付し、14 α-ヒドロキシ-17-ケトマルクホルチンA (43 mg、86 %)を白色固形物として得る。生成物の構造は、NMRスペクトルおよび質量分析によって確認できる。

元素分析C₂₈H₃₃N₃O₆+Hとして、HRMS (FAB)M/Z [M+H]

計算値：508.2447；実測値：508.2437

【0343】

15,16-デヒドロ-14,17-ジケトマルクホルチンA (式11)からの14 α-ヒドロキシ-17-ケトマルクホルチンA (式12 a)の調製

15,16-デヒドロ-14,17-ジケトマルクホルチンA (470 mg、0.93 ミリモル)をTHFに溶解し、室温にてTHF中の水素化ホウ素リチウムの溶液(1 M、2 mL)で処理する。NaHCO₃溶液(10 %)を添加した後に混合物を2時間攪拌する。混合物をCH₂Cl₂で抽出する(2 × 20 mL)。抽出物を合わせ、乾燥(MgSO₄)し、溶媒を蒸発させる。残渣には2種のエピマーの混合物が含まれており、これらはシリカゲルクロマトグラフィー(1:20のMeOH:EtOAc)によって容易に分離できる：14 α-ヒドロキシ-17-ケトマルクホルチンA (90 mg、19 %)および14 β-ヒドロキシ-17-ケトマルクホルチンA (94 mg、20 %)。両生成物の構造は、NMRスペクトルおよび質量分析によって確認できる。

【0344】

14 α-ヒドロキシ-17-ケトマルクホルチンA (式12 a)からの14 α-ヒドロキシマルクホルチンA (式10)の調製

14 α-ヒドロキシ-17-ケトマルクホルチンA (413 mg、0.81 ミリモル)をTHF (20 mL)に溶解し、0 °にて、THF中のホウ素THF錯体の溶液(1 M、2.43 mL)で処理する。混合物を2.25時間攪拌する。MeOH (3 mL)を添加した後に、混合物を0.5時間攪拌する。溶媒を蒸発させた後に、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(1:16のMeOH:EtOAc)に付して、14 α-ヒドロキシマルクホルチンA (250 mg、回収した出発物質に基づいて92 %収率)および14 α-ヒドロキシ-17-ケトマルクホルチンA (出発物質、140 mg、34 %)を得る。

【0345】

14,17-ジケトマルクホルチンA (式13)の調製

無水CHCl₂ (5 mL)中の塩化オキサリルの溶液(40 μL)を、-78 °にてジメチルスルホキシド(45 μL)で処理する。混合物を-78 °にて1時間攪拌する。CH₂Cl₂ (2 mL)中の14 α-ヒドロキシ-17-ケトマルクホルチンA (27 mg)の溶液を滴下する。反応混合物を-78 °にて20分間攪拌する。室温に20分間温めた反応混合物にトリエチルアミン(0.3 mL)を添加する。混合物を10 %のNa₂CO₃ (10 mL)およびCH

10

20

30

40

50

CH_2Cl_2 (10 mL) の間に分配させる。有機層を乾燥 (MgSO_4) し、濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (1:20 の $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$) に付して 14, 17-ジケトマルクホルチン A (22 mg, 80%) を白色固形物として得る。生成物の構造は、NMR スペクトルおよび質量分析によって確認できる。

元素分析 $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6 + \text{H}$ として、HRMS (FAB) m/z [M+H]

計算値: 506.2291; 実測値: 506.2280

【0346】

14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-17-ケトマルクホルチン A (式 14a) の調製

-78 ° の CH_2Cl_2 (5 mL) 中の 14, 17-ジケトマルクホルチン A の溶液 (16 mg, 0.032 ミリモル) を、-78 °C の Et₂O 中の臭化メチルマグネシウムの溶液 (3 M, 0.16 mL, 0.48 ミリモル) で処理する。得られた混合物を -78 ° にて 0.5 時間攪拌する。10% の Na_2CO_3 (数滴) を添加することによって、反応物をクエンチする。混合物を CH_2Cl_2 (10 mL) で希釈し、乾燥 (MgSO_4) して濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (1:20 の $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$) に付して 14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-17-ケトマルクホルチン A (8 mg, 50%, Rf = 0.25) を白色固形物として得る。生成物の構造は、NMR スペクトルおよび質量分析によって確認できる。

元素分析 $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_6 + \text{H}$ として、HRMS (FAB) m/z [M+H]

計算値: 522.2604; 実測値: 522.2620

【0347】

また該層から 14 β -ヒドロキシ-14 α -メチル-17-ケトマルクホルチン A (1.2 mg, 7%, Rf = 0.4) も白色固形物として得る。生成物の構造は、NMR スペクトルおよび質量分析によって確認できる。

元素分析 $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_6 + \text{H}$ として、HRMS (FAB) m/z [M+H]

計算値: 522.2604; 実測値: 522.2630

かく得た 6:1 の比の生成物は、 CH_2Cl_2 の代わりに溶媒として THF を用いる場合には、50:1 を超えて増加し、収率も 80% に上昇する。

【0348】

実施例 2: 14 α -ヒドロキシ-14 β -メチルマルクホルチン A (式 15) の調製

THF (5 mL) 中の 14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-17-ケト-マルクホルチン A の溶液 (5 mg, 0.01 ミリモル) を、0 ° の THF 中の水素化アルミニウムリチウムの溶液 (1 M, 0.03 mL, 0.03 ミリモル) で処理する。 NaHCO_3 溶液 (10%) を添加した後に、混合物を 0 °C にて 0.5 時間攪拌する。混合物を CH_2Cl_2 で抽出する (2 × 5 mL)。抽出物を合わせ、乾燥 (MgSO_4) し、溶媒を蒸発させる。シリカゲル上の残渣の分取用薄層クロマトグラフィー (1:20 の $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$) に付し、14 α -ヒドロキシ-14 β -メチルマルクホルチン A (2 mg, 40%) を得る。生成物の構造は、NMR スペクトルおよび質量分析によって確認できる。

元素分析 $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5 + \text{H}$ として、HRMS (FAB) m/z [M+H]

計算値: 508.2811; 実測値: 508.2816

【0349】

14-ケトマルクホルチン A (式 16) の調製

無水 CH_2Cl_2 (20 mL) 中の塩化オキサリルの溶液 (150 μL) を、-78 ° の DMSO (170 μL) で処理する。混合物を -78 ° にて 1 時間攪拌する。 CH_2Cl_2 (5 mL) 中の 14 α -ヒドロキシマルクホルチン A (110 mg) の溶液を滴下する。反応混合物を -78 ° にて 20 分間攪拌する。20 分間で室温に温めた反応混合物にトリエチルアミン (1 mL) を添加する。混合物を 10% の Na_2CO_3 (20 mL) および CH_2Cl_2 (20 mL) の間に分配させる。有機層を乾燥 (MgSO_4) し、濃縮する。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (1:25 の $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$) に付して、14-ケトマルクホルチン A (82 mg, 75%) を白色固形物として得る。生成物の構造は、NMR スペクトルおよび質量分析によって確認できる。

元素分析 $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5 + \text{H}$ として、HRMS (FAB) m/z [M+H]

10

20

30

40

50

計算値：492.2498；実測値492.2510

【0350】

参考例1：14β-ヒドロキシマルクホルチンA(式17)の調製

MeOH(2mL)中の14-ケトマルクホルチンA(10mg)の溶液を、0°のホウ水素化ナトリウム(5mg)で処理する。NaHCO₃溶液(10%)を添加した後に、混合物を0°にて0.5時間攪拌する。混合物をCH₂Cl₂で抽出する(2×10mL)。抽出物を合わせ、乾燥(MgSO₄)し、溶媒を蒸発させる。シリカゲル上の残渣の分取用薄層クロマトグラフィー(1:16のMeOH:EtOAc)により、14β-ヒドロキシマルクホルチンA(5mg、50%)を得る。生成物の構造は、NMRスペクトルおよび質量分析によって確認できる。

10

元素分析C₂₈H₃₅N₃O₅+Hとして、HRMS(FAB)M/Z[M+H]

計算値：494.2655；実測値：494.2653

【0351】

実施例3：14α-ヒドロキシマルクホルチンA N-オキシド(式18)の調製

CH₂Cl₂(3mL)中の14α-ヒドロキシマルクホルチンA(15mg)の溶液を、0°のm-クロペルオキシ安息香酸(15mg)で処理する。混合物を0°にて0.5時間攪拌した後に、トリエチルアミン(30μL)で処理し濃縮する。シリカゲル上の残渣の分取用薄層クロマトグラフィー(1:8のMeOH:CH₂Cl₂)により、14α-ヒドロキシマルクホルチンA N-オキシド(12mg、80%)を得る。生成物の構造は質量分析によって確認できる。

20

元素分析C₂₈H₃₅N₃O₆+Hとして、HRMS(FAB)M/Z[M+H]

計算値：510.2604；実測値：510.2615

【0352】

実施例4：14α-ヒドロキシ-14β-エチルマルクホルチンA(式19)の調製

-78°のTHF(5mL)中の14-ケトマルクホルチンAの溶液(25mg、0.05ミリモル)を、-78°のEt₂O中の臭化エチルマグネシウムの溶液(3M、0.15mL、0.45ミリモル)で処理する。得られた混合物を-78°にて0.5時間攪拌する。反応混合物を20分間で室温に温める。10%のNa₂CO₃(数滴)を添加することによって反応物をクエンチする。混合物をCH₂Cl₂(10mL)で希釈し、乾燥(MgSO₄)して濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(1:20のMeOH:CH₂Cl₂)に付して、14α-ヒドロキシ-14β-エチルマルクホルチンA(10mg、45%)を白色固形物として得る。生成物の構造は、NMRスペクトルおよび質量分析によって確認できる。

30

元素分析C₃₀H₃₉N₃O₅+Hとして、HRMS(FAB)M/Z[M+H]

計算値：522.2968；実測値：522.2983

【0353】

14α-ヒドロキシ-14β-メチルマルクホルチンAからの14β-メチルマルクホルチンAの調製

トルエン中のカリウムビス(トリメチルシリル)アミドの溶液(0.5M、1mL、0.5ミリモル)を、-78°のTHF(2mL)中の14α-ヒドロキシ-14β-メチルマルクホルチンA(66mg、0.14ミリモル)の溶液に滴下する。得られた淡黄色の濃厚な溶液を1時間で-40°に温める。反応混合物を-78°に冷却し、15分間攪拌し、次いでTHF(2mL)中のフェニルクロロチオホルメートの溶液(0.094mL、0.7ミリモル)を滴下することにより処理する。10分後にドライアイス浴を除去する。さらに3時間反応させた後に、NaHCO₃を添加することによって反応物をクエンチする。混合物をCH₂Cl₂で抽出する(2×25mL)。抽出物を合わせ、乾燥(MgSO₄)し、濃縮して粗製物質を得る。分取用薄層クロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc)によってこれを精製し、14α-O-フェノキシチオカルボニル-14β-メチルマルクホルチンAを得る。

40

【0354】

トルエン(5mL)中の14α-O-フェノキシチオカルボニル-14β-メチルマルクホルチンA(64mg、0.1ミリモル)の溶液に、AIBN(3.3mg)続いて水素化トリブチル

50

スズ(54 μ L、0.2ミリモル)を添加する。混合物を3時間還流する。溶媒を蒸発させた後に、分取用薄層クロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc)によって残渣を精製し、14 β -メチルマルクホルチンAを得る。構造は核磁気共鳴スペクトルおよび質量分析によって確認できる。

【0355】

17-ケトマルクホルチンA(式7、チャートE)の別法による合成

還流したテトラヒドロフラン(THF、2L)および水(1.25L)中のマルクホルチンA(65g、0.136モル)および重炭酸ナトリウム(137g、1.63モル)に、THF(1.25L)中のヨウ素(206g、0.81モル)を1時間以上添加する(別法として、混合物は室温にて16時間攪拌することができる)。室温にゆっくりと冷却させた(2.5時間)後に、反応物を飽和チオ硫酸ナトリウム($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 、1.5L)でクエンチし、酢酸エチルで抽出する(2 $\times$ 1L)。合わせた有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム(1L)で洗浄し、乾燥(MgSO_4)し、濾過し、真空オーブン(65 $^{\circ}\text{C}$)中に一晩蒸発させ乾燥し、62gの粗製17-ケトマルクホルチンA(式7)を黄色固形物として得る。

^1H NMR(300MHz, CDCl_3); δ 7.68(s, 1H), 6.80(d, 1H), 6.70(d, 1H), 6.32(d, 1H), 4.90(d, 1H), 3.75(q, 2H), 3.23(t, 1H), 3.09(s, 3H), 2.80(d, 1H), 2.65(d, 1H), 2.49-2.21(m, 2H), 2.08(d, 1H), 1.98-1.45(m, 5H), 1.46(s, 3H), 1.44(s, 3H), 1.09(s, 3H), 0.90(s, 3H)別法として、ヨウ素の代わりにICIを用いることもできる。

【0356】

16-ジチオフェニル-17-ケトマルクホルチンA(式20)の合成

粗製17-ケトマルクホルチンA(5g、10.2ミリモル)を、-78 $^{\circ}$ のTHF(150mL)中のカニューレを介して、n-BuLi(1.6M、24.8mL、0.04モル)をTHF(100mL)中の0 $^{\circ}\text{C}$ のジイソプロピルアミン(5.7mL、0.041モル)に滴下することによって調製したLDA溶液に添加する。反応混合物を1時間以上ゆっくりと-50 $^{\circ}\text{C}$ に温める。次いで、得られた濃厚な赤茶色混合物をフェニルジスルフィド(4.4g、0.02モル)で処理する。直ちに飽和重炭酸ナトリウム溶液(100mL)で反応物クエンチし、塩化メチレン(CH_2Cl_2 、300mL)で抽出する。有機層を乾燥(MgSO_4)し、(8gに)濃縮し、シリカゲル上のクロマトグラフィー(120g、溶出液として60%酢酸エチル/ヘキサン)に付して標題化合物を灰色がかった固形物として得る(4.4g、マルクホルチンAから61%)。

【0357】

FAB-MS 708(M++H); ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.74(s, 1H), 7.71(d, 2H), 7.64(d, 2H), 7.45-7.30(m, 6H), 6.81(d, 1H), 6.72(d, 1H), 6.32(d, 1H), 4.91(d, 1H), 3.70(q, 2H), 3.16(t, 1H), 3.01(s, 3H), 2.75(d, 1H), 2.53(dt, 1H), 2.35(dt, 1H), 2.15-1.50(m, 5H), 1.47(s, 3H), 1.45(s, 3H), 1.06(s, 3H), 0.82(s, 3H)

【0358】

16-チオフェニル-16-スルホキシフェニル-17-ケトマルクホルチンA(式21)の合成

-78 $^{\circ}\text{C}$ の CH_2Cl_2 (250mL)中の16-ジチオフェニル-17-ケトマルクホルチンA(10g、14ミリモル)に、窒素雰囲気下にて、 CH_2Cl_2 (200mL)中のm-クロロペルオキシ安息香酸(m-CPBA、64%、4.2g、15.5ミリモル)を15分間に滴下する。飽和チオ硫酸ナトリウム(200mL)で直ちに反応物をクエンチし、飽和 NaHCO_3 (200mL)で希釈し、 CH_2Cl_2 (200mL)に抽出する。乾燥(MgSO_4)に続いて、減圧下にて濃縮し、11gの粗製16-チオフェニル-16-スルホキシフェニル-17-ケトマルクホルチンA(式21)を得る。

【0359】

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.0-7.29(m, 11H), 6.80(d, 1H), 6

10

20

30

40

50

.70 (d, 1H), 6.31 (d, 1H), 4.90 (d, 1H), 3.68 (d, 1H), 3.41 (d, 1H), 3.14 (t, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.82 (dt, 1H), 2.80-2.65 (m, 2H), 2.16 (dt, 1H), 2.05-1.1 (m, 4H), 1.47 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.83 (s, 3H)

【0360】

16-チオフェニル-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA(式22)の合成

粗製16-チオフェニル-16-スルホキシフェニル-17-ケトマルクホルチンA(式21、11g)をトルエン(250mL)中で45分間還流し、室温に冷却し、飽和重炭酸ナトリウム(300mL)で希釈し、EtOAc(300mL)で抽出する。有機層を乾燥(MgSO₄)し、濃縮して10.6gの粗製16-チオフェニル-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA(式22)を得る。

10

【0361】

FAB-MS 598 (M+H); HRMS M/Z (M+H, C₃₄H₃₅N₃O₅S+H), 計算値598.2376、実測値598.2387

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 8.18 (s, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.29-7.45 (m, 3H), 6.83 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.34 (d, 1H), 5.92 (dt, 1H), 4.91 (d, 1H), 3.87 (q, 2H), 3.30 (dd, 1H), 3.21 (t, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.80 (d, 1H), 2.35 (dd, 1H), 2.10 (d, 1H), 2.03 (dd, 1H), 1.78 (dd, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.88 (s, 3H)

20

【0362】

16-スルホキシフェニル-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA(式23)の合成

-78℃の塩化メチレン(300mL)中の粗製16-チオフェニル-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA(式22、10.6g)に、CH₂Cl₂(125mL)中のm-CPB A(64%、2.8g)を滴下する。反応物を飽和チオ硫酸ナトリウム(300mL)および飽和重炭酸ナトリウムでクエンチし、次いで塩化メチレン(300mL)中に抽出する。有機層を乾燥(MgSO₄)し、濾過し、濃縮して13gの粗製16-スルホキシフェニル-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA(式23)を得る。

【0363】

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 7.75-7.3 (m, 5H), 6.81 (s, 1H), 6.75-6.6 (m, 2H), 6.31 (d, 1H), 4.90 (d, 1H), 3.78-3.58 (m, 2H), 3.22 (t, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.88-2.45 (m, 2H), 2.12-1.55 (m, 5H), 1.46 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.88 (s, 3H)

30

【0364】

16-スルホキシフェニル-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA(式23)からの14α-ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA(式9a)の合成

水性MeOH(10/1、300mL)中の粗製16-スルホキシフェニル-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA(式23、13g)に、ジエチルアミン(15mL)を添加する。0.5時還流した後に、反応混合物を室温に冷却し、水(450mL)で希釈し、CH₂Cl₂(500mL)中に抽出する。乾燥(MgSO₄)し、続いて濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(130g、溶出液として30%アセトン/CH₂Cl₂)に付して、14α-ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-マルクホルチンA(式9a、3.6g、16-ジチオフェニル-17-ケトマルクホルチンAから50%収率)を白色固形物として得る。

40

【0365】

参考例2. 14α-ヒドロキシ-N(1)-モルホリノカルボニルマルクホルチンA(式25)の合成

水素化カリウム(50%油性分散液70mg)を、3mLの乾燥テトラヒドロフラン中の14α-ヒドロキシマルクホルチンA(30mg)の溶液に添加する。溶液を室温にて1時間攪拌し、次いで塩化モルホリノカルボニル(30μL)を添加する。混合物を室温にて1時

50

間攪拌し、次いで5%重炭酸ナトリウム水溶液(3 mL)および塩化メチレン(3 mL)の間に分配させる。層を分離させ、水性層を塩化メチレン(3 mL)で抽出する。合わせた抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空下にて蒸発させる。シリカゲルプレート上の残渣の分取用層クロマトグラフィー(塩化メチレン中の5%メタノールで溶出)に付し、14 α -ヒドロキシ-N(1)-モルホリノカルボニルマルクホルチンA(15 mg)を得る。

元素分析 C₃₃H₄₂N₄O₇+Hとして、HRMS(FAB)M/Z [M+H]

計算値: 607.3132; 実測値 607.3153

【0366】

参考例3. 14 α -アセトキシマルクホルチンA(式26)の合成

14 α -ヒドロキシマルクホルチンA(50 mg)をアセトニトリル/塩化メチレン(4 mL / 2 mL)中に溶解する。この溶液を無水酢酸(50 μ L)、トリエチルアミン(50 μ L)および4-ジメチルアミノピリジン(20 mg)で処理する。混合物を1時間還流し、室温に冷却する。それを、室温にて16時間攪拌し、次いで5%重炭酸ナトリウム水溶液(3 mL)および塩化メチレン(3 mL)の間に分配させる。層を分離させ、水性層を塩化メチレン(3 mL)で抽出する。合わせた抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、次いで真空下にて蒸発させる。シリカゲルプレート上の残渣の分取用層クロマトグラフィー(塩化メチレン中の2.5%メタノールで溶出)に付し、14 α -アセトキシマルクホルチンA(30 mg)を得る。

【0367】

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 8.70(s, NH), 6.80(d, J = 8.1 Hz, C4-H), 6.68(d, J = 8.1 Hz, C5-H), 6.37(d, J = 7.7 Hz, C24-H), 5.44(t, J = 2.5 Hz, C₁₄-H), 4.92(d, J = 7.7 Hz, C25-H), 3.75(d, J = 11.8 Hz, C12-H), 3.12(s, 3H, N-Me), 3.04(t, J = 10.2 Hz, C20-H), 2.6-2.8(m, 2H), 2.5-2.1(m, 3H), 2.16(s, 3H, O-アセチル), 2.0-1.5(m, 4H), 1.44(s, 6H, C₂₇-H & C₂₈-H), 1.12(s, 3H), 0.88(s, 3H)

【0368】

参考例4. 14 α -O-エトキシカルボニルアミノカルボニルマルクホルチンA(式27)の合成

14 α -ヒドロキシマルクホルチンA(33 mg)をアセトニトリル/塩化メチレン(2 mL / 1 mL)中に溶解する。この溶液をイソシアン酸エトキシカルボニル(30 μ L)で処理する。混合物を室温にて1時間攪拌し、次いで濃縮する。シリカゲルプレート上の残渣の分取用層クロマトグラフィー(塩化メチレン中の5%メタノールで溶出)に付し、14 α -エトキシカルボニルアミノカルボニルマルクホルチンA(25 mg)を得る。

【0369】

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 8.80(br, 1H, NH), 7.50(s, NH), 6.80(d, J = 8.1 Hz, C4-H), 6.68(d, J = 8.1 Hz, C5-H), 6.37(d, J = 7.7 Hz, C24-H), 5.42(t, J = 2.5 Hz, C₁₄-H), 4.92(d, J = 7.7 Hz, C25-H), 4.24(q, 2H, J = 7.1 Hz, O-CH₂), 3.72(d, J = 11.8 Hz, C12-H), 3.13(s, 3H, N-Me), 3.08(t, J = 10.2 Hz, C20-H), 2.6-2.8(m, 2H), 2.5-2.1(m, 5H), 2.0-1.5(m, 5H), 1.44(s, 6H, C₂₇-H & C₂₈-H), 1.28(t, 3H, J = 7.1 Hz, OCH₂-CH₃), 1.12(s, 3H), 0.88(s, 3H)

【0370】

参考例5. 14 α -ヒドロキシ-N(1)-アセチルマルクホルチンA(式28)の合成

水素化カリウム(50%油性分散液70 mg)を3 mLの乾燥テトラヒドロフラン中の14 α -ヒドロキシマルクホルチンA(40 mg)の溶液に添加する。溶液を室温にて1時間攪拌し、次いで酸無水物(50 μ L)を添加する。混合物を室温にて1時間攪拌し、次いで5%水性重炭酸ナトリウム(3 mL)および塩化メチレン(3 mL)の間に分配させる。層を分離させ、水性層を塩化メチレン(3 mL)で抽出する。合わせた抽出物を硫酸マグネシウ

10

20

30

40

50

ムで乾燥し、濾過し、真空下にて蒸発させる。シリカゲルプレート上の残渣の分取用層クロマトグラフィー(塩化メチレン中の5%メタノールで溶出)に付し、14 α -ヒドロキシ-N(1)-アセチルマルクホルチンA(10mg)を得る。

【0371】

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 6.88(q, $J=8.1\text{ Hz}$, C4-H & C5-H), 6.37(d, $J=7.7\text{ Hz}$, C24-H), 4.09(br, C_{14} -H), 4.86(d, $J=7.7\text{ Hz}$, C25-H), 3.23(d, $J=11.3\text{ Hz}$, C12-H), 3.11(s, 3H, N-Me), 3.0-1.5(m, 12H), 2.61(s, 3H, N-アセチル), 1.44 & 1.46(2s, 6H, C27-H & C28-H), 1.08(s, 3H), 0.82(s, 3H)

【0372】

参考例6. 14 α -O-(10-ウンデセノイル)マルクホルチンA(式29)の合成

14 α -ヒドロキシマルクホルチンA(33mg)をアセトニトリル/塩化メチレン(4mL/2mL)中に溶解する。この溶液を10-ウンデセノイルクロリド(40 μ L)、トリエチルアミン(40 μ L)および4-ジメチルアミノピリジン(18mg)で処理する。混合物を16時間還流し、室温に冷却する。次いで、それを5%重炭酸ナトリウム水溶液(3mL)および塩化メチレン(3mL)の間に分配させる。層を分離させ、水性層を塩化メチレン(3mL)で抽出する。合わせた抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空下にて蒸発させる。シリカゲルプレート上の残渣の分取用層クロマトグラフィー(塩化メチレン中の5%メタノールで溶出)に付し、14 α -O-(10-ウンデセノイル)マルクホルチンA(7mg)を得る。

【0373】

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.42(s, NH), 6.80(d, $J=8.1\text{ Hz}$, C4-H), 6.68(d, $J=8.1\text{ Hz}$, C5-H), 6.35(d, $J=7.7\text{ Hz}$, C24-H), 5.78(m, 1H), 5.44(br, C_{14} -H), 4.89-5.0(m, 3H), 3.74(d, $J=11.8\text{ Hz}$, C12-H), 3.12(s, 3H, N-Me), 3.05(t, $J=10.2\text{ Hz}$, C20-H), 2.6-2.8(m, 2H), 2.9-1.2(m, 28H), 1.44(s, 6H, C27-H & C28-H), 1.11(s, 3H), 0.82(s, 3H)

【0374】

参考例7. 14 α -ヒドロキシ-14 β -ビニルマルクホルチンA(式30)の調製

-78 $^{\circ}$ のTHF(5mL)中の14-ケトマルクホルチンA(200mg、0.4ミリモル)の溶液を、-78 $^{\circ}$ のTHF中の臭化ビニルマグネシウム(1M、4.0mL、4ミリモル)の溶液で処理する。得られた混合物を-78 $^{\circ}$ にて2時間攪拌し、室温に温める。それを室温にて2時間攪拌する。10%の NaHCO_3 (3mL)を添加することによって反応物をクエンチする。混合物を CH_2Cl_2 (30mL)で希釈し、飽和塩化アンモニウム溶液で洗浄し、乾燥(MgSO_4)し、濃縮する。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー(6:4のヘキサン:アセトン)に付して、14 α -ヒドロキシ-14 β -ビニルマルクホルチンA(120mg、60%、Rf=0.45)を白色固形物として得る。

【0375】

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.86(s, NH), 6.78 & 6.67(d, $J=8.1\text{ Hz}$, C4-H & C5-H), 6.32(d, $J=7.7\text{ Hz}$, C24-H), 6.58(dd, $J=17.4, 10.9\text{ Hz}$, 1H, ビニル), 5.43(d, $J=17.4\text{ Hz}$, 1H, ビニル), 5.18(d, $J=10.9\text{ Hz}$, 1H, ビニル), 4.89(d, $J=7.7\text{ Hz}$, C25-H), 3.7(br, 1H), 3.11(s, 3H, N-Me), 2.95(t, 1H, C20-H), 2.8-1.5(m, 12H), 1.44(s, 6H, C27-H & C28-H), 1.08(s, 3H), 0.82(s, 3H) MS(FAB) M/Z[M+H]: 520

【0376】

参考例8. 14 α -O-モルホリノカルボニル-N(1)-モルホリノカルボニルマルクホルチンA(式31)の合成

水素化カリウム(50%油性分散液50mg)を、3mLの乾燥テトラヒドロフラン中の14 α -ヒドロキシマルクホルチンA(25mg)の溶液に添加する。溶液を室温にて1時間

10

20

30

40

50

攪拌し、次いでアクティック(actic)無水物(30 μ L)を添加する。混合物を室温にて3時間攪拌し、次いで5%重炭酸ナトリウム水溶液(3 mL)および塩化メチレン(3 mL)の間に分配させる。層を分離させ、水性層を塩化メチレン(3 mL)で抽出する。合わせた抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して真空下にて蒸発させる。シリカゲルプレート上の残渣の分取用層クロマトグラフィー(塩化メチレン中の5%メタノールで溶出)に付し、14 α -O-モルホリノカルボニル-N(1)-モルホリノカルボニルマルクホルチンA(17 mg)を得る。

【0377】

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 6.84 (q, $J = 8.1$ Hz, C4-H & C5-H), 6.41 (d, $J = 7.7$ Hz, C24-H), 3.8-3.2 (m, 17 H), 2.98 (s, 3 H, N-Me), 3.0-1.5 (m, 13 H), 1.45 (s, 6 H, C₂₇-H & C₂₈-H), 1.41 (s, 3 H, C₁₄-Me), 1.18 (s, 3 H), 0.83 (s, 3 H)

10

【0378】

実施例5. 14 α -ヒドロキシ-14 β -メチルマルクホルチンA N-オキシド(式32)の調製

CH_2Cl_2 (3 mL)中の14 α -ヒドロキシマルクホルチンAの溶液を、0°のm-クロロペルオキシ安息香酸(20 mg)で処理する。混合物を0.5時間攪拌した後に、次いで5%重炭酸ナトリウム水溶液(10 mL)および塩化メチレン(20 mL)の間に分配させる。層を分離させ、水性層を塩化メチレン(10 mL)で抽出する。合わせた抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、0°の真空下にて蒸発させ、トリエチルアミン(30 μ L)で

20

処理し、濃縮して標題化合物を固形物(20 mg)として生成させる。
【0379】 ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD) δ 6.91 & 6.70 (d, $J = 8.1$ Hz, C4-H & C5-H), 6.36 (d, $J = 7.7$ Hz, C24-H), 4.91 (d, $J = 7.7$ Hz, C25-H), 4.08 & 3.76 (AB q, $J = 12.9$ Hz, 2 H, C12-H), 3.5-3.1 (m, 4 H), 3.12 (s, 3 H, N-Me), 2.8-1.6 (m, 7 H), 1.46 & 1.44 (2 s, 6 H, C₂₇-H & C₂₈-H), 1.50 (s, 3 H, C₁₄-Me), 1.20 (s, 3 H), 0.93 (s, 3 H)

【0380】

参考例9. 14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-N(1)-アセチルマルクホルチンA(式33)の合成

30

水素化カリウム(50%油性分散液50 mg)を、3 mLの乾燥テトラヒドロフラン中の14 α -ヒドロキシ-14 β -メチルマルクホルチンA(25 mg)の溶液に添加する。溶液を室温にて1時間攪拌し、次いでアクティック(actic)無水物(50 μ L)を添加する。混合物を室温にて1時間攪拌し、次いで、5%重炭酸ナトリウム水溶液(3 mL)および塩化メチレン(3 mL)の間に分配させる。層を分離させ、水性層を塩化メチレン(3 mL)で抽出する。合わせた抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して真空下にて蒸発させる。シリカゲルプレート上の残渣の分取用層クロマトグラフィー(塩化メチレン中の5%メタノールで溶出)に付し、14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-N(1)-アセチルマルクホルチンA(20 mg)を得る。

【0381】

40

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 6.88 (q, $J = 8.1$ Hz, C4-H & C5-H), 6.37 (d, $J = 7.7$ Hz, C24-H), 4.86 (d, $J = 7.7$ Hz, C25-H), 3.68 (d, 1 C12-H), 3.11 (s, 3 H, N-Me), 2.9-2.7 (m, 2 H), 2.61 (s, 3 H, N-アセチル), 2.5-1.5 (m, 10 H), 1.47 & 1.46 (2 s, 6 H, C₂₇-H & C₂₈-H), 1.50 (s, 3 H, C₁₄-Me), 1.08 (s, 3 H) 0.82 (s, 3 H)

【0382】

14 α -ヒドロキシ-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチンA(式34)の調製

THF(12 mL)中の14 α -ヒドロキシ-15, 16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA(式9a, 300 mg)の溶液を、室温の臭化メチルマグネシウム(3 M, 1.0 mL, 5当量)の溶液で処理する。得られた混合物を1.5時間還流し、次いで室温に冷却する。反

50

応物を、飽和塩化アンモニウム(3 mL)を添加することによってクエンチする。混合物を CH_2Cl_2 (30 mL)で希釈し、飽和塩化アンモニウム溶液で洗浄し、乾燥(MgSO_4)し濃縮する。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー(1:20の MeOH :塩化メチレンで溶出)に付し、14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンA(90 mg、30%)を白色固形物として得る。

【0383】

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (s, NH), 6.80 & 6.70 (d, J = 8.1 Hz, C_4 -H & C_5 -H), 6.32 (d, J = 7.7 Hz, C_{24} -H), 4.89 (d, J = 7.7 Hz, C_{25} -H), 4.36 (br, 1H, C_{14} -H), 3.74 (br, 2H, C_{12} -H), 3.20 (t, 1H, C_{20} -H), 3.06 (s, 3H, N-Me), 2.78 & 2.10 (d, 2H, J = 15.8 Hz, C_{10} -H), 2.5-1.8 (m, 5H), 1.46 & 1.44 (2s, 6H, C_{27} -H & C_{28} -H), 1.13 (d, 3H, C_{15} -Me), 1.12 (s, 3H), 0.88 (s, 3H)

10

【0384】

別法として、標題化合物は、ジメチル銅(I)酸リチウム試薬を用いることによっても調製できる。0℃のTHF中のヨウ化銅(0.4 g、0.002モル)に、メチルリチウム(1.4 M、9 mL、0.013モル)を滴下する。得られた淡黄色混合物を15分間攪拌し、次いで、0℃のTHF(12 mL)中の14 α -ヒドロキシ-15,16-デヒドロ-17-ケトマルクホルチンA(式9a、0.5 g、0.001モル)で滴下処理する。攪拌15分後に、濃厚な橙色の混合物を飽和塩化アンモニウム(25 mL)でクエンチし、 EtOAc (30 mL)で抽出する。橙色抽出物を乾燥(MgSO_4)し、濾過し、濃縮して粗製物質を得、これをクロマトロン(4 mmプレート、4% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)によって精製して生成物(0.23 g、44%)を白色固形物として得る。

20

【0385】

実施例6. 14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンA(式35)の調製

14 α -ヒドロキシ-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチンA(90 mg、0.18ミリモル)をTHF(10 mL)に溶解し、0°のボランジメチルスルフィド錯体(12 M、0.18 mL)で処理する。混合物を0°にて2時間攪拌し、次いで MeOH (0.4 mL)を添加し、さらに1時間攪拌する。溶媒を蒸発させた後に、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(30:70のアセトン:塩化メチレン)に付し、14 α -ヒドロキシ-15 α -メチルマルクホルチンA(20 mg)を固形物として得る。

30

【0386】

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (s, NH), 6.79 & 6.70 (d, J = 8.1 Hz, C_4 -H & C_5 -H), 6.36 (d, J = 7.7 Hz, C_{24} -H), 4.91 (d, J = 7.7 Hz, C_{25} -H), 3.81 (br, 1H, C_{14} -H), 3.67 (d, 1H, J = 11.7 Hz, C_{12} -H), 3.03 (t, 1H, C_{20} -H), 3.11 (s, 3H, N-Me), 2.68 & 1.86 (d, 2H, J = 15.7 Hz, C_{10} -H), 2.7-1.2 (m, 8H), 1.44 (2s, 6H, C_{27} -H & C_{28} -H), 1.02 (d, 3H, J = 6.8 Hz, C_{15} -Me), 1.11 (s, 3H), 0.85 (s, 3H)

元素分析 $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5 + \text{H}$ として、HRMS(FAB)M/Z [M+H]

計算値: 508.2811; 実測値: 508.2840

40

【0387】

14,17-ジケト-15 α -メチルマルクホルチンA(式36)の調製

無水 CH_2Cl_2 (5 mL)中の塩化オキサリルの溶液(40 μL)を、-78°のDMSO(45 μL)で処理する。混合物を-78°にて1時間攪拌する。 CH_2Cl_2 (2 mL)中の14 α -ヒドロキシ-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチンA(27 mg)の溶液を滴下する。反応混合物を-78°にて20分間攪拌する。トリエチルアミン(0.3 mL)を反応混合物に添加し、これを20分間に室温に温める。混合物を、10%の Na_2CO_3 (10 mL)および CH_2Cl_2 (10 mL)の間に分配させる。有機層を乾燥(MgSO_4)し、濃縮する。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー(1:20の $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$)に付して、14,17-ジケトマルクホルチンA(22 mg、80%)を白色固形物として得る。生成物の構

50

造は、NMRスペクトルおよび質量分析によって確認できる。

元素分析 $C_{28}H_{31}N_3O_6 + H$ として、HRMS (FAB) M/Z [M+H]

計算値：506.2291；実測値：506.2280

【0388】

14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチンA (式37) の調製

-78 $^{\circ}$ の CH_2Cl_2 (5 mL) 中の14, 17-ジケト-15 α -メチルマルクホルチンA (25 mg、0.05ミリモル)の溶液を、-78 $^{\circ}$ のEt₂O中の臭化メチルマグネシウムの溶液 (3 M、0.2 mL、0.6ミリモル) で処理する。得られた混合物を-78 $^{\circ}$ にて0.5時間攪拌する。10%のNa₂CO₃ (数滴) を添加することによって反応物をクエンチする。混合物を CH_2Cl_2 (10 mL) で希釈し、乾燥 (MgSO₄) し、濃縮する。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (1:25のMeOH: CH_2Cl_2) に付して、14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチンA (16 mg、62%) を白色固形物として得る。

10

【0389】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (s, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.33 (d, 1H), 4.91 (d, 1H), 3.75 (q, 2H), 3.16 (t, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.78 (d, 1H), 2.68-2.57 (m, 1H), 2.42-2.0 (m, 6H), 1.64 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.04 (d, 3H), 0.92 (d, 3H)

20

【0390】

実施例7. 14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチルマルクホルチンA (式38) の調製

14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチル-17-ケトマルクホルチンA (15 mg、0.028ミリモル) をTHF (10 mL) に溶解し、0 $^{\circ}$ のボランジメチルスルフィド錯体 (10 M、0.02 mL) で処理する。混合物を0 $^{\circ}$ にて2時間攪拌し、次いでMeOH (0.4 mL) を添加してさらに1時間攪拌する。溶媒を蒸発させた後に、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (30:70のアセトン:塩化メチレン) に付して、14 α -ヒドロキシ-14 β -メチル-15 α -メチルマルクホルチンA (4 mg、29%) を固形物として得る。

【0391】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.33 (d, 1H), 4.90 (d, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.98 (t, 1H), 2.69 (d, 1H), 2.60-2.22 (m, 7H), 2.06 (dd, 1H), 1.87 (d, 1H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.44 (s, 6H), 1.43 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.94 (d, 3H), 0.86 (s, 3H)

30

【0392】

前記の一連の反応における出発物質用の適当なC-24、C-25、N-1およびN-18a置換マルクホルチンA、B、CおよびD誘導体は、米国特許第4,923,867号に記載されている方法によって容易に調製できる。反応は、10 $^{\circ}$ ~180 $^{\circ}$ 、好ましくは80 $^{\circ}$ ~140 $^{\circ}$ の温度のピリジン、コリジン、(好ましくは)トルエン、キシレン、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のごとき適当な不活性溶媒中に行う。

40

【0393】

別法として、C-24、C-25およびN-1誘導体は、マルクホルチンから調製することもできる。例えば、膨大なシリーズのマルクホルチンアナログは、N-18a置換マルクホルチンのN-1のアルキル化によって調製できる。これらの誘導体は、テトラヒドロフラン、エーテル、ベンゼン等のごとき非プロトン性有機溶媒中のマルクホルチンA、N-18a-置換マルクホルチンBまたはN-18a置換マルクホルチンCを、(好ましくは)水素化カリウム、水素化ナトリウム、ブチルリチウム、カリウムtert-ブトキシド等のごとき過剰量の強塩基、続いて適当なアルキル化剤によって、0 $^{\circ}$ C~50 $^{\circ}$ Cにて0.25~48時間一連処理することによって容易に調製できる。適当なアルキル化剤には臭化アルキル

50

、ヨウ化アルキル、スルホン酸アルキル、ヨウ化アルケニル、臭化アルキニル、塩化アルコキシアリル等が含まれる。

【0394】

さらなるシリーズの誘導体は、マルクホルチンA、BおよびCのC25-C25の二重結合の修飾によって生成できる。24,25-ジヒドロアナログは、水素ガス存在下、メタノール、エタノール、プロパノール等のごときアルコール性溶媒中の適当なマルクホルチンの溶液を、パラジウム、白金、トリス(トリフェニルホスフィン)-クロロホジウム等のごとき触媒と攪拌することによって容易に調製できる。生成物、すなわち24,25-ジヒドロマルクホルチンアナログは、当業者に知られている技術を用いることによって分離精製できる。マルクホルチン構造の他の部位の修飾に関しても、前記反応を24,25-ジヒドロマルクホルチンアナログに適用して対応する24,25-ジヒドロアナログを調製できることは注意すべきである。マルクホルチンのさらなるG環修飾アナログは、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のごときハロゲン化溶媒中のマルクホルチンの溶液を1モル当量の臭素で、-20℃～25℃の温度範囲にて0.25～8時間処理することによって容易に調製できる24,25-臭化物を介して調製できる。このプロセスにより、対応する24,25-ジブromo 24,25-ジヒドロマルクホルチン誘導体を得られ、これは、当業者に知られている技術を用いることによって単離精製できる。24,25-ジクロロアナログは、前記したプロセスにおいて臭素を塩素に置き換えることによって調製できることは注意すべきである。前記した24,25-ジブromo-24,25-ジヒドロ-マルクホルチンアナログは、さらなる誘導体の調製用の有用な中間体である。かくして、メタノール、エタノール、プロパノール等のごときアルコール性溶媒中の該二臭化物の溶液を、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)のごとき強塩基で0℃～30℃の温度範囲にて0.25～24時間処理とすると、24-アルコキシ-25-ブromo-24,25-ジヒドロ-マルクホルチンアナログを得られ、これは、当業者に公知の技術を用いることによって単離精製できる。これらの24-アルコキシ、25-ブromo誘導体は、アゾビス-イソブチロニトリル(AIBN)のごとき開始ラジカル剤を添加するか添加しない、ベンゼン、トルエン、ヘキサン等のごとき非プロトン性有機溶媒中の化合物の溶液を水素化トリブチルスズ、水素化トリフェニルスズ等のごとき水素化スズ還元剤で、25℃～120℃にて0.5～48時間処理することによって脱臭素化できる。このプロセスにより、対応する24-アルコキシ-マルクホルチン誘導体(R₂₄=一般式の低級アルコキシ)を得られ、これは当業者に知られている技術を用いることによって単離精製できる。

【0395】

ハエモンカス・コントルタス(*Haemonchus contortus*)/トリコストロンジラス・コルブリホルミス(*Trichostrongylus colubriformis*)/ジルド(Jird)アッセイ:このin vivoアッセイは、反芻動物の2種の重要な標的寄生体であるエイチ・コントルタス(*H. contortus*)およびティ・コルブリホルミス(*T. colubriformis*)に感染したジルド(jird)を利用する(駆虫薬-感受性または-耐性の蠕虫を用いることができる)。ジイ・エイ・コンダー(G.A. Conder)ら、ジャーナル・オブ・パラジトロロジー(J. Parasitol.)、第76巻、168-170頁(1990年)に記載されているごとく、最初に、エイチ・コントルタスに対してのみ活性を検査するが、追試では、ジイ・エイ・コンダー(G.A. Conder)ら、ジャーナル・オブ・パラジトロロジー(J. Parasitol.)、第77巻、621-623頁(1991年)に概説されている技術を用いて両方の種の寄生体に対する活性を試験する。

【0396】

14α-ヒドロキシマルクホルチンA、14α-ヒドロキシ-14β-メチルマルクホルチンA、14β-ヒドロキシマルクホルチンA、14α-ヒドロキシマルクホルチンA N-オキシドおよびマルクホルチンDの活性を表Iに掲載する。

【0397】

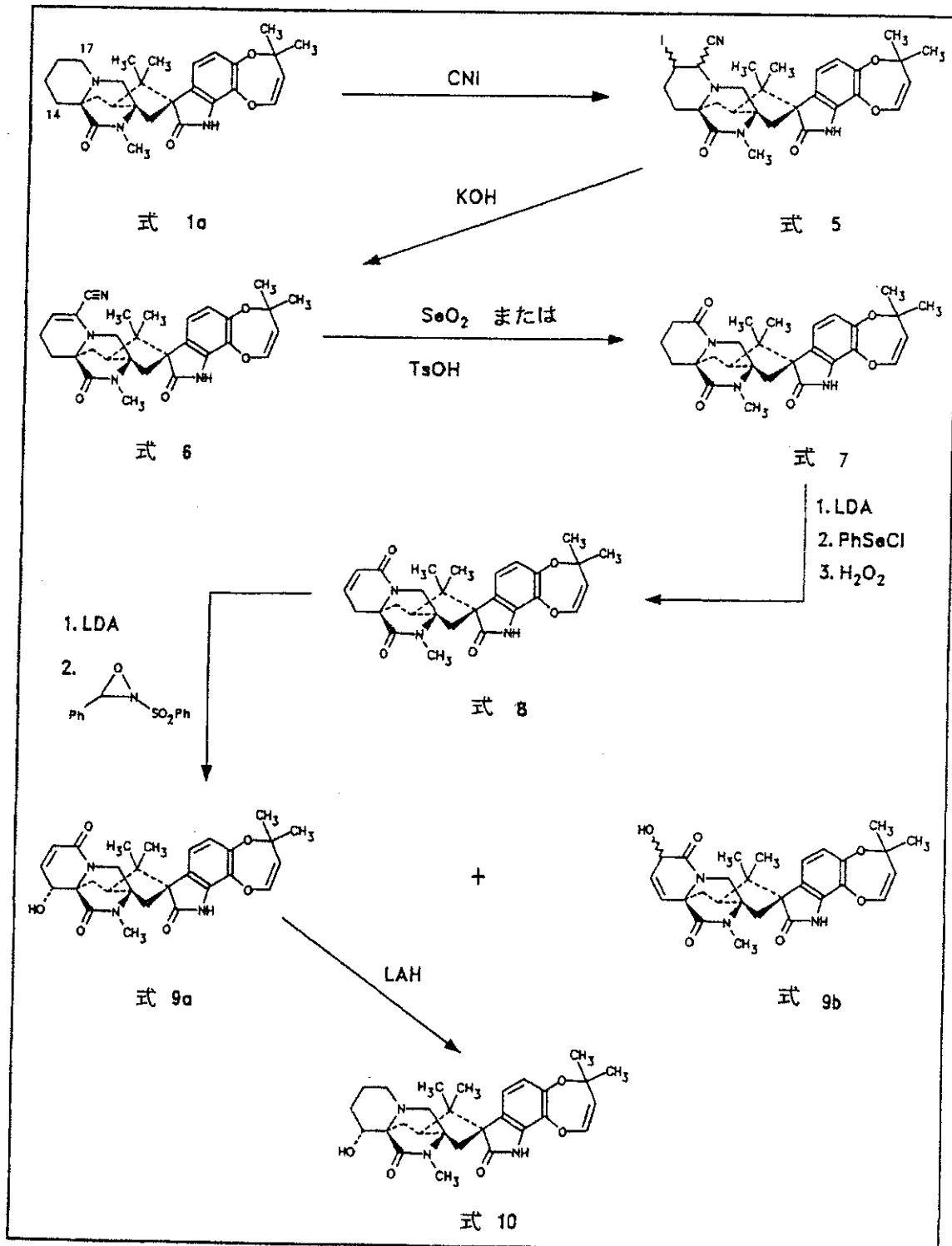
【表1】

表 I

～1,000の脱皮し感染性の各寄生体の幼虫で経口接種し、接種10日後(PI)に供試化合物で処理し、接種13日後に剖検したジルドからのハエモンカス・コントロールタス(*Haemonchus contortus*)/トリコストロンジラス・コルブリホルミス(*Trichostrongylus colubriformis*)の%消失

				%消失	
化合物	純度	用量 (mg/ジルド)	n (剖検までの 生存数)	ハエモンカス・ コントロールタス	トリコストロン ジラス・ コルブリホルミス
マルクホルチンA	100 %	0.33	3(3)	97-100	99-100
マルクホルチンD	100 %	1.0	3(3)	0	72
実施例 1.	100 %	0.11	3(3)	99-100	99-100
実施例 2.	100 %	0.33	3(3)	100	100
参考例 1.	100 %	1.0	3(3)	54	41
実施例 3.	100 %	0.33	3(3)	100	99
実施例 4.	100 %	0.33	3(3)	88-99	99-100
参考例 2.	100 %	0.33	3(3)	100	100
参考例 3.	100 %	0.11	3(3)	100	100
参考例 4.	100 %	0.33	3(3)	98-99	100
参考例 5.	100%	0.11	3(3)	100	99
参考例 6.	100 %	0.11	3(3)	98-99	100
参考例 7.	100 %	0.33	3(3)	92-98	94-96
参考例 8.	100 %	0.33	3(3)	100	99
実施例 5.	100 %	0.33	3(3)	98-100	97-99
参考例 9.	100 %	0.33	3(3)	99-100	100
実施例 6.	100 %	0.11	3(3)	98	99
実施例 7.	100 %	0.33	3(3)	80	100

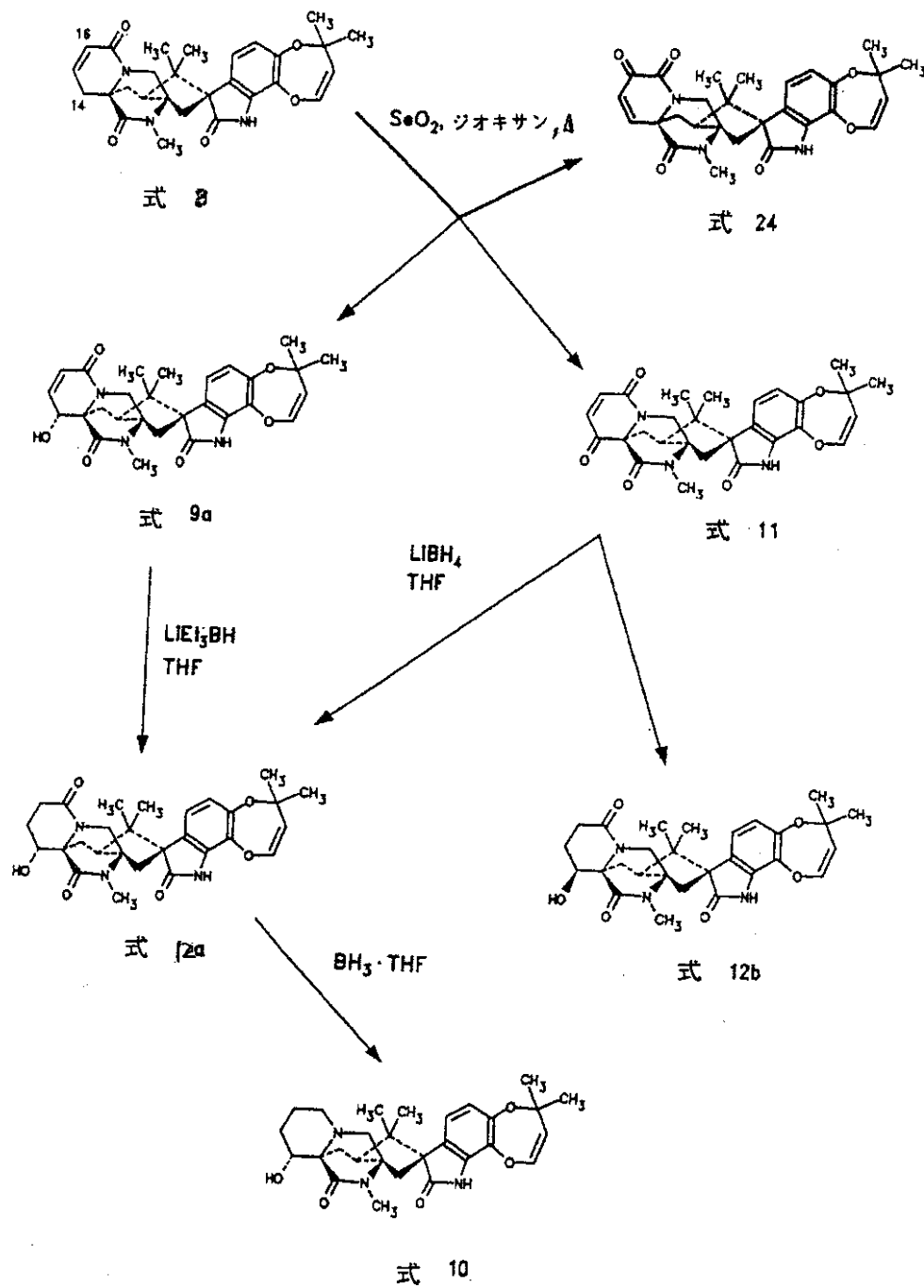
チャートA



【0399】

【化12】

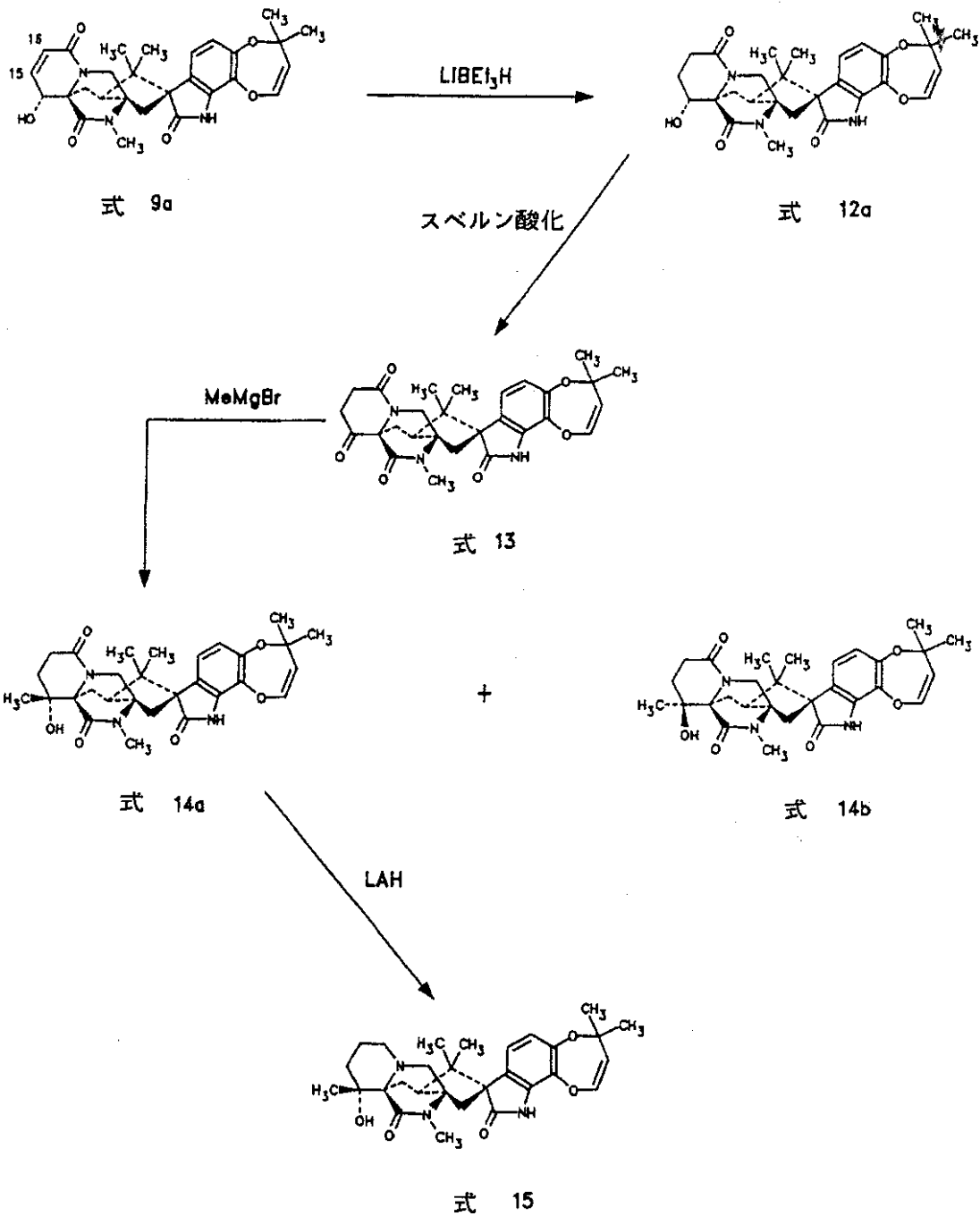
チャートB



【0400】

【化13】

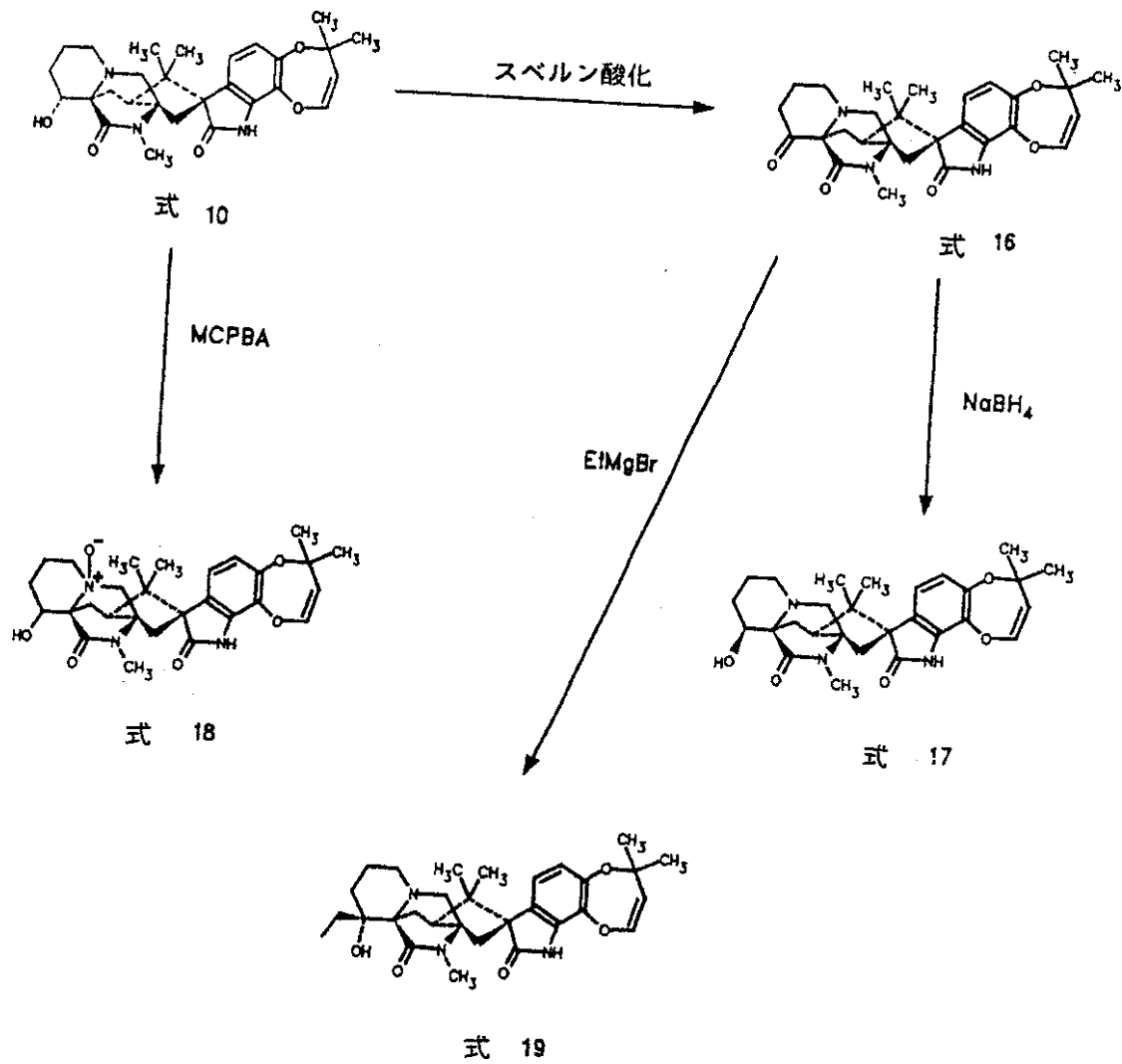
チャートC



【0401】

【化14】

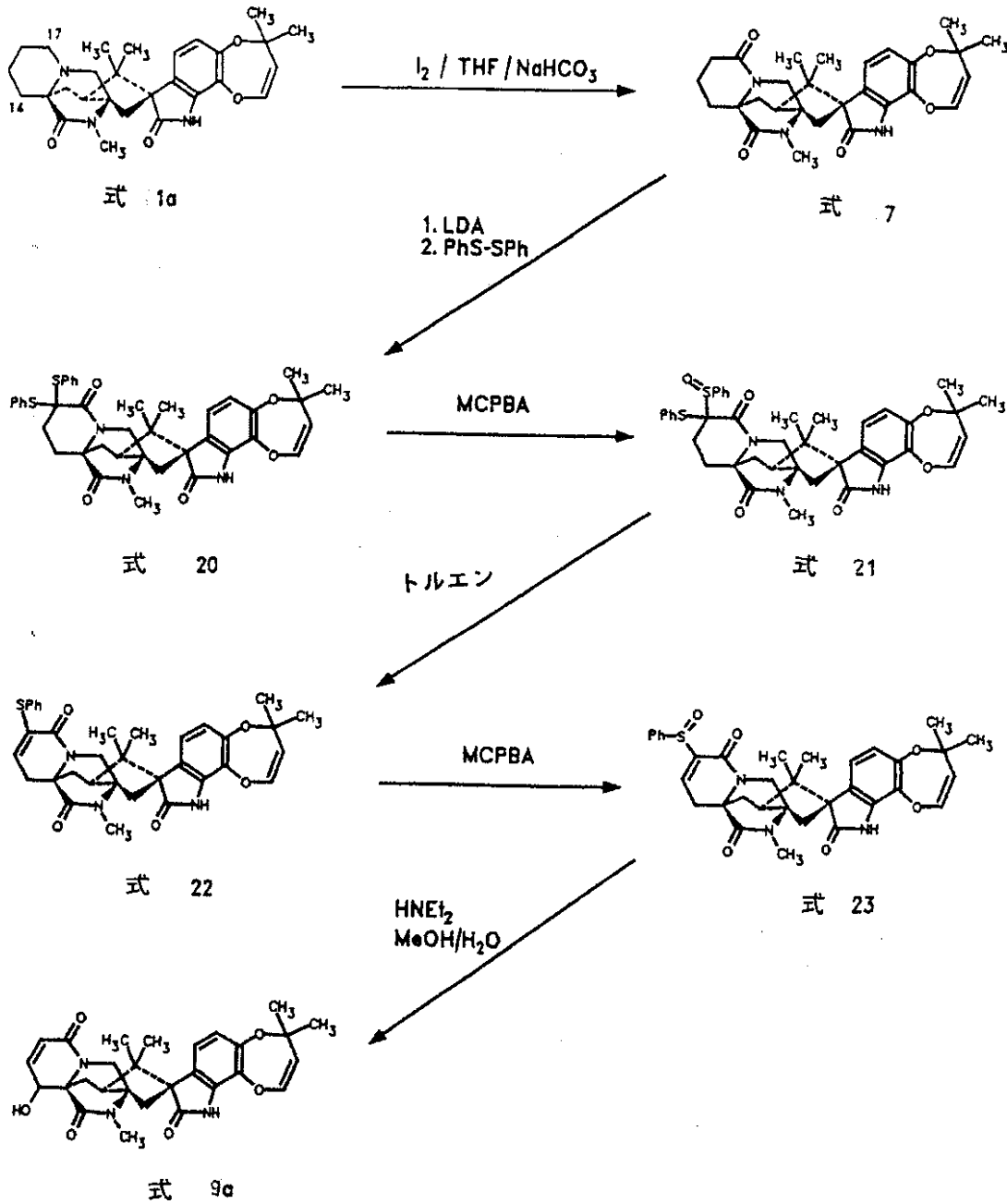
チャートD



【0402】

【化15】

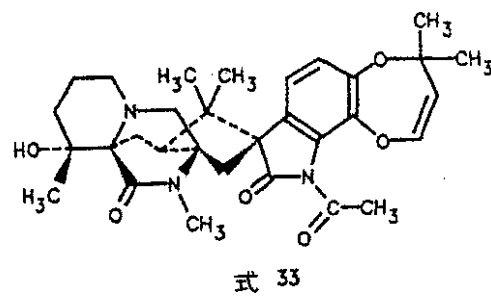
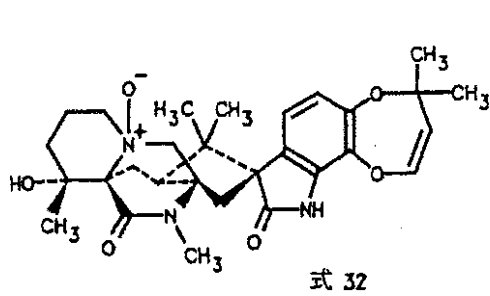
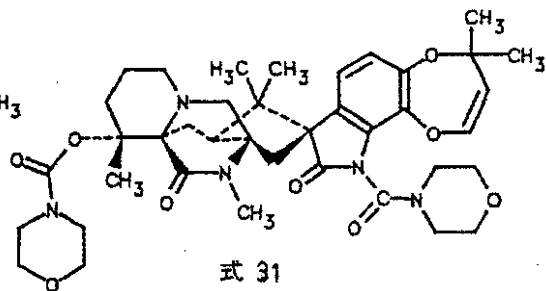
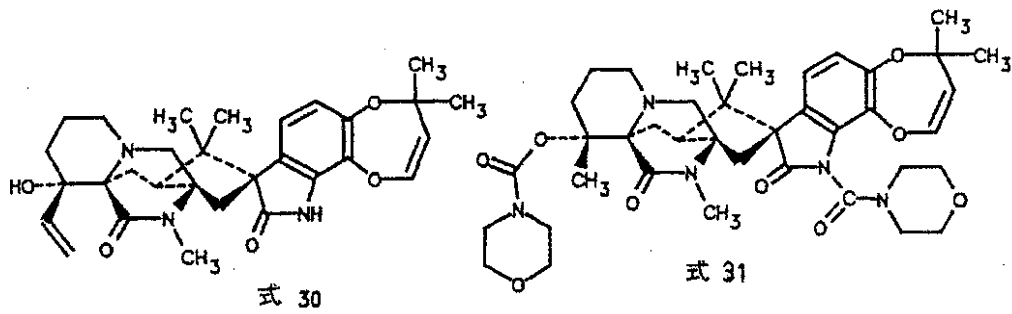
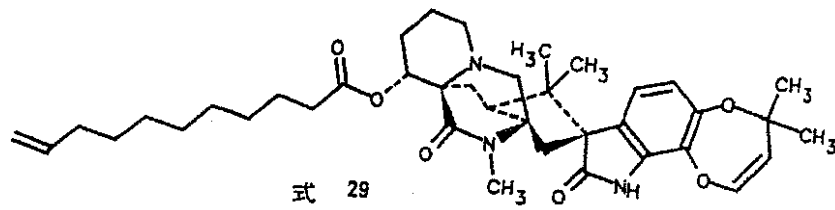
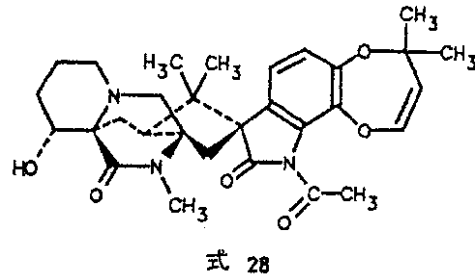
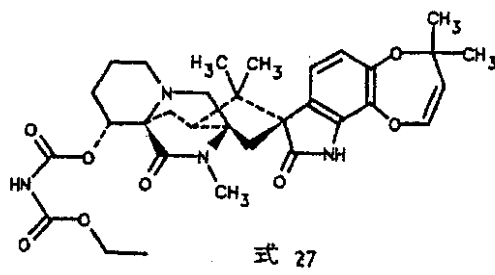
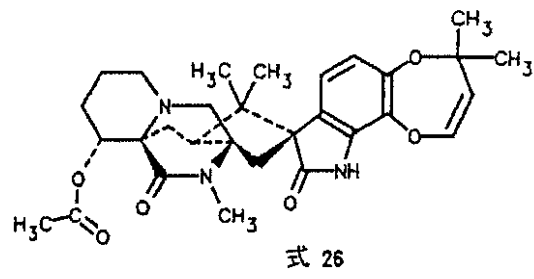
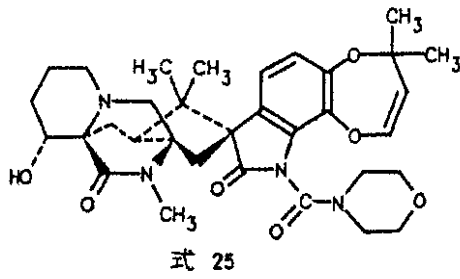
チャートE



【 0 4 0 3 】

【 化 1 6 】

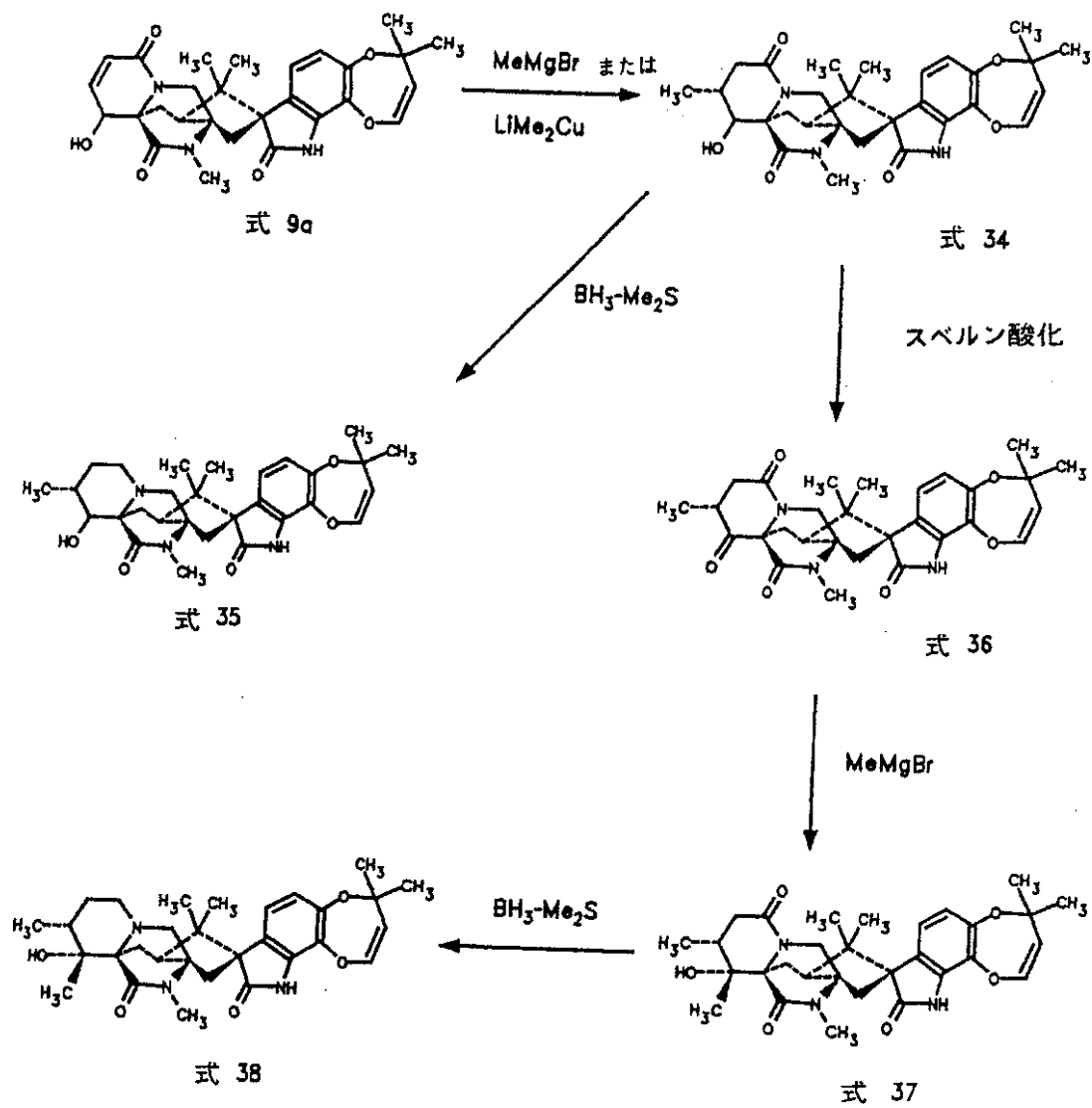
チャート F



【0404】

【化17】

チャートG



フロントページの続き

審査官 關 政立

(56)参考文献 国際公開第93/010120 (WO, A1)
国際公開第92/022555 (WO, A1)
特表平05-502163 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D491/22
A01N 43/90
A61K 31/439