

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4884983号
(P4884983)

(45) 発行日 平成24年2月29日 (2012. 2. 29)

(24) 登録日 平成23年12月16日 (2011. 12. 16)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 323/40 (2006. 01)

C O 7 C 323/40 C S P

C O 7 C 323/42 (2006. 01)

C O 7 C 323/42

C O 7 C 323/30 (2006. 01)

C O 7 C 323/30

C O 7 C 323/44 (2006. 01)

C O 7 C 323/44

C O 7 D 213/82 (2006. 01)

C O 7 D 213/82

請求項の数 6 (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-550141 (P2006-550141)
 (86) (22) 出願日 平成17年2月1日 (2005. 2. 1)
 (65) 公表番号 特表2007-520486 (P2007-520486A)
 (43) 公表日 平成19年7月26日 (2007. 7. 26)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2005/000987
 (87) 国際公開番号 W02005/075418
 (87) 国際公開日 平成17年8月18日 (2005. 8. 18)
 審査請求日 平成20年1月17日 (2008. 1. 17)
 (31) 優先権主張番号 M12004A000164
 (32) 優先日 平成16年2月3日 (2004. 2. 3)
 (33) 優先権主張国 イタリア (IT)

(73) 特許権者 591092198
 インデナ エッセ ビ ア
 イタリア国 ミラノ ヴィアレ オルトレ
 ス 12
 (74) 代理人 100123788
 弁理士 宮崎 昭夫
 (74) 代理人 100106138
 弁理士 石橋 政幸
 (74) 代理人 100127454
 弁理士 緒方 雅昭
 (72) 発明者 ボムバルデッリ、 エツィオ
 イタリア国 イー27027 グロッペッ
 ロ カイローリ ヴィア ガベッタ 13

最終頁に続く

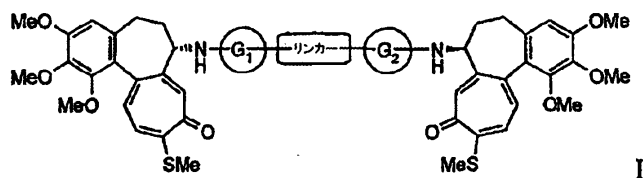
(54) 【発明の名称】 N-デアセチルチオコルヒチン誘導体、その使用およびそれを含有する医薬製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物

【化 1】



I

[式中、

リンカーは、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、フェニレンまたは 少なくとも 1 個の塩基性窒素を含む C₄ ~ C₆ 複素環であり、

G₁ および G₂ 結合部は、いずれも -CO- または -CONH- である]。

【請求項 2】

リンカーが、1, 3 - シクロヘキシレンおよび 1, 4 - シクロヘキシレンから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

リンカーが、1, 2 -、1, 3 - または 1, 4 - フェニレンから選択される、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

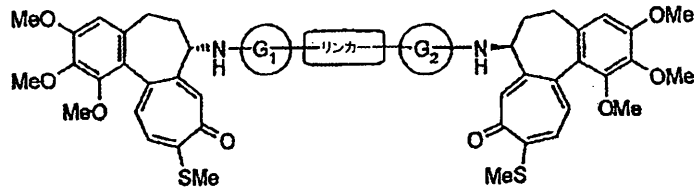
【請求項 4】

リンカーが、3, 5 または 2, 5 または 2, 6 位で G_1 および G_2 基に結合されたピリジル、ピペリジニル、ピペラジニルから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

式 I の化合物からなる、抗腫瘍剤。

【化 1】



10

[式中、

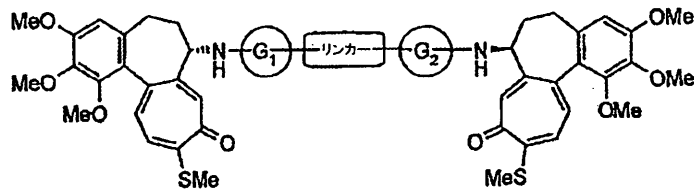
リンカーは、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、フェニレンまたは少なくとも 1 個の塩基性窒素を含む $C_4 \sim C_6$ 複素環であり、

G_1 および G_2 結合部は、いずれも $-CO-$ または $-CONH-$ である]。

【請求項 6】

適当な担体および / または賦形剤と混合して、活性成分として式 I の化合物を含有する薬剤組成物。

【化 2】



20

[式中、

リンカーは、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、フェニレンまたは少なくとも 1 個の塩基性窒素を含む $C_4 \sim C_6$ 複素環であり、

G_1 および G_2 結合部は、いずれも $-CO-$ または $-CONH-$ である]。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

N - デアセチルチオコルヒチン誘導体、その使用およびそれを含有する医薬製剤に関する。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

コルヒチンおよびチオコルヒチンは、以前から医学的慣行で知られている。コルヒチンは、痛風および関連する炎症状態の療法に使用される。3 - O - デメチルチオコルヒチングルコシドは、痙攣および拘攣による筋肉痛の筋弛緩薬 (*miorelaxant*) として使用される。しかし、両者の場合、これらの化合物の使用はその高い毒性のために制限される。

40

【0003】

コルヒチンおよびチオコルヒチンはまた、既知の細菌発育抑制化合物、すなわち、チューブリンとの相互作用により微小管を不安定化することができる化合物である。いくつかのコルヒチンおよびチオコルヒチン誘導体の抗腫瘍薬として可能な使用が研究されてきた。それらは治療係数が低いために、これらはいずれも成功しなかった。唯一の例外としては、白血病の治療のために 60 年代に療法に導入され、その後より有効なビンカ (*Vinc*) アルカロイドに置き換えられたデメコルヒチンがある。

50

【 0 0 0 4 】

W O 0 1 / 6 8 5 9 7 には、チオコルヒチン残基が直鎖脂肪族アミドまたはアミド - ウレイド架橋を介して連結されたチオコルヒチン二量体が開示されている。

【 発 明 の 開 示 】

【 発 明 が 解 決 し よ う と す る 課 題 】

【 0 0 0 5 】

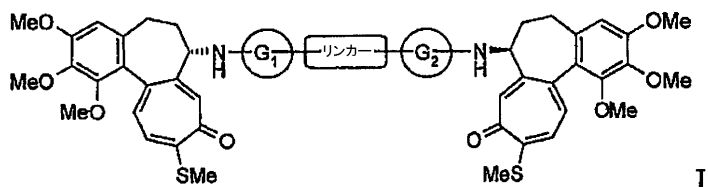
発明の開示

本発明は、式 I の N - デアセチルチオコルヒチン誘導体

【 0 0 0 6 】

【 化 1 】

10



I

【 0 0 0 7 】

[式 中 、

リンカーは、二価の直鎖または分枝の $C_1 \sim C_8$ アルキル残基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、フェニレンまたは $C_4 \sim C_6$ 複素環であり、

20

G_1 および G_2 結合部は、同じか異なってもよく、 $-CO-$ 、 $-CONH-$ 、 R_2 が水素または直鎖 $C_1 \sim C_4$ アルキル残基である $-CR_2-$ 基であるか、あるいは G_1 - リンカー - G_2 基は $-CO-$ 基である] に関する。

【 0 0 0 8 】

式 I の化合物は、抗増殖、抗炎症、抗関節炎および抗ウイルス活性を有する。

発明の開示

今回、式 I の化合物は、特に、MDR (多剤耐性) 表現型を発現する細胞に対して、コルヒチンおよびチオコルヒチンより高い抗増殖活性を有することを見出した。

【 0 0 0 9 】

30

本発明の化合物はまた、W O 0 1 / 6 8 5 9 7 に開示された二量体より有利である。さらに、リンカー中への芳香族塩基性残基の導入は、化合物の細胞毒性の次元のオーダーを増加させることを見出した。チオコルヒチン残基をその空間中に適切に配向し得るリンカーの導入は、耐性腫瘍に対する作用スペクトルを増幅する。式 I の化合物の細胞毒性は、最も有効な抗腫瘍薬のものに匹敵し、他方では、耐性腫瘍に対する作用スペクトルが極めて広いことが証明された。

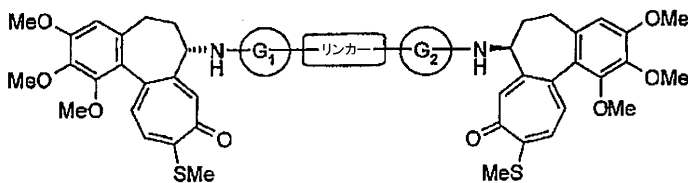
発明の詳細な開示

次式の N - デアセチルチオコルヒチン誘導体

【 0 0 1 0 】

【 化 2 】

40



I

【 0 0 1 1 】

[式 中 、

リンカーは、二価の直鎖または分枝の $C_1 \sim C_8$ アルキル残基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル

50

、フェニレンまたは $C_4 \sim C_6$ 複素環であり、

G_1 および G_2 結合部は、同じか異なってもよく、 $-CO-$ 、 $-CONH-$ 、 R_2 が水素または直鎖 $C_1 \sim C_4$ アルキル残基である $-CR_2-$ 基であるか、あるいは G_1 - リンカー - G_2 基は $-CO-$ 基であり、

ただし、 G_1 および G_2 が共に CO の場合、または G_1 が $-CONH-$ であり、かつ G_2 が $-CO-$ の場合は、リンカーはアルキル残基とは異なる] が開示される。

【 0 0 1 2 】

アルキル二価の残基の例は、2 個、3 個、4 個、5 個または 6 個の炭素原子を有する直鎖の残基を含む。

【 0 0 1 3 】

シクロアルキル基の例は、1, 3 - シクロヘキシレンおよび 1, 4 - シクロヘキシレンを含む。

【 0 0 1 4 】

フェニレン基の例は、1, 2 -、1, 3 - または 1, 4 - フェニレンを含む。

【 0 0 1 5 】

複素環基の例は、その環の例えば、3, 5 または 2, 5 または 2, 6 位の 2 個の炭素原子を介して G_1 および G_2 基に結合されたピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピペリジニル、ピペラジニルを含む。

【 0 0 1 6 】

G_1 および G_2 は、好ましくは共に CO または $CONH$ である。

【 0 0 1 7 】

リンカーは、好ましくは、上記に定義されたように、フェニレン、シクロアルキレンまたは複素環基、好ましくは、少なくとも 1 個の塩基性窒素を含む複素環基である (ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペリジニル)。

【 0 0 1 8 】

式 I のいくつかの特定の化合物の式を以下に報告する。

表 1

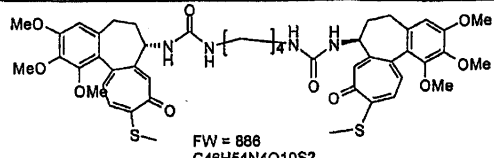
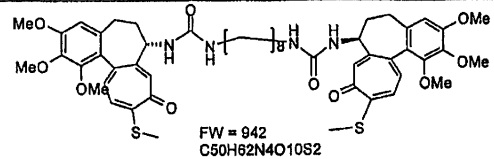
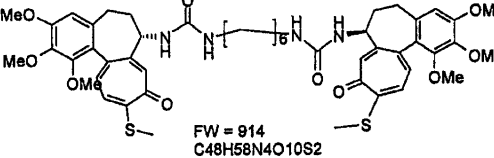
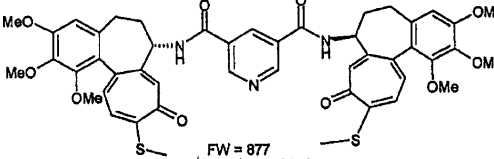
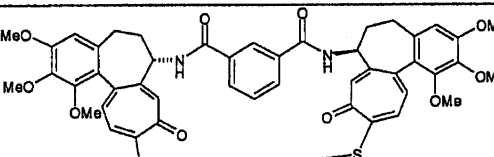
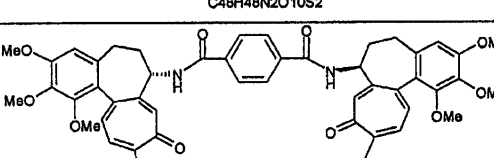
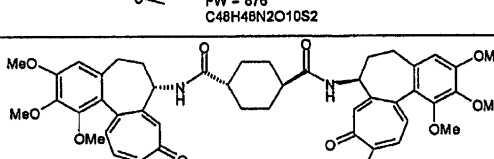
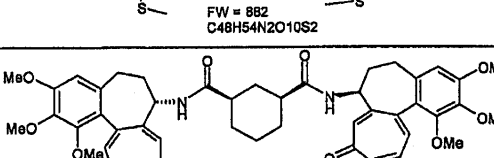
【 0 0 1 9 】

10

20

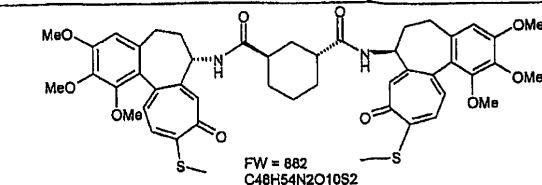
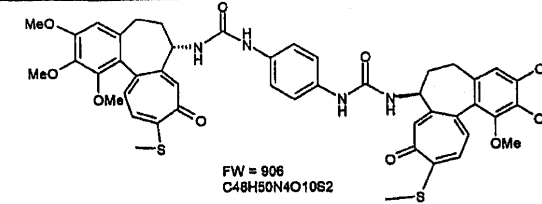
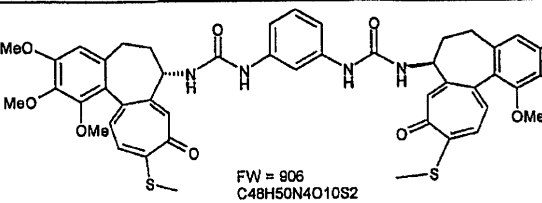
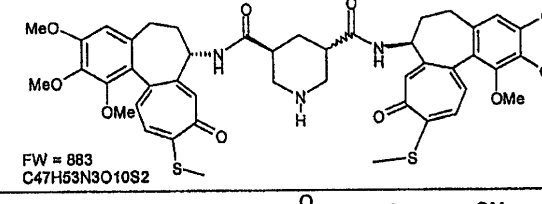
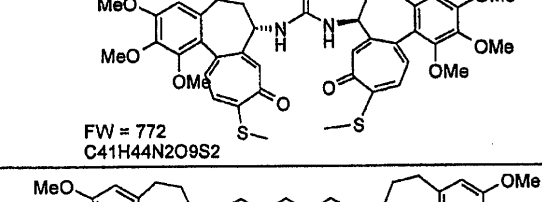
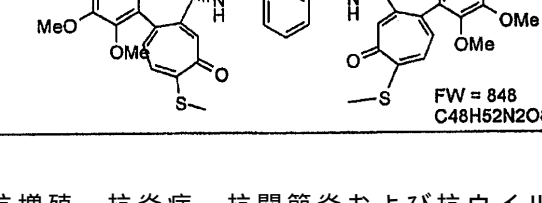
【表 1】

表1

	 FW = 886 C₄₈H₅₄N₄O₁₀S₂	
	 FW = 942 C₅₀H₆₂N₄O₁₀S₂	10
	 FW = 914 C₄₈H₅₈N₄O₁₀S₂	
	 FW = 877 C₄₇H₄₇N₃O₁₀S₂	20
	 FW = 876 C₄₈H₄₈N₂O₁₀S₂	
	 FW = 876 C₄₈H₄₈N₂O₁₀S₂	30
	 FW = 882 C₄₈H₅₄N₂O₁₀S₂	
	 FW = 882 C₄₈H₅₄N₂O₁₀S₂	40

【表 2】

表1のつづき

	 FW = 882 C48H54N2O10S2	
	 FW = 906 C48H50N4O10S2	10
	 FW = 906 C48H50N4O10S2	
	 FW = 883 C47H53N3O10S2	20
	 FW = 772 C41H44N2O9S2	
	 FW = 848 C48H52N2O8S2	30

【0021】

式 I の化合物は、抗増殖、抗炎症、抗関節炎および抗ウイルス活性を有する。

【0022】

本発明の化合物は、下記のように調製される。

【0023】

$G_1 = G_2 = CO$ (ビスアミド) である式 I の本発明の化合物は、不活性溶媒中で N - デアセチルチオコルヒチンを所望のジカルボン酸の活性化誘導体と反応させることにより調製される。活性化ジカルボン酸誘導体の中でも、酸塩化物および特にトリフルオロ酢酸との混合無水物が特に好ましい。不活性溶媒の中でも塩素化溶媒が特に好ましい。別法としては、DMA P (4 - N, N - ジメチルアミノピリジン) および縮合剤、DCC (ジシクロヘキシルカルボジイミド) の存在下で、N - デアセチルチオコルヒチンを所望のジカルボン酸と、室温または加熱下で出発生成物が見えなくなるまで激しく攪拌して反応させる。

【0024】

$G_1 = G_2 = CONH$ (ビス尿素) である式 I の本発明の化合物は、不活性溶媒中で N - デアセチルチオコルヒチンを所望のビスイソシアネートと反応させることにより調製される。選択するイソシアネートが市販されていない場合は、それは、対応するヒドロキサム

10

20

30

40

50

酸のカルボジイミドおよび塩基による処理によるロッセン転位により *in situ* で生成される。あるいは、イソシアネートは、対応するアミドの四酢酸鉛による処理により生成される。

【0025】

G_1 および G_2 が $-CR_2-$ 基 (ビスアミン) である化合物は、N - デアセチルチオコルヒチンの適当なジアルデヒドによる還元的アミノ化により調製される。あるいは、このビスアミンは、チオコルヒチン窒素の適当なハロゲンまたはトシル誘導体によるアルキル化により得られる。まれには、このビスアミンは、対応するビスアミドからボランによる還元により調製される。

【0026】

異なる G_1 および G_2 を有する化合物は、上に挙げた方法の組合せにより 2 ステップで調製される。

【0027】

式 I の化合物の活性度は、様々な耐性を発現する多数の腫瘍細胞に対して評価される。最も興味深い活性度が、卵巣、結腸、肝臓および膵臓腫瘍系で観察されている。

【0028】

表 2 は、本発明のいくつかの化合物の IC_{50} 値 (ナノモルで表された) を、WO 01 / 68597 の実施例 3 に開示された二量体と比較して報告する。

【0029】

【表 3】

表2 チオコルヒチン二量体の72時間後の IC_{50}^1 (ナノモルで表された)

化合物	IC_{50} (nM) $\pm$ 標準誤差						
	MCF7 (乳房)	MCF7-R (MDR+)	A2780 (卵巣)	A2780/dx (Pgp+)	A2780/top (トポテカンに 耐性)	A2780/pt (トシスプラチン に耐性)	Widr (結腸)
WO 01/68597 の例3	7,9 $\pm$ 0,5	33 $\pm$ 2,8	238 $\pm$ 74	697 $\pm$ 192	288 $\pm$ 13	252 $\pm$ 0,7	351 $\pm$ 4
例1	0,7 $\pm$ 0,1	72 $\pm$ 4,3	3 $\pm$ 0,4	806 $\pm$ 286	6,9 $\pm$ 4,2	3,7 $\pm$ 0,6	25 $\pm$ 26,4
例3	1,5 $\pm$ 0,1	108 $\pm$ 14	8 $\pm$ 5,6	922 $\pm$ 164	5,5 $\pm$ 0,1	23 $\pm$ 4,6	48 $\pm$ 24
例2	14 $\pm$ 0,9	135 $\pm$ 11	37 $\pm$ 5	1273 $\pm$ 382	32 $\pm$ 24	26 $\pm$ 1,0	230 $\pm$ 166
例4			252 $\pm$ 38	3841 $\pm$ 224	152 $\pm$ 36	331 $\pm$ 63	650 $\pm$ 40

¹ IC_{50} : 未処理の細胞に比較して、細胞増殖を50%阻害する濃度。

【0030】

細胞毒活性度は、M. C. Alley ら、Cancer Research 1998、48、589 ~ 601 により記載された手順に従って評価した。

【0031】

特許請求に係るスペーサーを有するこのチオコルヒチン二量体のすべては、抗増殖、抗炎症および抗ウイルス活性を持つことが証明された。したがって、これらの化合物は、種々の起源の新形成、変形性慢性関節リウマチの治療およびそのレトロウイルス成分が確認されたカポジ腫瘍の治療に有用である。活発に増殖する組織における細胞増殖の抑制と組み合わせたウイルス複製の抑制する作用は、いくつかのヒト腫瘍の起源を考慮すると特に興味深い。

【0032】

このために、本発明の化合物は、静脈内、非経口、経口、経皮投与に適した薬剤組成物として投与される。本発明の特に有用な態様は、血漿タンパク質、特に特別設計のヒトアルブミンとの複合体の調製物に関する。これらの誘導体のタンパク質複合体は、アルブミンの濃厚な溶液にジオキサランに溶解したこの化合物を、関与する分子種の間の反応が可能な時間内に添加することにより得られる。生理学的 pH およびイオン強度の条件下で 2 種の分子種（アルブミンおよびコルヒチン誘導体）を反応させた後、得られた溶液を凍結乾燥する。凍結乾燥した溶液が絶対無菌条件下で調製された場合は、これを直ちに静脈注射に使用することができる；この凍結乾燥した溶液は、適当な適合性のある賦形剤中に分散後、圧縮され、経口経路により投与されて、非経口の経路により得られるものと類似した薬剤の血漿濃度をもたらすことができる。血漿タンパク質を使用することに代わる方法としては、この化合物の水溶解度が劣ることを仮定すれば、ヒトの非経口の投与に適した様々に官能化されたシクロデキストリンまたはアクリルマトリックスを使用することが有利である。

10

【0033】

この化合物の用量は、投与経路に応じて $1 \sim 20 \text{ mg} / \text{m}^2$ 体面積の範囲にある。好ましい投与経路は、局所領域注射、静脈内および経口投与である。

【0034】

組成物の例は、凍結乾燥したバイアル、担持された凍結乾燥錠剤および飲用に適した溶液を含む。Tween、Cremophor およびこれらの PEG またはアルコールとの適当な混合物などの、投与に許容される程度にこの化合物を溶解する任意の他の薬剤も本発明に含まれる。

20

【0035】

以下の実施例は、本発明を詳細に例示する。

【0036】

実施例

実施例 1 - 3, 5 - ピリジンジカルボン酸ビス - (N - デアセチルチオコルヒチン) アミド

10 g の N - デアセチルチオコルヒチンを 60 ml の塩化メチレンに溶解する。次いで、2.24 g (0.5 当量) の 3, 5 - ピリジンカルボン酸、1.64 g (0.5 当量) の N, N - ジメチルアミノピリジン (DMA P) および 8.3 g (1.5 当量) のジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) を、激しい攪拌下で添加する。この混合物を、TLC (AcOEt : MeOH 10 : 1) により反応を監視しながら、試薬が見えなくなるまで攪拌したままにする (約 12 時間)。次いで、この溶液をセライトを通してろ過し、パッドを塩化メチレン (2 × 100 ml) で洗浄する。組み合わせた有機相を、先ず同体積の 1N HCl で、次いで 1N NaOH で洗浄する。この有機相を硫酸ナトリウムにより乾燥し、真空下で蒸発させる。この残渣を、シリカゲル (AcOEt : MeOH 10 : 1) によるろ過により精製する。得られた生成物を真空下 40 °C で静止乾燥機中で一晩乾燥して、7.5 g の最終生成物を得る。

30

【0037】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.00 ~ 1.42 (m, 2H)、1.50 ~ 2.00 (m, 2H)、2.05 ~ 2.30 (m, 2H)、2.30 ~ 2.50 (m, 2H)、2.52 (s, 3H, SMe)、3.71 (s, 3H, MeO - 1)、3.90 (s, 3H, MeO - 2)、3.96 (s, 3H, MeO - 3)、4.80 ~ 4.92 (m, 2H, H - 7)、6.47 (s, 2H, H - 8)、7.18 (d, 12.0 Hz, 2H, H - 12)、7.38 (d, 12.0 Hz, 2H, H - 11)、7.67 (s, 2H, H - 4)、8.52 (br s, 2H, NH)、9.28 (s, 2H, H - 2' + H - 6')、9.60 (s, 1H, H - 4') ;

40

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) : 182.64、164.25、158.88、154.12、152.59、152.34、151.33、141.92、139.

50

33、135.48、134.47、132.74、129.04、128.54、127.48、125.71、107.74、61.88、61.61、56.49、53.03、30.09、15.41。

【0038】

IR (KBr) : 2934、2854、1664、1605、1540、1485、1424、1403、1349、1321、1266、1235、1195、1153、1137、1095、1051、1021、978、921、842、796、703。

【0039】

実施例2 - トランス-1,4-シクロヘキサンジカルボン酸ビス-(N-デアセチルチオコルヒチン)アミド

10gのN-デアセチルチオコルヒチンを60mlの塩化メチレンに溶解する。次いで、2.31g(0.5当量)のトランス-1,4-シクロヘキサンジカルボン酸、1.64g(0.5当量)のDMA Pおよび8.3g(1.5当量)のDCCを、激しい攪拌下で添加する。この混合物を12時間攪拌したままにし、TLC(AcOEt:MeOH 10:1)により監視し、次いで、セライトを通してろ過し、パッドを塩化メチレン(2×20ml)で洗浄する。組み合わせた有機相を、同体積の1N HCl、1N NaOHおよびブラインで洗浄し、Na₂SO₄により乾燥する。溶媒を減圧下で蒸発させた後、この残渣を直接カラムクロマトグラフィー(AcOEt:MeOH 12:1)により精製する。この生成物をメタノール(10体積/体積)から結晶化し、真空下40℃で静止乾燥機中で一晩乾燥して、6.6gの純粋な化合物を得る。

【0040】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 1.30~1.45 (m)、1.45~1.70 (m, 2H)、1.80~1.89 (m)、1.89~2.10 (m)、2.18~2.56 (m)、2.43 (s, 3H, SMe)、3.69 (s, 3H, MeO-1)、3.92 (s, 3H, MeO-2)、3.97 (s, 3H, MeO-3)、4.80~4.92 (m, 2H, H-7)、6.47 (s, 2H, H-8)、7.09 (d, 12.0 Hz, 2H, H-12)、7.34 (d, 12.0 Hz, 2H, H-11)、7.86 (s, 2H, H-4)、8.93 (br s, 2H, NH)。

【0041】

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : 182.44、176.35、158.52、153.80、152.96、151.55、141.97、139.22、135.04、134.69、129.93、127.09、126.37、107.04、62.39、61.68、56.45、51.13、44.59、36.92、30.63、29.61、27.84、15.36。

【0042】

IR (KBr) : 3442、3285、2934、2855、1674、1602、1532、1484、1454、1424、1403、1390、1348、1321、1281、1256、1236、1195、1153、1136、1094、1022、982、942、921、841、619、582。

【0043】

実施例3 - 3,5-ベンゼンジカルボン酸ビス-(N-デアセチルチオコルヒチン)アミド

5gのイソフタル酸から出発して実施例1の手順に従って、この生成物を結晶性固体として得る(収率:82%)。

【0044】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 1.00~1.42 (m, 2H)、1.50~2.00 (m, 2H)、2.05~2.30 (m, 2H)、2.30~2.50 (m, 2H)、2.52 (s, 3H, SMe)、3.71 (s, 3H, MeO-1)、3.90 (s, 3H, MeO-2)、3.96 (s, 3H, MeO-3)、4.80~4.92 (m, 2H, H-7)、6.47 (s, 2H, H-8)、7.18 (d, 12.0 Hz, 2

H, H - 12)、7.38 (d, 12.0 Hz, 2H, H - 11)、7.67 (s, 2H, H - 4)、8.52 (br s, 2H, NH)、8.05 (m, 2H, H - 4' + H - 6')、8.50 (m, 1H, H - 2')、7.46 (dd, 8.0 Hz, H - 5')。

【0045】

実施例4 - N - デアセチルチオコルヒチン1, 4 - フェニレンジアミンビス尿素

2.0 g の N - デアセチルチオコルヒチンを150 ml の無水テトラヒドロフランに溶解する。次いで、0.5 当量の1, 4 - フェニレンジイソシアネート(0.4 g)を添加する。この反応混合物を、TLC (DCM - EtOH 95 : 5、Rf = 0.30)により監視しながら、室温で2日間攪拌したままにする。溶媒を蒸発除去し、この粗製物を酢酸エチルから再結晶させて、0.95 g の純粋な生成物を得る(38%)。

10

【0046】

¹H NMR (300 MHz, DMSO - d6) : 1.72 ~ 1.88 (m)、2.08 ~ 2.36 (m)、2.58 ~ 2.70 (m)、2.42 (s, 3H, SMe)、3.58 (s, 3H, MeO - 1)、3.82 (s, 3H, MeO - 2)、3.87 (s, 3H, MeO - 3)、4.24 ~ 4.35 (m, 2H, H - 7)、6.82 (s, 2H, H - 8)、7.17 (d, 12.0 Hz, 2H, H - 12)、7.27 (d, 12.0 Hz, 2H, H - 11)、7.13 (s, 2H, H - 4)、8.52 (br s, 2H, NH)。

【0047】

実施例5 - n - デアセチルチオコルヒチン1, 3 - フェニレンジアミンビス尿素

2.0 g の N - デアセチルチオコルヒチンおよび0.4 g の1, 3 - フェニレンジイソシアネートから出発して実施例IVの手順に従って、所望の生成物を得る(収率: 42%)。

20

【0048】

¹H NMR (300 MHz, DMSO - d6) : 1.72 ~ 1.88 (m)、2.08 ~ 2.36 (m)、2.58 ~ 2.68 (m)、2.43 (s, 3H, SMe)、3.58 (s, 3H, MeO - 1)、3.83 (s, 3H, MeO - 2)、3.87 (s, 3H, MeO - 3)、4.24 ~ 4.35 (m, 2H, H - 7)、6.82 (s, 2H, H - 8)、7.18 (d, 12.0 Hz, 2H, H - 12)、7.28 (d, 12.0 Hz, 2H, H - 11)、7.14 (s, 2H, H - 4)、8.48 (br s, 2H, NH)。

30

【0049】

実施例6 - 2, 9 - ジアザセバシン酸ビス - (N - デアセチルチオコルヒチン) アミド

2.0 g の N - デアセチルチオコルヒチンおよび0.4 g の1, 4 - ブタンジイソシアネートから出発して実施例IVの手順に従って、所望の生成物を得る(収率: 63%、0.4 g)。TLC (DCM - EtOH = 95 : 5) Rf = 0.38。

【0050】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 1.80 ~ 1.95 (m)、2.38 ~ 2.54 (m)、2.70 ~ 2.95 (m)、3.40 ~ 3.60 (m)、2.50 (s, 3H, SMe)、3.69 (s, 3H, MeO - 1)、3.95 (s, 3H, MeO - 2)、3.98 (s, 3H, MeO - 3)、4.54 ~ 4.65 (m, 2H, H - 7)、6.58 (s, 2H, H - 8)、7.21 (d, 12.0 Hz, 2H, H - 12)、7.43 (d, 12.0 Hz, 2H, H - 11)、7.81 (s, 2H, H - 4)、8.20 (br s, 2H, NH)。

40

【0051】

実施例7 - 1, 3 - ベンゼンメチレンビス - N - デアセチルチオコルヒチン

2.0 g の N - デアセチルチオコルヒチンを100 ml のクロロホルムに溶解する。0.5 当量のイソフタルアルデヒドジメチルアセタールおよび0.01%のピリジニウムトシレート添加する。この混合物を、一晚還流し、室温に冷却させておき、氷浴中に置く

50

。8当量のトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを添加し、この混合物を1日間攪拌したままにする。次いで、この溶液をろ過し、同体積の0.1N HCLおよび次いで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄する。この有機相を硫酸ナトリウムにより乾燥し、溶媒を蒸発除去する。この粗製物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、0.49gの生成物を得る。

【0052】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 1.00 ~ 1.42 (m, 2H)、1.50 ~ 2.00 (m, 2H)、2.05 ~ 2.30 (m, 2H)、2.30 ~ 2.50 (m, 2H)、2.52 (s, 3H, SMe)、3.71 (s, 3H, MeO-1)、3.90 (s, 3H, MeO-2)、3.96 (s, 3H, MeO-3)、4.80 ~ 4.92 (m, 2H, H-7)、6.47 (s, 2H, H-8)、7.18 (d, 12.0 Hz, 2H, H-12)、7.38 (d, 12.0 Hz, 2H, H-11)、7.67 (s, 2H, H-4)、8.52 (br s, 2H, NH)、7.02 (m, 5H)。

10

【0053】

実施例8 - ヒトアルブミンと複合化された3,5-ピリジンジカルボン酸ビス-(N-デアセチルチオコルヒチン)アミドの注射用製剤

1gの3,5-ピリジンジカルボン酸ビス-(N-デアセチルチオコルヒチン)アミドを20mlのジオキサンに溶解する。得られた溶液をアルブミンの5%生理的溶液中に徐々に滴下して、均一な乳状懸濁液を得る。この混合物を、2時間無菌の条件で攪拌したままにし、次いで凍結乾燥する。

20

【0054】

この凍結乾燥した生成物は、注射経路による投与に直ちに使用することができる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

<i>C 0 7 D 211/60</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>C 0 7 D 211/60</i>
<i>A 6 1 K 31/17</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K 31/17</i>
<i>A 6 1 K 31/44</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K 31/44</i>
<i>A 6 1 K 31/166</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K 31/166</i>
<i>A 6 1 K 31/165</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K 31/165</i>
<i>A 6 1 K 31/445</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K 31/445</i>
<i>A 6 1 K 31/137</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K 31/137</i>
<i>A 6 1 P 35/00</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P 35/00</i>
<i>A 6 1 P 19/02</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P 19/02</i>
<i>A 6 1 P 29/00</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P 29/00</i>
<i>A 6 1 P 31/12</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P 31/12</i>
<i>A 6 1 P 31/14</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P 31/14</i>

(72)発明者 フォンターナ、 ガブリエーレ

イタリア国 イ - 2 0 1 3 9 ミラノ ヴィアーレ オルトレス 1 2

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 1 / 0 6 8 5 9 7 (W O , A 1)

特表 2 0 0 7 - 5 0 3 4 5 9 (J P , A)

特表 2 0 0 0 - 5 0 3 6 6 9 (J P , A)

特表平 1 1 - 5 0 1 3 2 4 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07C 323/00

A61K 31/00

C07D 211/00

C07D 213/00

CA/REGISTRY(STN)