

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 3

C 07 D 498/08

A1

(11) 国際公開番号

WO 82/01188

(43) 国際公開日

1982年4月15日 (15. 04. 82)

(21) 国際出願番号

PCT/JP80/00240

(22) 国際出願日

1980年10月8日 (08. 10. 80)

(71) 出願人

武田薬品工業株式会社

(TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]

〒541 大阪府大阪市東区道修町2丁目27番地

Osaka, (JP)

(72) 発明者

秋元 浩 (AKIMOTO, Hiroshi) [JP/JP]

〒663 兵庫県西宮市南甲子園3丁目1番6号

浜甲子園第3住宅208号 Hyogo, (JP)

河合昭悦 (KAWAI, Akiyoshi) [JP/JP]

〒658 兵庫県神戸市東灘区森北町4丁目3番10号

Hyogo, (JP)

(74) 代理人

弁理士 松井祥二 (MATSUI, Shoji)

〒532 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号

武田薬品工業株式会社大阪下場内 Osaka, (JP)

(81) 指定国

MC.

添付公開書類

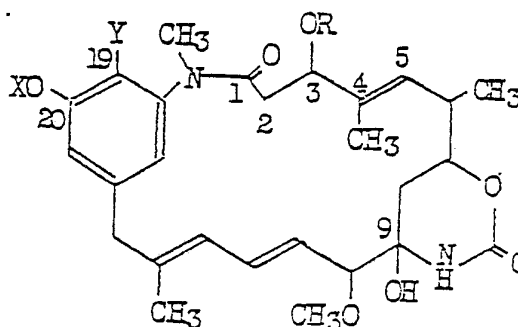
国際調査報告書

(54) Title: 4,5-DEOXYMAYTANSINOIDE COMPOUNDS AND PROCESS FOR PREPARING SAME

(54) 発明の名称 4,5-デオキシメイタンシノイド化合物およびその製造法

(57) Abstract

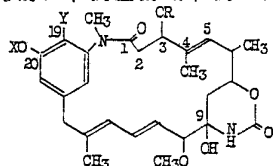
4,5-Deoxymaytansinoide compounds useful as oncostatic agents, antiprotozoal agents, and antifungal agents, and represented by the following general formula:



wherein X represents a hydrogen atom, an alkyl group or an acyl group, Y represents a hydrogen atom or a chlorine atom, and R represents a hydrogen atom or an acyl group derived from carboxylic acid.

(57) 要約

本発明は、抗腫瘍剤、抗原虫剤、抗カビ剤として有用な式



(I)

[式中、Xは水素原子、アルキル基またはアシル基を、Yは水素原子または塩素原子を、Rは水素原子またはカルボン酸由来のアシル基を示す]で表わされる4,5-デオキシメイタンシノイド化合物とその製造法に関する。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために
使用されるコード

AT	オーストリア	KP	朝鮮民主主義人民共和国
AU	オーストラリア	LI	リヒテンシュタイン
BR	ブラジル	LU	ルクセンブルグ
CF	中央アフリカ共和国	MC	モナコ
CG	コンゴ	MG	マダガスカル
CH	スイス	MW	マラウイ
CM	カメルーン	NL	オランダ
DE	西ドイツ	NO	ノールウエー
DK	デンマーク	RO	ルーマニア
FI	フィンランド	SE	スウェーデン
FR	フランス	SN	セネガル
GA	ガボン	SU	ソヴィエト連邦
GB	イギリス	TD	チャード
HU	ハンガリー	TC	トーゴ
JP	日本	US	米国

- 1 -

1

明 細 書

4, 5-デオキシメイタンシノイド化合物およびその製造法技術分野

本発明は医薬などとして有用な新規4, 5-デオキシメイタンシノイド化合物およびその製造法に関する。

背景技術

本発明の化合物と類似の骨格を有する一連の化合物群としてS.M. Kupchan* らにより植物から単離されたメイタンシンおよびその関連化合物(メイタンプリン, メイタンブチン, メイタンバリン, メイタン
10 プタシン等), M.C.Wani** らにより得られたコルブリノール, コルブリノールアセテートなどがあり、いずれも強力かつ特徴的な有糸分裂阻害剤であり、抗腫瘍性を有している。しかし天然の素材中にはいずれの化合物も極微量しか含まれておらず、それらの供給が問題であつた。

* S.M.Kupchan, et al., J.Amer.Chem.Soc., 94, 1354.
15 (1972), S.M.Kupchan, et al., J.Chem.Soc., Chem.
Comm., 1972, 1065, S.M.Kupchan, et al., J.Org.
Chem., 42, 2349(1977)。

** M.C.Wani, et al., J.Chem.Soc., Chem.Comm., 1973,
390。

20 近年、東出ら*** は、ノカルディアの一種とみられる微生物の代謝産物中に、上記化合物と同一の母核を有し、3位のエステル側鎖のみ異なるアンサマイトシン群化合物を見出し、さらにそれらがメイタンシンに勝るとも劣らない優れた抗腫瘍活性を有することを確認した。

*** E.Higashide, et al, Nature, Vol.270, 721(1977)。

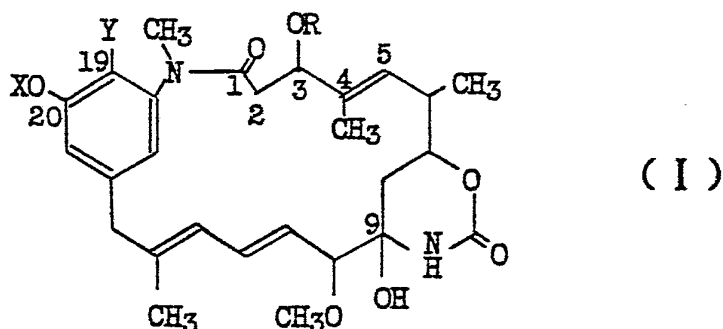
25 発明の開示



1 本発明者らは、上記した従来のメイタンシノイドと基本骨格の一部が異なる新規4,5-デオキシメイタンシノイド化合物の合成に成功し、それらが優れた生物活性を有することを確めて、本発明を完成した。

すなわち、本発明は式

5



〔式中、Xは水素原子、アルキル基またはアシル基を、Yは水素原子または塩素原子を、Rは水素原子またはカルボン酸由来のアシル基を示す〕で表わされる4,5-デオキシメイタンシノイド化合物およびその製造法に関する。

15 上記式 (I) に関し、R で示されるカルボン酸由来のアシル基としては、分子量約 300 程度以下のカルボン酸から導かれるアシル基または炭素数 1 - 20 程度のアシル基があげられる。かかるアシル基は、たとえば飽和もしくは不飽和の脂肪族アシル基、飽和もしくは不飽和の脂環族アシル基、芳香族アシル基および N - アシル - α - アミノ酸型アシル

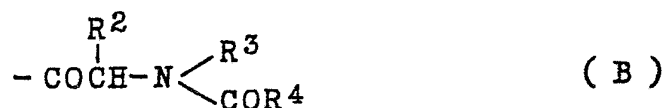
20 基などを包含し、たとえば式



〔式中、R¹ は水素原子，アルキル基，アルケニル基，シクロアルキル基，シクロアルケニル基またはアリール基を示し、これらの基は置換基を有していてもよい。また上記における環状基はアルキレン鎖を介してカルボニル基に結合していてもよい〕で表わすことができる。その中で

- 3 -

- 1 特に置換基を有する場合の例としては、式



- 〔式中、 R^2 は水素原子，アルキル基，シクロアルキル基またはアリー
 5 ル基を示し、これらの基は置換基を有していてもよく、また環状基はアルキレン鎖を介して α 位の炭素原子に結合していてもよい。 R^3 は水素原子，アルキル基，シクロアルキル基またはアリアル基を示し、これらの基は置換基を有していてもよく、また環状基はアルキレン鎖を介して
 N原子に結合していてもよい。 R^4 は水素原子，アルキル基，アルケニ
 10 ル基，シクロアルキル基，シクロアルケニル基またはアリアル基を示し、これらの基は置換基を有していてもよく、また環状基はアルキレン鎖を介してN原子上のカルボニル基に結合していてもよい。さらに R^4 はアルコキシ基またはベンジルオキシ基を示してもよい〕で表わされるN-
 アシル- α -アミノアシル基があげられる。

- 15 以下、上記(A)式で表わされるアシル基の R^1 について詳述する。

R^1 で示されるアルキル基としては、たとえば炭素数1-18程度のアルキル基(例、メチル，エチル，プロピル，イソプロピル，ブチル，イソブチル，sec-ブチル，tert-ブチル，ペンチル，イソペンチル，1-メチルプロピル，ヘキシル，ヘプチル，3-ヘプチル，オクチル，
 20 ノニル，デシル，ウンデシル，ドデシル，トリデシル，ペンタデシル，ヘプタデシル基)などがあげられ、なかでも炭素数1-6程度のアルキル基が好ましい。

R^1 で示されるアルケニル基としては、たとえば炭素数2-10程度のアルケニル基(例、ビニル，アリル，1-メチルビニル，2-メチ
 25 ルビニル，1-オクテニル，1-デセニル基)があげられ、なかでも



- 1 炭素数 2 - 4 程度のアルケニル基が好ましい。

R¹ で示されるシクロアルキル基としては、たとえば炭素数 3 - 10 程度のシクロアルキル基（例、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、シクロオクチル、ノルボルニル、アダマンチル基）があげられ、シクロアルケニル基としては、たとえば炭素数 3 - 10 程度のシクロアルケニル基（例、1 - シクロブテニル、1 - , 2 - , または 3 - シクロペンテニル、1 - , 2 - , または 3 - シクロヘキセニル、4 - シクロヘプテニル、4 - シクロオクテニル、1 , 4 - シクロヘキサジエニル、4 - ノルボルネニル、2 , 4 , 6 - シクロヘプタトリエニル基）などがあげられる。

R¹ で示されるアリール基としては、たとえばフェニル基、ナフチル基などがあげられ、なかでもフェニル基が好ましい。

上記 R¹ としてのアルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基およびアリール基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、たとえば炭素数 1 - 4 のアルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec - ブトキシ、tert - ブトキシ基）、炭素数 2 - 4 のアルカノイル基（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル基）、炭素数 2 - 4 のアルカノイルオキシ基（例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ基）、炭素数 2 - 4 のアルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル基）、ハロゲン原子（例、塩素、フッ素、臭素、碘素）、水酸基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、アミノ基、モノ C₁₋₄ アルキルアミノ基（例、メチルアミノ基）、ジ C₁₋₄ アルキルアミノ基（例、ジメチルアミノ、

- 1 ジエチルアミノ, ジプロピルアミノ, ジイソプロピルアミノ, ジブチル
アミノ基), 炭素数1-4のアルキルチオ基(例、メチルチオ, エチル
チオ, プロピルチオ, イソプロピルチオ, ブチルチオ, イソブチルチオ
5 , sec-ブチルチオ, tert-ブチルチオ基), C₁₋₄アルキルスルフィ
ニル基, C₁₋₄アルカンスルホニル基, オキシ基, チオキシ基, 炭素数
1-4のアルカノイルアミノ基(例、ホルミルアミノ, アセチルアミノ
10 , プロピオニルアミノ, ブチリルアミノ, イソブチリルアミノ基)など
があげられる他、R¹ が環状基(シクロアルキル, シクロアルケニルお
よびアリール基)の場合には、炭素数1-4のアルキル基(例、メチル
15 , エチル, プロピル, イソプロピル, ブチル, イソブチル, sec-ブチ
ル, tert-ブチル基)も置換基として例示される。これらの置換基は同
一もしくは異なつて1個以上3個まで置換していてもよい。

なお、上記R¹ としての環状基(置換基を有していてもよいシクロア
ルキル, シクロアルケニルおよびアリール基)はアルキレン鎖を介して
15 式-COR¹ におけるカルボニル基に結合していてもよく、かかるアルキ
レン鎖としては、たとえば炭素数1-4程度の直鎖状または分枝状のアル
キレン鎖(例、メチレン, エチレン, メチルメチレン(エチリデン)
20 , プロピレン, ブチレン, 1-, 2-または3-メチルプロピレン, 1-
または2-エチルエチレン, プロピルメチレン, 1, 1-または1,
2-ジメチルエチレン, イソプロピルメチレン)があげられ、このアル
キレン鎖も上記の各種置換基を有していてもよい。従つて上記環状基と
アルキレン鎖が結合した場合、R¹ は置換基を有していてもよいシクロ
アルキルアルキル基, シクロアルケニルアルキル基またはアラルキル基
を表わすことになる。

25 R¹ で示される置換基を有する炭素数1-18のアルキル基の例とし

1 ては、メトキシメチル、ブトキシメチル、メチルチオメチル、メチルチ
オエチル、エチルチオエチル、イソプロピルチオエチル、ブチルチオエ
チル、イソブチルチオエチル、アセチルオキシメチル、アセチルオキシ
エチル、エトキシカルボニルメチル、ブトキシカルボニルエチル、フル
5 オロメチル、クロロメチル、クロロエチル、3-クロロプロピル、4-
クロロブチル、3, 3, 3-トリクロロプロピル、トリフルオロメチル
、プロモメチル、4-プロモブチル、5-プロモペンチル、ヨードメチ
ル、2-ヨードエチル、1, 1-ジメチル-2, 2-ジクロロエチル、
2-クロロ-1-クロロメチル-1-メチルエチル、シアノメチル、メ
10 チルスルフィニルエチル、メチルスルホニルメチルなどがあげられる。

R¹ で示される置換基を有する炭素数2-10のアルケニル基の例と
しては、2-クロロビニルなどがあげられる。

R¹ で示される置換基を有する炭素数3-10のシクロアルキル基の
例としては、2, 2-ジメチルシクロプロピル、2-プロピルシクロプ
15 ロピル、2-ブチルシクロプロピル、4-イソブチルシクロヘキシル、
2-プロモシクロプロピル、2-クロロシクロブチル、4-クロロシク
ロヘキシル、2-ヨードシクロヘキシル、2, 2-ジフルオロシクロブ
チル、3-メトキシシクロヘキシル、2, 2-ジメチル-3-アセチル
シクロブチル、4-アセチルシクロヘキシル、2-シアノシクロヘキシ
20 ル、2-シアノシクロブチル、4-シアノシクロヘキシル、4-ジメチ
ルアミノシクロヘキシルなどがあげられる。

R¹ で示される置換基を有する炭素数3-7のシクロアルケニル基の
例としては、2-シアノ-2-シクロヘキセニル、3, 3-ジメチル-
4-シクロブテニル、4-エトキシカルボニル-1-シクロヘキセニル
25 , 4-ブトキシカルボニル-1-シクロヘキセニルなどがあげられる。



- 1 R^1 で示される置換基を有するアリール基の例としては、2-、3-
または4-メチルフエニル、4-tert-ブチルフエニル、2-、3-ま
たは4-クロロフェニル、2-、3-または4-ブロモフェニル、2-
、3-または4-ヨードフェニル、2-、3-または4-フルオロフェ
5 ニル、2-または4-メトキシフェニル、4-ブトキシフェニル、4-
メトキシカルボニルフエニル、3-アセチルフエニル、2-、3-また
は4-ニトロフェニル、3-または4-シアノフェニル、4-ジメチル
アミノフェニル、4-ジエチルアミノフェニル、4-アセトキシフェ
10 ニル、4-ブチリルオキシフェニル、2, 4-, 2, 5-, 2, 6-, 3
、4-または3, 5-ジクロロフェニル、3, 4-ジメトキシフェニル
、3, 4, 5-トリメトキシフェニル、3, 4-メチレンジオキシフェ
ニル、3-トリフルオロメチルフエニル、4-メチルチオフェニル、4
-メチルスルホニルフエニル、4-アセタミドフェニルなどがあげられ
る。
- 15 上記で詳述した R^1 としての環状基〔例、シクロアルキル、アリール
(とりわけフェニル)基〕がアルキレン鎖を介して式(A)のアシルの
カルボニル炭素に結合する場合、実質的に R^1 はこれらの環状基とアル
キレン鎖が結合した形の基、たとえばシクロアルキルアルキル基、アラ
ルキル基などを表わすことになり、かかるシクロアルキルアルキル基の
20 例としては、アダマンチルメチル、シクロヘキシルメチル、3-シクロ
ヘキシルプロピル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロペンチル
エチルなどが、アラルキル基の例としては、4-ブロモベンジル、2-
、3-または4-クロロベンジル、2, 5-または3, 4-ジメトキシ
ベンジル、4-エトキシベンジル、4-フルオロベンジル、3-または
25 4-メトキシベンジル、4-メトキシフェニルエチル、1-または2-

1 ナフチルメチル，2-，3-および4-ニトロベンジル，3-ニトロフ
エネチル，ベンジル，2-，3-または4-フェニルプロピル，2-，
3-または4-メチルベンジル，3，4，5-トリメトキシベンジル，
 α -メチルフエネチルなどがそれぞれあげられる。

5 前記式(B)で表わされるN-アシル- α -アミノアシル基について
以下に説明する。

 R²，R³ またはR⁴ において定義されるアルキル基，アルケニル基
 ，シクロアルキル基，シクロアルケニル基およびアリール基としては、
前記R¹ としての各基と同様に例示される。これらの基は置換基を有し
10 ていてもよく、その置換基も前記R¹ における各基の置換基と同様に例
示される。さらにR²，R³ またはR⁴としての環状基(すなわち、シク
ロアルキル，シクロアルケニル，アリール基)はアルキレン鎖を介して
式(B)の α 位の炭素原子，N原子またはN原子に置換しているカルボ
ニル基に結合していてもよく、かかるアルキレン鎖も前記R¹ に関して
15 説明したアルキレン鎖と同様に例示される。

 R⁴ で示されるアルコキシ基としては、たとえば炭素数1-4程度の
アルコキシ基(例、メトキシ，エトキシ，プロポキシ，イソプロポキシ
，ブトキシ，イソブトキシ，sec-ブトキシ，tert-ブトキシ基)があ
げられる。

20 式(B)で表わされるN-アシル- α -アミノアシル基の代表的な例
としては、N-アセチル-N-メチル-グリシル，N-ベンゾイル-N
-メチル-グリシル，N-(4-クロロベンゾイル)-N-メチル-グ
リシル，N-アセチル-N-メチル-アラニル，N-アセチル-N-ベ
ンジル-アラニル，N-アセチル-N-メチル-ロイシル，N-イソブ
25 チリル-N-メチル-アラニル，N-イソバレリル-N-メチル-アラ

- 1 ニル, N-プロピオニル-N-メチル-アラニル, N-アセチル-N-
メチル-フェニルアラニル, 2-(N-アセチル-N-メチル)アミノ
-3-メトキシカルボニルプロピオニル, 2-(N-アセチル-N-メ
チル)アミノ-3-メチルメルカプトプロピオニル, 2-(N-アセチル
5 -N-メチル)アミノ-3-エチルメルカプトプロピオニル, N-アセ
チル-N-メチルイソロイシル, N-アセチル-N-メチル-ロイシル
, N-アセチル-N-メチル-メチオニル, N-アセチル-N-メチル
-フェニルアラニル, N-アセチル-N-メチル-4'-アセトキシ-チ
ロシニル, N-ベンジル-N-メチル-パリル, N-アセチル-N-メ
10 チル-フェニルグリシル, N-アセチル-N-メチル-3-シアノアラ
ニル, N-アセチル-N-メチル-(4'-ジメチルアミノ)-フェニル
アラニルなどがあげられる。

前記式(I)に関し、Xで示されるアシル基としては、上述のRと同
一のカルボン酸由来のアシル基が挙げられるほか、さらに、式



[式中、 R^5 は置換基を有していてもよいアルキル基またはアラルキ
ル基を示す]で表わされる有機スルホン酸由来のアシル基、および、式



- 20 [式中、 R^6 および R^7 は同一または異なつて、水素原子置換基を有し
ていてもよいアルキル基, シクロアルキル基, アラルキル基またはアリ
ール基を示す]で表わされるカルバミン酸由来のアシル基があげられる。

- R^5 で表わされるアルキル基としては、炭素数1-4程度のアルキル
基(例、メチル, エチル, プロピル, イソプロピル, ブチル, イソブチ
ル, sec-ブチル, tert-ブチル基)、または、炭素数7-9程度のア
25 ラルキル基(例、ベンジル, フェネチル, α -メチルベンジル基)があ

1 げられる。

上記 R^5 としてのアラルキル基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、たとえば炭素数 1 - 4 のアルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、
5 tert-ブチル基）、 C_{1-4} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ基）、ニトロ基、アミノ基、モノ-またはジ- C_{1-4} アルキルアミノ基（例、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ基）、モノ-またはジ- C_{1-4} アルカノイルアミノ基（例、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオ
10 ニルアミノ、ブチリルアミノ基）、ハロゲン化モノ-またはジ- C_{1-4} アルカノイルアミノ基（例、トリフルオロアセチルアミノ、クロロアセチルアミノ、ジクロロアセチルアミノ基）、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、碘素）、ハロゲン化アルキル基（例、トリフルオロメチル基）などがあげられる。

15 上記 R^5 に関し、好都合に用いられる基を R^5SO_2- の形で具体的に例示すると、メタンスルホニル、エタンスルホニル、2-プロパンスルホニル、2-ブタンスルホニル、ブタンスルホニル、 α -トルエンスルホニル（ベンジルスルホニル）、 β -エチルベンゼンスルホニル、 α -
フエニルプロパンスルホニル、ベンゼンスルホニル、p-トルエンスル
20 ホニル、p-クロロベンゼンスルホニル、O-、m-またはp-ニトロベンゼンスルホニル、p-メトキシベンゼンスルホニル、p-アセタミドベンゼンスルホニル、p-トリフルオロアセタミドベンゼンスルホニル、p-アミノベンゼンスルホニル、p-メチルアミノベンゼンスルホニル、p-ジメチルアミノベンゼンスルホニルなどがあげられる。

25 上記 R^6 または R^7 で表わされるアルキル基としては、たとえば炭素



- 1 数 1 - 6 のアルキル基 (例、 R^5 についてあげた基に加えてペンチルおよびヘキシル基) があげられ、同じく、シクロアルキル基としては炭素数 3 - 6 のシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル基が、アラルキル基としてはベンジル基およびフェネチル基
5 が、また同じくアリール基としてはフェニル基、 α -および β -ナフチル基があげられる。

上記 R^6 または R^7 としてのアルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基およびアリール基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、上記 R^5 としてのアラルキル基の置換基として例示したものと
10 同様の基があげられる。

上記 R^6 、 R^7 に関し、好都合に用いられる基を R^6R^7NCO- の形で具体的に例示すると、N-メチルカルバモイル、N-イソプロピルカルバモイル、N-ブチルカルバモイル、N-ヘキシルカルバモイル、N-シクロヘキシルカルバモイル、N-ベンジルカルバモイル、N-フェニルカルバモイル、N-2-メトキシエチルカルバモイル、N-p-クロロ
15 フェニルカルバモイル、N-p-メトキシフェニルカルバモイル、N、N-ジメチルカルバモイルなどがあげられる。

前記式 (I) に関し、X で示されるアルキル基としては、たとえば、炭素数 1 - 8 のアルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロ
20 ピル、ブチル、sec-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基) があげられる。これらの X としてのアルキル基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、たとえばハロゲン原子 (例、塩素、臭素、ヨウ素)、カルボキシル基、炭素数 2 - 5 のアルコキシカルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル
25 、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカ

- 1 ルボニル基), フェノキシカルボニル基, ベンジルオキシカルボニル基, 水酸基, 炭素数1-4のアルコキシ基(例、メトキシ, エトキシ, プロポキシ, イソプロポキシ, ブトキシ, イソブトキシ, sec-ブトキシ, tert-ブトキシ基などで、これらは末端が炭素数1-4のアルコキシ
- 5 基または $-O-(CH_2CH_2O)_n-H$ (nは1-5の整数)で置換されていてもよい), ベンジルオキシ基, 炭素数1-4のアルキルチオ基(例、メチルチオ, エチルチオ, プロピルチオ, ブチルチオ基), ベンジルチオ基, フェニルチオ基, 炭素数1-4のアルキルスルフィニル基(例、メチルスルフィニル, エチルスルフィニル, プロピルスルフィニル, ブ
- 10 チルスルフィニル基), ベンジルスルフィニル基, フェニルスルフィニル基, 炭素数1-4のアルキルスルホニル基(例、メチルスルホニル, エチルスルホニル, プロピルスルホニル, ブチルスルホニル基), ベンジルスルホニル基, フェニルスルホニル基, 炭素数1-5のアルカノイルオキシ基(例、ホルミルオキシ, アセチルオキシ, プロピオニルオキシ,
- 15 シ, ブチリルオキシ, イソブチリルオキシ, バレリルオキシ, ピパロイルオキシ基), ベンゾイルオキシ基, フェニルアセチルオキシ基, シアノ基, ジアルキルアミノ基(例、ジメチルアミノ, ジエチルアミノ, ジブチルアミノ基), 1または2のオキソ基(低級(C_{1-4})アルコール, ジオール,メルカプタン,もしくはジメルカプトールでアセタール化
- 20 されまたは置換基を有していてもよいヒドラジンでイミノ化されていてもよい), 置換基(例、低級(C_{1-4})アルコキシカルボニル, シアノ基)を有していてもよい低級(C_{1-4})1-アルキリデン(例、メチレン, エチリデン, プロピリデン), フェニル基, α -または β -ナフチル基, ビニル基, エチニル基, 炭素数3-6のシクロアルキル基(例、
- 25 シクロプロピル, シクロブチル, シクロペンチル, シクロヘキシル基)

1 , 5-6員環のN, O, S含有複素環状基(例、ピリジル, ピリミジル, ピラジニル, ピリダジニル, トリアジニル, ピペリジニル, ピペラジニル, ピロリル, ピロリジニル, ピロリニル, イミダゾリル, ピラゾリル, トリアゾリル, テトラゾリル, イミダゾリニル, ピラゾリジニル, 5 イミダゾリジニル, トリアゾリジニル, フリル, フラニル, テトラヒドロフリル, チエニル, モルホリノ, オキサゾリル, オキサゾリニル, チアゾリル, チアゾリニル, オキサジアゾリル, チアジアゾリル基)およびオキシラニル基, ジオキソラニル基, ジチオラニル基があげられる。

また、上記各環状基およびビニル基, エチニル基はさらに置換基を有
10 していてもよく、かかる置換基としては、たとえばC₁₋₄アルキル基(例、メチル, エチル, プロピル, イソプロピル, ブチル, イソブチル, sec-ブチル, tert-ブチル基), 水酸基, C₁₋₄アルコキシ基(例、メトキシ, エトキシ, プロポキシ, イソプロポキシ, ブトキシ, イソブトキシ, sec-ブトキシ, tert-ブトキシ基), C₁₋₄アルカノイルオ
15 キシ基(例、ホルミルオキシ, アセチルオキシ, プロピオニルオキシ, ブチリルオキシ, イソブチリルオキシ基), C₂₋₅アルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル, エトキシカルボニル, プロポキシカルボニル, イソプロポキシカルボニル, ブトキシカルボニル, イソブトキシカルボニル, sec-ブトキシカルボニル, tert-ブトキシカルボニル
20 基), ハロゲン原子(例、塩素, フッ素, 臭素, 碘素), ニトロ基, シアノ基, トリフルオロメチル基, アミノ基, モノ-C₁₋₄-アルキルアミノ基(例、メチルアミノ, エチルアミノ, プロピルアミノ, イソプロピルアミノ, ブチルアミノ, イソブチルアミノ基), ジ-C₁₋₄アルキルアミノ基(例、ジメチルアミノ, ジエチルアミノ, ジプロピルアミノ
25 , ジブチルアミノ基), C₁₋₄アルキルチオ基(例、メチルチオ, エチ

- 1 ルチオ，プロピルチオ，イソプロピルチオ，ブチルチオ，イソブチルチオ，*sec*-ブチルチオ，*tert*-ブチルチオ基）， C_{1-4} アルキルスルフィニル基（例、メチルスルフィニル基）， C_{1-4} アルカンスルホニル基（例、メタンスルホニル基）， C_{1-4} アルカノイルアミノ基（例、ホルムアミノ，アセチルアミノ，プロピオニルアミノ，ブチリルアミノ，イソブチリルアミノ基），スルホ基，スルファモイル基（例、スルファモイル，*N*-メチルスルファモイル，*N*，*N*-ジメチルスルファモイル基），スルホニルアミノ基（例、メタンスルホニルアミノ，ベンゼンスルホニルアミノ，*p*-トルエンスルホニルアミノ）， C_{2-4} アルカノイル基（例、アセチル，プロピオニル，ブチリル，イソブチリル基），ベンジルオキシ基，ベンジルチオ基，ベンジルオキシカルボニルオキシ基，*tert*-ブトキシカルボニルオキシ基，ベンジルアミノ基などがあげられる。
- 5
10

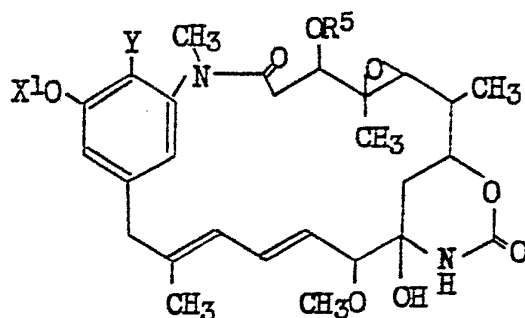
- 本発明化合物（I）の代表例としては、たとえば、4，5-デオキシ
15 メイタンシノール，19-デクロロ-4，5-デオキシメイタンシノール，20-デメトキシ-20-ヒドロキシ-4，5-デオキシメイタンシノール，4，5-デオキシアンサマイトシンP-3（4，5-デオキシメイタンシノール 3-イソブチレート），4，5-デオキシメイタンシン，4，5-デオキシメイタンシノール 3-フェニルアセテート
20 ，4，5-デオキシメイタンシノール 3-クロトネート，4，5-デオキシメイタンシノール 3-シクロブタンカルボキシレート，4，5-デオキシメイタンシノール 3-フェノキシアセテート，4，5-デオキシメイタンシノール 3-マンデレート，4，5-デオキシメイタンシノール 3- α -アミノフェニルアセテート，4，5-デオキシメイタンシノール 3- α -クロロフェニルアセテート，20-デメトキ
25

- 15 -

- 1 シー20-ヒドロキシ-4,5-デオキシメイタンシノール 3-イソ
ブチレート(4,5-デオキシPDM-3), 20-デメトキシ-20
-フエナシルオキシ-4,5-デオキシメイタンシン, 20-デメトキ
シ-20-(3-エトキシカルボニル)アセトニルオキシ-4,5-デ
5 オキシメイタンシノール 3-イソブチレート(4,5-デオキシPDM-3-C₂₀-(3-エトキシカルボニル)アセトニルエーテル), 4
, 5-デオキシPDM-3-C₂₀-ヘキサエチレングリコリルエーテル
, 4, 5-デオキシPDM-3-C₂₀-p-アミノベンジルエーテル,
4, 5-デオキシPDM-3-C₂₀-アリルエーテル, 4, 5-デオキ
10 シPDM-3-C₂₀-β-シアノビニルエーテル, 4, 5-デオキシPDM-3-C₂₀-クロトネート, 4, 5-デオキシPDM-3-C₂₀-ベンゾエート, 4, 5-デオキシPDM-3-C₂₀-シクロヘキサンカルボキシレート, 4, 5-デオキシPDM-3-C₂₀-N-フエニルカーバメート, 4, 5-デオキシPDM-3-C₂₀-メタンスルホネート
15 , 19-デクロロ-4,5-デオキシアンサマイトシンP-3, 19-デクロロ-4,5-デオキシメイタンシノール 3-[2-(N-アセチル-N-メチル)]アミノ-4-メチルペンタノエートなどがあげられる。

本発明の4,5-デオキシメイタンシノイド化合物(I)は、たとえ
20 ば以下に示す方法によつて製造し得る。

(1) 式

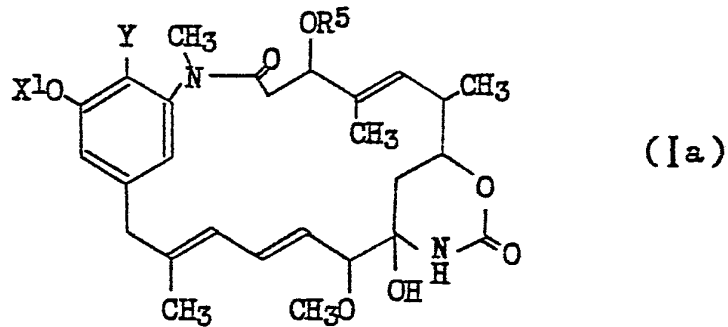


(I)

- 16 -

- 1 〔式中、Yは前記と同意義、X¹は水素原子、炭素数1-8のアルキル基またはベンジル基を、R⁵は水素原子、アルカノイル基または2-(N-アルカノイル-N-メチル)アミノプロピオニル基を示す〕で表わされる化合物を脱酸素することにより、式

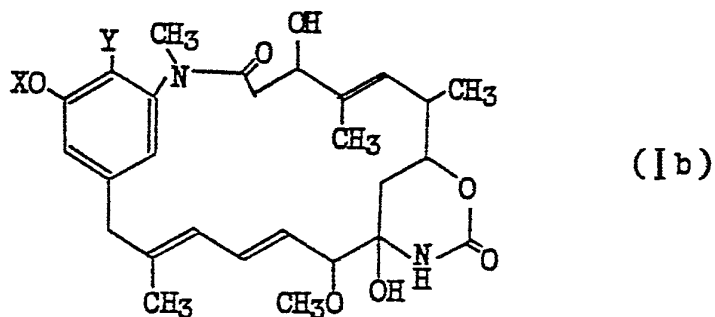
5



- 10 〔式中、各記号は前記と同意義〕で表わされる4,5-デオキシメイタンシノイド化合物を製造する方法、

(2) 式

15



〔式中、各記号は前記と同意義〕で表わされる4,5-デオキシメイタンシノイド化合物を式

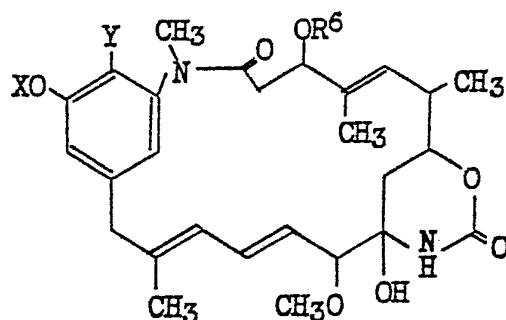
20



〔式中、R⁶はカルボン酸由来のアシル基を示す〕で表わされるカルボン酸またはその反応性誘導体と反応させることにより、式

25

1



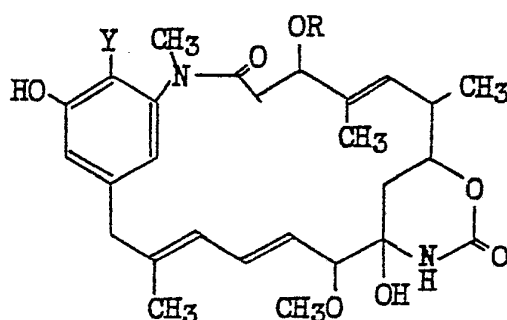
(Ic)

5

〔式中、各記号は前記と同意義〕で表わされる 4, 5-デオキシメイト
ンシノイド化合物を製造する方法、

(3) 式

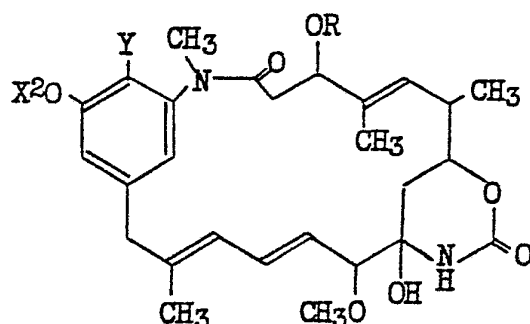
10



(Id)

〔式中、各記号は前記と同意義〕で表わされる 4, 5-デオキシメイト
15 ンシノイド化合物をアルキル化またはアシル化することにより、式

20



(Ie)

〔式中、Y および R は前記と同意義、X² はアルキル基またはアシル基
を示す〕で表わされる 4, 5-デオキシメイトンシノイド化合物を製造
する方法。

上記各式に関し、X¹ および X² において定義される各基は前述の X
25 における当該基に相当し、R⁵ および R⁶ において定義される各基は前

- 1 述の R における当該基に相当する。

なお上記各反応において、原料化合物の 9 位の水酸基は必要に応じて適当な保護基（例、C₁₋₄アルキル，トリ-C₁₋₄アルキルシリル，2-テトラヒドロピラニル基）で保護されていてもよい。これらの保護基は反応後水性媒質（例、含水メタノール，含水エタノール，含水テトラヒドロフラン，含水アセトニトリル，含水酢酸）や酸（例、塩酸，硫酸，リン酸などの無機酸；トリフルオロ酢酸，トリクロロ酢酸，メタンスルホン酸，p-トルエンスルホン酸などの有機酸）で処理することにより容易に除去できる。

- 10 上記方法(1)における脱酸素反応は、たとえば金属またはハロゲン化低原子価金属の存在下に行われる。用いられる金属としては、チタンや亜鉛-銅複合体が好ましく、ハロゲン化低原子価金属としては、ハロゲン化第一クロム（例、塩化第一クロム），ハロゲン化第一ランタニド（例、二臭素化サマリウム，二臭素化イツテルビウム），低原子価ハロゲン化タングステン（例、六塩化タングステン/ブチルリチウム），低原子価ハロゲン化チタン（例、三塩化チタン/リチウムアルミニウムハイドライド），低原子価ハロゲン化鉄（例、塩化第二鉄/ブチルリチウム）などが好ましい。その使用量は原料化合物（Ⅰ）1モル当り通常約1～100倍モル量、望ましくは約5～50倍モル量程度である。本反応は通常溶媒の存在下に行うのが好都合であり、かかる溶媒としては、たとえばエーテル類（例、ジエチルエーテル，テトラヒドロフランなど）が用いられ、とりわけテトラヒドロフランが好ましい。反応は通常約-70℃から+150℃程度、望ましくは約-40℃から+80℃程度の温度で行うことができる。反応終了後、過剰の試薬を水又はアルコール類（例、メタノール，エタノール）で分解し、ついで適宜溶媒（例、酢酸エ
- 15
20
25



- 1 チル、クロロホルム)で抽出すると粗生成物が得られる。このものをシリカゲルカラムクロマトグラフィーまたは高速液体クロマトグラフィーなどを用いて分離精製することにより目的とする4,5-デオキシメイトンシノイド化合物(Ia)が得られる。
- 5 方法(2)における化合物(Ib)および方法(3)における化合物(Id)のアシル化は、自体公知のメイトンシノール類および20-デメトキシ-20-ヒドロキシメイトンシノイド類のアシル化方法に準じて、(Ib)または(Id)をたとえばカルボジイミド類(例、ジシクロヘキシルカルボイミド)の存在下カルボン酸(Ⅱ)と反応させるか、(Ib)または(Id)
- 10 を(Ⅱ)の反応性誘導体(例、酸無水物)やその他の酸の反応性誘導体(例、スルホン酸クロリド、カルバミン酸クロリド、イソシアン酸エステル)と反応させることによつて行われる〔たとえば特開昭55-66586号公報(アメリカ特許出願番号第92,954号明細書)、特開昭55-102583号公報(アメリカ特許出願番号第112,237号明細書)、特願昭54-98010号(アメリカ特許出願番号第171,460号)明細書〕。

なお、上記のアシル化反応において、カルボン酸(Ⅱ)やその他の酸誘導体中に反応の影響を受け易い置換基(例、アミノ基、水酸基)が存在する場合、予め適当な保護基(例、アミノの保護基としては、ベンジル

20 ルオキシカルボニル、tert-ブチルオキシカルボニルなど、水酸基の保護基としては、ベンジルオキシカルボニル、アセチル、トリフルオロアセチルなど)で保護して反応させ、その後通常の保護基除去手段を施すことによつて目的化合物(Ic)や(Ie)を得ることができる。

また、上記アシル化において、化合物(Ib)のXが水素原子である場合

25 合(すなわち、20位に水酸基が存在する場合)、3位の水酸基と共に

- 1 20 位の水酸基もアシル化され、Xがアシル基の(Ic)が得られることがある。この場合、必要ならばXがアシル基の化合物をアルカリ加水分解反応に付すことにより選択的に20位のアシル基を脱離してXが水素原子の(Ic)を得ることもできる。アルカリ加水分解反応は含水溶媒(
- 5 例、含水メタノール、含水エタノール、含水テトラヒドロフラン)中、または含水溶媒と有機溶媒(例、ジエチルエーテル、ジクロルメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン)との混液中、水酸化アルカリ金属(例、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム)や炭酸アルカリ金属(例、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム)などを用いて行われる。
- 10 方法(3)における化合物(Id)のアルキル化は、自体公知の20-デメトキシ-20-ヒドロキシメイタンノイド類の20位の水酸基のアルキル化方法〔特願昭55-78142号(アメリカ出願番号第171,459号)明細書〕に準じ、化合物(Id)と、a) ジアゾアルカン(例、ジアゾメタン、 α -ジアゾトルエン)、b) トリアルキルオキシニウム塩
- 15 (例、トリメチルオキシニウムフルオロボレート、トリエチルオキシニウムフルオロボレート)、c) ハロゲンイド(例、臭化ブチル、臭化ベンジル、塩化アリル、臭化プロパルギル、1-ブロモアセトン、 α -ブロモアセトフェノン、エチル プロモアセテート、4-クロロアセト酢酸エチルエステル、プロモアセトアルデヒド ジエチルアセタール)、d)
- 20 スルフェート類(例、ジメチルスルフェート、カルビトール p-トルエンスルホン酸エステル)、e) イソ尿素類(例、O-メチル-N, N'-ジシクロヘキシルイソ尿素)、f) 4級アンモニウム塩類(例、1-ベンジルピリジニウム p-トルエンスルホネート)、g) アセチレン類(例、アセチレンジカルボン酸エチルエステル、シアノアセチレン
- 25)などとを、適宜な溶媒中、通常、塩基の存在下に反応させることによ

- 1 り行なわれる。用いられる塩基としては、アルカリ金属水酸化物（例、
水酸化ナトリウム）、三級アミン類（例、トリエチルアミン、ピリジン
、4-ジメチルアミノピリジン、N-メチルモルホリン）などがあげら
れる。また、本反応はアルカリ性の水層と有機層の2相系で、いわゆる
5 層間移動触媒（例、テトラエチルアンモニウム　プロミド、セチルトリ
メチルアンモニウム　プロミド）の存在下に行なうことが好ましい場合
もある。なお、目的物のうち、当該アルキル基中にアルキル化を受けや
すい基を有するものを得ようとする場合、これらの基を保護した化合物
を得、ついで脱保護することにより目的化合物を得ることができること
10 は前記方法(2)の場合と同様である。また、同じく自体公知の方法により、
当該アルキル基中にオキシ基を含む化合物をヒドラジン、ヒドロキシル
アミンと反応させて対応するヒドラジド、オキシムを製造すること、ま
た当該アルキル基中にチオエーテル基を有する化合物を適当な酸化剤（
例、過酸化水素、過メタクロロ安息香酸）などにより酸化し、対応する
15 スルフィニル基またはスルホニル基を含む化合物を製造すること、また、
たとえば当該アルキル基がニトロ基を含む基である場合に、これを自体
公知の方法（例、亜鉛末と塩化カルシウム）で還元することにより対応
するアミノ基を含む基を持った化合物を製造すること、かくして得たア
ミノ基含有アルキル基のアミノ基をアシル化しアシルアミノ基に変換す
20 ることができる。

上記の各方法によつて製造された4, 5-デオキシメイタンシノイド
化合物(Ia), (Ic), (Ie)は、反応混合物から常套手段、たとえば
濃縮、溶媒抽出、クロマトグラフィー、再結晶等を適宜利用して単離採
取することができる。目的化合物が異性体（例、D-異性体、L-異性
25 体）の混合物として製造される場合には、一般に自体公知の分離手段、



- 1 たとえばシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、それぞれの異性体に分離することもできる。本発明の4, 5-デオキシメイタンシノイド化合物(I)はこれらの個々の異性体およびそれらの混合物を包含するものである。
- 5 本発明の4, 5-デオキシメイタンシノイド化合物(I)とりわけ(Ic)は強力な有糸分裂阻害作用および抗腫瘍作用を有し毒性も比較的低いので、悪性腫瘍〔例、白血病(P-388, マウス), メラノーマ(B-16, マウス)〕に罹病している動物に投与して著明な延命効果を示し、温血動物(例、マウス, ラット, 兎, 犬, 猫, ヒト)に対する
- 10 有効な抗腫瘍剤として用いることができる。化合物(I)は通常自体公知の担体, 希釈剤等を用いて適宜の医薬組成物(例、注射剤など)として経口的もしくは非経口的に安全に投与される。化合物(I)を注射投与する場合、その投与経路は、たとえば皮下, 腹腔内, 静脈, 筋肉注射などから適宜選択してもよく、投与量は、たとえばメラノーマに対して
- 15 静脈注射で用いる場合、1回当たり約1-1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重好ましくは5-500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重の範囲から、症状, 対象動物などを考慮して適宜決定することができる。

注射液は、常套手段、たとえば化合物(I)約50 μg - 約3mgをアルコール(例、エタノール)約0.5 mlで溶解し、それに生理的食塩水を加えて全量を10 mlの比率になるようにして調製してもよい。投与量の少ない場合にはこの溶液を生理食塩水でさらに希釈して調製することができる。

本発明化合物(I)は、抗菌作用、たとえば抗カビや抗原虫作用を示す点でも有用である。化合物(I)を抗カビ剤または抗原虫剤として使用するには、たとえば土壌, 活性汚泥または動物体液などの細菌生態を

25



- 1 検する際に有利に使用し得る。すなわち、土壌から有用な細菌類を分離する場合、または廃水処理に用いられている活性汚泥法の運転、解析に原虫または黴以外の細菌類の作用を検する場合、試料中に生存する黴または原虫を発育させず、細菌生態を選択的に発育させることが出来る。
- 5 具体的には被検試料を液体または固体培地に添加し、その培地 1 ml 当りに化合物 (I) を約 10 - 100 $\mu\text{g/ml}$ の 1% メタノール含有水溶液を 0.1 ml 添加し、培養する。

さらに、化合物 (I) は、1 mg/ml 水溶液 0.02 ml で、たとえばイネ小黑菌核病、イネゴマ葉枯病、イネ紋枯病の病因微生物の生育を阻止しうるので、1% メタノール水に約 0.5 - 5 $\mu\text{g/ml}$ の濃度に化合物 (I) を溶解した溶液をイネに噴霧してそれらの植物病の処置に使用しうる。

なお、本発明化合物の製造に用いる原料化合物 (II) は、公知のメイタンシン類、アンサマイトシン類などをそのまま用いてもよく、またメイタンシノール、デクロロメイタンシノール類〔特開昭 55-6658 6 号公報 (アメリカ特許出願番号第 9 2,9 5 4 号明細書) および 20-デメトキシ-20-ヒドロキシメイタンシノール類〔特開昭 55-85 5 9 2 号公報 (アメリカ特許出願番号第 1 5 3,5 2 2 号明細書) 〕などをそのまま、または自体公知の方法により 3 位をアシル化もしくは 20 位をアルキル化して用いてもよい。

本発明化合物の製造法における原料化合物 (II) としては、一般に自体公知のカルボン酸またはそれらの製造法に準じて製造されたカルボン酸が使用される。それらの公知製造法を記載した文献の数例を次にあげる。

25 J.R.Coggins, N.L.Benoiton, Can. J. Chem. 49, 1968



1 (1971),

P.Quitt, J.Hellerback, K.Vogler, *Helv. Chim. Acta*,
46, 327 (1963),

S.L.Portnova, et al, *Zh. Obsch. Khim.* 38, 428 (1968)

5 以下に本発明を実施例によつてさらに具体的に説明するが、本発明の
範囲がこれらに限定されるものではない。

実施例 1

4, 5-デオキシ-メイタンシノールの製造

乾燥したテトラヒドロフラン (THF) 6 ml に 321 mg の無水三塩化
10 チタンを加え、これに室温にて攪拌下、乾燥窒素気流中リチウムアルミ
ニウムハイドライド (LAH) 20 mg を少量ずつ加えて15分間反応
を行なう。その後、50 mg のメイタンシノールを加えて、約30分間室
温にて攪拌する。反応終了後、反応液に15 ml の水を加えてクロロホル
ムで抽出し、有機層を水洗し、無水芒硝にて乾燥する。クロロホルムを
15 減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔シリカゲ
ル(メルク社) Art 7736, 溶媒: クロロホルム: メタノール = 10
0: 1.5〕にて精製すると22 mg の4, 5-デオキシ-メイタンシノ
ール(収率 = 45.1%)が得られる。マススペクトル(m/e); 548
(M⁺), 530, 487。

20 実施例 2

4, 5-デオキシ-デクロロメイタンシノールの製造

乾燥したTHF 60 ml に4.7 g の無水三塩化チタンを加え、これに
室温で攪拌下、乾燥窒素気流中LAH 300 mg を少量ずつ加えて15分
間反応を行なう。その後、500 mg のデクロロメイタンシノールを加え
25 て、約40分間室温にて攪拌する。反応液を実施例1と同様に処理し、



- 1 シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル（メルク社），クロ
ロホルム：メタノール＝100：1.5〕にて精製すると200mgの4
，5-デオキシ-デクロロメイタンシノール（収率＝41.3%）が得
られる。マススペクトル（ m/e ）；514（ M^+ ），496，453。

5 実施例3.

4，5-デオキシ-20-デメトキシ-20-ヒドロキシメイタンシ
ノールの製造

- 乾燥したTHF 6mlに321mgの無水三塩化チタンを加え、室温にて
攪拌下、乾燥窒素気流中、LAH 20mgを少量ずつ加えて15分間反応
10 する。ついで、45mgの20-デメトキシ-20-ヒドロキシメイタン
シノールを加えて、約40分間室温にて攪拌する。反応液を実施例1
と同様に処理し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル（
メルク社），クロロホルム：メタノール＝50：1〕にて精製すると1
2mgの題記化合物（収率＝27.5%）が得られる。マススペクトル
15 （ m/e ）；534（ M^+ ），516，473。

実施例4

4，5-デオキシ-アンサマイトシンP-3（4，5-デオキシメイ
タンシノール 3-イソブチレート）の製造

- 乾燥ジクロロメタン15mlに4，5-デオキシメイタンシノール20
20 0mg，N，N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）451mg，
イソ酪酸193mg，p-ジメチルアミノピリジン（DMAPI）97.2
mgを加え、室温にて攪拌する。反応終了後、反応液よりN，N'-ジシク
ロヘキシル尿素を除去し、母液を減圧下濃縮する。残渣を酢エチに溶解
後、0.1N-塩酸，飽和重曹水，飽和食塩水で洗浄し、酢エチ層を無
25 水芒硝にて乾燥する。ついで、減圧下溶媒留去し、残渣をシリカゲルカ



- 26 -

- 1 ラムクロマトグラフィー〔シリカゲル（メルク社），クロロホルム：メ
タノール＝200：1〕にて精製すると70mgの4，5-デオキシアン
サマイトシンP-3（収率＝31％）が得られる。マススペクトル
（ m/e ）； 618（ M^+ ）， 557。

5 実施例5

4，5-デオキシ-デクロロメイタンシンの製造

- 乾燥ジクロロメタン15mlに4，5-デオキシ-デクロロメイタンシ
ノール100mg，DCC220mg，DMAP90mg，N-アセチル-N
-メチルアラニン230mgを加え室温で撹拌する。反応終了後、反応液
10 を実施例4と同様に処理し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔シ
リカゲル（メルク社），クロロホルム：メタノール＝100：1〕にて
精製すると2種のジアステレオアイソマーが得られる。4，5-デオキ
シ-デクロロメイタンシン19mgおよびそのアミノ酸側鎖中の立体配位
の異なる異性体10mgが得られる。マススペクトル（ m/e ）； 641（ M^+ ）
15 ， 580。

実施例6

4，5-デオキシ-20-デメトキシ-20-ヒドロキシメイタンシ
ノール 3-フェニルアセテートの製造

- 乾燥ジクロロメタン5mlに4，5-デオキシ-20-デメトキシ-2
20 0-ヒドロキシメイタンシノール10mg，DCC22mg，DMAP9mg
，フェニル酢酸30mgを加え室温で撹拌する。反応終了後、反応液を
実施例4と同様に処理し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔シリ
カゲル（メルク社），クロロホルム：メタノール＝50：1〕にて精製す
ると4，5-デオキシ-20-デメトキシ-20-ヒドロキシメイタン
25 シノール 3-フェニルアセテート5.2mgが得られる。マススペクト



- 27 -

1 m/e ; 652(M^+), 591。

実施例7

4, 5-デオキシアンサマイトシンP-3の製造

乾燥したTHF 6 ml中に350 mgの無水三塩化チタンを加入し、室温
5 にて攪拌下、LAH 22 mgを少量ずつ加えて15分間反応を行なう。そ
の後、50 mgのアンサマイトシンP-3 (メイタンシノール 3-イソ
ブチレート)を加えて、約6時間室温にて攪拌下反応を行なう。反応液
に水15 mlを加えてクロロホルム抽出を行なう。有機層を水洗し、無水
10 芒硝にて乾燥する。クロロホルムを減圧下留去し、残査をシリカゲルカ
ラムクロマトグラフィー〔シリカゲル(メルク社), クロロホルム:メ
タノール=100:1〕にて精製すると5.3 mgの4, 5-デオキシ
アンサマイトシンP-3が得られる。この化合物の分析結果は実施例4
の化合物と一致した。

実施例8

15 4, 5-デオキシメイタンシンの製造

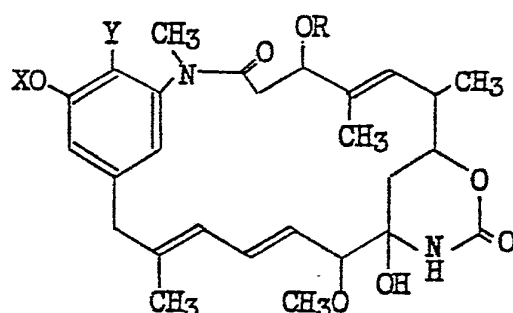
乾燥ジクロルメタン3 mlに4, 5-デオキシメイタンシノール20 mg
, DCC 45 mg, N-アセチル-N-メチル-DL-アラニン32 mgお
よびDMAP 10 mgを加え室温で攪拌する。反応終了後、反応液を実施
例4と同様に処理し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔シリカゲ
20 ル(メルク社), 酢酸エチル:水飽和酢酸エチル=3:1〕にて精製す
ると2種のジアステレオアイソマーが得られる。4, 5-デオキシメイ
タンシン6 mgおよびそのアミノ酸側鎖中の立体配位の異なる異性体7 mg
が得られる。マススペクトル(m/e); 675(M^+), 614。

1

請求の範囲

1. 式

5

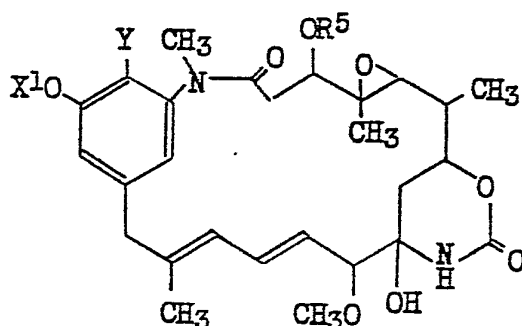


〔式中、Xは水素原子，アルキル基またはアシル基を、Yは水素原子または塩素原子を、Rは水素原子またはカルボン酸由来のアシル基を示す〕で表わされる4，5-デオキシメイタンシノイド化合物。

10

2. 式

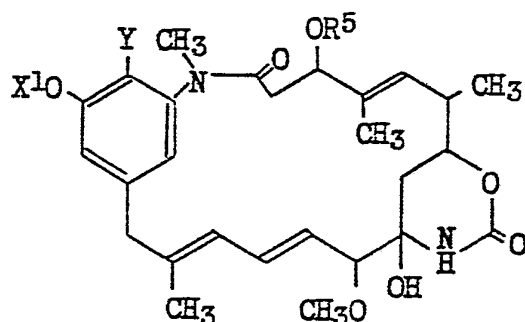
15



〔式中、X¹は水素原子，炭素数1-8のアルキル基またはベンジル基を、Yは水素原子または塩素原子を、R⁵は水素原子，アルカノイル基または2-(N-アルカノイル-N-メチル)アミノプロピオニル基を示す〕で表わされる化合物を脱酸素することを特徴とする式

20

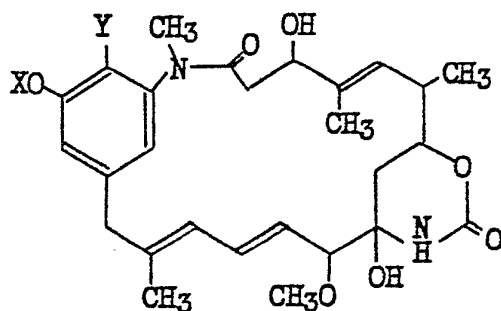
25



- 1 〔式中、各記号は前記と同意義〕で表わされる 4, 5-デオキシメイタンシノイド化合物の製造方法。

3. 式

5

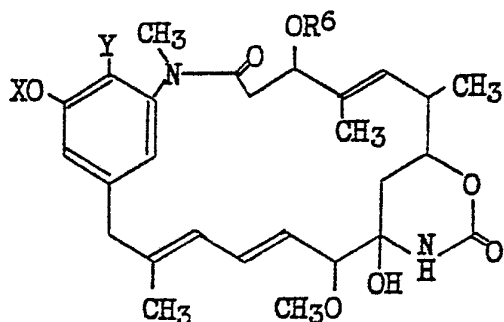


- 10 〔式中、Xは水素原子、アルキル基またはアシル基を、Yは水素原子または塩素原子を示す〕で表わされる 4, 5-デオキシメイタンシノイド化合物を式



- 15 〔式中、 R^6 はカルボン酸由来のアシル基を示す〕で表わされるカルボン酸またはその反応性誘導体と反応させることを特徴とする式

15

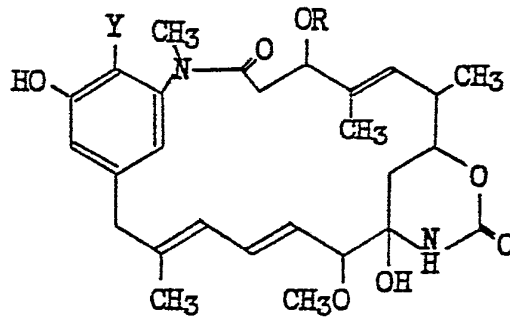


- 20 〔式中、各記号は前記と同意義〕で表わされる 4, 5-デオキシメイタンシノイド化合物の製造方法。

25

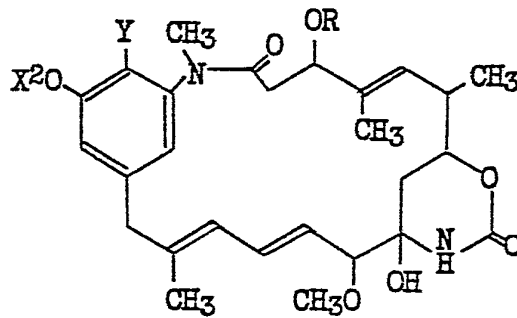
1 4. 式

5



〔式中、Yは水素原子または塩素原子を、Rは水素原子またはカルボン酸由来のアシル基を示す〕で表わされる4,5-デオキシメイタンシノイド化合物をアルキル化またはアシル化することを特徴とする式

10



15 〔式中、YおよびRは前記と同意義、X²はアルキル基またはアシル基を示す〕で表わされる4,5-デオキシメイタンシノイド化合物の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP80/00240

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ³ According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int. Cl.³ C07D 498/08														
II. FIELDS SEARCHED Minimum Documentation Searched ⁴ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <tr> <th style="width: 25%;">Classification System</th> <th style="width: 75%;">Classification Symbols</th> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 10px;">I P C</td> <td style="padding: 10px;">C07D 498/08, A61K 31/535</td> </tr> </table> Documentation Searched other than Minimum Documentation to the extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁵ Journal of Medicinal Chemistry 1965 - 1979			Classification System	Classification Symbols	I P C	C07D 498/08, A61K 31/535								
Classification System	Classification Symbols													
I P C	C07D 498/08, A61K 31/535													
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ¹⁴ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <tr> <th style="width: 10%;">Category ⁶</th> <th style="width: 70%;">Citation of Document, ¹⁶ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷</th> <th style="width: 20%;">Relevant to Claim No. ¹⁸</th> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 10px;">X</td> <td style="padding: 10px;"> Journal of the American Chemical Society Vol. 96, No. 11 (Publication, May 29, 1974) S.M. Kupchan et al. "Novel Maytansinoids. Structural Interrelations and Requirements for Antileukemic Activity" P. 3706-3708 </td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 10px;">1 - 3</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 10px;">X</td> <td style="padding: 10px;"> Journal of the American Chemical Society Vol. 97, No. 18 (Publication, September 3, 1975) S.M. Kupchan et al. "Novel Maytansinoids. Naturally occurring and Synthetic Antileukemic Esters of Maytansinol" P. 5294-5295 </td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 10px;">1 - 3</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 10px;">X</td> <td style="padding: 10px;"> Journal of Medicinal Chemistry Vol. 21, No. 1 (Publication, January, 1978) S.M. Kupchan et al. "Structural Requirements for Antileukemic Activity among the Naturally occurring and Semisynthetic Maytansinoids" P. 31-37 </td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 10px;">1 - 3</td> </tr> </table>			Category ⁶	Citation of Document, ¹⁶ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷	Relevant to Claim No. ¹⁸	X	Journal of the American Chemical Society Vol. 96, No. 11 (Publication, May 29, 1974) S.M. Kupchan et al. "Novel Maytansinoids. Structural Interrelations and Requirements for Antileukemic Activity" P. 3706-3708	1 - 3	X	Journal of the American Chemical Society Vol. 97, No. 18 (Publication, September 3, 1975) S.M. Kupchan et al. "Novel Maytansinoids. Naturally occurring and Synthetic Antileukemic Esters of Maytansinol" P. 5294-5295	1 - 3	X	Journal of Medicinal Chemistry Vol. 21, No. 1 (Publication, January, 1978) S.M. Kupchan et al. "Structural Requirements for Antileukemic Activity among the Naturally occurring and Semisynthetic Maytansinoids" P. 31-37	1 - 3
Category ⁶	Citation of Document, ¹⁶ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷	Relevant to Claim No. ¹⁸												
X	Journal of the American Chemical Society Vol. 96, No. 11 (Publication, May 29, 1974) S.M. Kupchan et al. "Novel Maytansinoids. Structural Interrelations and Requirements for Antileukemic Activity" P. 3706-3708	1 - 3												
X	Journal of the American Chemical Society Vol. 97, No. 18 (Publication, September 3, 1975) S.M. Kupchan et al. "Novel Maytansinoids. Naturally occurring and Synthetic Antileukemic Esters of Maytansinol" P. 5294-5295	1 - 3												
X	Journal of Medicinal Chemistry Vol. 21, No. 1 (Publication, January, 1978) S.M. Kupchan et al. "Structural Requirements for Antileukemic Activity among the Naturally occurring and Semisynthetic Maytansinoids" P. 31-37	1 - 3												
* Special categories of cited documents: ¹⁵ "A" document defining the general state of the art "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document cited for special reason other than those referred to in the other categories "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but on or after the priority date claimed "T" later document published on or after the international filing date or priority date and not in conflict with the application, but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance														
IV. CERTIFICATION <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 10px;"> Date of the Actual Completion of the International Search ² November 13, 1980 (13.11.80) </td> <td style="width: 50%; padding: 10px;"> Date of Mailing of this International Search Report ³ December 1, 1980 (01.12.80) </td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; padding: 10px;"> International Searching Authority ¹ Japanese Patent Office </td> <td style="width: 50%; padding: 10px;"> Signature of Authorized Officer ¹⁰ </td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search ² November 13, 1980 (13.11.80)	Date of Mailing of this International Search Report ³ December 1, 1980 (01.12.80)	International Searching Authority ¹ Japanese Patent Office	Signature of Authorized Officer ¹⁰								
Date of the Actual Completion of the International Search ² November 13, 1980 (13.11.80)	Date of Mailing of this International Search Report ³ December 1, 1980 (01.12.80)													
International Searching Authority ¹ Japanese Patent Office	Signature of Authorized Officer ¹⁰													

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP 80/00240

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC)		
Int. Cl. ³ C 07 D 498/08		
II. 国際調査を行った分野		
調査を行った最小限資料		
分類体系	分類記号	
IPC	C 07 D 498/08 A 61 K 31/535	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
Journal of Medicinal Chemistry 1965-1979年		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
X	Journal of the American Chemical Society 第96巻第11号(1974年5月29日発行) S.M.Kupchan et al. 「Novel Maytansinoids. Structural Interrelations and Requirements for Antileukemic Activity」P.3706-3708	1-3
X	Journal of the American Chemical Society 第97巻第18号(1975年9月3日発行) S.M.Kupchan et al. 「Novel Maytansinoids. Naturally occurring and Synthetic Antileukemic Esters of Maytansinol」P.5294-5295	1-3
*引用文献のカテゴリー 「A」 一般的技術水準を示す文献 「P」 国際出願日前でかつ優先権の主張の基礎となる出願の日以後に公表された文献 「E」 先行文献ではあるが国際出願日以後に公表されたもの 「T」 国際出願日又は優先日以後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「L」 他のカテゴリーに該当しない文献 「X」 特に関連のある文献 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
13.11.80	01.12.80	
国際調査機関	権限のある職員	4 C 7 3 0 6
日本国特許庁 (ISA/JP)	特許庁審査官 田 中 倫 子	

第2ページから続く情報

X	Journal of Medicinal Chemistry 第21巻第1号(1978年1月発行) S.M. Kupchan et al. 「Structural Requirements for Antileukemic Activity among the Naturally occurring and Semisynthetic Maytansinoids」 P. 81-87	1-8
---	--	-----

V. ☐ 一部の請求の範囲について国際調査を行わないときの意見

次の請求の範囲については特許協力条約に基づく国際出願等に関する法律第8条第3項の規定によりこの国際調査報告を作成しない。その理由は、次のとおりである。

1. ☐ 請求の範囲_____は、国際調査をすることを要しない事項を内容とするものである。
2. ☐ 請求の範囲_____は、有効な国際調査をすることができる程度にまで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。

VI. ☐ 発明の単一性の要件を満たしていないときの意見

次に述べるようにこの国際出願には二以上の発明が含まれている。

1. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されたので、この国際調査報告は、国際出願のすべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に一部分しか納付されなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付があった発明に係る次の請求の範囲について作成した。
請求の範囲_____
3. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲に最初に記載された発明に係る次の請求の範囲について作成した。
請求の範囲_____

追加手数料異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加して納付すべき手数料の納付と同時に、追加手数料異議の申立てがされた。
- ☐ 追加して納付すべき手数料の納付に際し、追加手数料異議の申立てがされなかった。