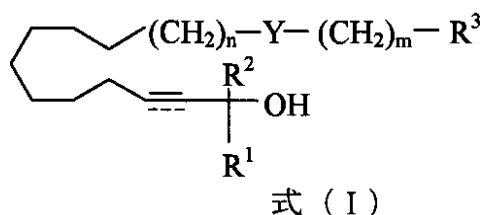


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式 (I) で示されるヒドロキシエイコセン酸類似体、またはその薬学的に許容される塩若しくは水和物。

【化 1】



10

(式中、
結合

【化 2】



はシスビニレン基またはエチニレン基を示し；

Y は C H_2 、O または S (O)_p を示し、ここで p は 0、1 または 2 であり；

m は 1 ~ 4 の整数を示し、n は 0 ~ 3 の整数を示し、m と n との和は 3 ~ 7 の整数であり 20

；
 R^1 は C_{1-4} アルキル基または C_{3-8} シクロアルキル基を示し；

R^2 は水素原子またはメチル基を示し；

R^3 は C O R^4 、ニトリル基、ハロゲン原子、テトラゾール基またはチアゾリジンジオン基を示し；

R^4 は O R^6 、 N H R^6 、 N (O H) R^6 、 $\text{N H S O}_2 \text{ R}^5$ 、グリセロールまたは機能性グリセロールを示し；

R^5 は C_{1-15} アルキル基、 C_{6-10} アリール基、またはアルキル基、ハロゲンまたはアミノ基で置換されている C_{7-14} アリール基を示し；

R^6 は水素原子、 C_{1-10} アルキル基、またはヒドロキシ基で置換されている C_{1-10} アルキル基を示す。) 30

【請求項 2】

m と n との和が 3、4 または 5 であり、 R^1 が C_{1-4} アルキル基であり、 R^2 が水素原子であり、 R^3 が C O R^4 、テトラゾール基またはチアゾリジンジオン基であり、そして Y が C H_2 である請求項 1 記載の式 (I) で示されるヒドロキシエイコセン酸類似体。

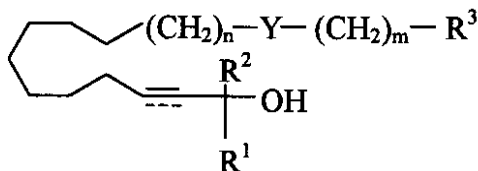
【請求項 3】

化合物が (R) - 16 - ヒドロキシエイコサ - 14 - イン酸、(R) - 17 - ヒドロキシエイコサ - 15 - イン酸、(R) - (Z) - 16 - ヒドロキシエイコサ - 14 - エン酸または (R) - (Z) - 15 - ヒドロキシノナデカ - 13 - エン酸である請求項 1 記載の式 (I) で示されるヒドロキシエイコセン酸類似体。 40

【請求項 4】

以下の式 (I) で示されるヒドロキシエイコセン酸類似体、またはその薬学的に許容される塩若しくは水和物および薬学的に許容される担体を含有するエラストマーゼ放出阻害組成物。

【化 3】



式 (I)

(式中、
結合

10

【化 4】

はシスビニレン基またはエチニレン基を示し；

Y は CH_2 、O または $\text{S}(\text{O})_p$ を示し、ここで p は 0、1 または 2 であり；

m は 1 ~ 4 の整数を示し、n は 0 ~ 3 の整数を示し、m と n との和は 3 ~ 7 の整数であり；

R^1 は C_{1-4} アルキル基または C_{3-8} シクロアルキル基を示し；

R^2 は水素原子またはメチル基を示し；

20

R^3 は COR^4 、ニトリル基、ハロゲン原子、テトラゾール基またはチアゾリジンジオン基を示し；

R^4 は OR^6 、 NHR^6 、 $\text{N}(\text{OH})\text{R}^6$ 、 $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^5$ 、グリセロールまたは機能性グリセロールを示し；

R^5 は C_{1-15} アルキル基、 C_{6-10} アリール基、またはアルキル基、ハロゲンまたはアミノ基で置換されている C_{7-14} アリール基を示し；

R^6 は水素原子、 C_{1-10} アルキル基、またはヒドロキシ基で置換されている C_{1-10} アルキル基を示す。))

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0001】

本発明は、エラスターゼ放出阻害活性を有する新規なヒドロキシエイコセン酸類似体、その薬学的に許容される塩または水和物に関する。

本発明は、またヒドロキシエイコセン酸類似体を有効成分として含有するエラスターゼ放出阻害組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

リンパ球の一種である好中球が産生するプロテアーゼは、細菌のような外来微生物または損傷細胞を分解するのに主要な役割を果たし、そのために生体防御反応に重要な役割を果たしている。セリンプロテアーゼの一種である好中球エラスターゼ(以下、単にエラスターゼと称する)は、感染症または炎症性疾患の場合に生じ得る好中球顆粒から豊富に放出される。エラスターゼは、例えばエラスチン、コラーゲン、プロテオグリカン、フィブロネクチンなどのような生体内結合組織例えば肺、軟骨、血管壁、皮膚、靭帯などの支質を構成するタンパク質を分解し得る酵素である。さらに、この酵素はその他のタンパク質または細胞にも作用することが明らかとなった。

40

【0003】

エラスターゼは生体のホメオスタシスを維持し、一方その作用は、内因性タンパク質阻害剤、典型的には、1 - プロテアーゼ阻害剤、2 - マクログロブリン、分泌白血球プロテアーゼ阻害剤などによって制御されている。しかしながら、エラスターゼと内因性阻害剤とのバランスが炎症部位でのエラスターゼ過剰産生により、または阻害剤濃度の低下に

50

より失われると、エラスターゼ放出活性が制御不能となり組織に損傷を生じることがある。

【0004】

エラスターゼは、例えば次のようなある種の疾患の病因に関与することが知られている。肺気腫、成人呼吸困難症候群、特発性肺繊維症、のう胞性肺繊維症、慢性間質性肺炎、慢性気管支炎、慢性気道感染症、び慢性汎細気管支炎、気管支拡張症、喘息、膵臓炎、腎臓炎、肝不全、慢性リウマチ、関節硬化症、変形関節炎、乾癬、歯周炎、アテローム性動脈硬化症、臓器移植の拒絶反応、早期破水、水疱症、ショック症状、敗血症、全身性エリテマトーデス、クローン病、血管内凝固症候群、脳梗塞、心臓疾患、腎臓疾患で観察される虚血性再灌流障害、角膜組織の瘢痕形成、脊椎炎などである。

10

【0005】

上記に鑑み、エラスターゼ放出阻害剤はこれらの疾患の治療または予防剤として有用である。近年、期待をもって広汎な研究がされ、様々なエラスターゼ放出阻害剤が報告されてきた。しかしながら、それらの活性は、必ずしも満足できるものではない。さらに、ヒドロキシエイコセン酸類似体を含むエラスターゼ放出阻害剤として臨床上有用な薬物は未だ全く見いだされていない。

【発明の開示】

【0006】

本発明の目的は、顕著なエラスターゼ放出阻害活性を有する新規な化合物を提供することである。

20

本発明の他の目的は、ヒドロキシエイコセン酸類似体、またはその薬学的に許容される塩若しくは水和物および薬学的に許容される担体を含むエラスターゼ放出阻害組成物を提供することである。

【0007】

詳細な説明

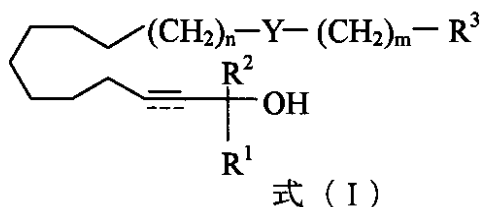
本発明者等は、鋭意研究した結果、以下の式で示される新規なヒドロキシエイコセン酸類似体がエラスターゼ放出阻害活性を示すことを見だし、これに基づいて本発明を完成した。

更に詳しくは、本発明は以下の式(I)で示されるヒドロキシエイコセン酸類似体、またはその薬学的に許容される塩若しくは水和物に係わるものである。

30

【0008】

【化1】



(式中、
結合

40

【化2】



はシスビニレン基またはエチニレン基を示し；

YはCH₂、OまたはS(O)_pを示し、ここでpは0、1または2であり；

mは1～4の整数を示し、nは0～3の整数を示し、mとnとの和は3～7の整数であり；

R¹はC₁₋₄アルキル基またはC₃₋₈シクロアルキル基を示し；

R²は水素原子またはメチル基を示し；

50

R^3 は COR^4 、ニトリル基、ハロゲン原子、テトラゾール基またはチアゾリジンジオン基を示し、ここで R^4 は OR^6 、 NHR^6 、 $N(OH)R^6$ 、 $NHSO_2R^5$ （ここで R^5 は C_{1-15} アルキル基、 C_{6-10} アリール基またはアルキル基、ハロゲンまたはアミノ基で置換されている C_{7-14} アリール基であり、そして R^6 は水素原子、 C_{1-10} アルキル基、またはヒドロキシ基で置換されている C_{1-10} アルキル基である）、またはグリセロールまたは機能性グリセロール（例えば、ジアシルグリセロールおよびホスホグリセリド）である。

【0009】

特に好ましい化合物は（R）-16-ヒドロキシエイコサ-14-イン酸、（R）-17-ヒドロキシエイコサ-15-イン酸、（R）-（Z）-16-ヒドロキシエイコサ-14-エン酸および（R）-（Z）-15-ヒドロキシノナデカ-13-エン酸である。 10

【0010】

本明細書で使用される、「 C_{1-4} アルキル基」なる用語は、直鎖または分枝鎖のアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基およびtert-ブチル基を含む。

【0011】

記号mは1～4の整数を示し、そしてnは0～3の整数を示し、そしてmとnとの和は3～7であり、好ましくは、和は3、4または5である。

【0012】

本明細書で使用される、「 C_{3-8} シクロアルキル基」なる用語は、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチス基およびシクロオクチル基を含む。 20

【0013】

本明細書で使用される「 C_{1-15} アルキル基」なる用語は、例えばメチル基、ブチル基、tert-ブチル基、オクチル基、デシル基、およびペンタデシル基を含む。

【0014】

本明細書で使用される「 C_{6-10} アリール基」なる用語は、例えばフェニル基、1-ナフチル基および2-ナフチル基を含む。

【0015】

本明細書で使用される「アルキル基、ハロゲンまたはアミノ基で置換されている C_{7-14} アリール基」なる用語は、例えばp-トリル基、o-トリル基、メシチル基、m-クメニル基、m-クロロフェニル基およびp-アミノフェニル基を含む。 30

【0016】

本明細書で使用される「 C_{1-10} アルキル基」なる用語は、直鎖または分枝鎖のアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、ブチル基、イソブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、2-メチル-1-ヘキシル基、2,4-ジメチル-1-ペンチル基、ノニル基およびデシル基を含む。

【0017】

本明細書で使用される「ヒドロキシ基で置換されている C_{1-10} アルキル基」なる用語は、ヒドロキシ基で置換されている直鎖または分枝鎖のアルキル基を意味し、例えば2-ヒドロキシエチル基、6-ヒドロキシヘキシル基、1-ヒドロキシ-2-プロピル基または1-ヒドロキシ-2-メチル-2-プロピル基を含む。 40

【0018】

本明細書で使用される「薬学的に許容される塩」なる用語は、例えばアルカリ金属（ナトリウムおよびカリウム等）との塩、アルカリ土類金属（カルシウムおよびマグネシウム）の塩、またはアンモニア、メチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、モノメチルモノエチルアミン、トロメタミン、リジン、オルニチン、ピペラジン、ペンザチン、3-アミノピリジン、プロカイン、コリン、2-アミノ-4-メチルピリジン、テトラアルキルアンモニウム、トリス（ヒドロキシメチル）アミ 50

ノメタンおよびエチレンジアミンとの塩を含む。

【0019】

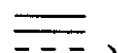
式(I)の化合物は、例えば以下の反応スキームに示す方法によって製造することができる。

【0020】

反応スキームにおいて、ZおよびZ²は同一または異なって、ハロゲン原子または脱離基（例えば、メタンсульフォニルオキシ基およびp-トルエンスルフォニルオキシ基）を示し；R⁷は塩基に安定なヒドロキシ基の保護基（例えばトリメチルシリル基、トリエチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基、メトキシメチル基、エトキシエチル基、テトラヒドロピラニル基、ベンジル基およびp-メトキシベンジル基）を示し；R³¹はCO₂H、OR⁶、CONHR⁶またはハロゲン原子を示し；R⁶¹はR⁶（水素原子を除く）と同一であり；R³²はCO₂R⁶¹、OR⁶またはCONHR⁶を示し；p1は1または2の整数であり；そしてR¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、

10

【化3】



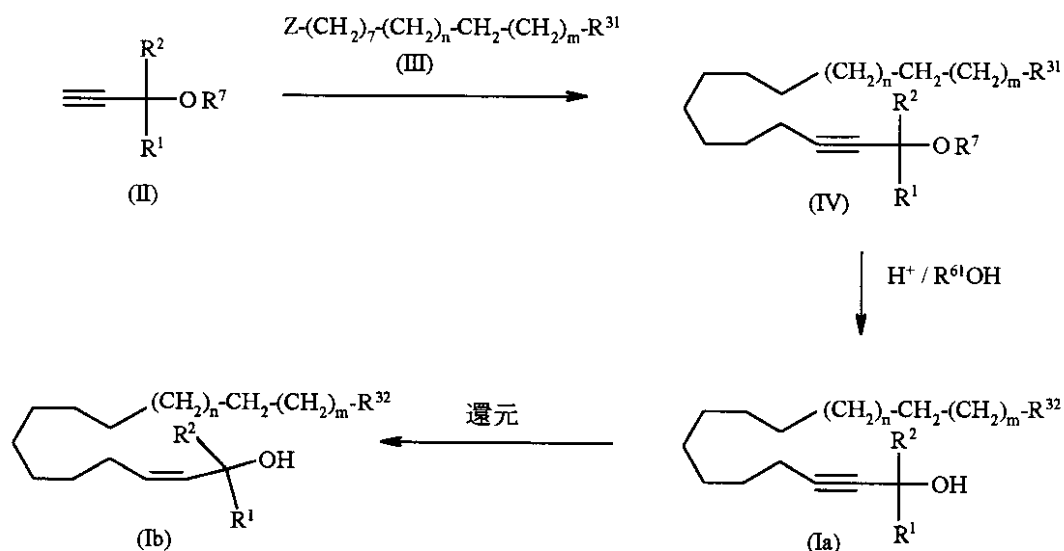
Y、m、nおよびpは先の定義の通りである。

【0021】

【化4】

20

反応スキーム 1

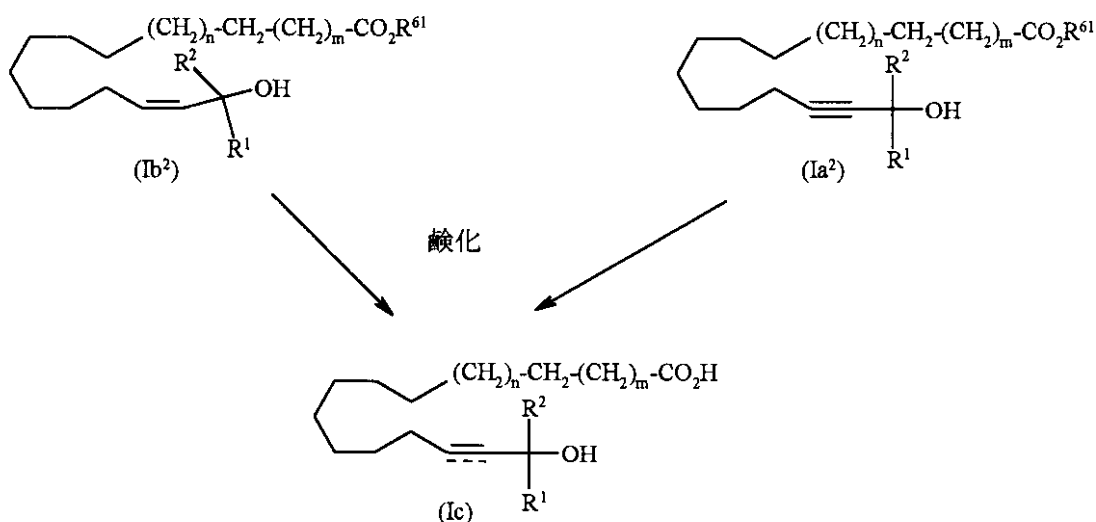


30

【0022】

【化5】

反応スキーム 2



10

【0023】

(1) 式 (I I) の化合物を式 (I I I) の化合物と - 7 8 乃至室温の温度で、塩基、例えば $n-BuLi$ 、 $LiNH_2$ または $NaNH_2$ の存在下に適当な有機溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ヘキサメチルリン酸トリアミド、 N, N' -ジメチルプロピレン尿素、 NH_3 、ジメチルスルホキシドまたはジメチルホルムアミドまたはこれらの混合物中で反応させて式 (I V) の化合物を得る。

20

【0024】

(2) 式 (I V) の化合物を 0 乃至 60 の温度、好ましくは室温乃至 40 で適当な有機溶媒、例えば $R^{61}OH$ で表されるアルコール溶媒またはエーテル溶媒、例えばテトラヒドロフランまたはジエチルエーテル中で有機酸、例えば p -トルエンスルホン酸または酢酸、またはそのアミン塩、例えばピリジニウム p -トルエンスルホネート、或いは無機酸、例えば塩酸または硫酸で処理してヒドロキシル基の保護基を除去して式 (I a) の化合物を得る。

30

【0025】

(3) 式 (I a) の化合物を例えば、水素雰囲気下、 Pd 含有触媒 $Pd-CaCO_3$ 、 $Pd(OAc)_2$ 等、または Ni 含有触媒、 $Ni(OAc)_2$ および $NaBH_4$ 等を使用する方法、 $MeOH$ または $AcOH$ 中で還元剤として Zn を使用する方法などにより還元して式 (I b) の化合物を得る。

【0026】

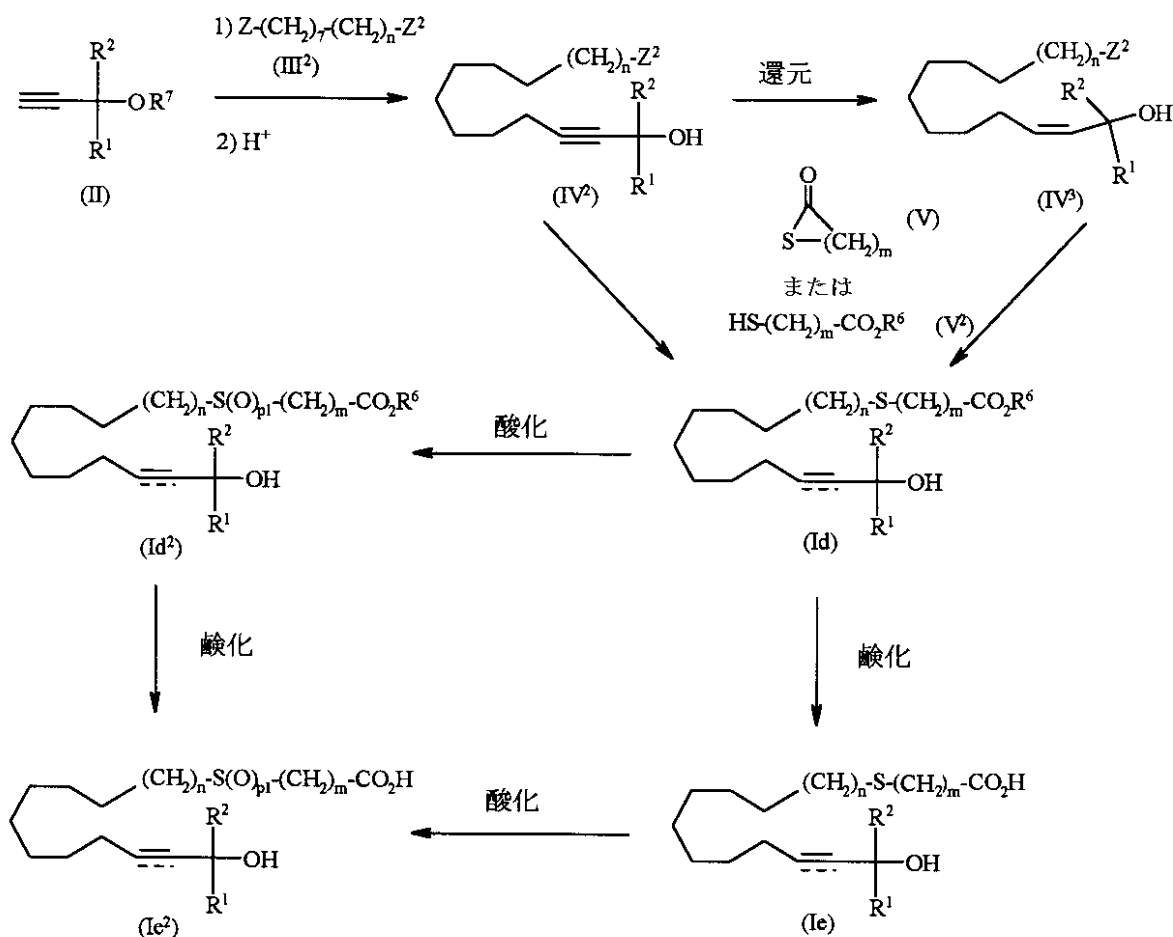
(4) 式 (I a) 中 R^{32} が CO_2R^{61} である式 (I a²) の化合物または式 (I b) 中、 R^{32} が CO_2R^{61} である式 (I b²) の化合物を適当な有機溶媒、例えばアルコール溶媒 $MeOH$ または $EtOH$ 等、または水混和性溶媒テトラヒドロフランまたはジオキサン等と水との混合溶媒中で加水分解に通常使用されている塩基、例えば $NaOH$ 、 $LiOH$ または KOH で処理して式 (I) 中、 R^3 が CO_2H である式 (I c) の化合物を得る。

40

【0027】

【化6】

反応スキーム 3



10

20

【0028】

(5) 式 (II) の化合物と式 (III²) の化合物とを上記 (1) と同様に反応させ、次いで上記 (2) と同様に脱保護して式 (IV²) の化合物を得る。

30

(6) 式 (IV²) の化合物を上記 (3) と同様に還元して式 (IV³) の化合物を得る。

【0029】

(7) 式 (IV²) または式 (IV³) の化合物を式 (V) または式 (V²) の化合物と適当な有機溶媒、例えば MeOH、EtOH、t-BuOH、アセトン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランまたは CH₃CN 中で適当な塩基、例えば Et₃N、NaH、KH、NaHCO₃、K₂CO₃、NaOH、CaCO₃ または第四級アンモニウム塩 (例えば、Et₄NBr) の存在下に、そして必要ならばさらに NaI 等を加えて、反応させ式 (Id) の化合物を得る。

【0030】

(8) 式 (Id) の化合物を上記 (4) と同様に加水分解して式 (Ie) の化合物を得る。

40

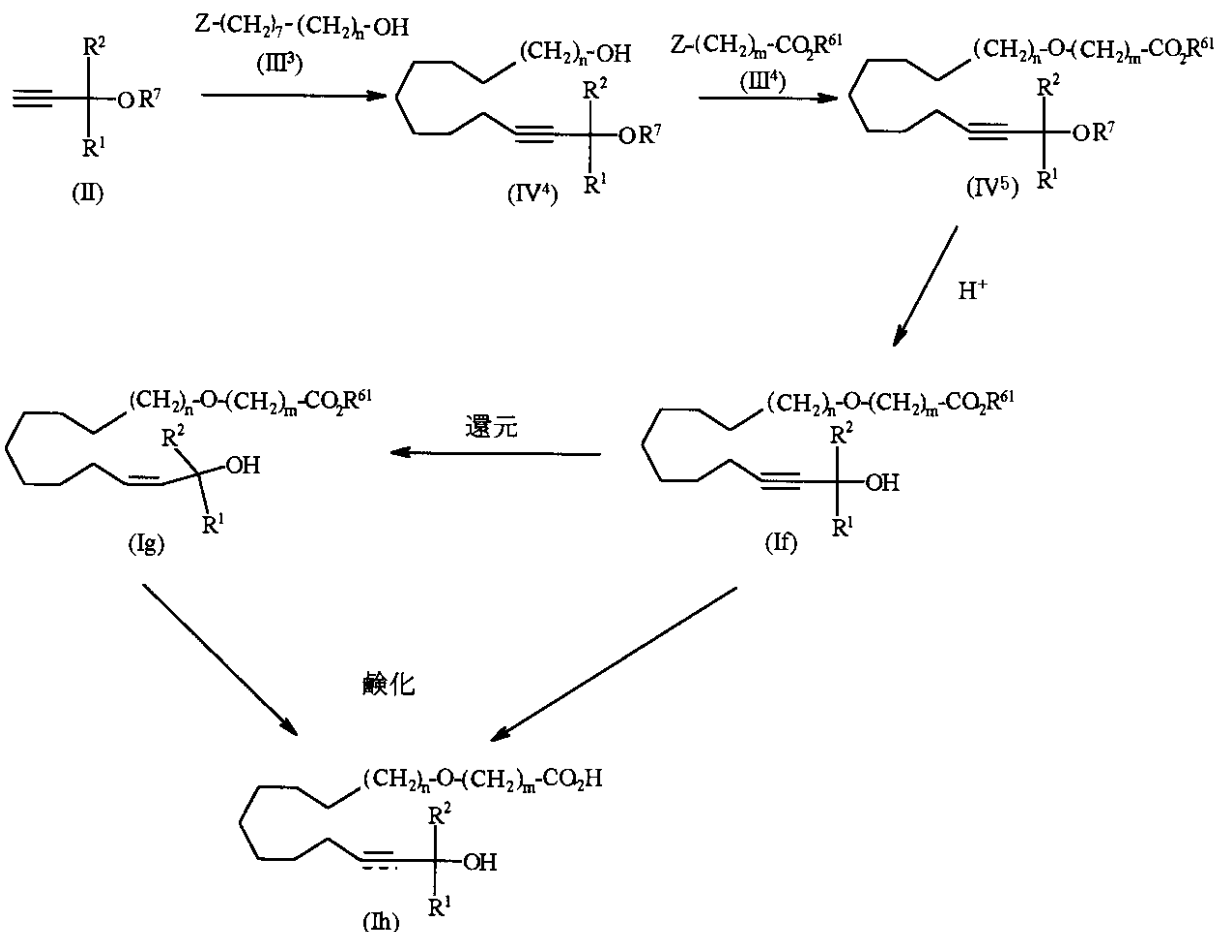
(9) 式 (Id) または式 (Ie) の化合物を -20 乃至 50 の温度で適当な有機溶媒、例えばジクロロメタン、MeOH、EtOH、ジエチルエーテル、または水、若しくはこれらの混合物中で酸化剤、例えば NaIO₄、H₂O₂、AcOOH、m-クロロ過安息香酸または tert-BuOOH で処理してそれぞれ式 (Id²) または式 (Ie²) の化合物を得る。式 (Ie²) の化合物は、式 (Id²) の化合物を上記 (4) と同様に加水分解して製造することもできる。

【0031】

【化7】

50

反応スキーム 4



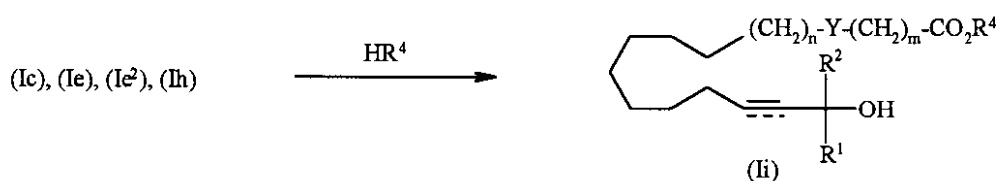
10

20

【 0 0 3 2 】

【 化 8 】

反応スキーム 5



30

【 0 0 3 3 】

(10) 式 (II) の化合物と式 (III³) の化合物とを上記 (1) と同様に反応させて式 (IV⁴) の化合物を得る。

(11) 式 (IV⁴) の化合物を式 (III⁴) の化合物と適当な有機溶媒、例えばベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチル燐酸トリアミドまたは CH_3CN 中で適当な塩基、例えば $NaOH$ 、 KOH 、 NaH 、 KH 、または K_2CO_3 、若しくは Ag_2O 、そして必要ならば追加の反応剤、例えば $n-Bu_4NI$ 、または $n-Bu_4NH_2SO_4$ の存在下に、反応させて式 (IV⁵) の化合物を得る。

40

【 0 0 3 4 】

(12) 式 (IV⁵) の化合物を上記 (2) と同様に反応させて式 (If) の化合物を得る。

(13) 式 (If) の化合物を上記 (3) と同様に反応させて式 (Ig) の化合物を得る。

(14) 式 (If) または (Ig) の化合物を上記 (4) と同様に反応させて式 (Ih)

50

の化合物を得る。

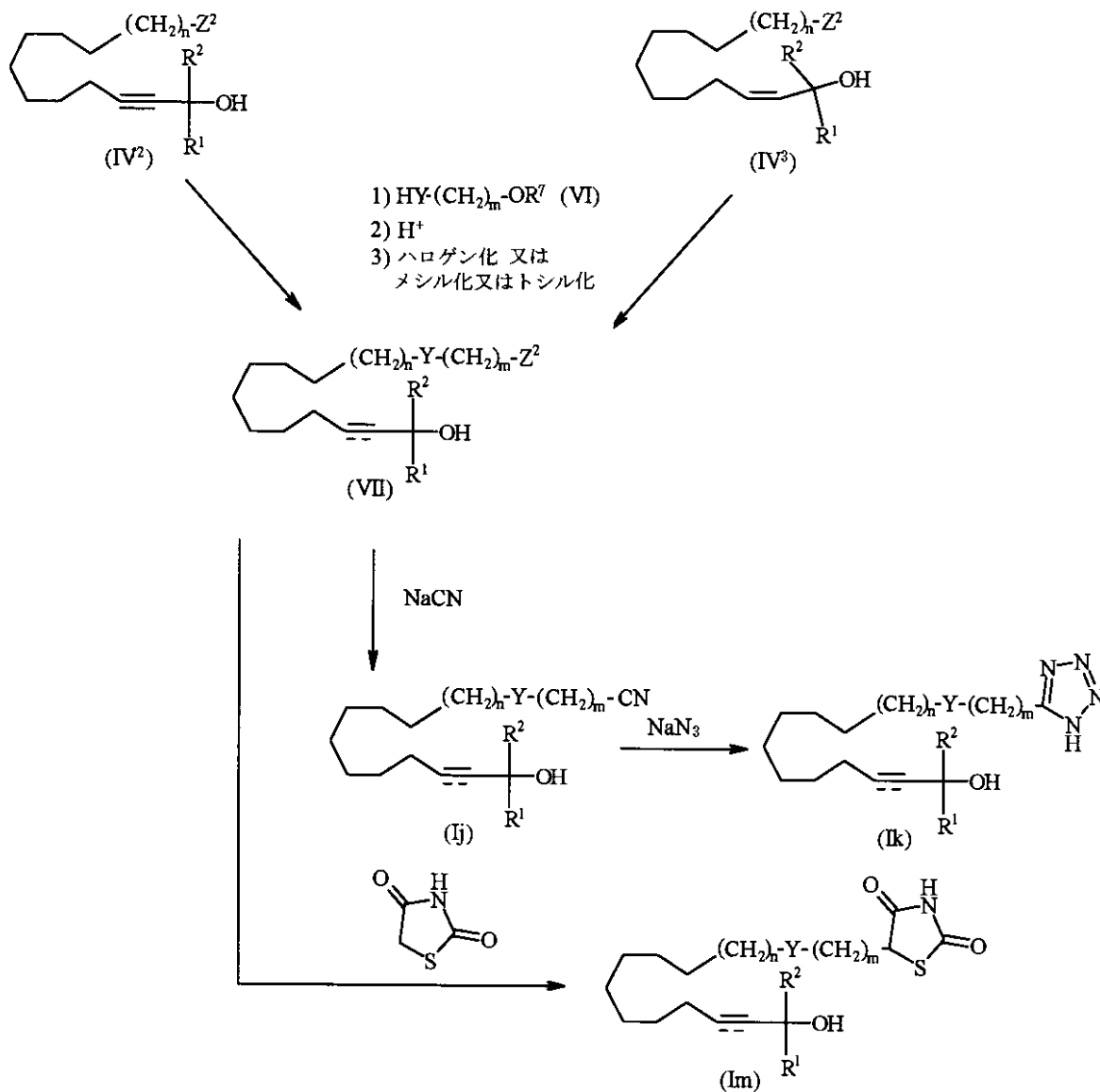
【0035】

(15)式(Ic)、(Ie)、(Ie²)または(Ih)の化合物をN-ヒドロキシスクシンイミドおよび1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、またはN,N-カルボニルジイミダゾールで対応する活性エステルに、或いはSOCl₂または(COCl)₂で対応する酸塩化物に変換し、次にHR⁴と必要に応じて塩基、例えば1,3-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エンまたはEt₃Nの存在下に反応させて式(Ii)の化合物を得る。

【0036】

【化9】

反応スキーム6



【0037】

(16)式(IV²)または(IV³)の化合物を式(VI)の化合物と、上記(7)と同様に反応させ、次いで上記(2)と同様に脱保護し、次にCCl₄-PPh₃、PBr₃、CBr₄-PPh₃、I₂-PPh₃等を使用して直接ハロゲン化するか、またはメタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド等を使用して脱離基に変換することに

10

20

30

40

50

より、式(VII)の化合物を得る。

【0038】

(17)式(VII)の化合物を適当な有機溶媒、例えばジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、 CH_3CN 、トルエンまたはベンゼン、若しくはこれらと水との混合溶媒中で、そして必要ならば添加剤、例えば15-クラウンエーテルまたは $n\text{-Bu}_4\text{NI}$ の存在下で、シアノ化剤、例えば NaCN 、 KCN 、 LiCN または CuCN と反応させて式(Ij)の化合物を得る。式(Ij)の化合物をさらにアジド形成剤、例えば NaN_3 または Me_3SiN_3 と反応させて式(Ik)の化合物を得る。

(18)式(VII)の化合物をチアゾリジンジオンと反応させて式(Im)の化合物を得る。

10

【0039】

本発明の化合物は、経口または非経口経路、例えば直腸内、皮下、筋肉内、静脈内、経皮および鼻噴/肺吸入または経皮吸収経路により、全身的にまたは経口で投与することができる。

【0040】

本発明の化合物は、通常の方法で調製された錠剤、散剤、顆粒剤、微細散剤、カプセル剤、液剤、乳剤、懸濁剤などの剤形で経口投与することができる。静脈内経路のための製剤は、水性または非水性液剤、乳剤、懸濁剤、適用直前に注射用溶剤に溶解した後使用すべき固形製剤などの形態であってよい。本発明の化合物は、 - 、 - または - シクロデキストリンまたは置換シクロデキストリンとの包接化合物を形成させることによって製剤に処方することができる。また、本発明の化合物の水性または非水性液剤、乳剤または懸濁剤を、例えば、注射経路によって投与することができる。投与量は、患者の年齢、体重およびその他の要因によって変えることができ、そして 1 ng/kg/日 乃至 1000 mg/kg/日 を成人に一日一回または幾つかの分割した形態で投与する。

20

【0041】

式(I)で表される代表的な化合物を以下に例示する。

【0042】

【表1】

化合物 No.	R ¹	R ²	\equiv	Y	m	n	R ³	*
1	nBu	H	C≡C	CH ₂	4	3	CO ₂ H	R
2	nBu	H	C≡C	CH ₂	3	3	CO ₂ H	R
3	nBu	H	C≡C	CH ₂	2	3	CO ₂ Et	R
4	nBu	H	C≡C	CH ₂	2	3	CO ₂ H	R
5	Me	H	C≡C	CH ₂	2	3	CO ₂ H	R
6	Me	H	C≡C	CH ₂	1	3	CO ₂ H	RS
7	Et	H	C≡C	CH ₂	1	3	CO ₂ Et	RS
8	Et	H	C≡C	CH ₂	1	3	CO ₂ H	RS
9	nPr	H	C≡C	CH ₂	1	3	CO ₂ Et	RS
10	nPr	H	C≡C	CH ₂	1	3	CO ₂ H	RS
11	nBu	H	C≡C	CH ₂	1	3	CO ₂ Et	R
12	nBu	H	C≡C	CH ₂	1	3	CO ₂ H	R
13	nBu	H	C≡C	CH ₂	1	3	CO ₂ H	S
14	iBu	H	C≡C	CH ₂	1	3	CO ₂ H	R
15	sBu	H	C≡C	CH ₂	1	3	CO ₂ nHex	R
16	sBu	H	C≡C	CH ₂	1	3	CO ₂ H	R
17	cPent	H	C≡C	CH ₂	1	3	CO ₂ H	R
18	cHep	H	C≡C	CH ₂	1	3	CO ₂ tBu	R
19	cPent	H	C≡C	CH ₂	1	3	CO ₂ H	R
20	cOct	H	C≡C	CH ₂	1	3	CO ₂ H	R
21	nBu	H	C≡C	CH ₂	1	3	CO ₂ Na	R
22	nPr	H	C≡C	CH ₂	1	3	CONH ₂	RS
23	nBu	H	C≡C	CH ₂	1	3	CONH ₂	RS
24	Et	Me	C≡C	CH ₂	1	3	CONHOH	RS
25	nPr	H	C≡C	CH ₂	1	3	CONHOH	R
26	nBu	H	C≡C	CH ₂	1	3	CONHOH	RS
27	nBu	H	C≡C	CH ₂	1	2	CO ₂ Et	R
28	nBu	H	C≡C	CH ₂	1	2	CO ₂ H	R
29	Et	Me	C≡C	CH ₂	1	2	CO ₂ H	RS
30	Me	H	C≡C	CH ₂	1	2	CO ₂ H	R
31	nBu	H	C≡C	CH ₂	1	2	CONH ₂	R

【 0 0 4 3 】

【 表 2 】

32	nBu	H	C≡C	CH ₂	1	2	CONHOH	R	
33	nBu	H	C=C	CH ₂	1	2	チアゾリジンジオン	R	
34	nBu	H	C≡C	CH ₂	1	3	Cl	R	
35	nBu	H	C≡C	CH ₂	1	3	OH	R	
36	nBu	H	C≡C	CH ₂	1	3	テトラゾール	R	
37	nBu	H	C≡C	CH ₂	1	3	CN	R	
38	nBu	H	C≡C	CH ₂	3	3	CN	R	10
39	nBu	H	C≡C	CH ₂	2	3	OH	R	
40	nBu	H	C≡C	CH ₂	2	3	OMe	R	
41	nBu	H	(Z)CH=CH	CH ₂	4	3	CO ₂ H	R	
42	nPr	Me	(Z)CH=CH	CH ₂	3	3	CO ₂ H	RS	
43	nBu	H	(Z)CH=CH	CH ₂	3	3	CO ₂ H	R	
44	nBu	H	(Z)CH=CH	CH ₂	2	3	CO ₂ Et	R	
45	nBu	H	(Z)CH=CH	CH ₂	2	3	CO ₂ iPr	R	20
46	nBu	H	(Z)CH=CH	CH ₂	2	3	CO ₂ H	R	
47	nBu	H	(Z)CH=CH	CH ₂	1	3	CO ₂ Et	R	
48	Et	H	(Z)CH=CH	CH ₂	1	3	CO ₂ H	RS	
49	nPr	H	(Z)CH=CH	CH ₂	1	3	CO ₂ H	RS	
50	nBu	H	(Z)CH=CH	CH ₂	1	3	CO ₂ H	R	
51	sBu	H	(Z)CH=CH	CH ₂	1	3	CO ₂ H	R	
52	nBu	H	(Z)CH=CH	CH ₂	1	3	CONH(CH ₂) ₂ OH	R	
53	nBu	H	(Z)CH=CH	CH ₂	1	3	CONHTs	R	30
54	nBu	Me	(Z)CH=CH	CH ₂	1	3	CO ₂ H	RS	
55	nBu	H	(Z)CH=CH	CH ₂	1	3	CONHOH	R	
56	nBu	H	(Z)CH=CH	CH ₂	1	3	CO ₂ H	S	
57	nBu	H	(Z)CH=CH	CH ₂	1	3	CONH ₂	R	
58	nBu	H	(Z)CH=CH	CH ₂	1	3	CONHSO ₂ nPentadec	R	
59	nBu	H	(Z)CH=CH	CH ₂	1	3	テトラゾール	R	
60	nBu	H	(Z)CH=CH	CH ₂	1	3	チアゾリジンジオン	R	40
61	cPr	H	(Z)CH=CH	CH ₂	1	3	CONHSO ₂ nOct	R	
62	cHex	H	(Z)CH=CH	CH ₂	1	3	CO ₂ H	R	
63	iBu	H	(Z)CH=CH	CH ₂	1	3	CO ₂ H	RS	
64	nBu	H	(Z)CH=CH	CH ₂	1	2	CO ₂ Et	R	

【 0 0 4 4 】

【 表 3 】

65	nBu	H	(Z)CH=CH	CH ₂	1	2	CO ₂ H	R	
66	nBu	H	(Z)CH=CH	CH ₂	1	2	CO ₂ Na	R	
67	nBu	H	(Z)CH=CH	CH ₂	1	2	テトラゾール	R	
68	nBu	H	(Z)CH=CH	CH ₂	1	2	チアゾリジンジオン	R	
69	nBu	H	(Z)CH=CH	CH ₂	1	2	CONHEt	RS	
70	nBu	H	(Z)CH=CH	CH ₂	1	2	CONHMe	R	
71	sBu	H	(Z)CH=CH	CH ₂	1	2	CO ₂ H	R	10
72	nPr	H	(Z)CH=CH	CH ₂	1	2	CO ₂ H	RS	
73	nBu	H	C≡C	S	1	3	CO ₂ H	R	
74	nBu	H	C≡C	S	4	0	CO ₂ Me	R	
75	nBu	H	C≡C	S	4	0	CO ₂ H	R	
76	sBu	H	C≡C	S	4	0	CO ₂ Me	R	
77	nBu	H	C≡C	S	3	0	CO ₂ Me	R	
78	nBu	H	C≡C	S	3	0	CO ₂ H	R	20
79	nBu	H	C≡C	S(0)	3	0	CO ₂ H	R	
80	nBu	H	C≡C	S(0) ₂	3	0	CO ₂ H	R	
81	nBu	H	C≡C	S	3	0	CO ₂ H	S	
82	nBu	Me	C≡C	S	3	0	CO ₂ H	RS	
83	cHex	H	C≡C	S	3	0	CO ₂ H	R	
84	nBu	H	C≡C	S	4	0	CONHMs	RS	
85	nBu	H	C≡C	0	1	3	CO ₂ Me	R	
86	nBu	H	C≡C	0	1	3	CO ₂ H	R	30
87	nBu	H	C≡C	0	1	3	CONHTs	R	
88	iBu	H	C≡C	0	3	0	CO ₂ H	RS	
89	nBu	H	C≡C	0	3	0	CONHSO ₂ nOct	RS	
90	nBu	H	(Z)CH=CH	S	4	0	CO ₂ Me	R	
91	nBu	H	(Z)CH=CH	S	4	0	CO ₂ H	R	
92	nBu	H	(Z)CH=CH	S	1	3	CO ₂ H	R	
93	nBu	H	(Z)CH=CH	S	3	0	CO ₂ Me	R	40
94	nBu	H	(Z)CH=CH	S	3	0	CO ₂ H	R	
95	nBu	H	(Z)CH=CH	S(0)	3	0	CO ₂ H	R	
96	nBu	H	(Z)CH=CH	S(0) ₂	3	0	CO ₂ H	R	
97	nBu	H	(Z)CH=CH	S	4	1	CO ₂ Et	R	

【 0 0 4 5 】

【 表 4 】

98	nBu	H	(Z)CH=CH	S	4	1	CO ₂ H	R
99	nBu	H	(Z)CH=CH	S	3	2	CO ₂ H	R
100	nPr	H	(Z)CH=CH	S	3	0	CONH ₂	R
101	nBu	H	(Z)CH=CH	0	1	3	CO ₂ Me	R
102	nBu	H	(Z)CH=CH	0	1	3	CO ₂ H	R
103	cHep	H	(Z)CH=CH	0	1	3	CO ₂ H	R
104	cPr	H	(Z)CH=CH	0	1	3	CO ₂ H	R
105	nBu	H	(Z)CH=CH	0	3	0	CO ₂ H	R
106	iPr	H	(Z)CH=CH	0	3	0	CO ₂ H	RS
107	nBu	H	(Z)CH=CH	0	4	0	CONH ₂	RS
108	nBu	H	(Z)CH=CH	0	3	0	CONH ₂	R
109	nBu	H	C≡C	CH ₂	1	3	Br	R
110	nBu	H	(Z)CH=CH	CH ₂	1	3	Br	R
111	nBu	H	(Z)CH=CH	CH ₂	1	3	CN	R

10

20

iPr: イソプロピル、iBu: イソブチル、sBu: sec-ブチル、
 tBu: tert-ブチル、cPr: シクロプロピル、
 cPent: シクロペンチル、cHex: シクロヘキシル、
 cHep: シクロヘプチル、cOct: シクロオクチル、
 nOct: n-オクチル、nPentadec: n-ペンタデシル
 *: R¹およびR²が結合している不斉炭素原子。

【0046】

30

本発明の化合物は、強力なエラストラーゼ放出阻害活性を有し、そのためエラストラーゼが関与する疾病の治療および予防に有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0047】

〔実施例〕

本発明は、以下の実施例および試験例によって、より詳しく説明される。

【0048】

実施例 1

(R)-16-ヒドロキシエイコサ-14-イン酸(化合物番号12)

(1) n-BuLi (4.0 mL, ヘキサン中 2.47 M, 9.9 mmol) をアルゴン
 気流下、-50 で (R)-3-tert-ブチルジメチルシロキシ-1-ヘプチン (1
 .02 g, 4.5 mmol) ((R)-1-ヘプチン-3-オールおよび 13-プロモト
 リデカン酸 (1.32 g, 4.5 mmol) の通常のシリル化反応によって製造した) の
 THF (テトラヒドロフラン) (20 mL) と HMPA (ヘキサメチル燐酸トリアミド)
 (2.5 mL) の混合溶媒中の溶液に滴下した。その後、反応溶液の温度を約 2.5 時間か
 けて室温に上昇させ、次いでその温度で 2 時間攪拌した。得られた溶液に塩酸水溶液 (1
 50 mL, 1.0 M) を加え、混合物を Et₂O (100 mL × 2) で抽出した。有機層
 をブライン (100 mL) で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして濃縮した。得
 られた粗製生成物を EtOH (22.5 mL) に溶解し、濃硫酸 (0.5 mL) を加え、
 次いで混合物を室温で三日間攪拌した。反応溶液に飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (150

40

50

m L)を加え、混合物をEt₂O(100 mL × 2)で抽出した。得られた有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液(150 mL)で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして濃縮した。得られた粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると(R) - 16 - ヒドロキシエイコサ - 14 - イン酸エチルエステル(667 mg)が得られた。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) ppm: 0.92 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.20-1.75 (m, 26H), 1.25 (t, J=7.1Hz, 3H), 2.20 (dt, J=1.9, 7.0Hz, 2H), 2.29 (t, J=7.5Hz, 2H), 4.12 (q, J=7.1Hz, 2H), 4.30-4.40 (m, 1H)

IR (neat): 3436, 2928, 2855, 1737, 1466, 1375, 1180, 1102, 1036, 723 cm⁻¹

【0049】

(2) NaOH水溶液(1.3 mL, 1.0 M, 1.3 mmol)を室温でTHF(12.2 mL)と水(4.1 mL)の混合溶媒中の上記(1)で得られた化合物の溶液に加え、そして混合物を室温で三日間攪拌した。反応溶液をシュウ酸水溶液(1.0 M)で酸性とし、水(100 mL)を加え、次いで混合物をAcOEt(100 mL × 2)で抽出した。有機層をブライン(100 mL)で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして濃縮した。得られた粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると標記化合物(102 mg)が得られた。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) ppm: 0.92 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.18-1.78 (m, 26H), 2.20 (dt, J=1.8, 7.0Hz, 2H), 2.35 (t, J=7.5Hz, 2H), 4.30-4.38 (m, 1H)

IR (KBr): 3403, 2920, 2852, 1698, 1472, 1434, 1413, 1279, 1256, 1232, 1209, 1188, 1147, 1113, 1051, 940, 718, 602, 472, 418 cm⁻¹

【0050】

実施例 2

(R) - (Z) - 16 - ヒドロキシエイコサ - 14 - エン酸 (化合物番号 50)

(1) EtOH(1.0 mL)中のNaBH₄(8.0 mg, 0.21 mmol)の懸濁液を水素雰囲気下、EtOH(5.0 mL)中のNi(OAc)₂ · 4H₂O(30 mg, 0.105 mmol)の溶液に滴下し、そして混合物を室温で30分間攪拌した。反応溶液にエチレンジアミン(0.06 mL, 1.05 mmol)を室温で滴下し、次にEtOH(2.0 mL)中の実施例1(1)で得られた化合物(370 mg, 1.05 mmol)の溶液を滴下し、混合物を水素の吸収が止むまで約5時間室温で攪拌した。反応溶液にEt₂O(50 mL)を加え、混合物を10分間攪拌し、次いでシリカゲルパッドで濾過し、そして濃縮した。得られた粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると(R) - (Z) - 16 - ヒドロキシエイコサ - 14 - エン酸エチルエステル(265 mg)が得られた。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) ppm: 0.90 (t, J=6.8Hz, 3H), 1.23-1.48 (m, 27H), 1.55-1.66 (m, 2H), 2.04-2.12 (m, 2H), 2.29 (t, J=7.5Hz, 2H), 4.12 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.37-4.48 (m, 1H), 5.32-5.40 (m, 1H), 5.44-5.53 (m, 1H)

IR (neat): 3427, 2926, 2854, 1739, 1466, 1375, 1180, 1100, 1030, 724 cm⁻¹

【0051】

(2) 上記(1)で得られた化合物を使用して、反応を実施例1(2)と同様に実施すると標記化合物が得られた。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) ppm: 0.90 (t, J=6.8Hz, 3H), 1.23-1.49 (m, 24H), 1.54-1.70 (m, 2H), 2.04-2.12 (m, 2H), 2.35 (t, J=7.5Hz, 2H), 4.44 (dt, J=6.4, 8.5Hz, 1H), 5.32-5.41 (m, 1H), 5.44-5.54 (m, 1H)

IR (neat): 3369, 2925, 2845, 1712, 1466, 1412, 1384, 1281, 1119, 1003, 722 cm⁻¹

【0052】

実施例 3

(R) - 17 - ヒドロキシヘンエイコサ - 15 - イン酸 (化合物番号 4)

(1) 13 - プロモトリデカン酸の代わりに14 - プロモテトラデカン酸を使用する以外は、実質的に実施例1(1)と同様に反応を実施すると(R) - 17 - ヒドロキシヘンエイコサ - 15 - イン酸エチルエステルが得られた。

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) ppm: 0.92 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.19-1.74 (m, 31H), 2.20 (d t, $J=1.9$, 7.0Hz , 2H), 2.29 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 4.12 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 4.28-4.41 (m, 1H)

IR(neat): 3436, 2927, 2855, 1737, 1466, 1375, 1180, 1104, 1036, 722 cm^{-1}

【0053】

(2) 上記(1)で得られた化合物を使用して、反応を実施例1(2)と同様に実施すると標記化合物が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) ppm: 0.92 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.20-1.80 (m, 28H), 2.20 (d t, $J=1.9$, 7.0Hz , 2H), 2.35 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 4.35 (tt, $J=6.6$, 1.9Hz , 1H)

IR (KBr): 3371, 3281, 2922, 2849, 1702, 1465, 1438, 1412, 1316, 1274, 1228, 1206, 1188, 1150, 1111, 1051, 1012, 889, 725, 491 cm^{-1}

【0054】

実施例4

(R) - (Z) - 17 - ヒドロキシヘンエイコサ - 15 - エン酸 (化合物番号46)

(1) 実施例3(1)で得られた化合物を使用する以外は、実施例2(1)と同様に反応を実施すると(R) - (Z) - 17 - ヒドロキシヘンエイコサ - 15 - エン酸エチルエステルが得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) ppm: 0.90 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.18-1.70 (m, 31H), 1.98-2.18 (m, 2H), 2.29 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 4.12 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 4.37-4.48 (m, 1H), 5.32-5.54 (m, 2H)

IR (neat): 3428, 2925, 2854, 2360, 1739, 1466, 1374, 1180, 1100, 1031, 723, 430 cm^{-1}

【0055】

(2) 上記(1)で得られた化合物を使用して、反応を実施例1(2)と同様に実施すると標記化合物が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) ppm: 0.90 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.19-1.72 (m, 28H), 1.95-2.16 (m, 2H), 2.35 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 4.38-4.49 (m, 1H), 5.30-5.55 (m, 2H)

IR (neat): 3400, 2925, 2854, 1712, 1466, 1412, 1200, 1002, 970, 723, 430 cm^{-1}

【0056】

実施例5

(R) - 15 - ヒドロキシノナデカ - 13 - イン酸 (化合物番号28)

(1) 13 - プロモトリデカン酸の代わりに12 - プロモドデカン酸を使用する以外は、実施例1(1)と実質的に同様に反応を実施すると(R) - 15 - ヒドロキシノナデカ - 13 - イン酸エチルエステルが得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) ppm: 0.92 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.19-1.79 (m, 27H), 2.20 (d t, $J=2.0$, 7.0Hz , 2H), 2.29 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 4.12 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 4.29-4.40 (m, 1H)

IR (neat): 3436, 2929, 2856, 2361, 1737, 1466, 1375, 1180, 1100, 1036, 722 cm^{-1}

【0057】

(2) 上記(1)で得られた化合物を使用して、反応を実施例1(2)と同様に実施すると標記化合物が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) ppm: 0.92 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.20-1.80 (m, 24H), 2.20 (d t, $J=2.0$, 7.0Hz , 2H), 2.35 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 4.35 (tt, $J=6.5$, 2.0Hz , 1H)

IR (KBr): 3373, 3279, 2922, 2850, 1707, 1464, 1414, 1330, 1288, 1264, 1236, 1210, 1190, 1150, 1108, 1051, 1012, 962, 888, 726, 588 cm^{-1}

【0058】

実施例6

(R) - (Z) - 15 - ヒドロキシノナデカ - 13 - イン酸 (化合物番号65)

(1) 実施例5(1)で得られた化合物を使用して、反応を実施例2(1)と同様に実施すると(R) - (Z) - 17 - ヒドロキシノナデカ - 13 - イン酸エチルエステルが得ら

れた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) ppm: 0.85-0.98 (m, 3H), 1.20-1.68 (m, 27H), 1.97-2.16 (m, 2H), 2.29 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 4.12 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 4.43 (dt, $J=8.5, 6.3\text{Hz}$, 1H), 5.31-5.55 (m, 2H)

IR (neat): 3426, 2927, 2855, 1740, 1466, 1375, 1248, 1181, 1099, 1030, 724 cm^{-1}

【0059】

(2) 上記(1)で得られた化合物を使用して、反応を実施例1(2)と同様に実施すると標記化合物が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) ppm: 0.91 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.16-1.70 (m, 24H), 1.97-2.17 (m, 2H), 2.35 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 4.38-4.49 (m, 1H), 5.30-5.54 (m, 2H)

IR (neat): 3368, 2925, 2854, 1712, 1466, 1413, 1275, 1100, 1002, 724 cm^{-1}

10

【0060】

実施例7

(RS) - (Z) - 16 - ヒドロキシ - 16 - メチルエイコサ - 14 - エン酸 (化合物番号54)

(1) (R) - 3 - tert - ブチルジメチルシロキシ - 1 - ヘプチンの代わりに (RS) - 3 - tert - ブチルジメチルシロキシ - 3 - メチル - 1 - ヘプチンを使用する以外は、実質的に実施例1(1)と同様に反応を実施すると (RS) - 16 - ヒドロキシ - 16 - メチルエイコサ - 14 - イン酸エチルエステルが得られ、次いで実施例2(1)と同様に反応を実施すると (RS) - (Z) - 16 - ヒドロキシ - 16 - メチルエイコサ - 14 - エン酸エチルエステルが得られた。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) ppm: 0.91 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.20-1.68 (m, 32H), 2.24-2.35 (m, 4H), 4.12 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 5.28-5.42 (m, 2H)

IR (neat): 3436, 2926, 2854, 2361, 1739, 1644, 1466, 1372, 1303, 1180, 1101, 1034, 942, 724 cm^{-1}

【0061】

(2) 上記(1)で得られた化合物を使用して、反応を実施例1(2)と同様に実施すると標記化合物が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) ppm: 0.91 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.19-1.70 (m, 29H), 2.25-2.39 (m, 4H), 5.28-5.41 (m, 2H)

IR (neat): 3400, 2926, 2854, 1712, 1466, 1412, 1371, 1223, 1048, 940, 724 cm^{-1}

30

【0062】

実施例8

(RS) - (Z) - 16 - ヒドロキシ - 18 - メチルノナデカ - 14 - エン酸 (化合物番号63)

(1) (R) - 3 - tert - ブチルジメチルシロキシ - 1 - ヘプチンの代わりに (RS) - 3 - tert - ブチルジメチルシロキシ - 5 - メチル - 1 - ヘキシンを使用する以外は、実質的に実施例1(1)と同様に反応を実施すると (RS) - 16 - ヒドロキシ - 18 - メチルノナデカ - 14 - イン酸エチルエステルが得られ、次いで実施例2(1)と同様に反応を実施すると (RS) - (Z) - 16 - ヒドロキシ - 18 - メチルノナデカ - 14 - エン酸エチルエステルが得られた。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) ppm: 0.92 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H), 0.94 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H), 1.18-1.80 (m, 26H), 2.02-2.15 (m, 2H), 2.29 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 4.12 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 4.47-4.56 (m, 1H), 5.31-5.57 (m, 2H)

IR (neat): 3436, 2926, 2854, 1739, 1466, 1369, 1180, 1034, 722 cm^{-1}

【0063】

(2) 上記(1)で得られた化合物を使用して、反応を実施例1(2)と同様に実施すると標記化合物が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300Mz) ppm: 0.92 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H), 0.94 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H), 1.19-1.77 (m, 23H), 2.00-2.19 (m, 2H), 2.35 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 4.47-4.57 (m, 1H), 5.30-5

50

.40 (m, 1H), 5.42-5.52 (m, 1H)

IR(KBr): 3370, 2924, 2852, 1714, 1472, 1384, 1370, 1350, 1318, 1277, 1259, 1236, 1210, 1104, 1081, 1009, 994, 974, 823, 751, 720, 629, 556, 460 cm^{-1}

【0064】

実施例 9

(RS) - 16 - ヒドロキシノナデカ - 14 - イン酸 (化合物番号 10)

(1) (R) - 3 - tert - ブチルジメチルシロキシ - 1 - ヘプチンの代わりに (RS) - 3 - tert - ブチルジメチルシロキシ - 1 - ヘキシンを使用する以外は、実質的に実施例 1 (1) と同様に反応を実施すると (RS) - 16 - ヒドロキシノナデカ - 14 - イン酸エチルエステルが得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) ppm: 0.91-0.99 (m, 3H), 1.20-1.78 (m, 27H), 2.20 (dt, $J=2.0, 7.1\text{Hz}$, 2H), 2.29 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 4.12 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 4.31-4.43 (m, 1H)

IR (neat): 3448, 2929, 2855, 1737, 1466, 1374, 1245, 1180, 1101, 1029, 854, 723 cm^{-1}

【0065】

(2) 上記 (1) で得られた化合物を使用して、反応を実施例 1 (2) と同様に実施すると標記化合物が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) ppm: 0.95 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 1.22-1.73 (m, 24H), 2.20 (dt, $J=1.9, 7.0\text{Hz}$, 2H), 2.35 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 4.36 (tt, $J=6.6, 1.9\text{Hz}$, 1H)

IR (KBr): 3358, 2920, 2852, 1698, 1472, 1413, 1320, 1296, 1254, 1243, 1230, 1207, 1188, 1150, 1106, 1067, 1027, 942, 718, 474, 416 cm^{-1}

【0066】

実施例 10

(RS) - 16 - ヒドロキシオクタデカ - 14 - イン酸 (化合物番号 8)

(1) (R) - 3 - tert - ブチルジメチルシロキシ - 1 - ヘプチンの代わりに (RS) - 3 - tert - ブチルジメチルシロキシ - 1 - ペンチンを使用する以外は、実質的に実施例 1 (1) と同様に反応を実施すると (RS) - 16 - ヒドロキシオクタデカ - 14 - イン酸エチルエステルが得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) ppm: 1.00 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H), 1.18-1.78 (m, 25H), 2.20 (dt, $J=1.9, 7.0\text{Hz}$, 2H), 2.29 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 4.12 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 4.26-4.36 (m, 1H)

IR (neat): 3436, 2928, 2854, 1737, 1465, 1374, 1180, 1099, 1035, 965, 722 cm^{-1}

【0067】

(2) 上記 (1) で得られた化合物を使用して、反応を実施例 1 (2) と同様に実施すると標記化合物が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) ppm: 1.00 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H), 1.20-1.75 (m, 22H), 2.20 (dt, $J=2.0, 7.0\text{Hz}$, 2H), 2.35 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 4.31 (tt, $J=6.4, 1.9\text{Hz}$, 1H)

IR (KBr): 3357, 2921, 2852, 1698, 1472, 1439, 1413, 1341, 1324, 1279, 1256, 1232, 1209, 1188, 1148, 1088, 1072, 1035, 1007, 965, 718, 625 cm^{-1}

【0068】

実施例 11

4 - ((R) - 10 - ヒドロキシテトラデカ - 8 - イニルスルファニル) 酪酸 (化合物番号 78)

(1) n - BuLi (19.7 mL, ヘキサン中 2.47 M, 48.7 mmol) をアルゴン気流下、0 で (R) - 3 - tert - ブチルジメチルシロキシ - 1 - ヘプチン (10.0 g, 44.3 mmol) の THF (179 mL) 溶液に滴下した。その後、反応溶液をその温度で 30 分間攪拌した。反応溶液を -40 に冷却し、これに DMPU (N, N - ジメチルプロピレン尿素) (22.4 mL) 中の 1, 7 - ジブromoヘプタン (22.9 g, 88.6 mmol) の溶液を滴下し、そして反応溶液の温度を約 2 時間かけて室温に

10

20

30

40

50

上昇させ、次いでその温度で2時間攪拌した。得られた溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液(500 mL)を加え、混合物をヘキサン(300 mL × 2)で抽出した。有機層をブライン(500 mL)で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして濃縮した。得られた粗製生成物を蒸留によって精製すると((R)-10-プロモ-1-ブチリデカ-2-イニルオキシ)-tert-ブチルジメチルシラン(12.6 g)が得られた。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) ppm: 0.10 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.84-0.96 (m, 3H), 0.91 (s, 9H), 1.24-1.68 (m, 14H), 1.80-1.92 (m, 2H), 2.19 (dt, J=1.9, 6.9Hz, 2H), 3.41 (t, J=6.4Hz, 2H), 4.32 (tt, J=6.5, 1.9Hz, 1H)

IR (neat): 2930, 2858, 2233, 1463, 1407, 1389, 1361, 1341, 1251, 1217, 1152, 1110, 1083, 1006, 938, 837, 778, 725, 667, 565 cm⁻¹

10

【0069】

(2) HCl水溶液(0.5 mL, 1.0 M, 1.3 mmol)を室温でMeOH(15 mL)中の上記(1)で得られた化合物(910 mg, 2.24 mmol)の溶液に加え、そして混合物を室温で1時間攪拌した。反応溶液に飽和重炭酸ナトリウム水溶液(100 mL)を加え、次いで混合物をAcOEt(100 mL × 2)で抽出した。有機層をブライン(100 mL)で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして濃縮した。得られた粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると(R)-14-プロモテトラデカ-6-イン-5-オール(628 mg)が得られた。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) ppm: 0.88-0.96 (m, 3H), 1.22-1.77 (m, 14H), 1.79-1.93 (m, 2H), 2.21 (dt, J=2.0, 6.9Hz, 2H), 3.41 (t, J=6.8Hz, 2H), 4.29-4.40 (m, 1H)

IR (neat): 3368, 2930, 2858, 2231, 1465, 1379, 1333, 1250, 1148, 1104, 1038, 1008, 876, 726, 646, 563 cm⁻¹

20

【0070】

(3) NaOMe(79 mg, 1.47 mmol)をアルゴン気流下に上記(2)で得られた化合物(250 mg, 0.864 mmol)のMeOH(6 mL)溶液に加え、これにMeOH(3 mL)中の-チオブチロラクトン(132 mg, 1.30 mmol)の溶液を滴下し、次いでNaI(15 mg)を加え、そして混合物を14時間室温で攪拌し、次に45℃で1時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液(50 mL)を加え、混合物をEt₂O(50 mL × 2)で抽出した。有機層をブライン(50 mL)で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして濃縮した。得られた粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると4-((R)-10-ヒドロキシテトラデカ-8-イニルスルファニル)酪酸メチルエステル(0.23 g)が得られた。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) ppm: 0.92 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.23-1.77 (m, 16H), 1.85-1.97 (m, 2H), 2.20 (dt, J=1.9, 7.0Hz, 2H), 2.41-2.59 (m, 6H), 3.68 (s, 3H), 4.35 (tt, J=6.6, 1.9Hz, 1H)

IR (neat): 3453, 2930, 2858, 2230, 1740, 1437, 1366, 1315, 1212, 1175, 1145, 1037, 1008, 888, 727 cm⁻¹

30

【0071】

(4) 上記(3)で得られた化合物を使用して、反応を実施例1(2)と同様に実施すると標記化合物が得られた。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) ppm: 0.92 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.22-1.75 (m, 18H), 1.86-1.98 (m, 2H), 2.21 (dt, J=1.9, 6.9Hz, 2H), 2.51 (t, J=7.2Hz, 4H), 2.57 (t, J=7.2Hz, 2H), 4.36 (tt, J=6.5, 1.9Hz, 1H)

IR (neat): 3340, 2930, 2858, 2231, 1708, 1456, 1293, 1236, 1147, 1036, 1003, 889, 728 cm⁻¹

40

【0072】

実施例12

4-((R)-(Z)-10-ヒドロキシテトラデカ-8-エニルスルファニル)酪酸(化合物番号94)

50

(1) 実施例 11(2)で得られた化合物を使用して、実施例 2(1)と同様に反応を実施すると(R)-(Z)-14-プロモテトラデカ-6-エン-5-オールが得られた。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) ppm: 0.84-0.96 (m, 3H), 1.20-1.67 (m, 14H), 1.79-1.92 (m, 2H), 1.98-2.16 (m, 2H), 3.41 (t, J=6.8Hz, 2H), 4.37-4.47 (m, 1H), 5.32-5.54 (m, 2H)

IR (neat): 3351, 3006, 2930, 2856, 1656, 1466, 1378, 1252, 1121, 1007, 878, 727, 646, 564 cm⁻¹

【0073】

(2) (R)-14-プロモテトラデカ-6-イン-5-オールの代わりに上記(1)で得られた化合物を使用して、実質的に実施例 11(3)と同様に反応を実施すると4-(R)-(Z)-10-ヒドロキシテトラデカ-8-エニルスルファニル)酪酸メチルエステルが得られた。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) ppm: 0.91 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.20-1.68 (m, 16H), 1.85-2.18 (m, 4H), 1.98-2.18 (m, 2H), 2.40-2.60 (m, 6H), 3.68 (s, 3H), 4.37-4.58 (m, 1H), 5.31-5.53 (m, 2H)

IR (neat): 3436, 3004, 2928, 2855, 1740, 1438, 1366, 1314, 1211, 1174, 1140, 1006, 887, 749 cm⁻¹

【0074】

(3) 上記(2)で得られた化合物を使用して、反応を実施例 1(2)と同様に実施すると標記化合物が得られた。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) ppm: 0.86-0.95 (m, 3H), 1.21-1.67 (m, 16H), 1.85-2.21 (m, 4H), 2.50 (2t, J=7.2Hz, 4H), 2.57 (t, J=7.2Hz, 2H), 4.40-4.50 (m, 1H), 5.31-5.54 (m, 2H)

IR (neat): 3368, 2929, 2856, 1708, 1457, 1293, 1235, 1138, 1000, 753 cm⁻¹

【0075】

実施例 13

5-(R)-10-ヒドロキシテトラデカ-8-イニルスルファニル)ペンタン酸(化合物番号75)

(1) -チオブチロラク톤の代わりに-チオバレロラク톤を使用して、実質的に実施例 11(3)と同様に反応を実施すると5-(R)-10-ヒドロキシテトラデカ-8-イニルスルファニル)ペンタン酸メチルエステルが得られた。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) ppm: 0.92 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.22-1.80 (m, 20H), 2.21 (dt, J=1.9, 7.0Hz, 2H), 2.34 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.50 (t, J=7.1Hz, 2H), 2.52 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 4.30-4.40 (m, 1H)

IR (neat): 3436, 2931, 2858, 2230, 1740, 1459, 1437, 1378, 1271, 1206, 1174, 1039, 888, 729, 504 cm⁻¹

【0076】

(2) 上記(1)で得られた化合物を使用して、実施例 1(2)と同様に反応を実施すると標記化合物が得られた。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) ppm: 0.92 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.22-1.82 (m, 20H), 2.21 (dt, J=2.0, 6.9Hz, 2H), 2.39 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.51 (t, J=7.1Hz, 2H), 2.53 (t, J=7.1Hz, 2H), 4.35 (tt, J=6.5, 2.0Hz, 1H)

IR (neat): 3350, 2930, 2858, 1712, 1708, 1460, 1282, 1229, 1149, 1037, 1004, 892, 727 cm⁻¹

【0077】

実施例 14

5-(R)-(Z)-10-ヒドロキシテトラデカ-8-エニルスルファニル)ペンタン酸(化合物番号91)

(1) (R)-14-プロモテトラデカ-6-イン-5-オールおよび-チオブチロラク톤の代わりに実施例 12(1)で得られた化合物および-チオバレロラク톤を使用

10

20

30

40

50

して、実質的に実施例 1 1 (3) と同様に反応を実施すると 5 - ((R) - (Z) - 1 0 - ヒドロキシテトラデカ - 8 - エニルスルファニル) ペンタン酸メチルエステルが得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) ppm: 0.86-0.95 (m, 3H), 1.21-1.79 (m, 20H), 1.98-2.18 (m, 2H), 2.34 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 2.50 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 2.52 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.67 (s, 3H), 4.37-4.47 (m, 1H), 5.32-5.53 (m, 2H)

IR (neat): 3436, 2928, 2855, 2360, 2343, 1740, 1437, 1384, 1271, 1205, 1174, 1009, 886, 750, 669 cm^{-1}

【 0 0 7 8 】

(2) 上記 (1) で得られた化合物を使用して、実施例 1 (2) と同様に反応を実施すると標記化合物が得られた。 10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) ppm: 0.86-0.95 (m, 3H), 1.21-1.81 (m, 20H), 1.97-2.20 (m, 2H), 2.38 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.44-2.58 (m, 4H), 4.44 (dt, $J=8.2, 6.6\text{Hz}$, 1H), 5.31-5.54 (m, 2H)

IR (neat): 3367, 3006, 2930, 2855, 1712, 1708, 1461, 1418, 1278, 1228, 1124, 1001, 897, 752 cm^{-1}

【 0 0 7 9 】

実施例 1 5

4 - ((R) - 1 0 - ヒドロキシテトラデカ - 8 - イン - 1 - スルホニル) 酪酸 (化合物番号 8 0) 20

CHCl_3 (3 mL) 中の実施例 1 1 で得られた化合物 (3 0 mg , 0 . 0 9 1 3 mmol) の溶液に室温で、*m*-クロロ過安息香酸 (3 5 mg , 0 . 2 7 4 mmol) を加え、そして混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応溶液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (3 0 mL) を加え、次いで混合物を AcOEt (3 0 mL \times 2) で抽出した。有機層をブライン (3 0 mL) で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして濃縮した。得られた粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると標記化合物 (1 7 mg) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) ppm: 0.92 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.21-1.92 (m, 16H), 2.10-2.27 (m, 4H), 2.60 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 2.94-3.13 (m, 4H), 4.28-4.46 (m, 1H)

IR (KBr): 3485, 3370, 2932, 2860, 1692, 1470, 1446, 1420, 1328, 1274, 1242, 1217, 1200, 1124, 1083, 1056, 1016, 912, 776, 750, 728, 613, 575, 510, 473, 420 cm^{-1} 30

【 0 0 8 0 】

実施例 1 6

4 - ((R) - 1 0 - ヒドロキシテトラデカ - 8 - イン - 1 - スルフィニル) 酪酸 (化合物番号 7 9)

水 (0 . 9 mL) 中の NaIO_4 (7 4 mg , 0 . 3 4 7 mmol) の溶液を室温で、 MeOH (2 . 3 mL) 中の実施例 1 1 で得られた化合物の溶液に加え、そして混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応溶液にブライン (3 0 mL) を加え、次いで混合物を AcOEt (3 0 mL \times 2) で抽出した。有機層をブライン (3 0 mL) で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして濃縮した。得られた粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると標記化合物 (2 8 mg) が得られた。 40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) ppm: 0.92 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.29-1.86 (m, 16H), 2.08-2.26 (m, 4H), 2.46-2.96 (m, 6H), 4.30-4.40 (m, 1H)

IR (neat): 3368, 2933, 2859, 1724, 1456, 1412, 1291, 1225, 1144, 1034, 1003, 847, 727 cm^{-1}

【 0 0 8 1 】

実施例 1 7

(R S) - 1 6 - ヒドロキシエイコサ - 1 4 - インアミド (化合物番号 2 3)

(1) THF (5 mL) 中のアセトニトリル (0 . 2 6 3 mL . 5 . 0 mmol) の溶液を - 6 5 に冷却し、次に $n\text{-BuLi}$ (2 . 2 3 mL , ヘキサン中 2 . 4 6 M , 5 . 90

5 mmol) をアルゴン気流下に攪拌しながら滴下した。次に、反応溶液をその温度で 1 時間攪拌した。反応溶液を 0 で 10 分間かけて THF (10 mL) 中の 1, 11 - ジブロモウンデカン (3.14 g, 10 mmol) の溶液に滴下した。混合物を室温で 15 分間攪拌した。得られた溶液に水 (10 mL) および酢酸エチル (30 mL) を加えると有機層が分離した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして濃縮した。得られた粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると 13 - プロモトリデカニトリル (800 mg) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) ppm: 1.20-1.96 (m, 20H), 2.35 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.43 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H)

IR (neat): 3400, 2927, 2854, 2246, 1636, 1466, 1384, 1251, 1068, 722, 644, 562 cm^{-1} 10

【0082】

(2) 70% 硫酸水溶液 (0.5 mL) 中の上記 (1) で得られた化合物 (800 mg) の溶液をアルゴン気流下に 2 時間 70 で加熱下に攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、氷水 (30 mL) を加え、そしてこのようにして分離した粗製結晶性物質を濾去した。この物質を酢酸エチル (100 mL) に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液 (2.0 M) で中和し、次いで抽出した。有機層をブライン (100 mL) で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして濃縮した。得られた結晶を減圧下に乾燥すると 13 - プロモトリデカンアミド (790 mg) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) ppm: 1.20-1.71 (m, 18H), 1.79-1.91 (m, 2H), 2.22 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 3.41 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 5.34 (bs, 2H) 20

IR (KBr): 3395, 3191, 2922, 2851, 1647, 1471, 1420, 1330, 1281, 1254, 1228, 1204, 1123, 801, 721, 648, 565, 520, 472, 421 cm^{-1}

【0083】

(3) 13 - プロモトリデカン酸および (R) - 3 - tert - ブチルジメチルシロキシ - 1 - ヘプチンの代わりにそれぞれ上記 (2) で得られた化合物および (RS) - 3 - tert - ブチルジメチルシロキシ - 1 - ヘプチンを使用する以外は、実施例 1 (1) と実質的に同様に反応を実施すると標記化合物が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) ppm: 0.92 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.20-1.80 (m, 26H), 2.16-2.27 (m, 4H), 4.35 (tt, $J=6.5, 1.9\text{Hz}$, 1H), 5.28 (bs, 1H), 5.38 (bs, 1H) 30

IR (KBr): 3360, 3188, 2920, 2850, 1663, 1633, 1472, 1426, 1411, 1334, 1268, 1241, 1216, 1191, 1139, 1105, 1041, 882, 811, 721, 641, 530 cm^{-1}

【0084】

実施例 18

(RS) - 16 - ヒドロキシノナデカ - 14 - インアミド (化合物番号 22)

13 - プロモトリデカン酸および (R) - 3 - tert - ブチルジメチルシロキシ - 1 - ヘプチンの代わりにそれぞれ実施例 17 (2) で得られた化合物および (RS) - 3 - tert - ブチルジメチルシロキシ - 1 - ヘキシンを使用する以外は、実質的に実施例 1 (1) と同様に反応を実施すると標記化合物が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) ppm: 0.95 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.20-1.71 (m, 24H), 2.16-2.26 (m, 4H), 4.32-4.40 (m, 1H), 5.10-5.45 (m, 2H) 40

IR (KBr): 3359, 3187, 2920, 2850, 1662, 1633, 1471, 1426, 1412, 1334, 1316, 1242, 1216, 1139, 1103, 1066, 1027, 946, 880, 814, 704, 643, 530 cm^{-1}

【0085】

実施例 19

(R) - (Z) - 16 - ヒドロキシ - 16 - シクロヘキシルヘキサデカ - 14 - エン酸 (化合物番号 62)

(1) (R) - 3 - tert - ブチルジメチルシロキシ - 1 - ヘプチンの代わりに (R) - 3 - tert - ブチルジメチルシロキシ - 3 - シクロヘキシル - 1 - プロピンを使用して、実質的に実施例 1 (1) と同様に反応を実施すると (R) - 16 - ヒドロキシ - 16 50

- シクロヘキシルヘキサデカ - 14 - イン酸エチルエステルが得られ、次いで反応を実施例 2 (1) と同様に実施すると (R) - (Z) - 16 - ヒドロキシ - 16 - シクロヘキシルヘキサデカ - 14 - エン酸エチルエステルが得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) ppm: 0.84-2.16 (m, 36H), 2.29(t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 4.08-4.18 (m, 3H), 5.32-5.42 (m, 1H), 5.47-5.59 (m, 1H)

IR(neat): 3400, 2924, 2853, 1739, 1450, 1373, 1183, 1100, 1031, 973, 892, 722 cm^{-1}

【0086】

(2) 上記(1) で得られた化合物を使用して、実施例 1 (2) と同様に反応を実施すると標記化合物が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) ppm: 0.84-1.43 (m, 24H), 1.57-1.81 (m, 6H), 1.86-2.17 (m, 3H), 2.35(t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 4.15(dd, $J=9.2, 7.3\text{Hz}$, 1H), 5.32-5.42 (m, 1H), 5.48-5.59 (m, 1H)

IR(KBr): 3290, 2924, 2850, 1702, 1467, 1449, 1383, 1288, 1262, 1234, 1184, 1105, 1083, 1058, 1002, 929, 802, 729, 640, 572, 468, 444, 432, 418 cm^{-1}

【0087】

実施例 20

(RS) - (Z) - 16 - ヒドロキシノナデカ - 14 - エン酸 (化合物番号 49)

(1) 実施例 9 (1) で得られた化合物を使用して、実施例 2 (1) と同様に反応を実施すると (RS) - (Z) - 16 - ヒドロキシノナデカ - 14 - エン酸エチルエステルが得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) ppm: 0.93 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.18-1.68 (m, 27H), 2.00-2.16 (m, 2H), 2.29 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 4.12 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 4.40-4.49 (m, 1H), 5.31-5.45 (m, 2H)

IR (neat): 3400, 2925, 2854, 2361, 1737, 1646, 1465, 1384, 1318, 1179, 1098, 1026, 757 cm^{-1}

【0088】

(2) 上記(1) で得られた化合物を使用して、実施例 1 (2) と同様に反応を実施すると標記化合物が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) ppm: 0.93 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.19-1.69 (m, 24H), 1.98-2.16 (m, 2H), 2.35 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 4.40-4.49 (m, 1H), 5.31-5.40 (m, 1H), 5.42-5.54 (m, 1H)

IR (KBr): 3389, 3011, 2957, 2920, 2851, 1718, 1464, 1435, 1324, 1305, 1282, 1260, 1230, 1207, 1188, 1126, 1070, 1032, 959, 925, 898, 842, 720, 699, 544, 472, 429 cm^{-1}

【0089】

実施例 21

(RS) - (Z) - 16 - ヒドロキシオクタデカ - 14 - エン酸 (化合物番号 48)

(1) 実施例 10 (1) で得られた化合物を使用して、実施例 2 (1) と同様に反応を実施すると (RS) - (Z) - 16 - ヒドロキシオクタデカ - 14 - エン酸エチルエステルが得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) ppm: 0.91 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H), 1.18-1.68 (m, 25H), 1.97-2.16 (m, 2H), 2.29 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 4.12 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 4.31-4.41 (m, 1H), 5.31-5.56 (m, 2H)

IR (neat): 3428, 2925, 2854, 1739, 1465, 1374, 1246, 1180, 1110, 1034, 966, 722 cm^{-1}

【0090】

(2) 上記(1) で得られた化合物を使用して、実施例 1 (2) と同様に反応を実施すると標記化合物が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) ppm: 0.91 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H), 1.18-1.70 (m, 22H), 1.95-2.16 (m, 2H)

10

20

30

40

50

18 (m, 2H), 2.35 (t, J=7.5Hz, 2H), 4.31-4.41 (m, 1H), 5.29-5.70(m,2H)

IR (KBr): 3284, 2922, 2852, 1698, 1472, 1433, 1412, 1302, 1278, 1255, 1230, 1208, 1188, 1121, 1072, 962, 856, 793, 742, 718, 684, 529 cm^{-1}

【0091】

実施例 2 2

(R) - 16 - ヒドロキシエイコサ - 14 - インニトリル (化合物番号 37)

(1) 1, 7 - ジブromoヘプタンの代わりに 1, 12 - ジブromoドデカンを使用して、実施例 11 (1) と同様に反応を実施すると (R) - 15 - ブromo - 1 - プチルペンタデカ - 2 - イニルオキシ) - tert - ブトキシジメチルシランが得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) ppm: 0.10 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.88-0.92 (m, 12H), 1.24-1.52 (m, 22H), 1.58-1.67 (m, 2H), 1.80-1.93 (m, 2H), 2.18 (dt, J=2.0, 6.9Hz, 2H), 3.41 (t, J=6.8Hz, 2H), 4.31 (ddt, J=1.9, 1.9, 6.5Hz, 1H)

IR (neat): 2930, 2856, 1464, 1361, 1341, 1251, 1152, 1110, 1083, 1005, 938, 838, 778, 667, 566 cm^{-1}

【0092】

(2) DMSO (ジメチルスルホキシド) (20 mL) (乾燥後蒸留) 中のシアン化ナトリウム (735 mg, 15 mmol) の溶液に、上記 (1) で得られた化合物 (4.74 g, 10 mmol) を、80 で攪拌加熱しながら、10 分間かけて滴下し、次いで混合物を 2 時間攪拌した。反応溶液を室温にまで冷却させ、水に注ぎ、そして混合物をヘキサン (200 mL) で抽出し、そして水 (50 mL) で洗浄した。これを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして濃縮した。得られた粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると (R) - 16 - (tert - プチルジメチルシラニルオキシ) エイコサ - 14 - インニトリル (3.73 g) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) ppm: 0.10 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.84-0.92 (m, 12H), 1.19-1.52 (m, 22H), 1.58-1.72 (m, 4H), 2.18 (dt, J=2.0, 7.0Hz, 2H), 2.33 (t, J=7.1 Hz, 2H), 4.27-4.36 (m, 1H)

【0093】

(3) 実施例 11 (1) で得られた化合物の代わりに上記 (2) で得られた化合物を使用して、実施例 11 (2) と同様に反応を実施すると標記化合物が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) ppm: 0.92 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.20-1.74 (m, 26H), 2.20 (dt, J=1.9, 7.0Hz, 2H), 2.33 (t, J=7.2Hz, 2H), 4.28-4.39 (m, 1H)

IR (neat): 3436, 2929, 2856, 2247, 1466, 1147, 1104, 1038, 1008, 723 cm^{-1}

【0094】

実施例 2 3

(R) - 19 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) ノナデカ - 6 - イン - 5 - オール (化合物番号 36)

DMF (ジメチルホルムアミド) (30 mL) 中の実施例 2 2 で得られた化合物 (1.0 g, 3.3 mmol) の溶液にナトリウムアジド (644 mg, 9.9 mmol) および塩化アンモニウム (530 mg, 9.9 mmol) を加え、そして混合物を 39 時間、125 で還流下に加熱した。反応終了後、反応溶液を水 (100 mL) に注ぎ、そして混合物を AcOEt (200 mL) で抽出した。有機層を水 (50 mL) 次いでブライン (50 mL) で洗った。これを無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして濃縮した。得られた粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、 Et_2O / 石油エーテルから再結晶すると標記化合物 (442 mg) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) ppm: 0.92 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.17-1.54 (m, 22H), 1.62-1.92 (m, 4H), 2.14-2.24 (m, 2H), 2.97-3.11 (m, 2H), 4.38-4.47 (m, 1H)

IR (KBr): 3208, 2920, 2852, 1546, 1472, 1408, 1378, 1292, 1261, 1246, 1228, 1214, 1147, 1107, 1066, 1047, 1008, 825, 758, 718, 608 cm^{-1}

【0095】

実施例 2 4

10

20

30

40

50

(R) - 1 9 - プロモノナデカ - 6 - イン - 5 - オール (化合物番号 1 0 9)

実施例 1 1 (1) で得られた化合物の代わりに実施例 2 2 (1) で得られた化合物を使用して、実施例 1 1 (2) と同様に反応を実施すると標記化合物が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) ppm: 0.92 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.23-1.58 (m, 22H), 1.60-1.74 (m, 2H), 1.79-1.92 (m, 2H), 2.20 (dt, $J=2.0, 7.0\text{Hz}$, 2H), 3.41 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 4.30-4.39 (m, 1H)

IR (neat): 3368, 2927, 2855, 2230, 1466, 1148, 1037, 722, 646, 563 cm^{-1}

【 0 0 9 6 】

実施例 2 5

(R) - (Z) - 1 9 - プロモノナデカ - 6 - エン - 5 - オール (化合物番号 1 1 0)

実施例 1 (1) で得られた化合物の代わりに実施例 2 4 で得られた化合物を使用して、実施例 2 (1) と同様に反応を実施すると標記化合物が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) ppm: 0.91 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 1.20-1.65 (m, 24H), 1.79-1.92 (m, 2H), 2.01-2.15 (m, 2H), 3.41 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 4.37-4.47 (m, 1H), 5.31 (m, 2H)

IR (neat): 3368, 3005, 2925, 2854, 1656, 1466, 1378, 1251, 1008, 722, 647, 564 cm^{-1}

【 0 0 9 7 】

実施例 2 6

(R) - (Z) - 1 9 - ヒドロキシエイコサ - 1 4 - エンニトリル (化合物番号 1 1 1)

実施例 2 2 (1) で得られた化合物の代わりに実施例 2 5 で得られた化合物を使用して、実施例 2 2 (2) と同様に反応を実施すると標記化合物が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) ppm: 0.91 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.20-1.72 (m, 26H), 2.00-2.14 (m, 2H), 2.33 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 4.37-4.48 (m, 1H), 5.31-5.54 (m, 2H)

IR (neat): 3436, 2926, 2854, 2247, 1466, 1007, 723, 500 cm^{-1}

【 0 0 9 8 】

実施例 2 7

(R) - (Z) - 1 9 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ノナデカ - 6 - エン - 5 - オール (化合物番号 5 9)

実施例 2 2 で得られた化合物の代わりに実施例 2 6 で得られた化合物を使用して、実施例 2 3 と同様に反応を実施すると標記化合物が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) ppm: 0.90 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.16-1.56 (m, 23H), 1.58-1.72 (m, 1H), 1.76-1.90 (m, 2H), 1.96-2.20 (m, 2H), 3.02 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 4.46-4.58 (m, 1H), 5.34-5.58 (m, 2H)

IR (neat): 3292, 3006, 2925, 2854, 2627, 2098, 1656, 1558, 1466, 1378, 1251, 1103, 1054, 1001, 897, 724 cm^{-1}

【 0 0 9 9 】

実施例 2 8

(R S) - (Z) - 1 5 - ヒドロキシオクタデカ - 1 3 - エン酸 (化合物番号 7 2)

(1) 1 3 - プロモトリデカン酸および (R) - 3 - t e r t - ブチルジメチルシロキシ - 1 - ヘプチンの代わりに 1 2 - プロモドデカン酸および (R S) - 3 - t e r t - ブチルジメチルシロキシ - 1 - ヘキシンをそれぞれ使用する以外は、実質的に実施例 1 (1) と同様に反応を実施すると (R S) - 1 5 - ヒドロキシオクタデカ - 1 3 - イン酸エチルエステルが得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) ppm: 0.95 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.21-1.74 (m, 25H), 2.20 (dt, $J=1.9, 7.0\text{Hz}$, 2H), 2.29 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 4.13 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 4.32-4.40 (m, 1H)

IR (neat): 3436, 2929, 2855, 1737, 1466, 1374, 1248, 1180, 1100, 1029, 854, 723 cm^{-1}

【 0 1 0 0 】

10

20

30

40

50

(2) 上記(1)で得られた化合物を使用して、反応を実施例2(1)と同様に実施すると(RS)-(Z)-15-ヒドロキシオクタデカ-13-エン酸エチルエステルが得られた。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) ppm: 0.93 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.20-1.68 (m, 25H), 2.02-2.13 (m, 2H), 2.28 (t, J=7.5Hz, 2H), 4.12 (q, J=7.2Hz, 2H), 5.31-5.40 (m, 1H), 5.43-5.54 (m, 1H)

IR(neat): 3428, 2926, 2854, 2360, 1739, 1466, 1374, 1350, 1247, 1180, 1098, 1063, 1033, 848, 723 cm⁻¹

【0101】

(3) 上記(2)で得られた化合物を使用して、実施例1(2)と同様に反応を実施すると標記化合物が得られた。 10

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) ppm: 0.93 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.20-1.75 (m, 22H), 1.93-2.20 (m, 2H), 2.35 (t, J=7.5Hz, 2H), 4.40-4.49 (m, 1H), 5.36 (dt, J=8.7, 1.4Hz, 1H), 5.43-5.53 (m, 1H)

IR(neat): 3368, 2926, 2854, 1711, 1466, 1384, 1247, 1098, 1064, 1004, 756 cm⁻¹

【0102】

実施例29

(S)-(Z)-16-ヒドロキシエイコサ-14-エン酸(化合物番号56)

(1) 実施例2(1)で得られた化合物(250mg、0.71mmol)にアルゴン気流下、0で安息香酸(130mg、1.06mmol)、トリフェニルホスフィン(278mg、1.06mmol)およびジエチルアゾジカルボキシレート(0.46mL、1.06mmol)を加え、次に、混合物を室温に上昇させながら1時間攪拌した。反応溶液にヘキサン(5mL)を加え、混合物を濾過し、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると安息香酸(S)-(Z)-1-ブチル-15-エトキシカルボニルペンタデカ-2-エニルエステル(149mg)が得られた。 20

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) ppm: 0.91 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.19-1.43 (m, 25H), 1.50-1.86 (m, 4H), 2.13-2.33 (m, 4H), 4.12 (q, J=7.1Hz, 2H), 5.36-5.48 (m, 1H), 5.50-5.63 (m, 1H), 5.72-5.83 (m, 1H), 7.38-7.47 (m, 2H), 7.50-7.57 (m, 1H), 7.99-8.07 (m, 2H)

IR(neat): 2928, 2855, 1736, 1718, 1603, 1585, 1466, 1452, 1372, 1315, 1271, 1177, 1110, 1070, 1027, 945, 712, 688 cm⁻¹ 30

【0103】

(2) EtOH(1mL)中の上記(1)で得られた化合物(149mg、0.325mmol)の溶液にエタノール中のナトリウムエトキシド20%溶液(0.17mL、0.488mmol)の溶液を加え、そして混合物を室温で一夜攪拌した。得られた反応溶液を飽和塩化アンモニウム溶液(10mL)に注ぎ、酢酸エチル(200mL×2)で抽出し、そして有機層をブライン(30mL)で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。得られた粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると(S)-(Z)-16-ヒドロキシエイコサ-14-エン酸エチルエステル(53mg)が得られた。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) ppm: 0.90 (t, J=6.6Hz, 3H), 1.21-1.68 (m, 29H), 2.02-2.12 (m, 2H), 2.28 (t, J=7.5Hz, 2H), 4.12 (q, J=7.1Hz, 2H), 4.37-4.49 (m, 1H), 5.31-5.40 (m, 1H), 5.43-5.57 (m, 1H) 40

IR(neat): 3428, 2926, 2855, 1739, 1466, 1375, 1180, 1100, 1031, 723 cm⁻¹

【0104】

(3) 上記(2)で得られた化合物(48mg、0.135mmol)を使用して、実施例1(2)と同様に反応を実施すると標記化合物が得られた(40mg)。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) ppm: 0.90 (t, J=6.8Hz, 3H), 1.20-1.51 (m, 22H), 1.54-1.70 (m, 4H), 2.00-2.16 (m, 2H), 2.35 (t, J=7.5Hz, 2H), 4.43 (dt, J=8.5, 6.4Hz, 1H), 5.31-5.41 (m, 1H), 5.43-5.55 (m, 1H)

IR(KBr): 3277, 2922, 2852, 1703, 1468, 1438, 1302, 1105, 1047, 1017, 972, 791, 7 50

21, 638, 466 cm^{-1}

【0105】

実施例30

(R) - (Z) - (13 - ヒドロキシヘプタデカ - 11 - エニルオキシ) 酢酸 (化合物番号102)

(1) THF (10 mL) と HMPA (5 mL) の混合溶媒中のプロピ - 2 - イニルオキシ酢酸 (1.14 g, 10 mmol) の溶液に -50 でアルゴン気流下、n - BuLi (9.23 mL、ヘキサン中 2.46 M、24 mmol) を滴下した。次に、30分かけて温度を -30 に上昇させ、次いでこのようにして得られた反応溶液に THF (10 mL) 中の 2 - (7 - プロモヘプチルオキシ) - テトラヒドロピラン (4.19 g, 15 mmol) の溶液を滴下した。攪拌しながら、2時間かけて室温に上昇させた後、反応溶液を塩酸水溶液 (3.0 M) を添加して酸性とし、AcOEt (60 mL x 2) で抽出した。有機層をブライン (100 mL) で洗った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧で留去した。このようにして得られた粗製生成物のエタノール (50 mL) 溶液に濃硫酸 (0.5 mL) を加え、そして得られた混合物を室温で一夜攪拌した。反応溶液を飽和重炭酸ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチル (100 mL x 2) で抽出した。有機層をブラインで洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして濃縮した。得られた粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると (10 - ヒドロキシデカ - 2 - イニルオキシ) 酢酸エチルエステル (0.92 g) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) ppm: 1.20-1.64 (m, 13H), 2.22 (tt, $J=7.0$, 2.2Hz, 2H), 3.65 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.24 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.29 (t, $J=2.2$ Hz, 2H)
IR (Neat): 3400, 2933, 2858, 2221, 1752, 1639, 1450, 1384, 1278, 1208, 1137, 1114, 1027, 936, 858, 722, 595, 500 cm^{-1}

【0106】

(2) ジクロロメタン (30 mL) 中の上記 (1) で得られた化合物 (0.92 g, 3.59 mmol) および四臭化炭素 (1.55 g, 4.7 mmol) の溶液に氷冷下、およびアルゴン気流下にジクロロメタン (10 mL) 中のトリフェニルホスフィン (1.32 g, 4.7 mmol) の溶液を加えた。1時間攪拌後、ジクロロメタンを減圧で留去し、次いで粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると 10 - プロモデカ - 2 - イニルオキシ) 酢酸エチルエステル (1.05 g) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) ppm: 1.22-1.58 (m, 11H), 1.81-1.93 (m, 2H), 2.22 (tt, $J=7.0$, 2.2Hz, 2H), 3.41 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.24 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.29 (t, $J=2.2$ Hz, 2H)
IR (neat): 2934, 2858, 2220, 1752, 1450, 1380, 1249, 1205, 1138, 1113, 1028, 937, 859, 723, 644, 561 cm^{-1}

【0107】

(3) エタノール (20 mL) 中の上記 (2) で得られた化合物 (1.0 g, 3.13 mmol) の溶液に Pd - C (5%, 50 mg) を加え、混合物を1時間水素ガス雰囲気下、室温で攪拌した。反応溶液を Celite で濾過し、濃縮した。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると 10 - プロモデシルオキシ) 酢酸エチルエステル (0.76 g) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) ppm: 1.17-1.49 (m, 15H), 1.54-1.69 (m, 2H), 1.79-1.92 (m, 2H), 3.41 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.52 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 4.22 (q, $J=7.2$ Hz, 2H)
IR (neat): 2929, 2855, 1757, 1736, 1466, 1376, 1273, 1201, 1139, 1032, 723, 646, 564 cm^{-1}

【0108】

(4) THF (30 mL) 中の上記 (3) で得られた化合物の溶液に水酸化ナトリウム水溶液 (8.9 mL, 1.0 M) を加え、そして得られた混合物を 30 で三日間攪拌した。反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、そして酢酸エチル (75 mL x 2) で抽

出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして濃縮した。得られた粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると(10-プロモデシルオキシ)酢酸(415mg)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) ppm: 1.22-1.50 (m, 12H), 1.57-1.70 (m, 2H), 1.80-1.92 (m, 2H), 3.41 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.58 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 4.09 (s, 2H)

IR(neat): 2928, 2855, 2284, 1734, 1431, 1245, 1134, 723, 677, 562 cm^{-1}

【0109】

(5) 13-プロモトリデカン酸の代わりに上記(4)で得られた化合物を使用して、実施例1(1)と実質的に同様に反応を実施すると(R)-(13-ヒドロキシヘプタデカ-11-イニルオキシ)酢酸エチルエステルが得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) ppm: 0.92 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.20-1.75 (m, 25H), 2.20 (dt, $J=2.0, 7.0\text{Hz}$, 2H), 3.52 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 4.06 (s, 2H), 4.22 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 4.30-4.39 (m, 1H)

IR(neat): 3468, 2930, 2857, 1756, 1466, 1377, 1275, 1202, 1138, 1034, 723 cm^{-1}

【0110】

(6) 上記(5)で得られた化合物を使用して、実施例2(1)と実質的に同様に反応を実施すると(R)-(Z)-(13-ヒドロキシヘプタデカ-11-エニルオキシ)酢酸エチルエステルが得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) ppm: 0.90 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.20-1.70 (m, 25H), 2.00-2.15 (m, 2H), 3.52 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 4.06 (s, 2H), 4.22 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 4.38-4.47 (m, 1H), 5.32-5.41 (m, 1H), 5.43-5.53 (m, 1H)

IR(neat): 3436, 2927, 2855, 2361, 1757, 1656, 1466, 1377, 1275, 1202, 1139, 1027, 723 cm^{-1}

【0111】

(7) 上記(6)で得られた化合物を使用して、実質的に実施例1(2)と同様に反応を実施すると標記化合物が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) ppm: 0.90 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 1.18-1.50 (m, 22H), 1.54-1.69 (m, 2H), 1.99-2.17 (m, 2H), 3.57 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.39-4.49 (m, 1H), 5.32-5.41 (m, 1H), 5.44-5.45 (m, 1H)

IR(neat): 3400, 2927, 2855, 2361, 1734, 1466, 1384, 1240, 1136, 1021, 756, 670, 571 cm^{-1}

【0112】

実施例31

(R)-5-(14-ヒドロキシオクタデカ-12-イニル)チアゾリジン-2,4-ジオン(化合物番号33)

(1) THF(20mL)中の(R)-tert-ブチルジメチルシロキシ-1-ヘプチン(3.01g、13.3mmol)の溶液に0 でn-BuLi(5.95mL、ヘキサン中2.46M、14.6mmol)をアルゴン気流下、滴下した。次に、反応溶液を40 に冷却し、次にTHF(50mL)とDMPU(20mL)の混合溶媒中の1,11-ジプロモウンデカン(6.87g、21.9mmol)の溶液に滴下した。反応溶液を1.5時間かけて室温に上昇させた。得られた溶液に塩酸水溶液(10mL、3.0M)を加え、混合物をヘキサン(100mL×2)で抽出した。有機層をブライン(200mL)で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして濃縮した。得られた粗製生成物を蒸留して精製すると(R)-5-(14-プロモ-1-ブチルテトラデカ-2-イニルオキシ)-tert-ブチルジメチルシラン(3.39g)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) ppm: 0.10 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.84-0.96 (m, 12H), 1.20-1.68 (m, 26H), 1.80-1.91 (m, 2H), 2.18 (dt, $J=1.9, 6.9\text{Hz}$, 2H), 3.41 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 4.27-4.35 (m, 1H)

IR(neat): 2929, 2856, 1464, 1361, 1341, 1251, 1110, 1083, 1006, 938, 837, 778, 667, 565 cm^{-1}

10

20

30

40

50

【0113】

(2) THF (5 mL) と HMPA (3 mL) の混合溶媒中の 2, 4 - チアゾリジンジオン (141 mg、1.2 mmol) の溶液に -60 で n-BuLi (1.17 mL、ヘキサン中 2.46 M、2.88 mmol) をアルゴン気流下、滴下した。混合物をその温度で 30 分間次いで室温で更に 30 分間攪拌した。混合物を再び -60 に冷却し、THF (5 mL) 中の上記 (1) で得られた化合物 (460 mg、1.0 mmol) の溶液を滴下し、次いで混合物を 4 時間かけて 0 まで昇温させた。得られた溶液に塩酸水溶液 (5 mL、3.0 M) を加え、混合物をヘキサン (100 mL × 2) で抽出した。有機層をブライン (200 mL) で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして濃縮した。得られた粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると (R) - 5 - [1

10

4 - (tert - ブチルジメチルシロキシ) オクタデカ - 12 - イニル]チアゾリジン - 2, 4 - ジオン (175 mg) が得られた。
¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) ppm: 0.10 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.84-0.96 (m, 12H), 1.20-1.68 (m, 26H), 2.18 (dt, J=2.0, 6.9Hz, 2H), 4.24-4.36 (m, 2H), 7.26 (bs, 1H)
 IR(neat): 3216, 3067, 2928, 2855, 2231, 1758, 1702, 1464, 1385, 1333, 1250, 1152, 1110, 1084, 1005, 937, 837, 777, 668, 605, 536 cm⁻¹

【0114】

(3) MeOH (5 mL) 中の上記 (2) で得られた化合物 (170 mg, 0.35 mmol) の溶液に塩酸水溶液 (0.5 mL、3.0 M) を加え、そして混合物を 1 時間室温で攪拌した。溶液を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (5 mL) に注ぎ次いで酢酸エチル (200 mL × 2) で抽出した。有機層をブライン (30 mL) で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして濃縮した。得られた粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると標記化合物が得られた (104 mg)。

20

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) ppm: 0.92 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.18-2.24 (m, 28H), 4.27 (dd, J=9.2, 4.3Hz, 1H), 4.35 (ddt, J=1.9, 1.9, 6.6Hz, 1H), 8.56 (bs, 1H)
 IR(neat): 3346, 3160, 3053, 2921, 2850, 2229, 1753, 1724, 1468, 1329, 1209, 1164, 1107, 1046, 889, 774, 739, 722, 671, 610, 546, 465, 428 cm⁻¹

【0115】

実施例 3 2

(R) - (Z) - 5 - (14 - ヒドロキシオクタデカ - 12 - エニル) チアゾリジン - 2, 4 - ジオン (化合物番号 68)

30

(1) MeOH (50 mL) 中の実施例 3 1 (1) で得られた化合物 (4.28 g、9.31 mmol) の溶液に塩酸水溶液 (0.5 mL、3.0 M) を加え、そして混合物を 1 時間室温で攪拌した。溶液を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (10 mL) に注ぎ、次いで酢酸エチル (30 mL × 2) で抽出した。有機層をブライン (50 mL) で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして濃縮した。得られた粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると (R) - 18 - プロモオクタデカ - 6 - イン - 5 - オールが得られた (1.59 g)。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) ppm: 0.92 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.21-1.57 (m, 20H), 1.60-1.74 (m, 2H), 1.80-1.92 (m, 2H), 2.20 (dt, J=2.0, 7.0Hz, 2H), 3.41 (t, J=6.9Hz, 2H), 4.30-4.40 (m, 1H)

40

IR(neat): 3368, 2929, 2855, 2215, 1672, 1466, 1384, 1148, 1039, 723, 646, 564 cm⁻¹

【0116】

(2) 上記 (1) で得られた化合物を使用して、実質的に実施例 2 (1) と同様に反応を実施すると (R) - (Z) - (13 - プロモオクタデカ - 6 - イン - 5 - オール) が得られた。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) ppm: 0.91 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.20-1.68 (m, 22H), 1.80-1.92 (m, 2H), 1.99-2.15 (m, 2H), 3.41 (t, J=6.9Hz, 2H), 4.38-4.48 (m, 1H), 5.32-5.42 (m, 1H), 5.43-5.54 (m, 1H)

50

IR(neat): 3368, 3005, 2926, 2854, 1466, 1378, 1251, 1008, 723, 646, 564 cm^{-1}

【0117】

(3) DMF (25 mL) 中の上記(2) で得られた化合物 (500 mg、1.38 mmol) の溶液に tert-ブチルジメチルシリルクロリド (230 mg、1.52 mmol) およびイミダゾール (188 mg、2.76 mmol) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。得られた反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) に加え、酢酸エチル (30 mL × 2) で抽出した。有機層をブライン (50 mL) で洗った。有機層をブライン (50 mL) で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして濃縮した。得られた粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると (R) - (Z) - (14 - プロモ - 1 - ブチルテトラデカ - 2 - エニルオキシ) - tert-ブチルジメチルシラン (650 mg) が得られた。

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) ppm: 0.02 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.81-0.94 (m, 12H), 1.18-1.60 (m, 22H), 1.71-1.82 (m, 2H), 1.94-2.09 (m, 2H), 3.53 (t, J=6.8Hz, 2H), 4.33-4.43 (m, 1H), 5.29-5.37 (m, 2H)

IR(neat): 2956, 2928, 2856, 1464, 1361, 1253, 1078, 1006, 939, 836, 775, 723, 668 cm^{-1}

【0118】

(4) 上記(3) で得られた化合物を使用して、実施例31(2)と同様に反応を実施すると 5 - [(R) - (Z) - (14 - tert-ブチルジメチルシロキシ) オクタデカ - 12 - エニル] チアゾリジン - 2, 4 - ジオンが得られた。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) ppm: 0.02 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.89-0.96 (m, 12H), 1.20-1.62 (m, 22H), 1.84-2.08 (m, 4H), 2.09-2.25 (m, 2H), 4.28 (dd, J=9.2, 4.2Hz, 1H), 4.33-4.43 (m, 1H), 5.24-5.37 (m, 2H), 7.88 (bs, 1H)

IR(neat): 3216, 3011, 2927, 2855, 1758, 1702, 1464, 1385, 1361, 1330, 1253, 1152, 1006, 939, 836, 775, 669, 605, 536 cm^{-1}

【0119】

(5) 上記(4) で得られた化合物を使用して、実施例31(3)と同様に反応を実施すると標記化合物が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) ppm: 0.90 (t, J=6.8Hz, 3H), 1.20-1.71 (m, 24H), 1.84-2.24 (m, 4H), 4.27 (dd, J=9.0, 4.2Hz, 1H), 4.38-4.48 (m, 1H), 5.31-5.54 (m, 1H), 5.43-5.54 (m, 1H), 8.51 (bs, 1H)

30

IR(KBr): 3348, 3160, 3060, 2921, 2850, 1753, 1720, 1656, 1561, 1542, 1509, 1468, 1330, 1212, 1164, 1054, 739, 671, 610, 546, 466, 438 cm^{-1}

【0120】

実施例33

N - ((R) - (Z) - 16 - ヒドロキシエイコサ - 14 - エノイル) - 4 - メチルベンゼンスルホンアミド (化合物番号53)

(1) THF (5 mL) 中の実施例2で得られた化合物 (150 mg、0.46 mmol) の溶液に 0 で N - ヒドロキシスクシンイミド (159 mg、1.38 mmol) および 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (265 mg、1.38 mmol) を加えた。混合物を二日間その温度で攪拌した。反応溶液に水 (50 mL) を加え、そして混合物を酢酸エチル (50 mL × 2) で抽出した。有機層をブライン (100 mL) で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして濃縮した。得られた粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると (R) - (Z) - 16 - ヒドロキシエイコサ - 14 - エン酸 2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イルエステルが得られた (163 mg)。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) ppm: 0.90 (t, J=6.8Hz, 3H), 1.18-1.80 (m, 26H), 2.02-2.15 (m, 2H), 2.60 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.83 (s, 4H), 4.38-4.48 (m, 1H), 5.31-5.41 (m, 1H), 5.43-5.53 (m, 1H)

IR(KBr): 3349, 2923, 2853, 1827, 1790, 1728, 1470, 1407, 1381, 1211, 1150, 1072,

50

996, 869, 814, 722, 655, 582, 553, 420 cm^{-1}

【0121】

(2) THF (3 mL) 中の上記 (1) で得られた化合物 (70 mg、0.165 mmol) の溶液に p-トルエンスルホンアミド (283 mg、1.65 mmol) および DBU (1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン) (0.027 mL、0.182 mmol) を加え、混合物を室温で一夜攪拌した。反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液 (30 mL) に注ぎ、酢酸エチル (50 mL × 2) で抽出した。有機層をブライン (50 mL) で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥しそして濃縮した。得られた粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると標記化合物が得られた (36 mg)。

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) ppm: 0.90 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.16-1.66 (m, 26H), 2.00-2.14 (m, 2H), 2.22 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 4.38-4.48 (m, 1H), 5.32-5.42 (m, 1H), 5.44-5.54 (m, 1H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.90-8.00 (m, 3H)

IR (KBr): 3311, 3008, 2927, 2852, 1726, 1598, 1472, 1427, 1410, 1387, 1337, 1305, 1188, 1174, 1124, 1085, 1068, 1022, 1004, 861, 850, 816, 720, 671, 550 cm^{-1}

【0122】

実施例 3 4

(R) - (Z) - 16 - ヒドロキシエイコサ - 14 - エン酸ヒドロキシアミド (化合物番号 5 5)

Et_2O (2 mL) 中の実施例 2 で得られた化合物 (80 mg、0.245 mmol) の溶液にクロロギ酸エチル (28 μL 、0.294 mmol) および N-メチルモルホリン (35 μL 、0.319 mmol) を 0 で加えた。混合物をその温度で 30 分間攪拌した。次いで、反応溶液を濾過し、そして濾液に塩を含まないヒドロキシルアミン (60 mg) を加え、得られた混合物を室温で 30 分間攪拌し、そして濃縮した。得られた粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると標記化合物が得られた (12 mg)。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) ppm: 0.90 (t, J=6.8Hz, 3H), 1.15-1.75 (m, 26H), 1.96-2.28 (m, 4H), 4.38-4.48 (m, 1H), 5.31-5.42 (m, 1H), 5.44-5.54 (m, 1H)

IR (neat): 3255, 2917, 2848, 2286, 1656, 1467, 1384, 1076, 722, 503 cm^{-1}

30

【0123】

実施例 3 5

(R) - (Z) - 16 - ヒドロキシエイコサ - 14 - エン酸 (2 - ヒドロキシエチル) アミド (化合物番号 5 2)

CH_2Cl_2 (10 mL) 中の実施例 2 で得られた化合物 (300 mg、0.92 mmol) の溶液にアルゴン気流下、室温で塩化オキサリル (1.01 mL、 CH_2Cl_2 中 2 M、2.02 mmol) を滴下し、そして混合物を 2 時間攪拌した。反応溶液を減圧で蒸留した。このようにして得られた残留物を CH_2Cl_2 (10 mL) に溶解し、エタノールアミン (0.45 mL、7.36 mmol) を加え、次いで混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、 Et_2O (50 mL × 2) で抽出した。有機層をブライン (50 mL) で洗った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして濃縮した。得られた粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると標記化合物が得られた (132 mg)。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) ppm: 0.90 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.21-1.72 (m, 26H), 2.00-2.15 (m, 2H), 2.21 (t, J=7.7Hz, 2H), 3.39-3.47 (m, 2H), 3.70-3.76 (m, 2H), 4.37-4.38 (m, 1H), 5.32-5.41 (m, 2H), 5.43-5.54 (m, 1H), 5.89 (bs, 1H)

IR (KBr): 3296, 3089, 3014, 2920, 2851, 1642, 1555, 1464, 1441, 1379, 1319, 1280, 1216, 1181, 1126, 1060, 1040, 1004, 876, 730, 688, 610, 540 cm^{-1}

【0124】

試験例 1

f M L P (N - ホルミル - M e t - L e u - P h e) 刺激によるエラスターゼ産生試験

50

ラット好中球産生物を、1%無菌カゼイン生理食塩水溶液の腹腔内注射(120 mL/kg)後15~18時間で得た。細胞を断頭後腹腔内洗浄により採集した。洗浄液は、氷冷PBS(リン酸緩衝生理食塩水)であった。腹腔内滲出液をプールし、遠心分離し、そして 1×10^7 細胞/mLでHBSS(ハンクス平衡塩類溶液)に懸濁した。サイトカラシンB(最終濃度:5 µg/mL)を加えて細胞を感作させた。細胞を96ウエル培養プレートに加え(190 µL/ウエル)、次いで本発明の化合物を種々の濃度($10^{-7} \sim 3 \times 10^{-5}$ M)で加え、空气中5%CO₂の雰囲気中、37℃でインキュベートした。10分後、fMLP(20 µL, 10 µL)を加え、一方fMLPを加えなかった群には0.4%エタノールを含むHBSS溶液10 µLを加えた。穏やかに攪拌した後、細胞をさらに10分間インキュベートした。反応を氷で停止させ、インキュベートした上澄み液を遠心分離で採取した。 10

【0125】

インキュベートした上澄み液のエラスターゼ活性のアッセイ

インキュベートした上澄み液のエラスターゼ活性は、特定のエラスターゼ基質、すなわちN-スクシニル-L-アラニル-L-アラニル-L-プロリン-バリン-MCA(ペプチド研究所(株)、大阪)を、50 mM Tris-HCl(pH 8.0)中0.12 mMで使用して測定した。インキュベートした上澄み液50 µLを基質溶液(50 µL)に加え、37℃で30分間インキュベートした。エラスターゼ活性は励起時360 nmそして発光時480 nmの波長でアッセイした。 20

【0126】

エラスターゼ放出阻害活性(阻害率)は、以下の方程式に従って算出した。

$$\text{阻害率}(\%) = \{1 - (A - C) / (B - C)\} \times 100$$

この式で、AはfMLP(1 µM)を加えたときの蛍光強度を表し、BはfMLP(1 µM)および本発明の化合物を加えたときの蛍光強度を表し、そしてCはfMLP(1 µM)を加えなかったときの蛍光強度を表す。 30

【0127】

本発明の化合物の50%阻害濃度(IC₅₀値)は濃度阻害率曲線で算出した。結果を表1に示す。

〔表1〕

試験化合物	IC ₅₀ 値(µM)
化合物12	9.18
化合物4	10.3
化合物50	8.29
化合物65	17.5

【0128】

上記表において、化合物12、4、50および65は実施例の化合物に対応する。上記の結果から、本発明の化合物はエラスターゼ産生において強力な阻害活性を有することが実証される。

【0129】

試験例2

ラット一過性MCA閉塞(tMCAo)モデルでの梗塞容積に対する化合物50の効果

〔方法〕

雄Wistar成体ラット(200~250g)を空气中、2%ハロタンで麻酔した。右内頸動脈(ICA)を注意深く切開した。シリコンコーティングした縫合糸(長さ18mm)をICAに挿入した。加熱パッドで体温を37℃に維持した。外科手術後、麻酔を中断し、虚血動物は前肢で重篤な片側不全麻痺を示した。MCA閉塞1時間後、糸を除くと虚血領域の再灌流が可能となった。ラットには、再灌流直後に、静脈内にピヒクル(10%HP-CD)、またはピヒクルに溶解した化合物50の1時間注入を施した。 40

【0130】

梗塞容積を測定するには、ラットを再灌流71時間後に屠殺した。脳に生理食塩水を心臓 50

を介して灌流させ、そして頭蓋骨から取り除き、2 mm 冠状に切断した。切片を2%トリフェニルテトラゾリウムクロリド(TTC)溶液に37℃で30分間浸漬した。

数値は全て平均値±SEMとして表した。統計学的解析には、ダネットマルチプルレンジ検定(Dunnett's multiple-range test)を使用した。

【0131】

[結果]

ラット一過性MCAoモデルでの梗塞容積に対する化合物50の用量依存効果

HP-CD 10%に溶解した前記化合物0.001、0.01および0.1 mg/kg/分を再灌流直後1時間連続投与した。化合物は梗塞容積を0.001 mg/kg/分から減少させ、そして0.01 mg/kg/分の用量でビヒクル処理群と比較して35.3%梗塞容積を著しく減少させた(図1)。この結果は、化合物50が虚血性脳損傷に対しても保護効果を有することを示している。

10

【産業上の利用可能性】

【0132】

本発明によるヒドロキシエイコセン酸類似体は、強力なエラスターゼ放出阻害を有し、そのためにエラスターゼ放出阻害剤として有用である。

【0133】

エラスターゼは、例えば次のようなある種の疾患の病因に関与することが知られている。肺気腫、成人呼吸困難症候群、特発性肺繊維症、のう胞性肺繊維症、慢性間質性肺炎、慢性気管支炎、慢性気道感染症、び慢性汎細気管支炎、気管支拡張症、喘息、膵臓炎、腎臓炎、肝不全、慢性リウマチ、関節硬化症、変形関節炎、乾癬、歯周炎、アテローム性動脈硬化症、臓器移植の拒絶反応、早期破水、水疱症、ショック症状、敗血症、全身性エリテマトーデス、クローン病、血管内凝固症候群、脳梗塞、心臓疾患、腎臓疾患で観察される虚血性再灌流障害、角膜組織の癒痕形成、脊椎炎などである。

20

【0134】

従って、本発明によるエラスターゼ放出阻害剤は、上述した疾患の治療剤または予防剤として有用である。

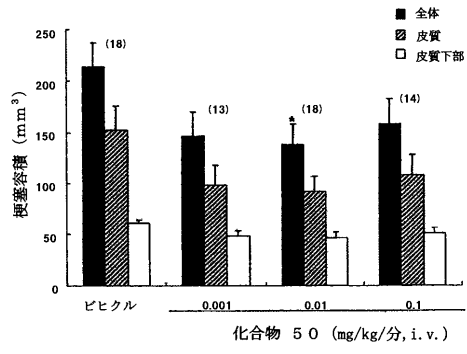
【図面の簡単な説明】

【0135】

【図1】ラットt-MCAoモデルでの梗塞容積に対する化合物50の効果を示す。全体(閉じた棒型)、皮質(中の詰まった棒型)および皮質下部(中空の棒型)の梗塞容積を再灌流後71時間で測定した。データは平均値±SEMで示した。* p < 0.05 対ビヒクル処置群(ダネット検定(Dunnett's test))。

30

【 図 1 】



【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
27 March 2003 (27.03.2003)

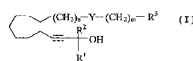
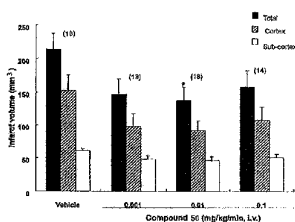
PCT

(10) International Publication Number
WO 03/024390 A2

- (51) International Patent Classification⁷: A61K
- (21) International Application Number: PCT/US02/25971
- (22) International Filing Date: 9 September 2002 (09.09.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/318,874 14 September 2001 (14.09.2001) US
- (71) Applicants (for all designated States except US): **TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.** [JP/JP]; 24-1, Takata 3-chome, Toshima-ku, Tokyo 170-8633 (JP), **BOARD OF REGENTS, THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM** [US/US]; 201 West 7th Street, Austin, TX 78701 (US).
- (72) Inventors and
(75) Inventors/Applicants (for US only): **FALCK, John, R.** [US/US]; The University of Texas, Southwestern Medical Center, 5323 Harry Hines Blvd., Dallas, TX 75235-9038 (US), **MIYATA, Noriyuki** [JP/JP]; Taisho Pharmaceutical CO., LTD., 24-1, Takata 3-chome, Toshima-ku, Tokyo 170-8633 (JP), **ONO, Naoya** [JP/JP]; Taisho Pharmaceutical CO., LTD., 24-1, Takata 3-chome, Toshima-ku, Tokyo 170-8633 (JP), **CHONAN, Tomomichi** [JP/JP]; Taisho Pharmaceutical CO., LTD., 24-1, Takata 3-chome, Toshima-ku, Tokyo 170-8633 (JP), **HIRANO, Hitomi** [JP/JP]; Taisho Pharmaceutical CO., LTD., 24-1, Takata 3-chome, Toshima-ku, Tokyo 170-8633 (JP), **TODA, Yoshihisa** [JP/JP]; Taisho Pharmaceutical CO., LTD., 24-1, Takata 3-chome, Toshima-ku, Tokyo 170-8633 (JP), **FANAMI, Tohru** [JP/JP]; Taisho Pharmaceutical CO., LTD., 24-1, Takata 3-chome, Toshima-ku, Tokyo 170-8633 (JP), **OKUYAMA, Shigeru** [JP/JP]; Taisho Pharmaceutical CO., LTD., 24-1, Takata 3-chome, Toshima-ku, Tokyo 170-8633 (JP).
- (74) Agents: **MACK, Susan, J.** et al.; Sughrue Mion, 2100 Pennsylvania Ave., N.W., Suite 800, Washington, DC 20037-3213 (US).
- (81) Designated States (national): AF, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CL, CN, CO, CR, CU,

[Continued on next page]

(54) Title: HYDROXYEICOSENOIC ACID ANALOGS



(57) Abstract: A hydroxyeicosenoic acid analog represented by the following Formula (1), the bond = represents a cis-vinylene group or an ethynylene group, Y represents CH₂, O or SO₂ wherein p is 0, 1 or 2; m represents an integer of 1 to 4 inclusive; n represents an integer of 0 to 3 inclusive; the sum of m and n is an integer of 3 to 7 inclusive; R¹ represents a C¹⁻⁴ alkyl group or a C⁵⁻⁸ cycloalkyl group; R² represents a hydrogen atom or a methyl group; R³ represents COR⁴, a nitrile group, a halogen atom, a tetrazole group or a thiazolidinedione group; R⁴ represents OR⁵, NiR⁵, N(O)R⁵, NiSO⁵R⁵, glycerol or functionalized glycerol; R⁵ represents a C₁₋₁₅ alkyl group, a C₆₋₁₀ aryl group or a C₇₋₁₅ aryl group substituted with alkyl groups, halogens or amino groups; R⁶ represents a hydrogen, a C₁₋₁₀ alkyl group or a C₁₋₁₀ alkyl group substituted with a hydroxyl group, or a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof. The compounds of the present invention are useful as an elastase release inhibitor.



WO 03/024390 A2

WO 03/024390 A2 

CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GI, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KI, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK,
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 03/024390

PCT/US02/25971

HYDROXYEICOSENOIC ACID ANALOGS

This application is based on and claims priority
from U.S. Provisional Patent Application No. 60/318,874, filed
September 14, 2001 which is incorporated herein by reference
5 in its entirety for all purposes.

Technical Field

This invention relates to a novel hydroxy-
eicosenoic acid analog having an elastase release-inhibiting
activity, a pharmaceutically acceptable salt or hydrate
10 thereof.

The invention also relates to an elastase release-
inhibiting composition which comprises as an active
ingredient the hydroxyeicosenoic acid analog.

Background Art

15 Protease produced from neutrophils, one of
lymphocytes, plays a main role in degrading foreign
microorganisms such as bacteria or damaged cells and thus
plays an important role in biophylactic reaction.
Neutrophilic elastase, one of serine proteases, (hereinafter
20 simply referred to as elastase) is abundantly released from
granules of neutrophils which may develop in the case of
infections or inflammatory disorders. Elastase is an enzyme
capable of decomposing proteins such as elastin, collagen,
proteoglycan, fibronectin, etc., which constitute stroma of
25 in vivo connecting tissues such as lung, cartilage, vascular
wall, skin, ligament and so on. Further, it has been
elucidated that this enzyme may also act on other proteins
or cells.

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 2 -

The elastase maintains homeostasis of a living body, while its action is under control by endogenous inhibitor proteins, typically, α 1-protease inhibitor, α 2-macroglobulin, secretory leukocyte protease inhibitor, etc.

5 However, where a balance of elastase and endogenous inhibitor is lost by overproduction of elastase in inflammatory sites or by a lowered inhibitor level, the activity of elastase release may become uncontrollable to cause damage of tissues.

10 Elastase is known to be involved in pathology of certain diseases such as pulmonary emphysema, respiratory distress syndrome of adults, idiopathic pulmonary fibrosis, cystic pulmonary fibrosis, chronic interstitial pneumonia, chronic bronchitis, chronic sinopulmonary infection, diffuse
15 panbronchiolitis, bronchiectasis, asthma, pancreatitis, nephritis, hepatic insufficiency, chronic rheumatism, arthrosclerosis, osteoarthritis, psoriasis, periodontitis, atherosclerosis, rejection against organ transplantation, premature amniorrhexis, hydroa, shock, sepsis, systemic
20 lupus erythematosus, Crohn's disease, disseminated intravenous coagulation, cerebral infarction, cardiac disorders, ischemic reperfusion disorders observed in renal diseases, cicatrization of corneal tissues, spondylitis, and etc.

25 In view of the foregoing, an elastase release inhibitor is useful as a therapeutic or preventive agent for these diseases. Extensive studies have recently been made

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 3 -

with expectation and various elastase release inhibitors have been reported. However, their activity is not quite satisfactory. Moreover, any clinically useful drug has not yet been found out as an elastase release-inhibiting agent comprising a hydroxy-eicosenoic acid analog.

Disclosure of Invention

It is an object of this invention to provide a novel compound having a prominent elastase release-inhibiting activity.

It is another object of this invention to provide an elastase release-inhibiting composition which comprises the hydroxyeicosenoic acid analog or a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof and pharmaceutically acceptable carrier.

Brief Description of the Drawings

Fig.1 represents an effect of the compound 50 on infarct volume in rat t-MCAo model. The infarct volumes of total (closed bar), cortex (solid bar) and sub-cortex (open bar) were determined 71 hrs after reperfusion. Data are presented as mean \pm SEM. * p<0.05 vs vehicle-treated group (Dunnett's test).

Detailed Description

The present inventors studied intensively to find that a novel hydroxyeicosenoic acid analog represented by

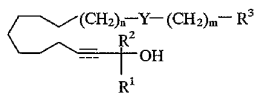
WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 4 -

the following formula shows an elastase release-inhibiting activity, upon which this invention has been completed.

More specifically, the invention is directed to a hydroxyeicosenoic acid analog represented by the following formula (I),



(I)

10 wherein

the bond \equiv represents a cis-vinylene group or an ethynylene group;

Y represents CH_2 , O or S(0)_p , wherein p is 0, 1 or 2;

15 m represents an integer of 1 to 4 inclusive and n represents an integer of 0 to 3 and the sum of m and n is an integer of 3 to 7 inclusive;

R^1 represents a C_{1-4} alkyl group or a C_{3-8} cycloalkyl;

R^2 represents a hydrogen atom, or a methyl group;

20 R^3 represents COR^4 , a nitrile group, a halogen atom, a tetrazole group, or a thiazolidinedione group, wherein R^4 is OR^5 , NHR^5 , N(OH)R^5 , NHSO_2R^5 (wherein R^5 is a C_{1-15} alkyl group, a C_{6-10} aryl group or a C_{7-14} aryl group which is substituted with alkyl groups, halogens or amino groups and R^6 is a hydrogen atom, a C_{1-10} alkyl group or a C_{1-10} alkyl group substituted with a hydroxyl group) or glycerol and functionalized glycerols (e.g., diacylglycerol and phosphoglycerides) or pharmaceutically acceptable salt or

25

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 5 -

hydrate thereof. Especially preferred compounds are (R)-16-Hydroxyeicos-14-ynoic acid, (R)-17-Hydroxyheneicos-15-ynoic acid, (R)-(Z)-16-Hydroxyeicos-14-enoic acid and (R)-(Z)-15-Hydroxynonadec-13-enoic acid.

5 As used herein, the term "C₁₋₄ alkyl group" means a straight or branched alkyl group, which includes, for example, a methyl group, an ethyl group, a propyl group, an isopropyl group, a butyl group, an isobutyl group and a tert-butyl group.

10 The symbols m represents an integer of 1 - 4 inclusive and n represents an integer of 0 - 3, and the sum of m and n is 3 - 7 inclusive, preferably the sum being 3, 4 or 5.

15 As used herein, the "C₃₋₈ cycloalkyl group" includes, for example, a cyclopropyl group, a cyclobutyl group, a cyclopentyl group, a cyclohexyl group, a cycloheptyl group and a cyclooctyl group.

20 As used herein, the "C₁₋₁₅ alkyl group" includes, for example, a methyl group, a butyl group, a tert-butyl group, an octyl group, a decyl group, and a pentadecyl group.

 As used herein, the "C₆₋₁₀ aryl" includes, for example, a phenyl group, a 1-naphthyl group and a 2-naphthyl group.

25 As used herein, the "C₇₋₁₄ aryl group which is substituted with alkyl groups, halogens or amino groups" includes, for example, a p-tolyl group, an o-tolyl group, a

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 6 -

mesityl group and a m-cumenyl group, m-chlorophenyl and p-aminophenyl group.

As used herein, the term "C₁₋₁₀ alkyl group" means a straight or branched alkyl group, which includes, for
5 example, a methyl group, an ethyl group, a butyl group, an isobutyl group, a pentyl group, a hexyl group, a heptyl group, an octyl group, a 2-methyl-1-hexyl group, a 2,4-dimethyl-1-pentyl group, a nonyl group and a decyl group.

As used herein, the term "C₁₋₁₀ alkyl group
10 substituted with a hydroxyl group" means a straight or branched alkyl group substituted with a hydroxyl group, which includes, for example, a 2-hydroxyethyl group, a 6-hydroxyhexyl group, a 1-hydroxy-2-propyl group or a 1-hydroxy-2-methyl-2-propyl group.

As used herein, "pharmaceutically acceptable
15 salts" includes, for example, salts with an alkali metal, e.g., sodium and potassium, salts with an alkaline earth metal, e.g., calcium and magnesium, or salts with ammonia, methylamine, dimethylamine, diethylamine, cyclopentylamine,
20 benzylamine, piperidine, monoethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, monomethylmonoethanolamine, toromethamine, lysine, ornithine, piperazine, benzathine, 3-aminopyridine, procaine, choline, 2-amino-4-methylpyridine, a tetraalkyl-ammonium, tris(hydroxymethyl)aminomethane and
25 ethylenediamine.

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 7 -

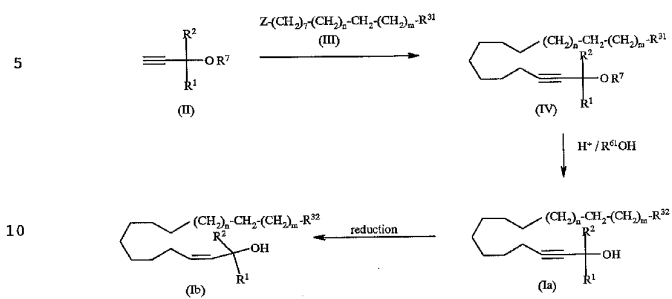
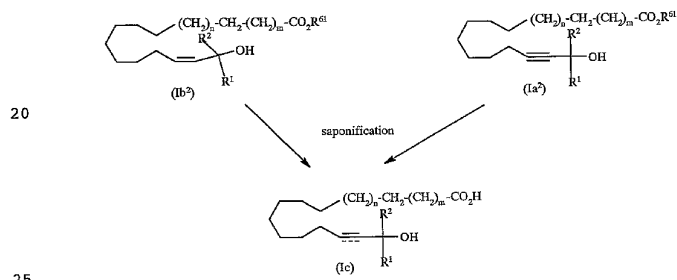
The compounds of the formula (I) can be prepared, for example, by the processes as shown in the following Reaction Schemes.

In the Reaction Schemes, Z and Z² may be the same or different and each represents a halogen atom or a leaving group such as a methanesulfonyloxy group and a p-toluenesulfonyloxy group; R⁷ represents a protecting group for hydroxyl group, which is stable to a base, such as a trimethylsilyl group, a triethylsilyl group, tert-butyl dimethylsilyl group, tert-butyl diphenylsilyl group, a methoxymethyl group, an ethoxyethyl group, a tetrahydropyranyl group, a benzyl group and a p-methoxybenzyl group; R³¹ represents CO₂H, OR⁶, CONHR⁶ or a halogen atom; R⁶¹ is the same as R⁶ excluding the hydrogen atom; R³² represents CO₂R⁶¹, OR⁶ or CONHR⁶; p1 is an integer of 1 or 2; and R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, \equiv , Y, m, n and p are as defined above.

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 8 -

Reaction Scheme 1Reaction Scheme 2

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 9 -

- (1) A compound of the formula (II) is reacted with a compound of the formula (III) in a suitable organic solvent such as tetrahydrofuran, hexamethylphosphoric triamide, N,N'-dimethylpropyleneurea, NH₃, dimethyl sulfoxide or dimethylformamide, or a mixture thereof, in the presence of a base such as n-BuLi, LiNH₂ or NaNH₂ at a temperature of -78°C to room temperature to give a compound of the formula (IV).
- (2) A compound of the formula (IV) is treated with an organic acid such as p-toluenesulfonic acid or acetic acid, or an amine salt thereof such as pyridinium p-toluenesulfonate, or an inorganic acid such as hydrochloric acid or sulfuric acid, in a suitable organic solvent such as an alcohol solvent represented by R⁶¹OH or an ether solvent, e.g., tetrahydrofuran or diethyl ether, at a temperature of 0°C to 60°C, preferably from room temperature to 40°C thereby removing the protecting group for the hydroxyl group to give a compound of the formula (Ia).
- (3) A compound of the formula (Ia) is reduced, for example, by a method using a Pd-containing catalyst, e.g., Pd-CaCO₃, Pd(OAc)₂ or a Ni-containing catalyst, e.g., Ni(OAc)₂ and NaBH₄ under hydrogen atmosphere, a method using Zn as a reducing agent in MeOH or AcOH and others to give a compound of the formula (Ib).
- (4) A compound of the formula (Ia²) wherein R³² in the formula (Ia) is CO₂R⁶¹ or a compound of the formula (Ib²) wherein R³² in the formula (Ib) is CO₂R⁶¹ is treated with a

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 10 -

base conventionally employed for hydrolysis such as NaOH, LiOH or KOH, in a mixed solvent of a suitable organic solvent such as an alcohol solvent, e.g., MeOH or EtOH, or a water-miscible solvent, e.g., tetrahydrofuran or dioxane, and water to give a compound of the formula (Ic) wherein R³ in the formula (I) is CO₂H.

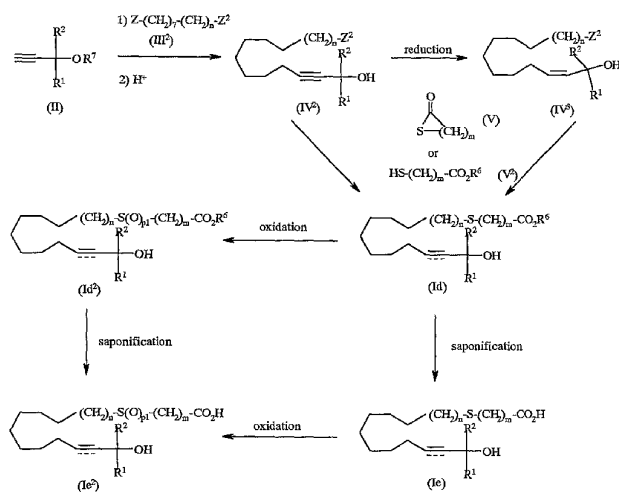
Reaction Scheme 3

10

15

20

25



WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 11 -

(5) A compound of the formula (II) and a compound of the formula (III²) are reacted in the same manner as in the above (1) followed by deprotection in the same manner as in the above (2) to give a compound of the formula (IV²).

5 (6) A compound of the formula (IV²) is reduced in the same manner as in the above (3) to give a compound of the formula (IV³).

(7) A compound of the formula (IV²) or (IV³) is reacted with a compound of the formula (V) or (V²) in a suitable organic solvent such as MeOH, EtOH, t-BuOH, acetone, dimethylformamide, tetrahydrofuran or CH₃CN, in the presence of a suitable base such as Et₃N, NaH, KH, NaHCO₃, K₂CO₃, NaOH, CaCO₃ or quaternary ammonium salt (e.g., Et₄NBr) and, where necessary, further adding NaI or the like, to give a compound of the formula (Id).

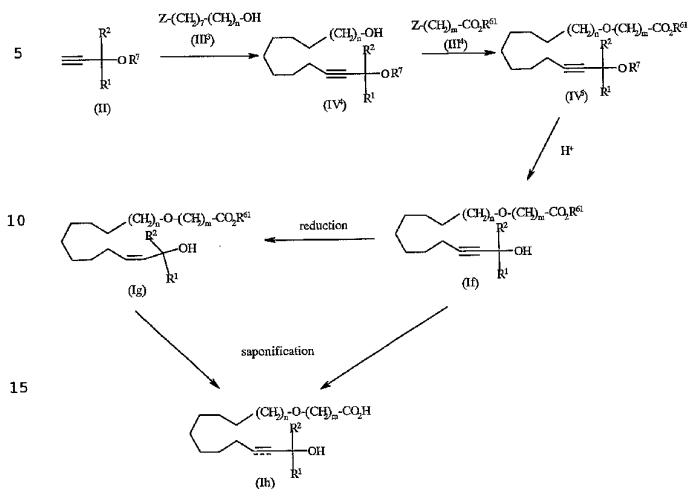
10
15

(8) A compound of the formula (Id) is hydrolyzed in the same manner as in the above (4) to give a compound of the formula (Ie).

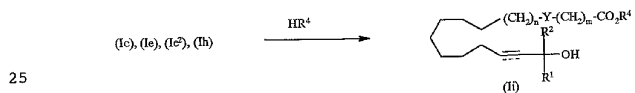
(9) A compound of the formula (Id) or (Ie) is treated with an oxidizing agent such as NaIO₄, H₂O₂, AcOOH, m-chloroperbenzoic acid or tert-BuOOH, in a suitable organic solvent such as dichloromethane, MeOH, EtOH, diethyl ether or water, or a mixture thereof, at a temperature of -20°C to 50°C, to give a compound of the formula (Id²) or (Ie²), respectively. A compound of the formula (Ie²) may be also prepared by hydrolyzing the compound of the formula (Id²) in the same manner as in the above (4).

20
25

Reaction Scheme 4



Reaction Scheme 5



WO 03/024390

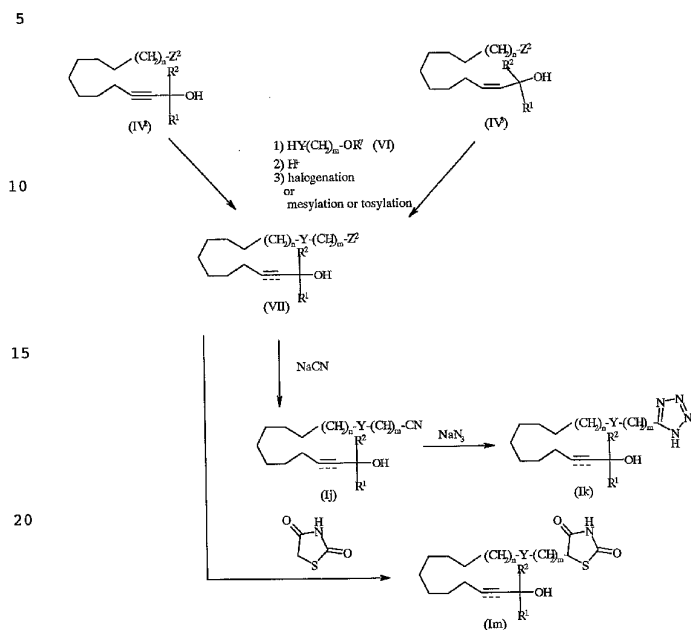
PCT/US02/25971

- 13 -

- (10) A compound of the formula (II) and a compound of the formula (III³) are reacted in the same manner as in the above (1) to give a compound of the formula (IV⁴).
- (11) A compound of the formula (IV⁴) is reacted with a compound of the formula (III⁴) in a suitable organic solvent such as benzene, toluene, dimethylformamide, dimethyl sulfoxide, hexamethylphosphoric triamide or CH₃CN, in the presence of a suitable base such as NaOH, KOH, NaH, KH or K₂CO₃, or Ag₂O, and where necessary, an additional agent such as n-Bu₄NI or n-Bu₄NHSO₄, to give a compound of the formula (IV⁵).
- (12) A compound of the formula (IV⁵) is reacted in the same manner as in the above (2) to give a compound of the formula (If).
- (13) A compound of the formula (If) is reacted in the same manner as in the above (3) to give a compound of the formula (Ig).
- (14) A compound of the formula (If) or (Ig) is reacted in the same manner as in the above (4) to give a compound of the formula (Ih).
- (15) A compound of the formula (Ic), (Ie), (Ie²) or (Ih) is converted into the corresponding active ester with N-hydroxy-succinimide and 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl-carbodiimide hydrochloride or N,N'-carbonyldiimidazole or the corresponding acid chloride with SOCl₂ or (COCl)₂, which is then allowed to react with HR⁴, where necessary, in the presence of a base such as 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-

ene, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene or Et_3N , to give a compound of the formula (Ii).

Reaction Scheme 6



(16) A compound of the formula (IV²) or (IV³) is reacted with the compound of the formula (VI) in the same manner as in the above (7), followed by deprotection in the

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 15 -

same manner as in the above (2) and then direct halogenation using $\text{CCl}_4\text{-PPh}_3$, PBr_3 , $\text{CBr}_4\text{-PPh}_3$, $\text{I}_2\text{-PPh}_3$ or the like, or conversion to a leaving group using methanesulfonyl chloride, p-toluenesulfonyl chloride or the like, to give a

5 compound of the formula (VII).

(17) A compound of the formula (VII) is reacted with a cyanation agent such as NaCN, KCN, LiCN or CuCN in a suitable organic solvent such as dimethyl sulfoxide, dimethylformamide, tetrahydrofuran, CH_3CN , toluene or

10 benzene, or a mixed solvent thereof with water, and where necessary, in the presence of an additive such as 15-crown ether or n-Bu₄NI, to give a compound of the formula (Ij). The compound of the formula (Ij) is further reacted with an azide-forming agent such as NaN_3 or Me_3SiN_3 to give a

15 compound of the formula (Ik).

(18) A compound of the formula (VII) is reacted with a thiazolidinedione to give a compound of the formula (Im).

The present compounds may be administered systemically or orally via oral or parenteral, such as

20 rectal, subcutaneous, intermuscular, intravenous, transdermal and nasal/lung inhalation or percutaneous route.

They can be administered orally in the dosage form of tablets, powders, granules, fine powders, capsules, solutions, emulsions, suspensions or the like as prepared in

25 a conventional manner. A pharmaceutical preparation for intravenous route may be in the form of aqueous or non-aqueous solutions, emulsions, suspensions, solid

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 16 -

preparations to be used after dissolving in an injectable solvent immediately before application, or the like. The compounds of the invention may be formulated into a pharmaceutical preparation by forming an inclusion compound with α -, β - or γ -cyclodextrin or substituted cyclodextrin. Also, aqueous or non-aqueous solutions, emulsions or suspensions of the compounds may be administered, for example, via injection. A dose may be varied depending on the age, body weight and other factors of patients, and 1 ng/kg/day - 1000 mg/kg/day is given to adults once a day or in several divided forms.

Representative compounds represented by the formula (I) will be illustrated below:

Compound									
No.	R ¹	R ²	\equiv	Y	m	n	R ³	*	
1	nBu	H	C=C	CH ₂	4	3	CO ₂ H	R	
2	nBu	H	C=C	CH ₂	3	3	CO ₂ H	R	
3	nBu	H	C=C	CH ₂	2	3	CO ₂ Et	R	
4	nBu	H	C=C	CH ₂	2	3	CO ₂ H	R	
5	Me	H	C=C	CH ₂	2	3	CO ₂ H	R	
6	Me	H	C=C	CH ₂	1	3	CO ₂ H	ES	
7	Et	H	C=C	CH ₂	1	3	CO ₂ Et	ES	
8	Et	H	C=C	CH ₂	1	3	CO ₂ H	ES	
9	nPr	H	C=C	CH ₂	1	3	CO ₂ Et	ES	
10	nPr	H	C=C	CH ₂	1	3	CO ₂ H	ES	
11	nBu	H	C=C	CH ₂	1	3	CO ₂ Et	R	

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 17 -

	12	nBu	H	C≡C	CH ₂	1	3	CO ₂ H	R
	13	nBu	H	C≡C	CH ₂	1	3	CO ₂ H	S
	14	iBu	H	C≡C	CH ₂	1	3	CO ₂ H	R
	15	sBu	H	C≡C	CH ₂	1	3	CO ₂ nHex	R
5	16	sBu	H	C≡C	CH ₂	1	3	CO ₂ H	R
	17	cPent	H	C≡C	CH ₂	1	3	CO ₂ H	R
	18	cHep	H	C≡C	CH ₂	1	3	CO ₂ tBu	R
	19	cPent	H	C≡C	CH ₂	1	3	CO ₂ H	R
	20	cOct	H	C≡C	CH ₂	1	3	CO ₂ H	R
10	21	nBu	H	C≡C	CH ₂	1	3	CO ₂ Na	R
	22	nPr	H	C≡C	CH ₂	1	3	CONH ₂	RS
	23	nBu	H	C≡C	CH ₂	1	3	CONH ₂	RS
	24	Et	Me	C≡C	CH ₂	1	3	CONHOH	RS
	25	nPr	H	C≡C	CH ₂	1	3	CONHOH	R
15	26	nBu	H	C≡C	CH ₂	1	3	CONHOH	RS
	27	nBu	H	C≡C	CH ₂	1	2	CO ₂ Et	R
	28	nBu	H	C≡C	CH ₂	1	2	CO ₂ H	R
	29	Et	Me	C≡C	CH ₂	1	2	CO ₂ H	RS
	30	Me	H	C≡C	CH ₂	1	2	CO ₂ H	R
20	31	nBu	H	C≡C	CH ₂	1	2	CONH ₂	R
	32	nBu	H	C≡C	CH ₂	1	2	CONHOH	R
	33	nBu	H	C≡C	CH ₂	1	2	thiazolidinedione	R
	34	nBu	H	C≡C	CH ₂	1	3	Cl	R
	35	nBu	H	C≡C	CH ₂	1	3	OH	R
25	36	nBu	H	C≡C	CH ₂	1	3	tetrazole	R
	37	nBu	H	C≡C	CH ₂	1	3	CN	R
	38	nBu	H	C≡C	CH ₂	3	3	CN	R

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 18 -

	39	nBu	H	C≡C	CH ₂	2	3	OH	R
	40	nBu	H	C≡C	CH ₂	2	3	OMe	R
	41	nBu	H	(Z)CH=CH	CH ₂	4	3	CO ₂ H	R
	42	nPr	Me	(Z)CH=CH	CH ₂	3	3	CO ₂ H	RS
5	43	nBu	H	(Z)CH=CH	CH ₂	3	3	CO ₂ H	R
	44	nBu	H	(Z)CH=CH	CH ₂	2	3	CO ₂ Et	R
	45	nBu	H	(Z)CH=CH	CH ₂	2	3	CO ₂ iPr	R
	46	nBu	H	(Z)CH=CH	CH ₂	2	3	CO ₂ H	R
	47	nBu	H	(Z)CH=CH	CH ₂	1	3	CO ₂ Et	R
10	48	Et	H	(Z)CH=CH	CH ₂	1	3	CO ₂ H	RS
	49	nPr	H	(Z)CH=CH	CH ₂	1	3	CO ₂ H	RS
	50	nBu	H	(Z)CH=CH	CH ₂	1	3	CO ₂ H	R
	51	sBu	H	(Z)CH=CH	CH ₂	1	3	CO ₂ H	R
	52	nBu	H	(Z)CH=CH	CH ₂	1	3	CONH(CH ₂) ₂ OH	R
15	53	nBu	H	(Z)CH=CH	CH ₂	1	3	CONHTs	R
	54	nBu	Me	(Z)CH=CH	CH ₂	1	3	CO ₂ H	RS
	55	nBu	H	(Z)CH=CH	CH ₂	1	3	CONHOH	R
	56	nBu	H	(Z)CH=CH	CH ₂	1	3	CO ₂ H	S
	57	nBu	H	(Z)CH=CH	CH ₂	1	3	CONH ₂	R
20	58	nBu	H	(Z)CH=CH	CH ₂	1	3	CONHSO ₂ nPentadec	R
	59	nBu	H	(Z)CH=CH	CH ₂	1	3	tetrazole	R
	60	nBu	H	(Z)CH=CH	CH ₂	1	3	thiazolidinedione	R
	61	cPr	H	(Z)CH=CH	CH ₂	1	3	CONHSO ₂ nOct	R
	62	cHex	H	(Z)CH=CH	CH ₂	1	3	CO ₂ H	R
25	63	iBu	H	(Z)CH=CH	CH ₂	1	3	CO ₂ H	RS
	64	nBu	H	(Z)CH=CH	CH ₂	1	2	CO ₂ Et	R
	65	nBu	H	(Z)CH=CH	CH ₂	1	2	CO ₂ H	R

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 19 -

	66	nBu	H	(Z)CH=CH	CH ₂	1	2	CO ₂ Na	R
	67	nBu	H	(Z)CH=CH	CH ₂	1	2	tetrazole	R
	68	nBu	H	(Z)CH=CH	CH ₂	1	2	thiazolidinedione	R
	69	nBu	H	(Z)CH=CH	CH ₂	1	2	CONHEt	RS
5	70	nBu	H	(Z)CH=CH	CH ₂	1	2	CONHMe	R
	71	sBu	H	(Z)CH=CH	CH ₂	1	2	CO ₂ H	R
	72	nPr	H	(Z)CH=CH	CH ₂	1	2	CO ₂ H	RS
	73	nBu	H	C≡C	S	1	3	CO ₂ H	R
	74	nBu	H	C≡C	S	4	0	CO ₂ Me	R
10	75	nBu	H	C≡C	S	4	0	CO ₂ H	R
	76	sBu	H	C≡C	S	4	0	CO ₂ Me	R
	77	nBu	H	C≡C	S	3	0	CO ₂ Me	R
	78	nBu	H	C≡C	S	3	0	CO ₂ H	R
	79	nBu	H	C≡C	S(O)	3	0	CO ₂ H	R
15	80	nBu	H	C≡C	S(O) ₂	3	0	CO ₂ H	R
	81	nBu	H	C≡C	S	3	0	CO ₂ H	S
	82	nBu	Me	C≡C	S	3	0	CO ₂ H	RS
	83	cHex	H	C≡C	S	3	0	CO ₂ H	R
	84	nBu	H	C≡C	S	4	0	CONHMs	RS
20	85	nBu	H	C≡C	O	1	3	CO ₂ Me	R
	86	nBu	H	C≡C	O	1	3	CO ₂ H	R
	87	nBu	H	C≡C	O	1	3	CONHTs	R
	88	iBu	H	C≡C	O	3	0	CO ₂ H	RS
	89	nBu	H	C≡C	O	3	0	CONHSO ₂ nOct	RS
25	90	nBu	H	(Z)CH=CH	S	4	0	CO ₂ Me	R
	91	nBu	H	(Z)CH=CH	S	4	0	CO ₂ H	R
	92	nBu	H	(Z)CH=CH	S	1	3	CO ₂ H	R

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 20 -

	93	nBu	H	(Z)CH=CH	S	3	0	CO ₂ Me	R
	94	nBu	H	(Z)CH=CH	S	3	0	CO ₂ H	R
	95	nBu	H	(Z)CH=CH	S(0)	3	0	CO ₂ H	R
	96	nBu	H	(Z)CH=CH	S(0) ₂	3	0	CO ₂ H	R
5	97	nBu	H	(Z)CH=CH	S	4	1	CO ₂ Et	R
	98	nBu	H	(Z)CH=CH	S	4	1	CO ₂ H	R
	99	nBu	H	(Z)CH=CH	S	3	2	CO ₂ H	R
	100	nPr	H	(Z)CH=CH	S	3	0	CONH ₂	R
	101	nBu	H	(Z)CH=CH	O	1	3	CO ₂ Me	R
10	102	nBu	H	(Z)CH=CH	O	1	3	CO ₂ H	R
	103	cHep	H	(Z)CH=CH	O	1	3	CO ₂ H	R
	104	cPr	H	(Z)CH=CH	O	1	3	CO ₂ H	R
	105	nBu	H	(Z)CH=CH	O	3	0	CO ₂ H	R
	106	iPr	H	(Z)CH=CH	O	3	0	CO ₂ H	RS
15	107	nBu	H	(Z)CH=CH	O	4	0	CONH ₂	RS
	108	nBu	H	(Z)CH=CH	O	3	0	CONH ₂	R
	109	nBu	H	C≡C	CH ₂	1	3	Br	R
	110	nBu	H	(Z)CH=CH	CH ₂	1	3	Br	R
	111	nBu	H	(Z)CH=CH	CH ₂	1	3	CN	R

20

iPr:iso-propyl, iBu:iso-butyl, sBu:sec-butyl, tBu:tert-butyl,
 cPr:cyclopropyl, cPent:cyclopentyl, cHex:cyclohexyl,
 cHep:cycloheptyl, cOct:cyclooctyl, nOct:n-octyl,
 nPentadec:n-pentadecyl

25

*: Asymmetric carbon atom to which R¹ and R² are attached.

The present compounds have a potent elastase
 release-inhibiting activity and are therefore useful for the

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 21 -

treatment and prevention of diseases in which elastase is involved.

Best Mode for Carrying out the Invention

5 Examples

This invention will be more specifically illustrated by way of the following Examples and Test Example.

Example 1

10 (R)-16-Hydroxyeicos-14-ynoic acid (Compound No. 12)

(1) n-BuLi (4.0 mL, 2.47M in hexane, 9.9 mmol) was added dropwise at -50°C, under argon stream, to a solution of (R)-3-tert-butyldimethylsiloxy-1-heptyne (1.02 g, 4.5 mmol), which had been prepared by a conventional silylation reaction of (R)-1-heptyn-3-ol, and 13-bromotridecanoic acid (1.32 g, 4.5 mmol) in a mixed solvent of THF (tetrahydrofuran) (20 mL) and HMPA (hexamethylphosphoric triamide) (2.5 mL). Thereafter, the temperature of the reaction solution was allowed to rise up to room temperature over about 2.5 hours and then stirred at that temperature for 2 hours. To the resulting solution was added an aqueous hydrochloric acid (150 mL, 1.0 M) and the mixture was extracted with Et₂O (100 mL × 2). The organic layer was washed with brine (100 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The resulting crude product was dissolved in EtOH (22.5 mL), conc. sulfuric acid (0.5 mL) was added and then the mixture was stirred at room

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 22 -

temperature for 3 days. To the reaction solution was added a saturated aqueous sodium bicarbonate (150 mL) and the mixture was extracted with Et₂O (100 mL × 2). The resulting organic layer was washed with a saturated aqueous sodium bicarbonate (150 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The resulting crude product was purified by silica gel column chromatography to afford (R)-16-hydroxyeicos-14-ynoic acid ethyl ester (667 mg).

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 0.92 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.20-1.75 (m, 26H), 1.25 (t, J=7.1Hz, 3H), 2.20 (dt, J=1.9, 7.0Hz, 2H), 2.29 (t, J=7.5Hz, 2H), 4.12 (q, J=7.1Hz, 2H), 4.30-4.40 (m, 1H)

IR (neat): 3436, 2928, 2855, 1737, 1466, 1375, 1180, 1102, 1036, 723 cm⁻¹

(2) Aqueous NaOH (1.3 mL, 1.0 M, 1.3 mmol) was added at room temperature to a solution of the compound obtained in the above (1) (115 mg, 0.33 mmol) in a mixed solvent of THF (12.2 mL) and water (4.1 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 3 days. The reaction solution was made acidic with aqueous oxalic acid (1.0 M), water (100 mL) was added and then the mixture was extracted with AcOEt (100 mL × 2). The organic layer was washed with brine (100 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The resulting crude product was purified by silica gel column chromatography to afford the title compound (102 mg).

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 23 -

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 0.92 (t, J=7.2Hz, 3H),
1.18-1.78 (m, 26H), 2.20 (dt, J=1.8, 7.0Hz, 2H), 2.35 (t,
J=7.5Hz, 2H), 4.30-4.38 (m, 1H)

IR (KBr): 3403, 2920, 2852, 1698, 1472, 1434, 1413,
1279, 1256, 1232, 1209, 1188, 1147, 1113, 1051, 940, 718,
602, 472, 418 cm⁻¹

Example 2

(R)-(Z)-16-Hydroxyeicos-14-enoic acid (Compound No. 50)

(1) A suspension of NaBH₄ (8.0 mg, 0.21 mmol) in EtOH
(1.0 mL) was added dropwise, under a hydrogen atmosphere, to
a solution of Ni(OAc)₂·4H₂O (30 mg, 0.105 mmol) in EtOH (5
mL) and the mixture was stirred at room temperature for 30
minutes. To the reaction solution was added dropwise
ethylenediamine (0.06 mL, 1.05 mmol) at room temperature, a
solution of the compound as obtained in Example 1 (1) (370
mg, 1.05 mmol) in EtOH (2.0 mL) was then added dropwise and
the mixture was stirred at room temperature for about 5
hours until absorption of hydrogen gas ceased. To the
reaction solution was added Et₂O (50 mL), the mixture was
stirred for 10 minutes and then filtered through a silica
gel pad and concentrated. The resulting crude product was
purified by silica gel column chromatography to afford (R)-
(Z)-16-hydroxyeicos-14-enoic acid ethyl ester (265 mg).

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 0.90 (t, J=6.8Hz, 3H),
1.23-1.48 (m, 27H), 1.55-1.66 (m, 2H), 2.04-2.12 (m, 2H),
2.29 (t, J=7.5Hz, 2H), 4.12 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.37-4.48 (m,
1H), 5.32-5.40 (m, 1H), 5.44-5.53 (m, 1H)

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 24 -

IR (neat): 3427, 2926, 2854, 1739, 1466, 1375, 1180,
1100, 1030, 724 cm^{-1}

(2) Using the compound obtained in the above (1), the
reaction was carried out in the same manner as in Example 1
5 (2) to afford the title compound.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 0.90 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H),
1.23-1.49 (m, 24H), 1.54-1.70 (m, 2H), 2.04-2.12 (m, 2H),
2.35 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 4.44 (dt, $J=6.4, 8.5\text{Hz}$, 1H), 5.32-
5.41 (m, 1H), 5.44-5.54 (m, 1H)

10 IR (neat): 3369, 2925, 2845, 1712, 1466, 1412, 1384,
1281, 1119, 1003, 722 cm^{-1}

Example 3

(R)-17-Hydroxyheptacos-15-ynoic acid (Compound No. 4)

(1) The reaction was carried out substantially in the
15 same manner as in Example 1 (1), but using 14-
bromotetradecanoic acid instead of 13-bromotridecanoic acid,
to afford (R)-17-hydroxyheptacos-15-ynoic acid ethyl ester.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 0.92 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H),
1.19-1.74 (m, 31H), 2.20 (dt, $J=1.9, 7.0\text{Hz}$, 2H), 2.29 (t,
20 $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 4.12 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 4.28-4.41 (m, 1H)

IR(neat): 3436, 2927, 2855, 1737, 1466, 1375, 1180,
1104, 1036, 722 cm^{-1}

(2) Using the compound obtained in the above (1), the
reaction was carried out in the same manner as in Example 1
25 (2) to afford the title compound.

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 25 -

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 0.92 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H),
1.20-1.80 (m, 28H), 2.20 (dt, $J=1.9, 7.0\text{Hz}$, 2H), 2.35 (t,
 $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 4.35 (tt, $J=6.6, 1.9\text{Hz}$, 1H)

IR (KBr): 3371, 3281, 2922, 2849, 1702, 1465, 1438,
5 1412, 1316, 1274, 1228, 1206, 1188, 1150, 1111, 1051, 1012,
889, 725, 491 cm^{-1}

Example 4

(R)-(Z)-17-Hydroxyheneicos-15-enoic acid (Compound No. 46)

(1) Using the compound obtained in Example 3 (1), the
10 reaction was carried out in the same manner as in Example 2
(1) to afford (R)-(Z)-17-hydroxyheneicos-15-enoic acid ethyl
ester.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 0.90 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H),
1.18-1.70 (m, 31H), 1.98-2.18 (m, 2H), 2.29 (t, $J=7.5\text{Hz}$,
15 2H), 4.12 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 4.37-4.48 (m, 1H), 5.32-5.54 (m,
2H)

IR (neat): 3428, 2925, 2854, 2360, 1739, 1466, 1374,
1180, 1100, 1031, 723, 430 cm^{-1}

(2) Using the compound obtained in the above (1), the
20 reaction was carried out in the same manner as in Example 1
(2) to afford the title compound.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 0.90 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H),
1.19-1.72 (m, 28H), 1.95-2.16 (m, 2H), 2.35 (t, $J=7.5\text{Hz}$,
2H), 4.38-4.49 (m, 1H), 5.30-5.55 (m, 2H)

25 IR (neat): 3400, 2925, 2854, 1712, 1466, 1412, 1200,
1002, 970, 723, 430 cm^{-1}

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 26 -

Example 5

(R)-15-Hydroxynonadec-13-ynoic acid (Compound No. 28)

(1) The reaction was carried out substantially in the same manner as in Example 1 (1), but using 12-bromododecanoic acid instead of 13-bromotridecanoic acid, to afford (R)-15-hydroxynonadec-13-ynoic acid ethyl ester.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 0.92 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.19-1.79 (m, 27H), 2.20 (dt, $J=2.0, 7.0\text{Hz}$, 2H), 2.29 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 4.12 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 4.29-4.40 (m, 1H)

IR (neat): 3436, 2929, 2856, 2361, 1737, 1466, 1375, 1180, 1100, 1036, 722 cm^{-1}

(2) Using the compound obtained in the above (1), the reaction was carried out in the same manner as in Example 1 (2) to afford the title compound.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 0.92 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.20-1.80 (m, 24H), 2.20 (dt, $J=2.0, 7.0\text{Hz}$, 2H), 2.35 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 4.35 (tt, $J=6.5, 2.0\text{Hz}$, 1H)

IR (KBr): 3373, 3279, 2922, 2850, 1707, 1464, 1414, 1330, 1288, 1264, 1236, 1210, 1190, 1150, 1108, 1051, 1012, 962, 888, 726, 588 cm^{-1}

Example 6

(R)-(Z)-15-Hydroxynonadec-13-enoic acid (Compound No. 65)

(1) Using the compound obtained in Example 5 (1), the reaction was carried out in the same manner as in Example 2 (1) to afford (R)-(Z)-15-hydroxynonadec-13-enoic acid ethyl ester.

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 27 -

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 0.85-0.98 (m, 3H), 1.20-1.68 (m, 27H), 1.97-2.16 (m, 2H), 2.29 (t, J=7.5Hz, 2H), 4.12 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.43 (dt, J=8.5, 6.3Hz, 1H), 5.31-5.55 (m, 2H)

5 IR (neat): 3426, 2927, 2855, 1740, 1466, 1375, 1248, 1181, 1099, 1030, 724 cm⁻¹

(2) Using the compound obtained in the above (1), the reaction was carried out in the same manner as in Example 1 (2) to afford the title compound.

10 ¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 0.91 (t, J=6.8Hz, 3H), 1.16-1.70 (m, 24H), 1.97-2.17 (m, 2H), 2.35 (t, J=7.5Hz, 2H), 4.38-4.49 (m, 1H), 5.30-5.54 (m, 2H)

IR (neat): 3368, 2925, 2854, 1712, 1466, 1413, 1275, 1100, 1002, 724 cm⁻¹

15 Example 7

(RS)-(Z)-16-Hydroxy-16-methyleicos-14-enoic acid (Compound No. 54)

(1) The reaction was carried out substantially in the same manner as in Example 1(1), but using (RS)-3-tert-butyltrimethylsilyloxy-3-methyl-1-heptyne instead of (R)-3-tert-butyltrimethylsilyloxy-1-heptyne to afford (RS)-16-hydroxy-16-methyleicos-14-ynoic acid ethyl ester, and then the reaction was carried out in the same manner as in Example 2(1) to afford (RS)-(Z)-16-hydroxy-16-methyleicos-14-enoic acid ethyl ester.

20

25

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 28 -

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 0.91 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.20-1.68 (m, 32H), 2.24-2.35 (m, 4H), 4.12 (q, J=7.2Hz, 2H), 5.28-5.42 (m, 2H)

IR(neat): 3436, 2926, 2854, 2361, 1739, 1644, 1466, 1372, 1303, 1180, 1101, 1034, 942, 724 cm⁻¹

(2) Using the compound obtained in the above (1), the reaction was carried out in the same manner as in Example 1(2) to afford the title compound.

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 0.91 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.19-1.70 (m, 29H), 2.25-2.39 (m, 4H), 5.28-5.41 (m, 2H)

IR(neat): 3400, 2926, 2854, 1712, 1466, 1412, 1371, 1223, 1048, 940, 724 cm⁻¹

Example 8

(RS)-(Z)-16-Hydroxy-18-methylnonadec-14-enoic acid

(Compound No. 63)

(1) The reaction was carried out substantially in the same manner as in Example 1(1), but using (RS)-3-tert-butyltrimethylsilyloxy-5-methyl-1-hexyne instead of (R)-3-tert-butyltrimethylsilyloxy-1-heptyne to afford (RS)-16-hydroxy-18-methylnonadec-14-ynoic acid ethyl ester, and then the reaction was carried out in the same manner as in Example 2(1) to afford (RS)-(Z)-16-hydroxy-18-methylnonadec-14-enoic acid ethyl ester.

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 0.92 (d, J=6.5Hz, 3H), 0.94 (d, J=6.5Hz, 3H), 1.18-1.80 (m, 26H), 2.02-2.15 (m, 2H), 2.29 (t, J=7.5Hz, 2H), 4.12(q, J=7.2Hz, 2H), 4.47-4.56 (m, 1H), 5.31-5.57 (m, 2H)

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 29 -

IR(neat): 3436, 2926, 2854, 1739, 1466, 1369, 1180, 1034,
722 cm^{-1}

(2) Using the compound obtained in the above (1), the
reaction was carried out in the same manner as in Example
1(2) to afford the title compound.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300Mz) δ ppm: 0.92(d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H), 0.94(d,
 $J=6.5\text{Hz}$, 3H), 1.19-1.77 (m, 23H), 2.00-2.19 (m, 2H), 2.35 (t,
 $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 4.47-4.57 (m, 1H), 5.30-5.40 (m, 1H), 5.42-
5.52 (m, 1H)

IR(KBr): 3370, 2924, 2852, 1714, 1472, 1384, 1370, 1350,
1318, 1277, 1259, 1236, 1210, 1104, 1081, 1009, 994, 974,
823, 751, 720, 629, 556, 460 cm^{-1}

Example 9

(RS)-16-Hydroxynonadec-14-ynoic acid (Compound No. 10)

(1) The reaction was carried out substantially in the
same manner as in Example 1 (1), but using (RS)-3-tert-
butyldimethylsiloxy-1-hexyne instead of (R)-3-tert-
butyldimethylsiloxy-1-heptyne, to afford (RS)-16-
hydroxynonadec-14-ynoic acid ethyl ester.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 0.91-0.99 (m, 3H), 1.20-
1.78 (m, 27H), 2.20 (dt, $J=2.0, 7.1\text{Hz}$, 2H), 2.29 (t,
 $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 4.12 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 4.31-4.43 (m, 1H)

IR (neat): 3448, 2929, 2855, 1737, 1466, 1374, 1245,
1180, 1101, 1029, 854, 723 cm^{-1}

(2) Using the compound obtained in the above (1), the
reaction was carried out in the same manner as in Example 1
(2) to afford the title compound.

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 30 -

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 0.95 (t, J=7.3Hz, 3H),
1.22-1.73 (m, 24H), 2.20 (dt, J=1.9, 7.0Hz, 2H), 2.35 (t,
J=7.5Hz, 2H), 4.36 (tt, J=6.6, 1.9Hz, 1H)

IR (KBr): 3358, 2920, 2852, 1698, 1472, 1413, 1320,
5 1296, 1254, 1243, 1230, 1207, 1188, 1150, 1106, 1067, 1027,
942, 718, 474, 416 cm⁻¹

Example 10

(RS)-16-Hydroxyoctadec-14-ynoic acid (Compound No. 8)

(1) The reaction was carried out substantially in the
10 same manner as in Example 1 (1), but using (RS)-3-tert-
butyldimethylsiloxy-1-pentyne instead of (R)-3-tert-
butyldimethylsiloxy-1-heptyne, to afford (RS)-16-
hydroxyoctadec-14-ynoic acid ethyl ester.

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 1.00 (t, J=7.4Hz, 3H),
15 1.18-1.78 (m, 25H), 2.20 (dt, J=1.9, 7.0Hz, 2H), 2.29 (t,
J=7.5Hz, 2H), 4.12 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.26-4.36 (m, 1H)

IR (neat): 3436, 2928, 2854, 1737, 1465, 1374, 1180,
1099, 1035, 965, 722 cm⁻¹

(2) Using the compound obtained in the above (1), the
20 reaction was carried out in the same manner as in Example 1
(2) to afford the title compound.

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 1.00 (t, J=7.4Hz, 3H),
1.20-1.75 (m, 22H), 2.20 (dt, J=2.0, 7.0Hz, 2H), 2.35 (t,
J=7.5Hz, 2H), 4.31 (tt, J=6.4, 1.9Hz, 1H)

25 IR (KBr): 3357, 2921, 2852, 1698, 1472, 1439, 1413,
1341, 1324, 1279, 1256, 1232, 1209, 1188, 1148, 1088, 1072,
1035, 1007, 965, 718, 625 cm⁻¹

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 31 -

Example 11

4-((R)-10-Hydroxytetradec-8-ynylsulfanyl)butyric acid

(Compound No. 78)

(1) n-BuLi (19.7 mL, 2.47 M in hexane, 48.7 mmol) was
5 added dropwise at 0°C, under argon stream, to a solution of
(R)-3-tert-butyltrimethylsilyloxy-1-heptyne (10.0 g, 44.3 mmol)
in THF (179 mL). Thereafter, the reaction solution was
stirred at that temperature for 30 minutes. The reaction
solution was cooled to -40°C, to which a solution of 1,7-
10 dibromoheptane (22.9 g, 88.6 mmol) in DMPU (N,N'-
dimethylpropyleneurea) (22.4 mL) was added dropwise, and the
temperature of the reaction solution was allowed to rise up
to room temperature over about 2 hours and then stirred at
that temperature for 2 hours. To the resulting solution was
15 added a saturated aqueous ammonium chloride solution (500
mL) and the mixture was extracted with hexane (300 mL × 2).
The organic layer was washed with brine (500 mL), dried over
anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The resulting
crude product was purified by distillation to afford ((R)-
20 10-bromo-1-butyldec-2-ynyl)-tert-butyltrimethylsilyl ether
(12.6 g).

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 0.10 (s, 3H), 0.12 (s,
3H), 0.84-0.96 (m, 3H), 0.91 (s, 9H), 1.24-1.68 (m, 14H),
1.80-1.92 (m, 2H), 2.19 (dt, J=1.9, 6.9Hz, 2H), 3.41 (t,
25 J=6.4Hz, 2H), 4.32 (tt, J=6.5, 1.9Hz, 1H)

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 32 -

IR (neat): 2930, 2858, 2233, 1463, 1407, 1389, 1361,
1341, 1251, 1217, 1152, 1110, 1083, 1006, 938, 837, 778,
725, 667, 565 cm^{-1}

(2) Aqueous HCl (0.5 mL, 1.0 M, 1.3 mmol) was added at
5 room temperature to a solution of the compound obtained in
the above (1) (910 mg, 2.24 mmol) in MeOH (15 mL), and the
mixture was stirred at room temperature for one hour. To
the reaction solution was added a saturated aqueous sodium
bicarbonate solution (100 mL) and then the mixture was
10 extracted with AcOEt (100 mL \times 2). The organic layer was
washed with brine (100 mL), dried over anhydrous magnesium
sulfate and concentrated. The resulting crude product was
purified by silica gel column chromatography to afford (R)-
14-bromotetradec-6-yn-5-ol (628 mg).

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 0.88-0.96 (m, 3H), 1.22-
1.77 (m, 14H), 1.79-1.93 (m, 2H), 2.21 (dt, $J=2.0$, 6.9Hz,
2H), 3.41 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 4.29-4.40 (m, 1H)

IR (neat): 3368, 2930, 2858, 2231, 1465, 1379, 1333,
1250, 1148, 1104, 1038, 1008, 876, 726, 646, 563 cm^{-1}

20 (3) NaOMe (79 mg, 1.47 mmol) was added under argon
stream to a solution of the compound obtained in the above
(2) (250 mg, 0.864 mmol) in MeOH (6 mL), to which a solution
of γ -thiobutyrolactone (132 mg, 1.30 mmol) in MeOH (3 mL)
was added dropwise, then NaI (15 mg) was added and the
25 mixture was stirred at room temperature for 14 hours and
then at 45°C for one hour. The reaction solution was cooled
to room temperature, a saturated aqueous ammonium chloride

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 33 -

solution (50 mL) was added and then the mixture was extracted with Et₂O (50 mL × 2). The organic layer was washed with brine (50 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The resulting crude product was purified by silica gel column chromatography to afford 4-((R)-10-hydroxytetradec-8-ynylsulfanyl)butyric acid methyl ester (0.23 g).

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 0.92 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.23-1.77 (m, 16H), 1.85-1.97 (m, 2H), 2.20 (dt, J=1.9, 7.0Hz, 2H), 2.41-2.59 (m, 6H), 3.68 (s, 3H), 4.35 (tt, J=6.6, 1.9Hz, 1H)

IR (neat): 3453, 2930, 2858, 2230, 1740, 1437, 1366, 1315, 1212, 1175, 1145, 1037, 1008, 888, 727 cm⁻¹

(4) Using the compound obtained in the above (3), the reaction was carried out in the same manner as in Example 1 (2) to afford the title compound.

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 0.92 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.22-1.75 (m, 18H), 1.86-1.98 (m, 2H), 2.21 (dt, J=1.9, 6.9Hz, 2H), 2.51 (t, J=7.2Hz, 4H), 2.57 (t, J=7.2Hz, 2H), 4.36 (tt, J=6.5, 1.9Hz, 1H)

IR (neat): 3340, 2930, 2858, 2231, 1708, 1456, 1293, 1236, 1147, 1036, 1003, 889, 728 cm⁻¹

Example 12

4-((R)-(Z)-10-Hydroxytetradec-8-enylsulfanyl)butyric acid
(Compound No. 94)

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 34 -

(1) Using the compound obtained in Example 11 (2), the reaction was carried out in the same manner as in Example 2 (1) to afford (R)-(Z)-14-bromotetradec-6-en-5-ol.

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 0.84-0.96 (m, 3H), 1.20-1.67 (m, 14H), 1.79-1.92 (m, 2H), 1.98-2.16 (m, 2H), 3.41 (t, J=6.8Hz, 2H), 4.37-4.47 (m, 1H), 5.32-5.54 (m, 2H)

IR (neat): 3351, 3006, 2930, 2856, 1656, 1466, 1378, 1252, 1121, 1007, 878, 727, 646, 564 cm⁻¹

(2) The reaction was carried out substantially in the same manner as in Example 11 (3), but using the compound obtained in the above (1) instead of (R)-14-bromotetradec-6-en-5-ol, to afford 4-((R)-(Z)-10-hydroxytetradec-8-enylsulfanyl)butyric acid methyl ester.

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 0.91 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.20-1.68 (m, 16H), 1.85-2.18 (m, 4H), 1.98-2.18 (m, 2H), 2.40-2.60 (m, 6H), 3.68 (s, 3H), 4.37-4.58 (m, 1H), 5.31-5.53 (m, 2H)

IR (neat): 3436, 3004, 2928, 2855, 1740, 1438, 1366, 1314, 1211, 1174, 1140, 1006, 887, 749 cm⁻¹

(3) Using the compound obtained in the above (2), the reaction was carried out in the same manner as in Example 1 (2) to afford the title compound.

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 0.86-0.95 (m, 3H), 1.21-1.67 (m, 16H), 1.85-2.21 (m, 4H), 2.50 (2t, J=7.2Hz, 4H), 2.57 (t, J=7.2Hz, 2H), 4.40-4.50 (m, 1H), 5.31-5.54 (m, 2H)

IR (neat): 3368, 2929, 2856, 1708, 1457, 1293, 1235, 1138, 1000, 753 cm⁻¹

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 35 -

Example 13

5-((R)-10-Hydroxytetradec-8-ynylsulfanyl)pentanoic acid(Compound No. 75)

(1) The reaction was carried out substantially in the same manner as in Example 11 (3), but using δ -thiovalerolactone instead of γ -thiobutyrolactone, to afford 5-((R)-10-hydroxytetradec-8-ynylsulfanyl)pentanoic acid methyl ester.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 0.92 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.22-1.80 (m, 20H), 2.21 (dt, $J=1.9, 7.0\text{Hz}$, 2H), 2.34 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 2.50 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 2.52 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.68 (s, 3H), 4.30-4.40 (m, 1H)

IR (neat): 3436, 2931, 2858, 2230, 1740, 1459, 1437, 1378, 1271, 1206, 1174, 1039, 888, 729, 504 cm^{-1}

(2) Using the compound obtained in the above (1), the reaction was carried out in the same manner as in Example 1 (2) to afford the title compound.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 0.92 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.22-1.82 (m, 20H), 2.21 (dt, $J=2.0, 6.9\text{Hz}$, 2H), 2.39 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.51 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 2.53 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 4.35 (tt, $J=6.5, 2.0\text{Hz}$, 1H)

IR (neat): 3350, 2930, 2858, 1712, 1708, 1460, 1282, 1229, 1149, 1037, 1004, 892, 727 cm^{-1}

Example 14

5-((R)-(Z)-10-hydroxytetradec-8-enylsulfanyl)pentanoic acid(Compound No. 91)

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 36 -

(1) The reaction was carried out substantially in the same manner as in Example 11 (3), but using the compound obtained in Example 12(1) and δ -thiovalerolactone instead of (R)-14-bromotetradec-6-yn-5-ol and γ -thiobutyrolactone, respectively, to afford 5-((R)-(Z)-10-hydroxytetradec-8-enylsulfanyl)pentanoic acid methyl ester.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 0.86-0.95 (m, 3H), 1.21-1.79 (m, 20H), 1.98-2.18 (m, 2H), 2.34 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 2.50 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 2.52 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.67 (s, 3H), 4.37-4.47 (m, 1H), 5.32-5.53 (m, 2H)

IR (neat): 3436, 2928, 2855, 2360, 2343, 1740, 1437, 1384, 1271, 1205, 1174, 1009, 886, 750, 669 cm^{-1}

(2) Using the compound obtained in the above (1), the reaction was carried out in the same manner as in Example 1 (2) to afford the title compound.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 0.86-0.95 (m, 3H), 1.21-1.81 (m, 20H), 1.97-2.20 (m, 2H), 2.38 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.44-2.58 (m, 4H), 4.44 (dt, $J=8.2, 6.6\text{Hz}$, 1H), 5.31-5.54 (m, 2H)

IR (neat): 3367, 3006, 2930, 2855, 1712, 1708, 1461, 1418, 1278, 1228, 1124, 1001, 897, 752 cm^{-1}

Example 15

4-((R)-10-hydroxytetradec-8-yne-1-sulfonyl)butyric acid
(Compound No. 80)

m-Chloroperbenzoic acid (35 mg, 0.274 mmol) was added at room temperature to a solution of the compound obtained in Example 11 (30 mg, 0.0913 mmol) in CHCl_3 (3 mL),

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 37 -

and the mixture was stirred at room temperature for 4 hours. To the reaction solution was added a saturated aqueous sodium thiosulfate solution (30 mL) and then the mixture was extracted with AcOEt (30 mL × 2). The organic layer was washed with brine (30 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The resulting crude product was purified by silica gel column chromatography to afford the title compound (17 mg).

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 0.92 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.21-1.92 (m, 16H), 2.10-2.27 (m, 4H), 2.60 (t, J=6.7Hz, 2H), 2.94-3.13 (m, 4H), 4.28-4.46 (m, 1H)

IR (KBr): 3485, 3370, 2932, 2860, 1692, 1470, 1446, 1420, 1328, 1274, 1242, 1217, 1200, 1124, 1083, 1056, 1016, 912, 776, 750, 728, 613, 575, 510, 473, 420 cm⁻¹

Example 16

4-((R)-10-hydroxytetradec-8-yne-1-sulfinyl)butyric acid
(Compound No. 79)

A solution of NaIO₄ (74 mg, 0.347 mmol) in water (0.9 mL) was added at room temperature to a solution of the compound obtained in Example 11 (30 mg, 0.0913 mmol) in MeOH (2.3 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 4 hours. To the reaction solution was added brine (30 mL) and then the mixture was extracted with AcOEt (30 mL × 2). The organic layer was washed with brine (30 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The resulting crude product was purified by silica gel column chromatography to afford the title compound (28 mg).

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 38 -

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 0.92 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H),
1.29-1.86 (m, 16H), 2.08-2.26 (m, 4H), 2.46-2.96 (m, 6H),
4.30-4.40 (m, 1H)

IR (neat): 3368, 2933, 2859, 1724, 1456, 1412, 1291,
5 1225, 1144, 1034, 1003, 847, 727 cm^{-1}

Example 17

(RS)-16-Hydroxyeicos-14-ynamide (Compound No. 23)

(1) A solution of acetonitrile (0.263 mL, 5.0 mmol) in
10 THF (5 mL) was cooled to -65°C and then n-BuLi (2.23 mL,
2.46 M in hexane, 5.5 mmol) was added dropwise, while
stirring, under argon stream. Thereafter, the reaction
solution was stirred at that temperature for one hour. The
reaction solution was added dropwise to a solution of 1,11-
15 dibromoundecane (3.14 g, 10 mmol) in THF (10 mL) at 0°C over
10 minutes. The mixture was stirred at room temperature for
15 minutes. To the resulting solution were added water (10
mL) and ethyl acetate (30 mL) to separate the organic layer.
It was dried over anhydrous magnesium sulfate and
20 concentrated. The resulting crude product was purified by
column chromatography to afford 13-bromotridecanitrile (800
mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ ppm: 1.20-1.96 (m, 20H), 2.35
(t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.43 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H)

25 IR (neat): 3400, 2927, 2854, 2246, 1636, 1466, 1384,
1251, 1068, 722, 644, 562 cm^{-1}

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 39 -

(2) A solution of the compound obtained in the above (1) (800 mg) in 70% aqueous sulfuric acid (0.5 mL) was stirred under heating at 70°C for 2 hours under argon stream. The reaction solution was cooled to room temperature, ice-water (30 mL) was added and the crude crystalline substance thus separated was filtered off. The substance was dissolved in ethyl acetate (100 mL), neutralized with an aqueous sodium hydroxide solution (2.0M) and then extracted. The organic layer was washed with brine (100 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The resulting crystal was dried under reduced pressure to afford 13-bromotridecanamide (790 mg).

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 1.20-1.71 (m, 18H), 1.79-1.91 (m, 2H), 2.22 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.41 (t, J=6.9Hz, 2H), 5.34 (bs, 2H)

IR (KBr): 3395, 3191, 2922, 2851, 1647, 1471, 1420, 1330, 1281, 1254, 1228, 1204, 1123, 801, 721, 648, 565, 520, 472, 421 cm⁻¹

(3) The reaction was carried out substantially in the same manner as in Example 1 (1), using the compound obtained in the above (2) and (RS)-3-tert-butyldimethylsiloxy-1-heptyne instead of 13-bromotridecanoic acid and (R)-3-tert-butyldimethylsiloxy-1-heptyne, respectively, to afford the title compound.

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 0.92 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.20-1.80 (m, 26H), 2.16-2.27 (m, 4H), 4.35 (tt, J=6.5, 1.9Hz, 1H), 5.28 (bs, 1H), 5.38 (bs, 1H)

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 40 -

IR (KBr): 3360, 3188, 2920, 2850, 1663, 1633, 1472,
1426, 1411, 1334, 1268, 1241, 1216, 1191, 1139, 1105, 1041,
882, 811, 721, 641, 530 cm^{-1}

Example 18

5 (RS)-16-Hydroxynonadec-14-ynamide (Compound No. 22)

The reaction was carried out substantially in the
same manner as in Example 1 (1), but using the compound
obtained in Example 17 (2) and (RS)-3-tert-butyl-dimethyl-
siloxo-1-hexyne instead of 13-bromotridecanoic acid and (R)-
10 3-tert-butyl-dimethylsiloxo-1-heptyne, respectively, to
afford the title compound.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 0.95 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H),
1.20-1.71 (m, 24H), 2.16-2.26 (m, 4H), 4.32-4.40 (m, 1H),
5.10-5.45 (m, 2H)

15 IR (KBr): 3359, 3187, 2920, 2850, 1662, 1633, 1471,
1426, 1412, 1334, 1316, 1242, 1216, 1139, 1103, 1066, 1027,
946, 880, 814, 704, 643, 530 cm^{-1}

Example 19

20 (R)-(Z)-16-Hydroxy-16-cyclohexylhexadec-14-enoic acid
(Compound No.62)

(1) The reaction was carried out substantially in the
same manner as in Example 1(1), but using (R)-3-tert-butyl-
dimethylsiloxo-3-cyclohexyl-1-propyne instead of (R)-3-tert-
butyl-dimethylsiloxo-1-heptyne to afford (R)-16-hydroxy-16-
25 cyclohexylhexadec-14-ynoic acid ethyl ester, and then the
reaction was carried out in the same manner as in Example

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 41 -

2(1) to afford (R)-(Z)-16-hydroxy-16-cyclohexyl-hexadec-14-enoic acid ethyl ester.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 0.84-2.16 (m, 36H), 2.29(t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 4.08-4.18 (m, 3H), 5.32-5.42 (m, 1H), 5.47-5.59 (m, 1H)

IR(neat): 3400, 2924, 2853, 1739, 1450, 1373, 1183, 1100, 1031, 973, 892, 722 cm^{-1}

(2) Using the compound obtained in the above (1), the reaction was carried out in the same manner as in Example

1(2) to afford the title compound.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 0.84-1.43 (m, 24H), 1.57-1.81 (m, 6H), 1.86-2.17 (m, 3H), 2.35(t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 4.15(dd, $J=9.2, 7.3\text{Hz}$, 1H), 5.32-5.42 (m, 1H), 5.48-5.59 (m, 1H)

IR(KBr): 3290, 2924, 2850, 1702, 1467, 1449, 1383, 1288, 1262, 1234, 1184, 1105, 1083, 1058, 1002, 929, 802, 729, 640, 572, 468, 444, 432, 418 cm^{-1}

Example 20

(RS)-(Z)-16-Hydroxynonadec-14-enoic acid (Compound No. 49)

(1) Using the compound obtained in Example 9 (1), the reaction was carried out in the same manner as in Example 2 (1) to afford (RS)-(Z)-16-hydroxynonadec-14-enoic acid ethyl ester.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 0.93 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.18-1.68 (m, 27H), 2.00-2.16 (m, 2H), 2.29 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 4.12 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 4.40-4.49 (m, 1H), 5.31-5.45 (m, 2H)

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 42 -

IR (neat): 3400, 2925, 2854, 2361, 1737, 1646, 1465,
1384, 1318, 1179, 1098, 1026, 757 cm^{-1}

(2) Using the compound obtained in the above (1), the
reaction was carried out in the same manner as in Example 1

5 (2) to afford the title compound.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 0.93 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H),
1.19-1.69 (m, 24H), 1.98-2.16 (m, 2H), 2.35 (t, $J=7.5\text{Hz}$,
2H), 4.40-4.49 (m, 1H), 5.31-5.40 (m, 1H), 5.42-5.54 (m, 1H)

10 IR (KBr): 3389, 3011, 2957, 2920, 2851, 1718, 1464,
1435, 1324, 1305, 1282, 1260, 1230, 1207, 1188, 1126, 1070,
1032, 959, 925, 898, 842, 720, 699, 544, 472, 429 cm^{-1}

Example 21

(RS)-(Z)-16-Hydroxyoctadec-14-enoic acid (Compound No. 48)

15 (1) Using the compound obtained in Example 10 (1), the
reaction was carried out in the same manner as in Example 2
(1) to afford (RS)-(Z)-16-hydroxyoctadec-14-enoic acid ethyl
ester.

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 0.91 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H),
1.18-1.68 (m, 25H), 1.97-2.16 (m, 2H), 2.29 (t, $J=7.5\text{Hz}$,
2H), 4.12 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 4.31-4.41 (m, 1H), 5.31-5.56 (m,
2H)

IR (neat): 3428, 2925, 2854, 1739, 1465, 1374, 1246,
1180, 1110, 1034, 966, 722 cm^{-1}

25 (2) Using the compound obtained in the above (1), the
reaction was carried out in the same manner as in Example 1
(2) to afford the title compound.

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 43 -

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 0.91 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H),
1.18-1.70 (m, 22H), 1.95-2.18 (m, 2H), 2.35 (t, $J=7.5\text{Hz}$,
2H), 4.31-4.41 (m, 1H), 5.29-5.70(m,2H)

IR (KBr): 3284, 2922, 2852, 1698, 1472, 1433, 1412,
5 1302, 1278, 1255, 1230, 1208, 1188, 1121, 1072, 962, 856,
793, 742, 718, 684, 529 cm^{-1}

Example 22

(R)-16-Hydroxyeicos-14-yne nitrile (Compound No. 37)

(1) The reaction was carried out in the same manner as
10 in Example 11 (1), but using 1,12-dibromododecane instead of
1,7-dibromoheptane, to afford ((R)-15-bromo-1-butylpentadec-
2-ynyloxy)-tert-butyl dimethylsilane.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 0.10 (s, 3H), 0.12 (s,
3H), 0.88-0.92 (m, 12H), 1.24-1.52 (m, 22H), 1.58-1.67 (m,
15 2H), 1.80-1.93 (m, 2H), 2.18 (dt, $J=2.0$, 6.9Hz, 2H), 3.41
(t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 4.31 (ddt, $J=1.9$, 1.9, 6.5Hz, 1H)

IR (neat): 2930, 2856, 1464, 1361, 1341, 1251, 1152,
1110, 1083, 1005, 938, 838, 778, 667, 566 cm^{-1}

(2) To a solution of sodium cyanide (735 mg, 15 mmol)
20 in DMSO (dimethyl sulfoxide) (20 mL) (distilled after
drying) was added dropwise over 10 minutes, while heating at
80°C with stirring, the compound obtained in the above (1)
(4.74 g, 10 mmol) and then the mixture was stirred for 2
hours. The reaction solution was allowed to cool down to
25 room temperature, poured into water, and the mixture was
extracted with hexane (200 mL) and then washed with water
(50 mL). It was dried over anhydrous magnesium sulfate and

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 44 -

concentrated. The resulting crude product was purified by silica gel column chromatography to afford (R)-16-(tert-butyltrimethylsilyloxy)icos-14-ynenitrile (3.73 g).

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 0.10 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.84-0.92 (m, 12H), 1.19-1.52 (m, 22H), 1.58-1.72 (m, 4H), 2.18 (dt, J=2.0, 7.0Hz, 2H), 2.33 (t, J=7.1Hz, 2H), 4.27-4.36 (m, 1H)

(3) The reaction was carried out in the same manner as in Example 11 (2), but using the compound obtained in the above (2) instead of the compound obtained in Example 11(1), to afford the title compound.

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 0.92 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.20-1.74 (m, 26H), 2.20 (dt, J=1.9, 7.0Hz, 2H), 2.33 (t, J=7.2Hz, 2H), 4.28-4.39 (m, 1H)

IR (neat): 3436, 2929, 2856, 2247, 1466, 1147, 1104, 1038, 1008, 723 cm⁻¹

Example 23

(R)-19-(1H-Tetrazol-5-yl)nonadec-6-yn-5-ol (Compound No. 36)

To a solution of the compound obtained in Example 22 (1.0 g, 3.3 mmol) in DMF (dimethylformamide) (30 mL) were added sodium azide (644 mg, 9.9 mmol) and ammonium chloride (530 mg, 9.9 mmol) and the mixture was heated under reflux at 125°C for 39 hours. After completion of the reaction, the reaction solution was poured into water (100 mL), and the mixture was extracted with AcOEt (200 mL). The organic layer was washed with water (50 mL) and then brine (50 mL). It was dried over anhydrous magnesium sulfate and

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 45 -

concentrated. The resulting crude product was purified by silica gel column chromatography and recrystallized from Et₂O/petroleum ether to afford the title compound (442 mg).

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 0.92 (t, J=7.1Hz, 3H),
5 1.17-1.54 (m, 22H), 1.62-1.92 (m, 4H), 2.14-2.24 (m, 2H),
2.97-3.11 (m, 2H), 4.38-4.47 (m, 1H)

IR (KBr): 3208, 2920, 2852, 1546, 1472, 1408, 1378,
1292, 1261, 1246, 1228, 1214, 1147, 1107, 1066, 1047, 1008,
825, 758, 718, 608 cm⁻¹

10 Example 24

(R)-19-Bromononadec-6-yn-5-ol (Compound No. 109)

The reaction was carried out in the same manner as in Example 11 (2), but using the compound obtained in Example 22 (1) instead of the compound obtained in Example
15 11 (1), to afford the title compound.

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 0.92 (t, J=7.1Hz, 3H),
1.23-1.58 (m, 22H), 1.60-1.74 (m, 2H), 1.79-1.92 (m, 2H),
2.20 (dt, J=2.0, 7.0Hz, 2H), 3.41 (t, J=6.8Hz, 2H), 4.30-
4.39 (m, 1H)

20 IR (neat): 3368, 2927, 2855, 2230, 1466, 1148, 1037,
722, 646, 563 cm⁻¹

Example 25

(R)-(Z)-19-Bromononadec-6-en-5-ol (Compound No. 110)

The reaction was carried out in the same manner as in Example 2 (1), but using the compound obtained in Example
25 24 instead of the compound obtained in Example 1(1), to afford the title compound.

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 46 -

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 0.91 (t, J=6.9Hz, 3H),
1.20-1.65 (m, 24H), 1.79-1.92 (m, 2H), 2.01-2.15 (m, 2H),
3.41 (t, J=6.8Hz, 2H), 4.37-4.47 (m, 1H), 5.31 (m, 2H)

IR (neat): 3368, 3005, 2925, 2854, 1656, 1466, 1378,
5 1251, 1008, 722, 647, 564 cm⁻¹

Example 26

(R)-(Z)-19-Hydroxycos-14-enenitrile (Compound No. 111)

The reaction was carried out in the same manner as
in Example 22 (2), but using the compound obtained in
10 Example 25 instead of the compound obtained in Example 22
(1), to afford the title compound.

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 0.91 (t, J=7.0Hz, 3H),
1.20-1.72 (m, 26H), 2.00-2.14 (m, 2H), 2.33 (t, J=7.1Hz,
2H), 4.37-4.48 (m, 1H), 5.31-5.54 (m, 2H)

15 IR (neat): 3436, 2926, 2854, 2247, 1466, 1007, 723,
500 cm⁻¹

Example 27

(R)-(Z)-19-(1H-Tetrazol-5-yl)nonadec-6-en-5-ol (Compound
No. 59)

20 The reaction was carried out in the same manner as
in Example 23, but using the compound obtained in Example 26
instead of the compound obtained in Example 22, to afford
the title compound.

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 0.90 (t, J=6.8Hz, 3H),
25 1.16-1.56 (m, 23H), 1.58-1.72 (m, 1H), 1.76-1.90 (m, 2H),
1.96-2.20 (m, 2H), 3.02 (t, J=7.7Hz, 2H), 4.46-4.58 (m, 1H),
5.34-5.58 (m, 2H)

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 47 -

IR (neat): 3292, 3006, 2925, 2854, 2627, 2098, 1656,
1558, 1466, 1378, 1251, 1103, 1054, 1001, 897, 724 cm^{-1}

Example 28

5 (RS)-(Z)-15-Hydroxyoctadec-13-enoic acid (Compound No. 72)

(1) The reaction was carried out substantially in the
same manner as in Example 1(1), but using 12-bromododecanoic
acid and (RS)-3-tert-butyltrimethylsiloxy-1-hexyne instead of
13-bromotridecanoic acid and (R)-3-tert-butyltrimethylsiloxy-
10 1-heptyne, respectively, to afford (RS)-15-hydroxyoctadec-
13-ynoic acid ethyl ester.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 0.95 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H),
1.21-1.74 (m, 25H), 2.20 (dt, $J=1.9, 7.0\text{Hz}$, 2H), 2.29 (t,
 $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 4.13 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 4.32-4.40 (m, 1H)

15 IR(neat): 3436, 2929, 2855, 1737, 1466, 1374, 1248, 1180,
1100, 1029, 854, 723 cm^{-1}

(2) Using the compound obtained in the above (1), the
reaction was carried out in the same manner as in Example
2(1) to afford (RS)-(Z)-15-hydroxyoctadec-13-enoic acid
20 ethyl ester.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 0.93 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H),
1.20-1.68 (m, 25H), 2.02-2.13 (m, 2H), 2.28 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H),
4.12 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 5.31-5.40 (m, 1H), 5.43-5.54 (m, 1H)

25 IR(neat): 3428, 2926, 2854, 2360, 1739, 1466, 1374, 1350,
1247, 1180, 1098, 1063, 1033, 848, 723 cm^{-1}

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 48 -

(3) Using the compound obtained in the above (2), the reaction was carried out in the same manner as in Example 1(2) to afford the title compound.

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 0.93 (t, J=7.2Hz, 3H),
5 1.20-1.75 (m, 22H), 1.93-2.20 (m, 2H), 2.35 (t, J=7.5Hz, 2H),
4.40-4.49 (m, 1H), 5.36 (dt, J=8.7, 1.4Hz, 1H), 5.43-5.53 (m,
1H)

IR(neat): 3368, 2926, 2854, 1711, 1466, 1384, 1247,
1098, 1064, 1004, 756 cm⁻¹

10 Example 29

(S)-(Z)-16-Hydroxyeicos-14-enoic acid (Compound No.56)

(1) To the compound obtained in Example 2(1)(250 mg,
0.71 mmol) were added benzoic acid(130 mg, 1.06 mmol),
triphenylphosphine(278 mg, 1.06 mmol) and diethyl
15 azodicarboxylate(0.46 ml, 1.06 mmol) at 0°C under argon
stream and then the mixture was stirred for one hour while
allowing to rise up to room temperature. To the reaction
solution was added hexane (5 mL), the mixture was filtered
and purified by silica gel column chromatography to afford
20 benzoic acid (S)-(Z)-1-butyl-15-ethoxycarbonylpentadec-2-
enyl ester (149 mg).

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 0.91 (t, J=7.1Hz, 3H),
1.19-1.43 (m, 25H), 1.50-1.86 (m, 4H), 2.13-2.33 (m, 4H),
4.12 (q, J=7.1Hz, 2H), 5.36-5.48(m, 1H), 5.50-5.63 (m, 1H),
25 5.72-5.83 (m, 1H), 7.38-7.47 (m, 2H), 7.50-7.57 (m, 1H),
7.99-8.07 (m, 2H)

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 49 -

IR(neat): 2928, 2855, 1736, 1718, 1603, 1585, 1466,
1452, 1372, 1315, 1271, 1177, 1110, 1070, 1027, 945, 712,
688 cm^{-1}

(2) To a solution of the compound obtained in the
5 above (1)(149 mg, 0.325 mmol) in EtOH(1 mL) was added a 20%
solution of sodium ethoxide in ethanol(0.17 mL, 0.488 mmol)
and the mixture was stirred at room temperature overnight.
The reaction solution thus obtained was poured into a
saturated ammonium chloride solution (10 mL), extracted with
10 ethyl acetate(20 mL x 2) and the organic layer was washed
with brine(30 ml) and dried over anhydrous magnesium sulfate.
The resulting crude product was purified by silica gel
column chromatography to afford (S)-(Z)-16-hydroxyeicos-14-
enoic acid ethyl ester (53 mg).

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 0.90 (t, J=6.6Hz, 3H),
1.21-1.68 (m, 29H), 2.02-2.12 (m, 2H), 2.28 (t, J=7.5Hz, 2H),
4.12 (q, J=7.1Hz, 2H), 4.37-4.49(m, 1H), 5.31-5.40 (m, 1H),
5.43-5.57 (m, 1H)

20 IR(neat): 3428, 2926, 2855, 1739, 1466, 1375, 1180,
1100, 1031, 723 cm^{-1}

(3) Using the compound obtained in the above (2)(48 mg,
0.135 mmol), the reaction was carried out in the same manner
as in Example 1(2) to afford the title compound (40 mg.).

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 0.90 (t, J=6.8Hz, 3H),
1.20-1.51 (m, 22H), 1.54-1.70 (m, 4H), 2.00-2.16 (m, 2H),
2.35 (t, J=7.5Hz, 2H), 4.43 (dt, J=8.5, 6.4Hz, 1H), 5.31-
5.41 (m, 1H), 5.43-5.55 (m, 1H)

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 50 -

IR(KBr): 3277, 2922, 2852, 1703, 1468, 1438, 1302, 1105,
1047, 1017, 972, 791, 721, 638, 466 cm^{-1}

Example 30

(R)-(Z)-(13-Hydroxyheptadec-11-enyloxy) acetic acid5 (Compound No.102)

(1) To a solution of prop-2-ynyloxyacetic acid (1.14g, 10 mmol) in a mixed solvent of THF (10 mL) and HMPA(5 mL) was added dropwise n-BuLi (9.23 mL, 2.46M in hexane, 24 mmol) at -50°C under argon stream. Thereafter, temperature was
10 allowed to rise up to -30°C over 30 minutes and then to the reaction solution thus obtained was added dropwise a solution of 2-(7-bromoheptyloxy)-tetrahydropyran (4.19g, 15 mmol) in THF (10 mL). After allowed to rise up to room temperature over 2 hours with stirring, the reaction
15 solution was made to acidic by the addition of an aqueous hydrochloric acid (3.0M) and extracted with AcOEt(60 mL x 2). The organic layer was washed with brine(100 mL). The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and the solvent was distilled off under reduced pressure. To a
20 solution of the crude product thus obtained in ethanol (50 mL) was added conc. sulfuric acid(0.5 mL) and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction solution was poured into a saturated aqueous sodium bicarbonate solution and extracted with ethyl acetate(100 mL
25 x 2). The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated. The resulting crude product was purified by silica gel column

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 51 -

chromatography to afford (10-hydroxydec-2-ynyloxy)acetic acid ethyl ester(0.92 g).

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 1.20-1.64 (m, 13H), 2.22 (tt, J=7.0, 2.2Hz, 2H), 3.65(t, J=6.5Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.24 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.29(t, J=2.2Hz, 2H)

IR(Neat): 3400, 2933, 2858, 2221, 1752, 1639, 1450, 1384, 1278, 1208, 1137, 1114, 1027, 936, 858, 722, 595, 500 cm⁻¹

(2) To a solution of the compound obtained in the above (1) (0.92g, 3.59 mmol) and carbon tetrabromide(1.55 g, 4.7 mmol) in dichloromethane(30 ml) was added a solution of triphenylphosphine (1.32 g, 4.7 mmol) in dichloromethane (10 mL) under ice-cooling and argon stream . After stirring for one hour, the dichloromethane was distilled off under reduced pressure and then the crude product was purified by silica gel column chromatography to afford 10-bromodec-2-ynyloxy)acetic acid ethyl ester(1.05 g).

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 1.22-1.58 (m, 11H), 1.81-1.93 (m, 2H), 2.22 (tt, J=7.0, 2.2Hz, 2H), 3.41 (t, J=6.8Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.24 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.29 (t, J=2.2Hz, 2H)

IR(neat): 2934, 2858, 2220, 1752, 1450, 1380, 1249, 1205, 1138, 1113, 1028, 937, 859, 723, 644, 561 cm⁻¹

(3) To a solution of the compound obtained in the above (2) (1.0 g, 3.13 mmol) in ethanol (20 ml) was added Pd-C(5%, 50 mg) and the mixture was stirred at room temperature for one hour under hydrogen gas atmosphere. The

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 52 -

reaction solution was filtered through Celite and concentrated, and the crude product was purified by silica gel column chromatography to afford (10-bromodecyloxy)acetic acid ethyl ester(0.76g).

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 1.17-1.49 (m, 15H), 1.54-1.69 (m, 2H), 1.79-1.92 (m, 2H), 3.41 (t, J=6.9Hz, 2H), 3.52 (t, J=6.7Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 4.22 (q, J=7.2Hz, 2H)

IR(neat): 2929, 2855, 1757, 1736, 1466, 1376, 1273, 1201, 1139, 1032, 723, 646, 564 cm^{-1}

10 (4) To a solution of the compound obtained in the above (3) in THF(30 mL) was added an aqueous solution of sodium hydroxide (8.9 mL, 1.0M) and the resulting mixture was stirred at 30°C for 3 days. The reaction solution was poured into a saturated aqueous ammonium chloride solution and extracted with ethyl acetate (75 mL x 2). The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated. The resulting crude product was purified by silica gel column chromatography to afford (10-bromodecyloxy)acetic acid (415 mg).

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 1.22-1.50 (m, 12H), 1.57-1.70 (m, 2H), 1.80-1.92 (m, 2H), 3.41 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.58 (t, J=6.7Hz, 2H), 4.09 (s, 2H)

IR(neat): 2928, 2855, 2284, 1734, 1431, 1245, 1134, 723, 677, 562 cm^{-1}

25 (5) The reaction was carried out substantially in the same manner as in Example 1(1), but using the compound obtained in the above (4) instead of 13-bromotridecanoic

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 53 -

acid to afford (R)-(13-hydroxyheptadec-11-ynyloxy)acetic acid ethyl ester.

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 0.92 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.20-1.75 (m, 25H), 2.20 (dt, J=2.0, 7.0Hz, 2H), 3.52 (t, J=6.7Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 4.22 (q, J=7.1Hz, 2H), 4.30-4.39 (m, 1H)

IR(neat): 3468, 2930, 2857, 1756, 1466, 1377, 1275, 1202, 1138, 1034, 723 cm⁻¹

(6) The reaction was carried out substantially in the same manner as in Example 2(1), but using the compound obtained in the above (5) to afford (R)-(Z)-(13-hydroxyheptadec-11-enyloxy)acetic acid ethyl ester.

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 0.90 (t, J=6.8Hz, 3H), 1.20-1.70 (m, 25H), 2.00-2.15 (m, 2H), 3.52 (t, J=6.7Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 4.22 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.38-4.47 (m, 1H), 5.32-5.41 (m, 1H), 5.43-5.53 (m, 1H)

IR(neat): 3436, 2927, 2855, 2361, 1757, 1656, 1466, 1377, 1275, 1202, 1139, 1027, 723 cm⁻¹

(7) The reaction was carried out substantially in the same manner as in Example 1(2), but using the compound obtained in the above (6) to afford the title compound.

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 0.90 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.18-1.50 (m, 22H), 1.54-1.69 (m, 2H), 1.99-2.17 (m, 2H), 3.57 (t, J=6.6Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.39-4.49 (m, 1H), 5.32-5.41 (m, 1H), 5.44-5.45 (m, 1H)

IR(neat): 3400, 2927, 2855, 2361, 1734, 1466, 1384, 1240, 1136, 1021, 756, 670, 571 cm⁻¹

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 54 -

Example 31

(R)-5-(14-Hydroxyoctadec-12-ynyl)thiazolidine-2,4-dione
(Compound No.33)

(1) To a solution of (R)-tert-butyldimethylsiloxy-1-
5 heptyne(3.01 g, 13.3 mmol) in THF(20 mL) was added dropwise
under argon stream n-BuLi(5.95 mL, 2.46M in hexane, 14.6
mmol) at 0°C. and then the reaction solution was cooled to -
40°C and then added dropwise to 1,11-dibromo undecane(6.87 g,
21.9 mmol) in a mixed solvent of THF(50 mL) and DMPU(20 mL).
10 The reaction solution was allowed to rise up to room
temperature over 1.5 hours. To the resulting solution was
added an aqueous hydrochloric acid(10 mL, 3.0M) and the
mixture was extracted with hexane(100 mL x 2). The organic
layer was washed with brine(200 mL), dried over anhydrous
15 magnesium sulfate, concentrated. The resulting crude product
was purified by distillation to afford (R)-(14-bromo-1-
butyltetradec-2-ynyloxy)-tert-butyldimethylsilane (3.39 g).

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 0.10 (s, 3H), 0.12 (s,
3H), 0.84-0.96 (m, 12H), 1.20-1.68 (m, 26H), 1.80-1.91 (m,
20 2H), 2.18 (dt, J=1.9, 6.9Hz, 2H), 3.41 (t, J=6.8Hz, 2H),
4.27-4.35 (m, 1H)

IR(neat): 2929, 2856, 1464, 1361, 1341, 1251, 1110,
1083, 1006, 938, 837, 778, 667, 565 cm⁻¹

(2) To a solution of 2,4-thiazolidinedione(141 mg, 1.2
25 mmol) in a mixed solvent of THF(5 mL) and HMPA(3 mL) under a
stream of argon was added dropwise at -60°C n-BuLi(1.17 mL,
2.46M in hexane, 2.88 mmol). The mixture was stirred at that

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 55 -

temperature for 30 minutes and then at room temperature for a further 30 minutes. The mixture was again cooled to -60°C , a solution of the compound obtained in the above (1) (460 mg, 1.0 mmol) in THF (5 mL) was added dropwise and then the mixture was allowed to rise up to 0°C over 4 hours. To the resulting solution was added an aqueous hydrochloric acid (5 mL, 3.0M) and the mixture was extracted with hexane (100 mL x 2). The organic layer was washed with brine (200 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The resulting crude product was purified by silica gel column chromatography to afford (R)-5-[14-(tert-butyl dimethylsilyloxy)octadec-12-ynyl]thiazolidine-2,4-dione (175 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 0.10 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.84-0.96 (m, 12H), 1.20-1.68 (m, 26H), 2.18 (dt, $J=2.0$, 6.9Hz, 2H), 4.24-4.36 (m, 2H), 7.26 (bs, 1H)

IR (neat): 3216, 3067, 2928, 2855, 2231, 1758, 1702, 1464, 1385, 1333, 1250, 1152, 1110, 1084, 1005, 937, 837, 777, 668, 605, 536 cm^{-1}

(3) To a solution of the compound obtained in the above (2) (170 mg, 0.35 mmol) in MeOH (5 mL) was added an aqueous hydrochloric acid (0.5 mL, 3.0M) and the mixture was stirred at room temperature for one hour. The solution was poured into a saturated aqueous sodium bicarbonate solution (5 mL) and then extracted with ethyl acetate (20 mL x 2). The organic layer was washed with brine (30 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 56 -

resulting crude product was purified by silica gel column chromatography to afford the title compound (104 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 0.92 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.18-2.24 (m, 28H), 4.27 (dd, $J=9.2$, 4.3Hz, 1H), 4.35 (ddt, $J=1.9$, 1.9, 6.6Hz, 1H), 8.56 (bs, 1H)

IR(neat): 3346, 3160, 3053, 2921, 2850, 2229, 1753, 1724, 1468, 1329, 1209, 1164, 1107, 1046, 889, 774, 739, 722, 671, 610, 546, 465, 428 cm^{-1}

Example 32

10 (R)-(Z)-5-(14-Hydroxyoctadec-12-enyl)thiazolidine-2,4-dione
(Compound No. 68)

(1) To a solution of the compound obtained in Example 31(1)(4.28 g, 9.31 mmol) in MeOH(50 mL) was added an aqueous hydrochloric acid(0.5 ml, 3.0M) and the mixture was stirred at room temperature for one hour. The reaction solution was poured into a saturated aqueous sodium bicarbonate solution (10 mL) and extracted with ethyl acetate (30 mL x 2). The organic layer was washed with brine(50 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The resulting crude product was purified by silica gel column chromatography to afford (R)-18-bromooctadec-6-yn-5-ol (1.59 g).

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 0.92 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.21-1.57 (m, 20H), 1.60-1.74 (m, 2H), 1.80-1.92 (m, 2H), 2.20 (dt, $J=2.0$, 7.0Hz, 2H), 3.41 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 4.30-4.40 (m, 1H)

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 57 -

IR(neat): 3368, 2929, 2855, 2215, 1672, 1466, 1384,
1148, 1039, 723, 646, 564 cm^{-1}

(2) The reaction was carried out substantially in the
same manner as in Example 2(1), but using the compound
5 obtained in the above (1) to afford (R)-(Z)-18-bromooctadec-
6-en-5-ol.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ_{ppm} : 0.91 (t, J=6.9Hz, 3H),
1.20-1.68 (m, 22H), 1.80-1.92 (m, 2H), 1.99-2.15 (m, 2H),
3.41 (t, J=6.9Hz, 2H), 4.38-4.48 (m, 1H), 5.32-5.42 (m, 1H),
10 5.43-5.54 (m, 1H)

IR(neat): 3368, 3005, 2926, 2854, 1466, 1378, 1251,
1008, 723, 646, 564 cm^{-1}

(3) To a solution of the compound obtained in the
above (2) (500 mg, 1.38 mmol) in DMF(25 mL) were added tert-
15 butyldimethylsilyl chloride(230 mg, 1.52 mmol) and
imidazole(188 mg, 2.76 mmol).The mixture was stirred at room
temperature overnight. The reaction solution was poured
into a saturated aqueous sodium bicarbonate solution(10 mL),
extracted with ethyl acetate(30 mL x 2). The organic layer
20 was washed with brine(50 mL). The organic layer was washed
with brine(50 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate
and concentrated. The resulting crude product was purified
by silica gel column chromatography to afford (R)-(Z)-(14-
bromo-1-butyltetradec-2-enyloxy)-tert-butyldimethylsilane
25 (650mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ_{ppm} : 0.02 (s, 3H), 0.04 (s,
3H), 0.81-0.94 (m, 12H), 1.18-1.60 (m, 22H), 1.71-1.82 (m,

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 58 -

2H), 1.94-2.09 (m, 2H), 3.53 (t, J=6.8Hz, 2H), 4.33-4.43 (m, 1H), 5.29-5.37 (m, 2H)

IR(neat): 2956, 2928, 2856, 1464, 1361, 1253, 1078, 1006, 939, 836, 775, 723, 668 cm^{-1}

5 (4) Using the compound obtained in the above (3), the reaction was carried out in the same manner as in Example 31(2) to afford 5-[(R)-(Z)-14-(tert-butyl)dimethylsiloxy]octadec-12-enyl]thiazolidine-2,4-dione.

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 0.02 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.89-0.96 (m, 12H), 1.20-1.62 (m, 22H), 1.84-2.08 (m, 4H), 2.09-2.25 (m, 2H), 4.28 (dd, J=9.2, 4.2Hz, 1H), 4.33-4.43 (m, 1H), 5.24-5.37 (m, 2H), 7.88 (bs, 1H)

15 IR(neat): 3216, 3011, 2927, 2855, 1758, 1702, 1464, 1385, 1361, 1330, 1253, 1152, 1006, 939, 836, 775, 669, 605, 536 cm^{-1}

(5) Using the compound obtained in the above (4), the reaction was carried out in the same manner as in Example 31(3) to afford the title compound.

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 0.90 (t, J=6.8Hz, 3H), 1.20-1.71 (m, 24H), 1.84-2.24 (m, 4H), 4.27 (dd, J=9.0, 4.2Hz, 1H), 4.38-4.48 (m, 1H), 5.31-5.54 (m, 1H), 5.43-5.54 (m, 1H), 8.51 (bs, 1H)

25 IR(KBr): 3348, 3160, 3060, 2921, 2850, 1753, 1720, 1656, 1561, 1542, 1509, 1468, 1330, 1212, 1164, 1054, 739, 671, 610, 546, 466, 438 cm^{-1}

Example 33

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 59 -

N-((R)-(Z)-16-Hydroxyeicos-14-enoyl)-4-methylbenzenesulfonamide (Compound No. 53)

(1) To a solution of the compound obtained in Example 2 (150 mg, 0.46 mmol) in THF (5 mL) were added N-hydroxysuccinimide (159 mg, 1.38 mmol) and 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (265 mg, 1.38 mmol) at 0°C. The mixture was stirred at that temperature for 2 days. To the reaction solution was added water (50 mL) and the mixture was extracted with ethyl acetate (50 mL x 2). The organic layer was washed with brine (100 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated. The resulting crude product was purified by silica gel chromatography to afford (R)-(Z)-16-hydroxyeicos-14-enoic acid 2,5-dioxopyrrolidin-1-yl ester (163 mg).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm: 0.90 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.18-1.80 (m, 26H), 2.02-2.15 (m, 2H), 2.60 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.83 (s, 4H), 4.38-4.48 (m, 1H), 5.31-5.41 (m, 1H), 5.43-5.53 (m, 1H)

IR (KBr): 3349, 2923, 2853, 1827, 1790, 1728, 1470, 1407, 1381, 1211, 1150, 1072, 996, 869, 814, 722, 655, 582, 553, 420 cm⁻¹

(2) To a solution of the compound obtained in the above (1) (70 mg, 0.165 mmol) in THF (3 mL) were added p-toluenesulfonamide (283 mg, 1.65 mmol) and DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene) (0.027 mL, 0.182 mmol) and the mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction solution was poured into a saturated ammonium

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 60 -

chloride solution(30 mL) and extracted with ethyl acetate(50 mL x 2). The organic layer was washed with brine(50 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated.

The resulting crude product was purified by silica gel

5 column chromatography to afford the title compound (36 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 0.90 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 1.16-1.66 (m, 26H), 2.00-2.14 (m, 2H), 2.22 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.44 (s, 3H), 4.38-4.48 (m, 1H), 5.32-5.42 (m, 1H), 5.44-5.54 (m, 1H), 7.30-7.37(m, 2H), 7.90-8.00 (m, 3H)

10 IR(KBr): 3311, 3008, 2927, 2852, 1726, 1598, 1472, 1427, 1410, 1387, 1337, 1305, 1188, 1174, 1124, 1085, 1068, 1022, 1004, 861, 850, 816, 720, 671, 550 cm^{-1}

Example 34

(R)-(Z)-16-Hydroxyveicos-14-enoic acid hydroxyamide

15 (Compound No.55)

To a solution of the compound obtained in Example 2 (80 mg, 0.245 mmol) in Et_2O (2 mL) were added ethyl chloroformate(28 μL , 0.294 mmol) and N-methylmorpholine(35 μL , 0.319 mmol) at 0°C. The mixture was stirred at that

20 temperature for 30 minutes. Then, the reaction solution was filtered and to the filtrate was added salt-free hydroxylamine(60 mg) , and the resulting mixture was stirred at room temperature for 30 minutes and concentrated. The resulting crude product was purified by silica gel column

25 chromatography to afford the title compound (12 mg).

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 61 -

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 0.90 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H),
1.15-1.75 (m, 26H), 1.96-2.28 (m, 4H), 4.38-4.48 (m, 1H),
5.31-5.42 (m, 1H), 5.44-5.54 (m, 1H)

IR(neat): 3255, 2917, 2848, 2286, 1656, 1467, 1384,
5 1076, 722, 503 cm^{-1}

Example 35

(R)-(Z)-16-Hydroxyeicos-14-enoic acid (2-hydroxyethyl)amide
(Compound No.52)

To a solution of the compound obtained in Example
10 2(300 mg, 0.92 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) under argon stream
was added dropwise oxalyl chloride (1.01 mL, 2M in CH_2Cl_2 ,
2.02 mmol) at room temperature and the mixture was stirred
for 2 hours. The reaction solution was distilled under
reduced pressure. The residue thus obtained was dissolved in
15 CH_2Cl_2 (10 mL), ethanol amine(0.45 mL, 7.36 mmol) was added
and then the mixture was stirred at room temperature for 2
hours. To the solution was added water and extracted with
 Et_2O (50 mL x 2). The organic layer was washed with brine(50
mL). The organic layer was dried over anhydrous magnesium
20 sulfate, and concentrated. The resulting crude product was
purified by silica gel column chromatography to afford the
title compound(132 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 0.90 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H),
1.21-1.72 (m, 26H), 2.00-2.15 (m, 2H), 2.21 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 2H),
25 3.39-3.47 (m, 2H), 3.70-3.76 (m, 2H), 4.37-4.38 (m, 1H),
5.32-5.41 (m, 2H), 5.43-5.54 (m, 1H), 5.89 (bs, 1H)

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 62 -

IR (KBr): 3296, 3089, 3014, 2920, 2851, 1642, 1555,
1464, 1441, 1379, 1319, 1280, 1216, 1181, 1126, 1060, 1040,
1004, 876, 730, 688, 610, 540 cm^{-1}

5 Test Example 1

Test for elastase production by fMLP (N-formyl-Met-Leu-Phe)
stimulation

Rat neutrophils preparation was obtained 15-18 hrs
after intraperitoneal injection of a 1% sterile casein
10 solution in saline (120 mL/kg). Cells were harvested by
peritoneal lavage after the decapitation. The lavage fluid
was ice-cold PBS (Phosphate-Buffered Saline). Peritoneal
exudates were pooled, centrifuged and suspended in HBSS
(Hanks' Balanced Salt Solution) at 1×10^7 cells/mL.
15 Cytochalasin B (final concentration: 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$) were added to
prime the cells. The cells were added into a 96-well
culture plate (190 $\mu\text{L}/\text{well}$) and then the compounds of the
present invention at various concentrations (10^{-7} to 3×10^{-5}
M) were added and incubated at 37°C in an atmosphere of 5%
20 CO_2 in air. After 10 minutes, fMLP (20 μM , 10 μL) was
added, while 10 μL of an HBSS solution containing 0.4%
ethanol was added to the group to which no fMLP was added.
After gently stirring, cells were incubated for further 10
minutes. The reaction was stopped on ice, and an incubated
25 supernatant was recovered by centrifugation.

Assay of elastase activity in an incubated supernatant

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 63 -

Elastase activity in the incubated supernatant was measured using a specific elastase substrate, N-succinyl-L-alanyl-L-alanyl-L-proline-valine-MCA (Peptide Institute, Inc., Osaka), 0.12 mM in 50 mM Tris-HCl (pH 8.0). Fifty microliter of an incubated supernatant was added to the substrate solution (50 μ L) and incubated at 37°C for 30 minutes. Elastase activity was assayed at a wavelength of 360 nm at excitation and 480 nm at emission.

Elastase release-inhibiting activity (inhibition ratio) was calculated according to the following equation:

$$\text{Inhibition ratio (\%)} = \{1 - (A - C) / (B - C)\} \times 100$$

wherein A stands for a fluorescence intensity when fMLP (1 μ M) was added; B stands for a fluorescence intensity when fMLP (1 μ M) and the present compound were added; and C stands for a fluorescence intensity when fMLP (1 μ M) was not added.

Inhibitory concentration of 50% (IC₅₀ value) of the compound of the invention was calculated with a concentration-inhibition ratio curve. The results are shown in Table 1.

Table 1

Test compound	IC ₅₀ value (μ M)
Compound 12	9.18
Compound 4	10.3
Compound 50	8.29
Compound 65	17.5

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 64 -

In the above Table, Compounds 12, 4, 50 and 65 correspond to the compounds of the Examples. The above results demonstrate that the compound of the present invention has a potent inhibiting activity in elastase production.

Test Example 2

Effect of a compound 50 on the infarct volume in rat transient MCA occlusion (t-MCAo) model

Methods

Adult male Wistar rats (200-250g) were anesthetized with 2% halothane in air. The right internal carotid artery (ICA) was carefully dissected. A silicon-coated suture (18mm-long) was inserted to the ICA. Body temperature was maintained at 37°C with a heating pad. After surgery, anesthesia was discontinued, and ischemic animal exhibited severe hemiparesis in the upper extremities. After 1 hour of MCA occlusion, the thread was removed to allow reperfusion of the ischemic area. Rats were received intravenously 1 hour-infusion of vehicle (10% of HP- β -CD) or the compound 50 dissolved in vehicle immediately after reperfusion.

To measure infarct volume, rats were killed at 71 hours of reperfusion. Brains were perfused transcardially with physiological saline, and removed from skulls, cut into 2-mm coronal sections. The slices were immersed in 2%

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 65 -

triphenyltetrazolium chloride (TTC) solution at 37°C for 30 minutes.

All values were presented as mean \pm SEM. For statistical analyses, Dunnett's multiple-range test was used.

Results

Dose-dependent effect of the compound 50 on infarct volume in rat transient MCAo model

The compound 0.001, 0.01 and 0.1 mg/kg/min dissolved in 10% of HP- β -CD were continuously administrated for 1 hour from immediately after reperfusion. The compound reduced the infarct volume from 0.001 mg/kg/min, and significantly reduced the total infract volume by 35.3% as compared with vehicle-treated group at a dose of 0.01 mg/kg/min (Figure 1). This result indicates that the compound 50 has also protective effect against ischemic brain damage.

Industrial Applicability

The hydroxyeicosenoic acid analog according to the invention has a potent elastase release-inhibiting activity and it is then useful as an elastase release inhibitor.

Elastase is known to be involved in pathology of certain diseases such as pulmonary emphysema, respiratory distress syndrome of adults, idiopathic pulmonary fibrosis, cystic pulmonary fibrosis, chronic interstitial pneumonia,

WO 03/024390

PCT/US02/25971

- 66 -

chronic bronchitis, chronic sinopulmonary infection, diffuse
panbronchiolitis, bronchiectasis, asthma, pancreatitis,
nephritis, hepatic insufficiency, chronic rheumatism,
arthrosclerosis, osteoarthritis, psoriasis, periodontitis,
5 atherosclerosis, rejection against organ transplantation,
premature amniorrhexis, hydroa, shock, sepsis, systemic
lupus erythematosus, Crohn's disease, disseminated
intravenous coagulation, cerebral infarction, cardiac
disorders, ischemic reperfusion disorders observed in renal
10 diseases, cicatrization of corneal tissues, spondylitis, and
etc.

The elastase release inhibitor according to the
invention is therefore useful as a therapeutic or preventive
agent for the above-mentioned diseases.

15

WO 03/024390

PCT/US02/25971

List of the Prior Art Literature(s)

1. WO 01/34548

1. WO 01/34550

1. WO 01/34551

WO 03/024390

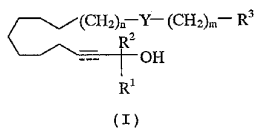
PCT/US02/25971

- 68 -

CLAIMS

1. A hydroxyeicosenoic acid analog represented by the following Formula (I)

5



10

the bond \equiv represents a cis-vinylene group or an ethynylene group;

Y represents CH_2 , O or S(O)_p wherein p is 0, 1 or 2;

m represents an integer of 1 to 4 inclusive;

15

n represents an integer of 0 to 3 inclusive;

the sum of m and n is an integer of 3 to 7 inclusive;

R^1 represents a C_{1-4} alkyl group or a C_{3-8} cycloalkyl group;

R^2 represents a hydrogen atom or a methyl group;

20

R^3 represents COR^4 , a nitrile group, a halogen atom, a tetrazole group or a thiazolidinedione group;

R^4 represents OR^6 , NHR^6 , N(OH)R^6 , NHSO_2R^6 , glycerol or functionalized glycerols;

25

R^5 represents a C_{1-15} alkyl group, a C_{6-10} aryl group or a C_{7-14} aryl group substituted with alkyl groups, halogens or amino groups;

WO 03/024390

PCT/US02/25971

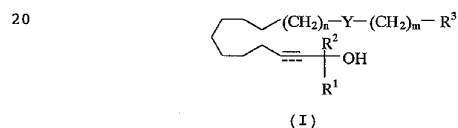
- 69 -

R⁶ represents a hydrogen atom, a C₁₋₁₀ alkyl group or a C₁₋₁₀ alkyl group substituted with a hydroxyl group, or a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof.

5 2. The hydroxyeicosenoic acid analog of Formula (I) according to Claim 1 wherein the sum of m and n is 3, 4 or 5, R¹ is a C₁₋₄ alkyl, R² is a hydrogen, R³ is COR⁴, tetrazole group or thiazolidinedione group and Y is CH₂.

10 3. The hydroxyeiconoic acid analog of Formula (I) according to Claim 1 wherein the compound is (R)-16-Hydroxyeicos-14-ynoic acid, (R)-17-Hydroxyheneicos-15-ynoic acid, (R)-(Z)-16-Hydroxyeicos-14-enoic acid or (R)-(Z)-15-Hydroxyundec-13-enoic acid.

15 4. An elastase release-inhibiting composition which comprises a hydroxyeicosenoic acid analog represented by the Formula (I)



25 the bond \equiv represents a cis-vinylene group or an ethynylene group;
Y represents CH₂, O or S(O)_p wherein p is 0, 1 or 2;

WO 03/024390

PCT/US02/25971

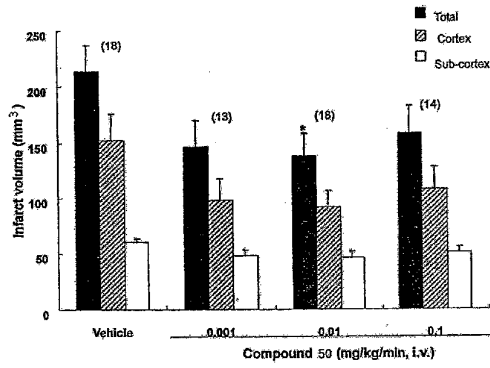
- 70 -

- m represents an integer of 1 to 4 inclusive;
n represents an integer of 0 to 3 inclusive;
the sum of m and n is an integer of 3 to 7 inclusive;
R¹ represents a C₁₋₄ alkyl group or a C₃₋₈ cycloalkyl group;
5 R² represents a hydrogen atom or a methyl group;
R³ represents COR⁴, a nitrile group, a halogen atom, a
tetrazole group or a thiazolidinedione group;
R⁴ represents OR⁶, NHR⁶, N(OH)R⁶, NHSO₂R⁶, glycerol or
functionalized glycerols;
10 R⁵ represents a C₁₋₁₅ alkyl group, a C₆₋₁₀ aryl group or a C₇₋₁₄
aryl group substituted with alkyl groups, halogens or amino
groups;
R⁶ represents a hydrogen, a C₁₋₁₀ alkyl group or a C₁₋₁₀ alkyl
group substituted with a hydroxyl group, or a
15 pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof and a
pharmaceutically acceptable carrier.

WO 03/024390

PCT/US02/25971

Fig. 1



【国際公開パンフレット(コレクション)】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization International Bureau



(43) International Publication Date 27 March 2003 (27.03.2003)

PCT

(10) International Publication Number WO 2003/024390 A3

(51) International Patent Classification: C07C 59/00, 255/00, A61K 31/42, 31/425, C07D 277/00

Center, 5323 Harry Hines Blvd., Dallas, TX 75235-9038 (US). MIYATA, Noriyuki [JP/JP]; Taisho Pharmaceutical CO., LTD., 24-1, Takata 3-chome, Toshima-ku, Tokyo 170-8633 (JP). ONO, Naoya [JP/JP]; Taisho Pharmaceutical CO., LTD., 24-1, Takata 3-chome, Toshima-ku, Tokyo 170-8633 (JP). CHONAN, Tomomichi [JP/JP]; Taisho Pharmaceutical CO., LTD., 24-1, Takata 3-chome, Toshima-ku, Tokyo 170-8633 (JP). HIRANO, Hitomi [JP/JP]; Taisho Pharmaceutical CO., LTD., 24-1, Takata 3-chome, Toshima-ku, Tokyo 170-8633 (JP). TODA, Yoshihisa [JP/JP]; Taisho Pharmaceutical CO., LTD., 24-1, Takata 3-chome, Toshima-ku, Tokyo 170-8633 (JP). TANAMI, Tohru [JP/JP]; Taisho Pharmaceutical CO., LTD., 24-1, Takata 3-chome, Toshima-ku, Tokyo 170-8633 (JP). OKUYAMA, Shigeru [JP/JP]; Taisho Pharmaceutical CO., LTD., 24-1, Takata 3-chome, Toshima-ku, Tokyo 170-8633 (JP).

(21) International Application Number: PCT/US2002/025971

(22) International Filing Date: 9 September 2002 (09.09.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/318,874 14 September 2001 (14.09.2001) US

(71) Applicants (for all designated States except US): TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. [JP/JP]; 24-1, Takata 3-chome, Toshima-ku, Tokyo 170-8633 (JP). BOARD OF REGENTS, THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM [US/US]; 201 West 7th Street, Austin, TX 78701 (US).

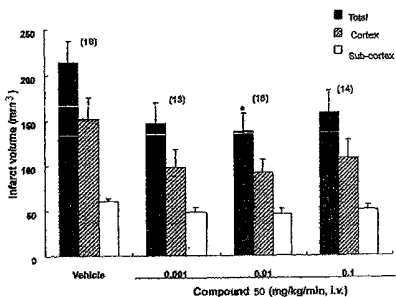
(74) Agents: MACK, Susan, J. et al.; Sughrue Mion, 2100 Pennsylvania Ave., N.W., Suite 800, Washington, DC 20037-3213 (US).

(72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): FALCK, John, R. [US/US]; The University of Texas, Southwestern Medical

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,

[Continued on next page]

(54) Title: HYDROXYEICOSENOIC ACID ANALOGS



(57) Abstract: A hydroxyeicosenoic acid analog represented by the following Formula (I), the bond = represents a cis-vinylene group or an ethynylene group, Y represents CH₂, O or SO₂ wherein p is 0, 1 or 2, m represents an integer of 1 to 4 inclusive, n represents an integer of 0 to 3 inclusive; the sum of m and n is an integer of 3 to 7 inclusive; R¹ represents a C¹⁻⁴ alkyl group or a C³⁻⁸ cycloalkyl group, R² represents a hydrogen atom or a methyl group, R³ represents COR⁴, a nitrile group, a halogen atom, a tetrazole group or a thiazolidinedione group, R⁴ represents OR⁵, NHR⁵, N(O)R⁵, N(SO₂)R⁵, glycerol or functionalized glycerols; R⁵ represents a C₁₋₁₀ alkyl group, a C₄₋₁₀ aryl group or a C₁₋₁₄ aryl group substituted with alkyl groups, halogens or amino groups; R⁶ represents a hydrogen, a C₁₋₁₀ alkyl group or a C₁₋₁₀ alkyl group substituted with a hydroxyl group, or a pharmaceutically acceptable salt or hydrate thereof. The compounds of the present invention are useful as an elastase release inhibitor.

WO 2003/024390 A3

WO 2003/024390 A3



CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

(88) Date of publication of the international search report:

22 January 2004

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK,

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US02/25971		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
IPC(7) : C07C 59/00, 255/00; A61K 31/42, 31/425; C07D 277/00, 250/00 US CL : 554/ 213; 548/ 188, 250; 558/ 435, 436, 437, 438; 570/ 189; 514/ 369, 381 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED				
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 554/ 213; 548/ 188, 250; 558/ 435, 436, 437, 438; 570/ 189; 514/ 369, 381				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS ONLINE, EAST				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
A	CRUNDWELL, E et al., Journal of Medicinal Chemistry, January 1965, Vol. 8, No. 1, pages 41-5.	I-4		
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.				
* Special categories of cited documents: <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;"> *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *B* earlier application or patent published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td style="width: 50%;"> *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *&* document member of the same patent family </td> </tr> </table>			*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *B* earlier application or patent published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *&* document member of the same patent family
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *B* earlier application or patent published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *&* document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search 05 February 2003 (05.02.2003)	Date of mailing of the international report 20 MAR 2003			
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703)305-3230	Authorized officer Deborah D. East <i>Deborah D. East</i> Telephone No. 703-308-1235			

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/201	A 6 1 K 31/201	
A 6 1 K 31/231	A 6 1 K 31/231	
A 6 1 K 31/275	A 6 1 K 31/275	
A 6 1 K 31/41	A 6 1 K 31/41	
A 6 1 K 31/426	A 6 1 K 31/426	
A 6 1 P 1/02	A 6 1 P 1/02	
A 6 1 P 1/04	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 1/16	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 1/18	A 6 1 P 1/18	
A 6 1 P 7/02	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 11/00	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/06	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 11/08	A 6 1 P 11/08	
A 6 1 P 13/12	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 15/06	A 6 1 P 15/06	
A 6 1 P 17/06	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 19/02	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 27/02	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 31/00	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 31/04	A 6 1 P 31/00	
A 6 1 P 37/02	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 37/06	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 37/06	
C 0 7 C 33/04	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 C 33/42	C 0 7 C 33/04	
C 0 7 C 69/732	C 0 7 C 33/42	
C 0 7 C 235/28	C 0 7 C 69/732	Z
C 0 7 C 255/16	C 0 7 C 235/28	
C 0 7 C 259/06	C 0 7 C 255/16	
C 0 7 C 311/51	C 0 7 C 259/06	
C 0 7 D 257/04	C 0 7 C 311/51	
C 0 7 D 277/20	C 0 7 D 257/04	B
C 0 7 D 277/34	C 0 7 D 277/34	

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, N O, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ジョン・アール・フォーク

アメリカ合衆国テキサス州 7 5 2 3 5 - 9 0 3 8 . ダラス . ハリー・ハインズ・ブルヴァード 5 3 2
3 . ザ・ユニバーシティ・オブ・テキサス・サウスウェスタン・メディカル・センター

(72) 発明者 宮田 則之

- 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
 (72)発明者 小野 直哉
 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
 (72)発明者 長南 具通
 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
 (72)発明者 平野 仁美
 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
 (72)発明者 戸田 嘉久
 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
 (72)発明者 田名見 亨
 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
 (72)発明者 奥山 茂
 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

Fターム(参考) 4C033 AB03 AB17 AB20

4C086 AA01 AA02 AA03 BC62 BC82 MA01 MA04 NA14 ZA33 ZA36
 ZA45 ZA51 ZA54 ZA59 ZA61 ZA67 ZA68 ZA75 ZA81 ZA89
 ZA96 ZB07 ZB08 ZB11 ZB15 ZB35 ZC02 ZC20 ZC41
 4C206 AA01 AA02 AA03 CA08 CA23 DA07 DB07 GA04 HA12 HA16
 JA11 JA23 JA24 MA01 MA04 NA14 ZA33 ZA36 ZA45 ZA51
 ZA54 ZA59 ZA61 ZA67 ZA68 ZA75 ZA81 ZA89 ZA96 ZB07
 ZB08 ZB11 ZB15 ZB35 ZC02 ZC20 ZC41
 4H006 AA01 AA03 AB20 BN10 FC74 FC80 FE11 FE71 FE75 FE76
 KC14

【要約の続き】

mは1～4の整数を示し、nは0～3の整数を示し、mとnとの和は3～7の整数であり；

R¹はC₁₋₄アルキル基またはC₃₋₈シクロアルキル基を示し；

R²は水素原子またはメチル基を示し；

R³はCOR⁴、ニトリル基、ハロゲン原子、テトラゾール基またはチアゾリジンジオン基を示し；

R⁴はOR⁶、NHR⁶、N(OH)R⁶、NH₂SO₂R⁵、グリセロールまたは機能性グリセロールを示し；

R⁵はC₁₋₁₅アルキル基、C₆₋₁₀アリール基、またはアルキル基、ハロゲンまたはアミノ基で置換されているC₇₋₁₄アリール基を示し；

R⁶は水素原子、C₁₋₁₀アルキル基、またはヒドロキシ基で置換されているC₁₋₁₀アルキル基を示す)。本発明の化合物は、エラストマーゼ放出阻害剤として有用である。