

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2012-162576

(P2012-162576A)

(43) 公開日 平成24年8月30日(2012.8.30)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 C 69/732 (2006.01)	C 0 7 C 69/732	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/557 (2006.01)	A 6 1 K 31/557	4 H 0 0 6
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	4 H 0 3 9
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 H 0 4 9
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	

審査請求 有 請求項の数 1 O L 外国語出願 (全 48 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2012-128022 (P2012-128022)	(71) 出願人	592048844
(22) 出願日	平成24年6月5日 (2012.6.5)		ユニバーシティ オブ サザン カリフォルニア
(62) 分割の表示	特願2008-504239 (P2008-504239) の分割		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 90089 ロサンゼルス ユニヴァーシティ パーク
原出願日	平成18年3月28日 (2006.3.28)	(74) 代理人	100078282
(31) 優先権主張番号	11/093,757		弁理士 山本 秀策
(32) 優先日	平成17年3月29日 (2005.3.29)	(74) 代理人	100062409
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 安村 高明
		(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 トリヒドロキシポリ不飽和エイコサノイド誘導体

(57) 【要約】

【課題】トリヒドロキシポリ不飽和エイコサノイド誘導体の提供。

【解決手段】本発明は、天然に存在するトリヒドロキシポリ不飽和エイコサノイドおよびそれらの構造的アナログの調製のための方法であることを特徴とする。本発明はさらに、これらの方法によって調製され得るトリヒドロキシポリ不飽和エイコサノイドの新規誘導体およびアナログを提供する。本発明はまた、種々の疾患、または炎症または炎症性応答、自己免疫疾患、慢性関節リウマチ、心臓血管疾患、または異常細胞増殖または癌に関連する症状の予防、改善および処置のためにトリヒドロキシポリ不飽和エイコサノイドを用いる組成物および方法を提供する。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

本願明細書に記載された発明。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願への相互参照)

本出願は、2005年9月27日に発行された米国特許番号第6,949,664号の一部継続出願である2005年3月29日出願された第11/093,757号の利益を主張し、この出願は、米国特許出願番号第10/405,924号であり、そして2002年4月1日出願された米国仮特許出願番号第60/369,543号への米国特許法第119条(e)項の下の特許優先権の利益を主張している。これらの出願の各々の内容は、その全体が本明細書によって参考として援用される。

10

【0002】

(連邦政府によって後援された研究の陳述)

米国政府は、国立衛生研究所によって授与された認可番号第PO1-DE13499(請負契約)に従って本発明において特定の権利を有している。

【0003】

(関連出願)

本出願は、2003年4月1日出願され、特許された米国出願番号第10/405,924号の一部継続出願である。米国出願番号第10/405,924号は、2002年4月1日出願された米国仮特許出願番号第60/369,543号への米国特許法第119条(e)項の下の特許優先権の利益を主張している。これらの出願の各々の内容は、その全体が本明細書によって参考として援用される。

20

【0004】

(発明の分野)

本発明は、ポリ不飽和エイコサノイド誘導体、およびこのような化合物の調製のための方法、およびそれらの構造的アナログに関する。本発明はまた、種々の疾患、または炎症または炎症性応答、自己免疫疾患、慢性関節リウマチ、心臓血管疾患、または異常細胞増殖または癌に関連する症状の予防、改善および処置のためにトリヒドロキシポリ不飽和エイコサノイド誘導体を用いる化合物、組成物および方法に関する。

30

【背景技術】

【0005】

(発明の背景)

本発明は、 ω -ポリ不飽和脂肪酸(PUFA)に関連する脂質メディエーターを調製するための方法を提供し、これらは、良く確立されたPUFAの有益な効果に基づく新規な医薬品の開発における可能な使用を有している。

【0006】

食餌の ω -ポリ不飽和脂肪酸(PUFA)(非特許文献1;非特許文献2;)は、ヒト健康において、および炎症および自己免疫疾患(非特許文献3)、慢性関節リウマチ(非特許文献4)、心臓血管疾患(非特許文献5;非特許文献6)、および癌(非特許文献7;非特許文献8)を含む種々の疾患の予防において有益な効果を有することが長く示唆されている。

40

【0007】

魚油中の主要なPUFAであるエイコサペンタエン酸(C20:5)は、プロスタグランジン(PG)、ロイコトリエン(LT)およびアラキドン酸(C20:4)由来のものに類似であるその他のエイコサノイドを形成することがしめされた。これら分子の異なる生物学的性質は、PUFAの役割を担当していると考えられた。この領域における多くの研究にかかわらず、しかし、PUFAの作用の分子機構は未知のままである。

【0008】

50

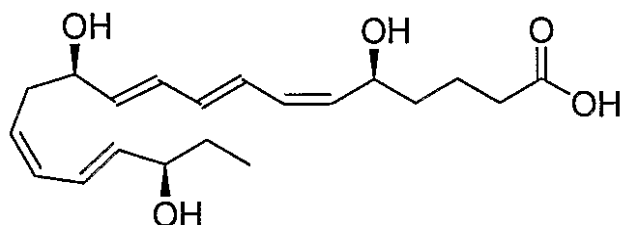
アラキドン酸 (C20:4) の、プロスタグランジン (PG)、ロイコトリエン (LT) およびリポキシン (LX) を含む種々の生物活性エイコサノイドへの変換は周知である (非特許文献 9)。

最近、アスピリンで処理された上方制御された COX-2 をともなうヒト内皮細胞が、 ω -3 ポリ不飽和脂肪酸を 18R-HEPE および 15R-HEPE に変換することが示された (非特許文献 10)。15R-HEPE は、5-シリーズのリポキシン (15R-LXA₅) に至る一方、18R-HEPE は、5S, 12R, 18R-トリ HEPE (1) に至る。炎症の回復におけるそれらの役割に起因して、このタイプの化合物は、レゾルビンと名付けられた (非特許文献 11; 非特許文献 12)、その間に、化合物 1 は、レゾルビン E1 と名付けられた。

10

【0009】

【化28】



20

5S, 12R, 18R-トリHEPE または レゾルビン E1 (1)

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0010】

【非特許文献 1】De Caterina, R., Endres, S.; Kristensen, S. D.; Schmidt, E. B., (編). ω -3 Fatty Acid and Vascular Disease, Springer-Verlag, London. 166 頁. 1993

30

【非特許文献 2】Gill, I. および Valivety, R. (1997), Trends in Biotechnology 15, 401-409

【非特許文献 3】Simopoulos, A. P. (2002), J. Am. Coll. Nutrition 21, 495-505

【非特許文献 4】Cleland, L. G., James, M. J. および Proudman, S. M. (2003), Drugs 63, 845-853

【非特許文献 5】Billman, G. E. ら、Circulation. 1999, 99, 2452;

【非特許文献 6】Harper, C. R. および Jacobson, T. A. (2001) Arch. Intern. Med. 161, 2185-2192

40

【非特許文献 7】Iigo, M. ら、Br. J. Cancer, 1997, 75, 650

【非特許文献 8】Larsson, S. C., Kumlin, M., Ingelman-Sundberg, M. および Wolk, A. (2004), Am. J. Clin. Nutr. 79, 935-945

【非特許文献 9】Nicolau, K. C.; Ramphal, J. Y.; Petasis, N. A.; Serhan, C. N. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1991, 30, 1100

【非特許文献 10】Serhan, C. N. ら、J. Exp. Med. 2000, 192, 1197

【非特許文献 11】Serhan, C. N. ら、J. Exp. Med. 2002, 196

50

, 1025

【非特許文献12】Serhan, C. N. (2004) *Histochem Cell Biol* (2004) 122:305-321

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

P U F Aからのこれらトリヒドロキシポリ不飽和エイコサノイドの形成は、種々の疾患に対する新規な治療アプローチのための主要な関連をもつP U F Aの治療利益のための新規な機構を示唆する。このような化合物の調製のための方法は、それ故、新規な治療薬剤の開発に非常に重要である。さらに、これらの化合物の構造的誘導体の開発は、それらの薬学的プロファイルおよびその他の薬物用性質の最適化のために有用であり得る。

10

【課題を解決するための手段】

【0012】

(要旨)

本発明は、天然に存在するトリヒドロキシポリ不飽和エイコサノイドおよびそれらの構造的アナログの調製のための方法であることを特徴とする。本発明はさらに、これらの方法に従って調製され得るトリヒドロキシポリ不飽和エイコサノイドの新規な誘導体をさらに提供する。

【0013】

一般に、1つの局面では、本発明は、スキーム1で概略を示されるように1のようなトリヒドロキシポリ不飽和エイコサノイドを調製する方法であることを特徴とする。この2つの(Z)C=C結合は、ビス-アルキニル前駆体2の選択的水素化を經由して形成され得る。化合物2は、中間体3と4との間のパラジウム仲介カップリング(カップリングステップa)を經由して調製され得、ここで、XはBr、またはIである。化合物4は、保護されたエポキシド6から容易に入手可能であるアルデヒド5のオレフィン化を經由して調製され得る。中間体3は、以下に論議されるように、前駆体7および8からいくつかの異なる方法で調製され得、その一方、化合物8は、保護されたエポキシド9から容易に調製され得る。

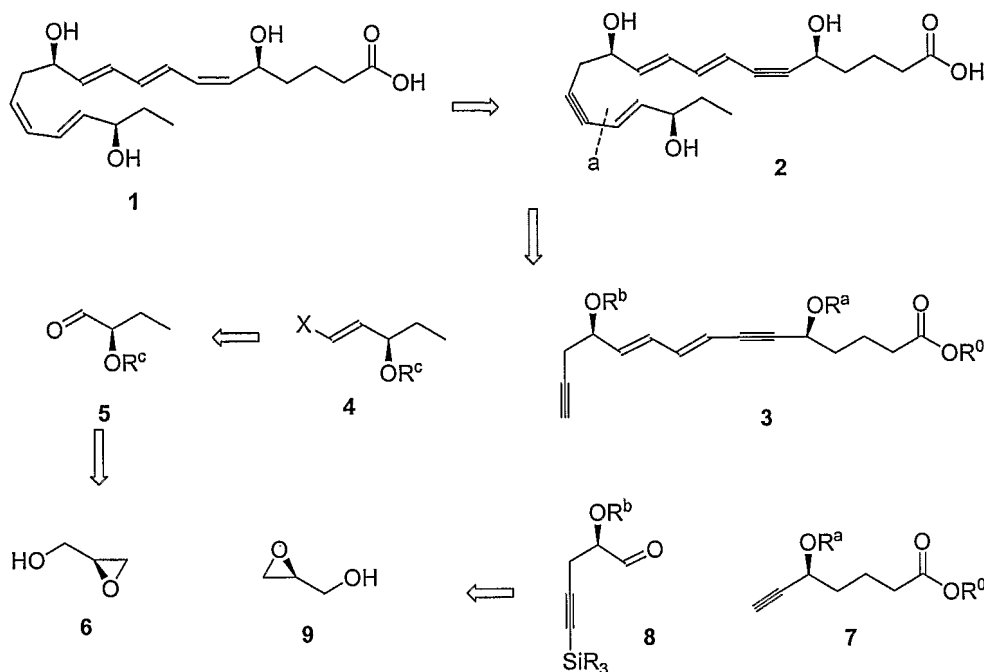
20

【0014】

【化29】

30

スキーム1



40

50

【化 3 0】



30

40

○

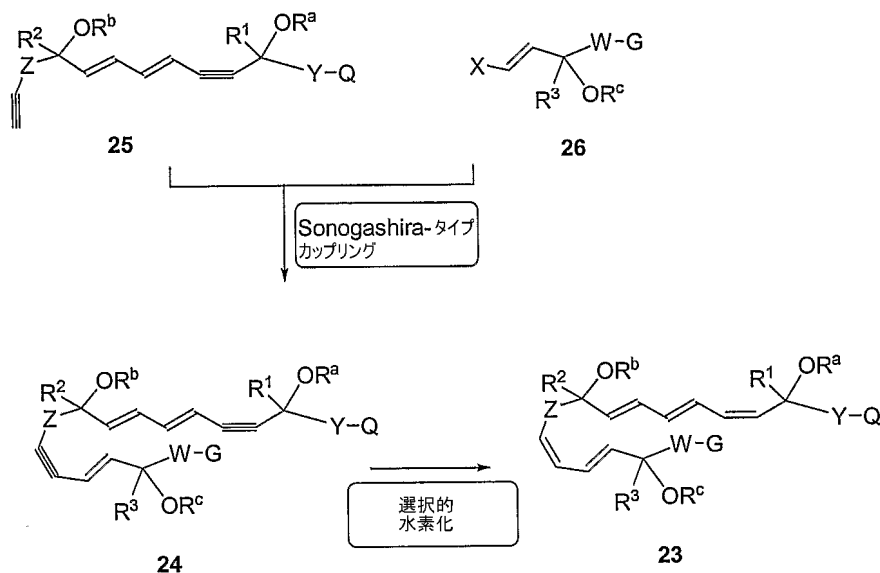
50

別の局面では、本発明は、スキーム 3 に概略を示されるような、一般式 2 3 および 2 4 を有する化合物の合成のための方法であることを特徴とする。化合物 2 3 は、化合物 2 5 と 2 6 との間の Sonogashira タイプのカップリングを経由して生成され得る化合物 2 4 の選択的水素化を経由して調製され得る：

【 0 0 2 0 】

【 化 3 1 】

スキーム 3



10

20

ここで、 R^a 、 R^b および R^c は、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、シリル、アルコシアシルおよびアミノアシルからなる群から独立に選択され；

R^1 、 R^2 および R^3 は、水素、アルキル、パーフルオロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立に選択され；

Q は： $-C(O)-A$ 、 $-SO_2-A$ 、 $-PO(OR)-A$ であって、ここで A は、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、または $-OM$ であって、ここで、 M は、アンモニウム、テトラ-アルキルアンモニウム、 Na 、 K 、 Mg 、および Zn からなる群から選択されるカチオンであり、そして R はヒドロキシルまたはアルコキシであり；

30

Y 、 Z および W は、20 までの原子を含む環、および 20 までの原子を含む鎖からなる基から独立に選択されるリンカーであり、ここで、 Y 、 Z および W は、1 つ以上の窒素、酸素、硫黄またはリン原子を独立に含み得、そしてさらに、 Y 、 Z および W は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、塩素、ヨウ素、臭素、フッ素、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、カルボキシアミド、シアノ、オキソ、チオ、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホネート、アリールスルホネート、ホスホリル、およびスルホニルからなる群から選択される 1 つ以上の置換基を独立に含み得、そしてさらに、 Y 、 Z および W はまた、1 つ以上の縮合炭素環、ヘテロ環、アリールまたはヘテロアリール環を含み得、そしてすべてのリンカーは、炭素原子を経由して、隣接する $C(R)OR$ 基に連結されており；

40

X は、 Cl 、 Br または I であり；そして

G は、水素、アルキル、パーフルオロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、塩素、ヨウ素、フッ素、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノおよびカルボキシアミノからなる群から選択される。

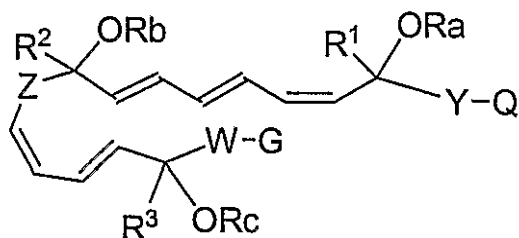
50

【 0 0 2 1 】

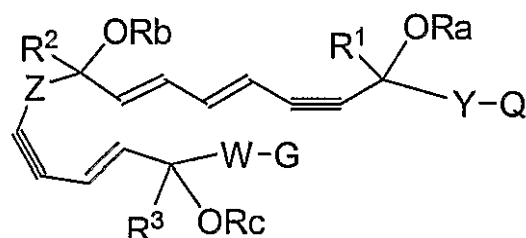
本発明はまた、化合物 1 の合成誘導体またはアナログであり、そして改善された化学的および生物学的性質を示すトリヒドロキシポリ不飽和エイコサノイドの合成アナログである化合物、およびそれを含む組成物を提供する。提供された化合物は、一般式 2 3 および 2 4 を有するに誘導体を含む：

【 0 0 2 2 】

【 化 3 2 】



23



24

10

ここで、A は、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、または - OM であり、ここで、M は、アンモニウム、テトラ - アルキルアンモニウム、Na、K、Mg または Z からなる群から選択されるカチオンであり；

R a、R b および R c は、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、シリル、アルコシアシルまたはアミノアシルからなる群から独立に選択され；

20

R¹、R²、および R³ は、水素、アルキル、パーフルオロアルキル、アリールまたはヘテロアリールからなる群から独立に選択され；

Q は：- C (O) - A、- S O₂ - A、- P O (O R) - A からなる群から選択され、ここで、A は、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、または - OM であり、ここで、M は、アンモニウム、テトラ - アルキルアンモニウム、Na、K、Mg、または Z n から選択されるカチオンであり；そして、R は、ヒドロキシまたはアルコキシであり；

Y、Z および W は、1 つ以上の窒素、酸素、硫黄またはリン原子を含む 2 0 までの環または鎖からなる群から選択され、リンカー A は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、塩素、ヨウ素、臭素、フッ素、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、カルボキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、カルボキシアミド、シアノ、オキソ、チオ、アルキルチオ、アリールチオ、アシルチオ、アルキルスルホネート、アリールスルホネート、ホスホリル、およびスルホニルからなる群から選択される 1 つ以上の置換基を有し得、そしてさらに、このリンカーはまた、炭素環、ヘテロ環、アリールまたはヘテロアリール環を含む 1 つ以上の縮合環を含み得、すべてのリンカー Y は、炭素原子を経由して隣接する C (R) O R 基に連結され；

30

G は、水素、アルキル、パーフルオロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、塩素、ヨウ素、臭素、フッ素、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、カルボキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、およびカルボキシアミドからなる群から選択される。

40

【 0 0 2 3 】

その他の局面では、本発明は、本発明の化合物を含む薬学的組成物、および炎症または炎症応答、自己免疫疾患、慢性関節リウマチ、心血管疾患、または異常細胞増殖または癌に関連する疾患または症状を処置および / または予防することにおけるこのような化合物および組成物の治療的使用であることを特徴とする。

【 0 0 2 4 】

本発明の 1 つ以上の実施形態の詳細は、以下の説明で提示される。その他であることが規定されなければ、本明細書で用いられるすべての技術的および科学的用語は、本発明が属する技術分野における当業者によって共通して理解される意味を有する。すべての刊行

50

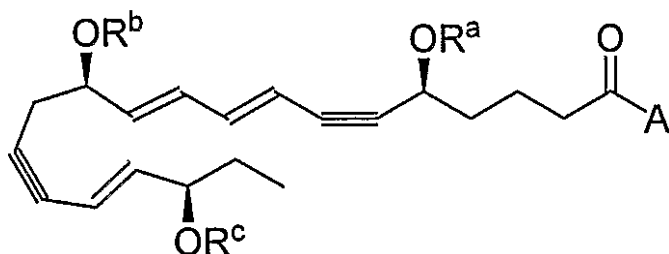
物、特許出願、特許、および本明細書で陳述されるその他の参考文献は、それらの全体が参考として援用される。矛盾する事例では、定義を含む本明細書が支配する。本発明のその他の特徴および利点は、説明および請求項から明らかになる。

例えば、本願発明は以下の項目を提供する。

(項目1)

式27

【化1】



27

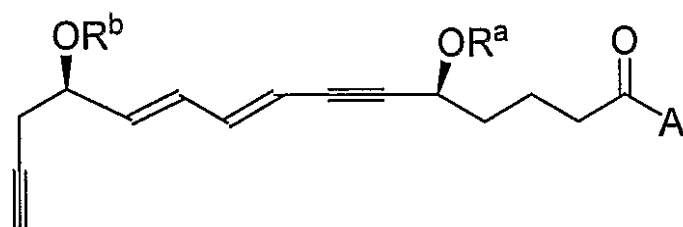
10

の化合物を調製する方法であって：

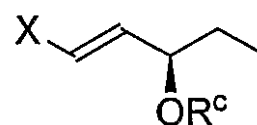
20

(a) 式29の化合物および式4の化合物を提供する工程

【化2】



29



4

30

ここで、

Aは、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、または-O Mであり、

ここで、Mは、アンモニウム、テトラ-アルキルアンモニウム、Na、K、Mg、およびZnからなる群から選択されるカチオンであり；

R^a、R^bおよびR^cは、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、シリル、アルコシアシルおよびアミノアシルからなる群から独立に選択され、そして

40

Xは、Cl、BrまたはIである工程；および

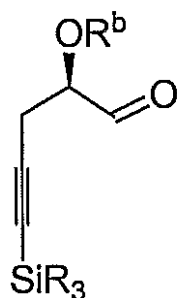
(b) 式29の化合物と式4の化合物とをSonogashiraタイプカップリングを経由して反応し、式27の化合物を形成する工程、を包含する、方法。

(項目2)

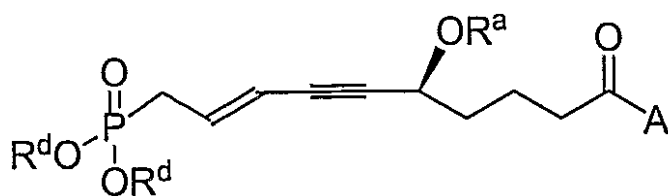
前記式29の化合物が、

(a) 式30の化合物および式31の化合物を提供する工程

【化 3】



30



31

10

ここで、

A は、ヒドロキシ、アルコキシ、アリアルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、または - OM であり、

ここで、M は、アンモニウム、テトラ - アルキルアンモニウム、Na、K、Mg および Zn からなる群から選択されるカチオンであり、

R^a および R^b は、水素、アルキル、アリアル、ヘテロアリアル、アシル、シリル、アルコシアシルおよびアミノアシルからなる群から独立に選択され；そして

20

R^d は、アルキルまたはアリアルであり；そして

SiR₃ 中の 3 つの R 基の各々は、アルキル、アリアルおよびアルコキシからなる群から独立に選択される工程；および

(b) 30 と 31 との間で Wittig タイプカップリング、次いでアルキン脱シリル化を実施し、29 を形成する工程、を包含する方法によって調製される、項目 1 に記載の方法。

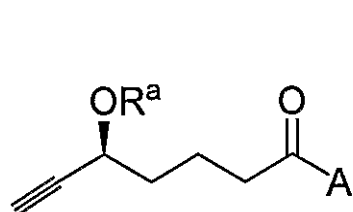
(項目 3)

前記式 29 の化合物が、

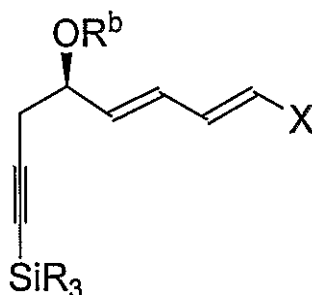
(a) 式 33 の化合物および式 34 の化合物を提供する工程

30

【化 4】



33



34

40

ここで、

A は、ヒドロキシ、アルコキシ、アリアルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、または - OM であり、

ここで、M は、アンモニウム、テトラ - アルキルアンモニウム、Na、K、Mg および Zn からなる群から選択されるカチオンであり；

R^a および R^b は、水素、アルキル、アリアル、ヘテロアリアル、アシル、シリル、アルコシアシルおよびアミノアシルからなる群から独立に選択され；

50

X は、C l、B rまたはIであり；そして

R^d は、アルキルまたはアリールであり；そして

S i R₃ 中の3つのR基の各々は、アルキル、アリールおよびアルコキシからなる群から独立して選択される工程；および

(b) 33と34との間でSonogashiraタイプカップリング、次いでアルキン脱シリル化を実施し、29を形成する工程、を包含する方法によって調製される、項目1に記載の方法。

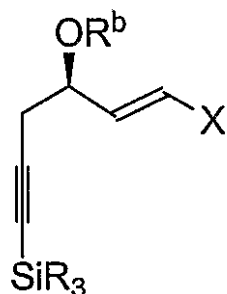
(項目4)

前記式29の化合物が、

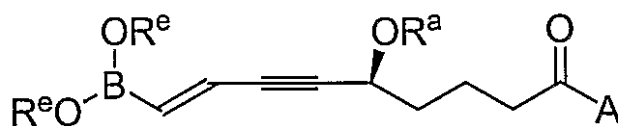
(a) 式35の化合物および式36の化合物を提供する工程

10

【化5】



35



36

20

ここで、

A は、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、または - OMであり、

ここで、M は、アンモニウム、テトラ - アルキルアンモニウム、Na、K、Mg、およびZnからなる群から選択されるカチオンであり；

R^a および R^b は、独立して、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、シリル、アルコシアシル、およびアミノアシルからなる群より選択され；

30

X は、C l、B r、またはIであり；

R^e は、水素、アルキル、またはアリールであり；そして

S i R₃ における3つのR基のうちの各々は、独立して、アルキル、アリール、およびアルコキシからなる群より選択される、工程；ならびに

(b) 35と36との間でSuzukiタイプカップリング、次いでアルキン脱シリル化を実施し、29を形成する工程、

を包含する方法によって調製される、項目1に記載の方法。

(項目5)

前記式29の化合物が、

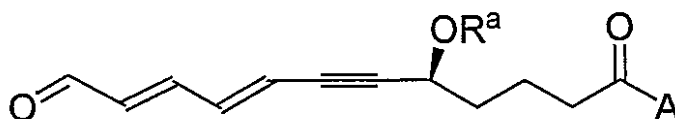
(a) 式11の化合物および式38の化合物を提供する工程

40

【化6】



11



38

50

ここで、

A は、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、または - O M であり、

ここで、M は、アンモニウム、テトラ - アルキルアンモニウム、N a、K、M g および Z n からなる群から選択されるカチオンであり；

R^a は、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、シリル、アルコキシアシルおよびアミノアシルからなる群から選択され；そして

M² は、マグネシウム、亜鉛、銅、鋅、ケイ素またはホウ素である工程；および

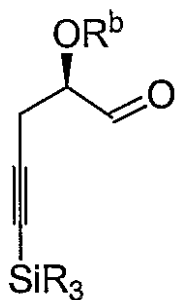
(b) 1 1 の 3 8 への付加を実施し、2 9 を形成する工程、を包含する方法によって調製される、項目 1 に記載の方法。

(項目 6)

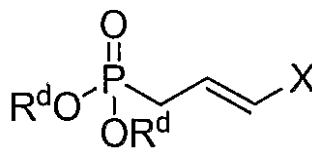
前記式 3 4 の化合物が、

(a) 式 3 0 の化合物および式 3 2 の化合物を提供する工程

【化 7】



30



32

ここで、

R^b は、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、シリル、アルコキシアシルおよびアミノアシルからなる群から独立に選択され；

R^d は、アルキルまたはアリールであり；そして

X は、C l、B r または I であり；そして

S i R₃ 中の 3 つの R 基の各々は、アルキル、アリールおよびアルコキシからなる群から独立に選択される工程；および

(b) 3 0 と 3 2 との間で W i t t i g タイプカップリングを実施し、直接または異性化の後に 3 4 を形成する工程、を包含する方法によって調製される、項目 3 に記載の方法

。

(項目 7)

前記式 3 4 の化合物が、

(a) 式 3 5 の化合物および式 1 5 の化合物を提供する工程

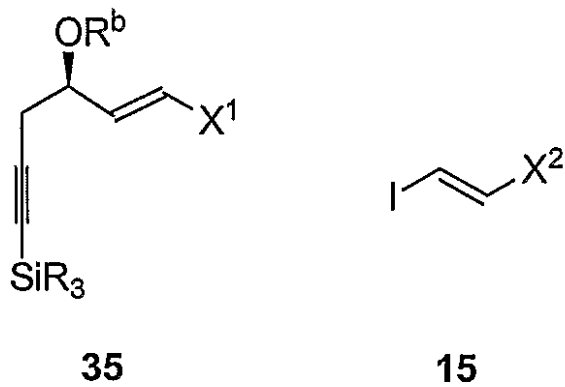
10

20

30

40

【化 8】



10

ここで、

R^b は、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、シリル、アルコキシアシルおよびアミノアシルからなる群から独立に選択され；

R^d は、アルキルまたはアリールであり；そして

X^1 および X^2 は、各々独立して Cl、Br または I であり；そして

SiR_3 中の 3 つの R 基の各々は、アルキル、アリールおよびアルコキシからなる群から独立に選択される工程；および

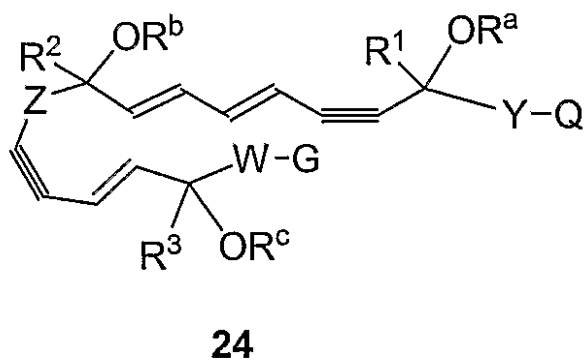
20

(b) 15 と、35 から生成される亜鉛誘導体との間で Negishi タイプカップリングを実施し、34 を形成する工程、を包含する方法によって調製される、項目 3 に記載の方法。

(項目 8)

式 24

【化 9】



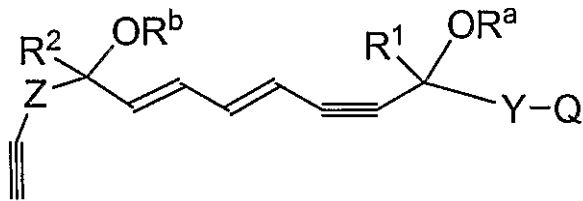
30

の化合物を調製する方法であって；

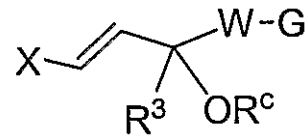
40

(a) 式 25 の化合物および式 26 の化合物

【化 10】



25



26

10

を提供する工程であって、
ここで、

R^a 、 R^b 、および R^c は、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、シリル、アルコキシアシルおよびアミノアシルからなる群から独立に選択され；

R^1 、 R^2 および R^3 は、水素、アルキル、パーフルオロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立に選択され；

Q は、 $-C(O)-A$ 、 $-SO_2-A$ 、 $-PO(OR)-A$ からなる群から選択され、ここで、A は、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、または $-OM$ であり、ここで、M は、アンモニウム、テトラ-アルキルアンモニウム、Na、K、Mg、および Zn からなる群から選択されるカチオンであり、そして R は、ヒドロキシルまたはアルコキシであり；

Y、Z および W は、20 までの原子を含む環、および 20 までの原子の鎖からなる群から独立に選択されるリンカーであり、ここで、Y、Z および W は、独立して 1 つ以上の窒素、酸素、硫黄またはリン原子を含み得、そしてさらに Y、Z および W は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、塩素、ヨウ素、臭素、フッ素、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、カルボオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、カルボキシアミド、シアノ、オキソ、チオ、アルキルチオ、アリールチオ、アシルチオ、アルキルスルホネート、アリールスルホネート、ホスホリル、およびスルホニルからなる群から選択される 1 つ以上の置換基を含み得、そしてさらに、Y、Z および W はまた、1 つ以上の縮合炭素環、ヘテロ環、アリール環またはヘテロアリール環を含み得、そしてここで、すべてのリンカー Y は、炭素原子を経由して、隣接する $C(R)OR$ 基に連結されており；

X は、Cl、Br または I であり；そして

G は、水素、アルキル、パーフルオロアルキル、アルケニル、アルキニル、リール、ヘテロアリール、塩素、ヨウ素、臭素、フッ素、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、およびカルボキシアミノからなる群から選択される工程；および

(b) 式 25 の化合物と式 26 の化合物とを、Sonogashira タイプカップリングを経由して反応し、式 24 の化合物を形成する工程、を包含する、方法。

(項目 9)

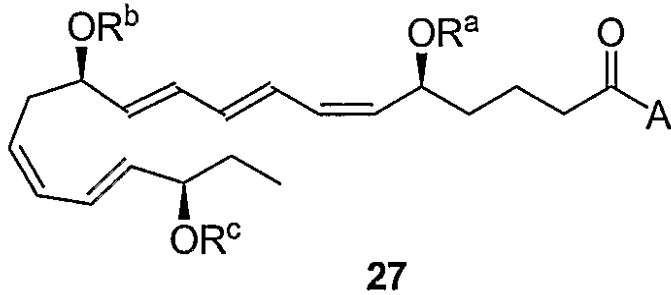
式 27

20

30

40

【化 1 1】

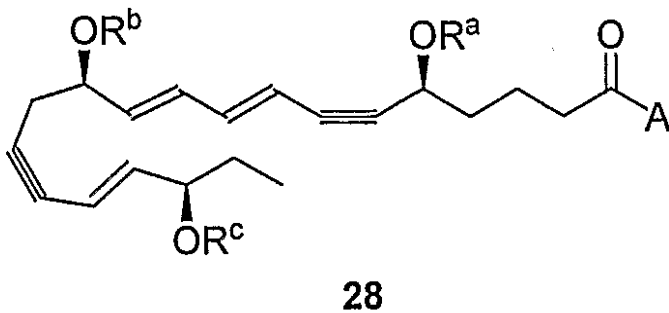


10

の化合物を調製する方法であって、

(a) 式 2 8 の化合物

【化 1 2】



20

を提供する工程であって、
ここで、

A は、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーールオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、または - OM であって、ここで、M は、アンモニウム、テトラ - アルキルアンモニウム、Na、K、Mg および Zn からなる群から選択されるカチオンであり；そして
R^a、R^b および R^c は、水素、アルキル、アリーール、ヘテロアリーール、アシル、シリル、アルコシアシルおよびアミノアシルからなる群から独立して選択される工程；および

30

(b) アルコールまたは水性溶媒の存在下、活性化亜鉛で化合物 2 8 を処理することにより化合物 2 8 の選択的水素化を実施する工程、を包含する、方法。

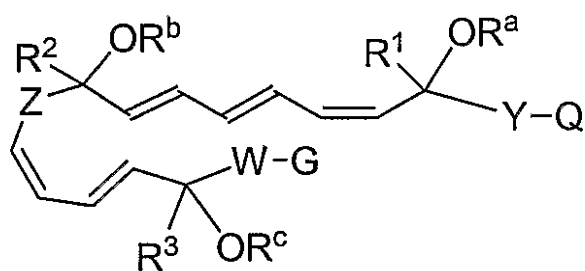
(項目 1 0)

前記活性化亜鉛が、亜鉛、銅塩および銀塩から調製される、項目 9 に記載の方法。

(項目 1 1)

式 2 3

【化 1 3】

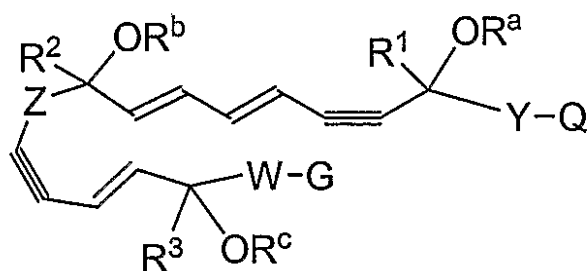


40

の化合物を調製する方法であって、

(a) 式 2 4 の化合物

【化 1 4】



24

10

を提供する工程であって、

ここで、

R^a 、 R^b 、および R^c は、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、シリル、アルコシアシルおよびアミノアシルからなる群から独立に選択され、

20

R^1 、 R^2 および R^3 は、水素、アルキル、パーフルオロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立に選択され、

Q は、 $-C(O)-A$ 、 $-SO_2-A$ 、 $-PO(OR)-A$ からなる群から選択され、ここで、A は、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、または $-OM$ であり、ここで、M は、アンモニウム、テトラ-アルキルアンモニウム、Na、K、Mg、および Zn からなる群から選択されるカチオンであり、そして R は、ヒドロキシまたはアルコキシであり、

Y、Z および W は、20 までの原子を含む環、および 20 までの原子の鎖からなる群から独立に選択されるリンカーであり、ここで、Y、Z および W は、独立して 1 つ以上の窒素、酸素、硫黄またはリン原子を含み得、そしてさらに Y、Z および W は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、塩素、ヨウ素、臭素、フッ素、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、カルボオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、カルボキシアミド、シアノ、オキソ、チオ、アルキルチオ、アリールチオ、アシルチオ、アルキルスルホネート、アリールスルホネート、ホスホリル、およびスルホニルからなる群から選択される 1 つ以上の置換基を含み得、そしてさらに、Y、Z および W はまた、1 つ以上の縮合炭素環、ヘテロ環、アリール環またはヘテロアリール環を含み得、そしてここで、すべてのリンカー Y は、炭素原子を経由して、隣接する $C(R)OR$ 基に連結されており、そして

30

G は、水素、アルキル、パーフルオロアルキル、アルケニル、アルキニル、リール、ヘテロアリール、塩素、ヨウ素、臭素、フッ素、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、およびカルボキシアミノからなる群から選択される工程；および

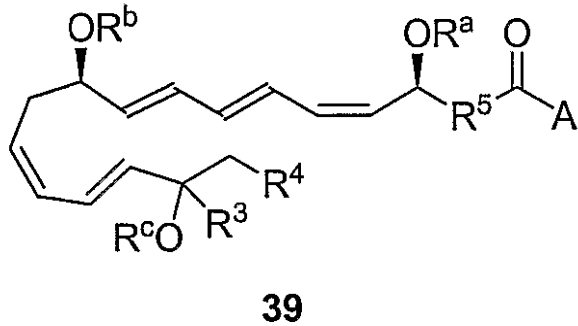
40

(b) 式 2 4 の化合物を、亜鉛、銅塩および銀塩から調製される試薬で処理することにより、式 2 4 の化合物の選択的水素化を実施し、式 2 3 の化合物を得る工程、を包含する、方法。

(項目 1 2)

式 3 9

【化 1 5】

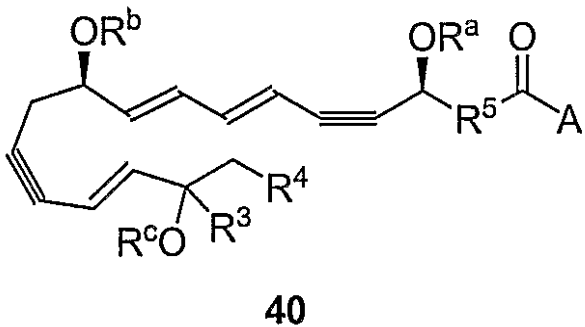


10

の化合物を調製する方法であって、

(a) 式 4 0 の化合物

【化 1 6】



20

を提供する工程であって、
ここで、

A は、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、または - OM であり、ここで、M は、アンモニウム、テトラ - アルキルアンモニウム、Na、K、Mg、および Zn からなる群から選択されるカチオンであり；

30

R^a、R^b、および R^c は、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、シリル、アルコシアシルおよびアミノアシルからなる群から独立に選択され；

R³ は、水素、アルキル、パーフルオロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され；

R⁴ は、水素、アルキル、パーフルオロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フッ素、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシからなる群から選択され、

R⁵ は、以下の (i) - (i v) からなる群から選択され：

i) CH₂CH(R⁶)CH₂、ここで、R⁶ は、水素、アルキル、パーフルオロアルキル、アリール、ヘテロアリール、フッ素、ヒドロキシまたはアルコキシであり；

40

ii) CH₂C(R⁶R⁷)CH₂、ここで R⁶ および R⁷ は、それぞれ独立してアルキル、パーフルオロアルキル、アリール、フッ素であるか、または R⁶ および R⁷ は、一緒に連結されて炭素環またはヘテロ環の環を形成し；

iii) CH₂OCH₂、CH₂C(O)CH₂、または CH₂CH₂ であり；そして

iv) R⁵ は、炭素環、ヘテロ環、アリールまたはヘテロアリール環である工程；および

(b) 化合物 4 0 の選択的水素化を実施し、化合物 3 9 を得る工程、を包含する、方法。

(項目 1 3)

前記選択的水素化が、水素または Lindlar 触媒によって実施される、項目 1 2 に記

50

載の方法。

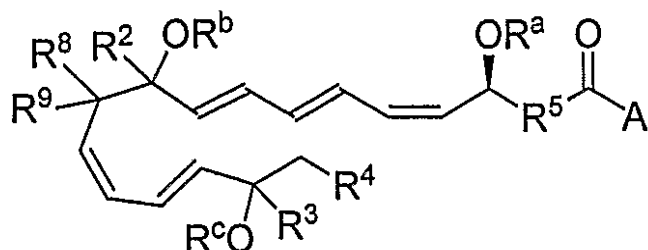
(項目 1 4)

前記選択的水素化が、亜鉛、銅塩および銀塩から調製される試薬で実施される、項目 1 2 に記載の方法。

(項目 1 5)

式 4 1

【化 1 7】



10

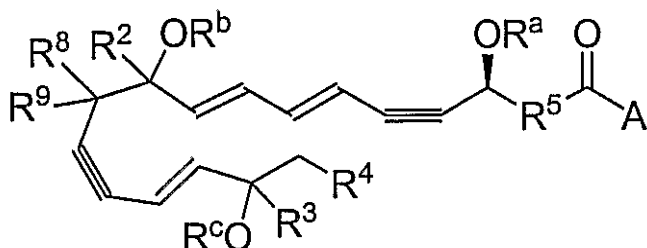
41

の化合物を調製する方法であって：

20

(a) 式 4 0 の化合物

【化 1 8】



30

42

を提供する工程であって：

ここで、

A は、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、または - OM であり、ここで、M は、アンモニウム、テトラ - アルキルアンモニウム、Na、K、Mg、および Zn からなる群から選択されるカチオンであり；そして R^a、R^b、および R^c は、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、シリル、アルコシアシルおよびアミノアシルからなる群から独立に選択され；

40

R² および R³ は、水素、アルキル、パーフルオロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立に選択され；

R⁴ は、水素、アルキル、パーフルオロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フッ素、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシからなる群から選択され、

R⁵ は、以下の (i) - (iv) からなる群から選択され：

i) CH₂CH(R⁶)CH₂、ここで、R⁶ は、水素、アルキル、パーフルオロアルキル、アリール、ヘテロアリール、フッ素、ヒドロキシまたはアルコキシであり；

ii) CH₂C(R⁶R⁷)CH₂、ここで R⁶ および R⁷ は、それぞれ独立してアルキ

50

ル、パーフルオロアルキル、アリール、フッ素であるか、または R^6 および R^7 は、一緒に連結されて炭素環またはヘテロ環の環を形成し；

i i i) CH_2OCH_2 、 $CH_2C(O)CH_2$ 、または CH_2CH_2 であり；そして
(i v) R^5 は、炭素環、ヘテロ環、アリールまたはヘテロアリール環である工程；そして

R^8 および R^9 は、水素、アルキル、パーフルオロアルキル、アルコキシ、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立に選択される工程；および

(b) 化合物 42 の選択的水素化を実施し、化合物 41 を得る工程、を包含する、方法

。

(項目 16)

前記選択的水素化が、水素または Lindlar 触媒によって実施される、項目 15 に記載の方法。

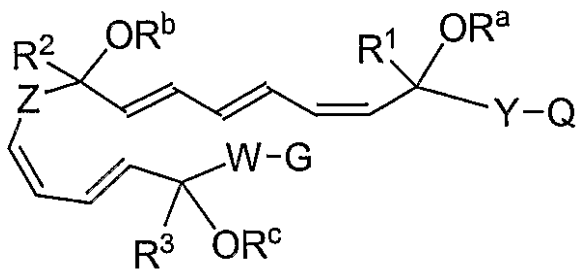
(項目 17)

前記選択的水素化が、亜鉛、銅塩、および銀塩から調製される試薬によって実施される、項目 15 に記載の方法。

(項目 18)

式 23

【化 19】



23

を有する化合物あって：

ここで、

R^a 、 R^b 、および R^c は、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、シリル、アルコシアシルおよびアミノアシルからなる群から独立に選択され；

R^1 、 R^2 および R^3 は、水素、アルキル、パーフルオロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立に選択され；

Q は、 $-C(O)-A$ 、 $-SO_2-A$ 、 $-PO(OR)-A$ からなる群から選択され、ここで、A は、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、または $-OM$ であり、ここで、M は、アンモニウム、テトラ-アルキルアンモニウム、Na、K、Mg、および Zn からなる群から選択されるカチオンであり、そして R は、ヒドロキシまたはアルコキシであり；

Y、Z および W は、20 までの原子を含む環、および 20 までの原子の鎖からなる群から独立に選択されるリンカーであり、ここで、Y、Z および W は、独立して 1 つ以上の窒素、酸素、硫黄またはリン原子を含み得、そしてさらに Y、Z および W は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、塩素、ヨウ素、臭素、フッ素、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、カルボオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、カルボキシアミド、シアノ、オキソ、チオ、アルキルチオ、アリールチオ、アシルチオ、アルキルスルホネート、アリールスルホネート、ホスホリル、およびスルホニルからなる群から選択される 1 つ以上の置換基を含み得、そしてさらに、Y、Z および W はまた、1 つ以上の縮合炭素環、ヘテロ環、アリール

環またはヘテロアリール環を含み得、そしてここで、すべてのリンカー Y は、炭素原子を経由して、隣接する C (R) O R 基に連結されており；そして

G は、水素、アルキル、パーフルオロアルキル、アルケニル、アルキニル、リール、ヘテロアリール、塩素、ヨウ素、臭素、フッ素、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、およびカルボキシアミノからなる群から選択される、化合物。

(項目 1 9)

項目 1 8 に記載の化合物；および薬学的に受容可能なキャリアを含む、薬学的組成物。

(項目 2 0)

炎症応答、心臓血管疾患および異常細胞増殖または癌に関連する疾患または症状を改善または処置する方法であって、項目 1 8 に記載の化合物の有効量を被験体に投与する工程を包含する、方法。

10

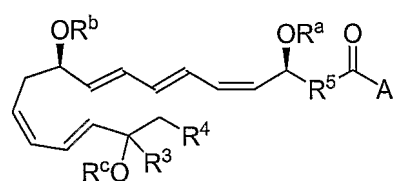
(項目 2 1)

炎症応答、心臓血管疾患および異常細胞増殖または癌に関連する疾患または症状を改善または処置する方法であって、項目 1 9 に記載の化合物の有効量を被験体に投与する工程を包含する、方法。

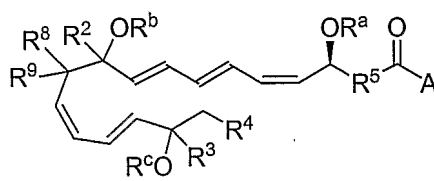
(項目 2 2)

式 3 9 または式 4 1

【化 2 0】



39



41

20

を有する化合物であって、
ここで、

30

A は、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、または - O M であり、ここで、M は、アンモニウム、テトラ - アルキルアンモニウム、Na、K、Mg、および Zn からなる群から選択されるカチオンであり；そして

R^a、R^b、および R^c は、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、シリル、アルコキシアシルおよびアミノアシルからなる群から独立に選択され；

R² および R³ は、水素、アルキル、パーフルオロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立に選択され；

R⁴ は、水素、アルキル、パーフルオロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フッ素、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシからなる群から選択され、

40

R⁵ は、以下の (i) - (i v) からなる群から選択され：

i) C H₂ C H (R⁶) C H₂、ここで、R⁶ は、水素、アルキル、パーフルオロアルキル、アリール、ヘテロアリール、フッ素、ヒドロキシまたはアルコキシであり；

i i) C H₂ C (R⁶ R⁷) C H₂、ここで R⁶ および R⁷ は、それぞれ独立してアルキル、パーフルオロアルキル、アリール、フッ素であるか、または R⁶ および R⁷ は、一緒に連結されて炭素環またはヘテロ環の環を形成し；

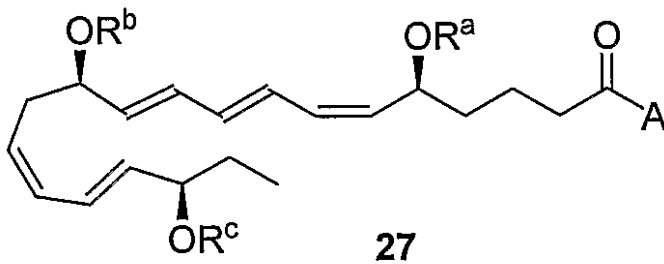
i i i) C H₂ O C H₂、C H₂ C (O) C H₂、または C H₂ C H₂ であり；そして
(i v) R⁵ は、炭素環、ヘテロ環、アリールまたはヘテロアリール環であり；そして

R⁸ および R⁹ は、水素、アルキル、パーフルオロアルキル、アルコキシ、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立に選択されるか、または R⁸ および R⁹ は、一緒に

50

に連結されて炭素環またはヘテロ環を形成し；そして、ここで、式 39 または式 41 の化合物は、式 27

【化 21】



10

ではなく、
ここで、

A は、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、または -OM であり、ここで、M は、アンモニウム、テトラ - アルキルアンモニウム、Na、K、Mg、および Zn からなる群から選択されるカチオンであり；そして

R^a、R^b、および R^c は、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、シリル、アルコシアシルおよびアミノアシルからなる群から独立に選択される、化合物。

(項目 23)

20

項目 22 に記載の化合物；および薬学的に受容可能なキャリアを含む、薬学的組成物。

(項目 24)

炎症応答、心臓血管疾患および異常細胞増殖または癌と関連する疾患または症状を改善または処置する方法であって、項目 22 に記載の化合物の有効量を被験体に投与する工程を包含する、方法。

(項目 25)

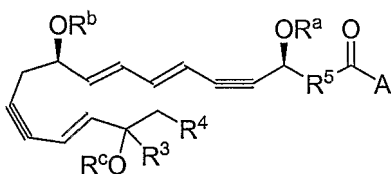
炎症応答、心臓血管疾患および異常細胞増殖または癌と関連する疾患または症状を改善または処置する方法であって、項目 23 に記載の化合物の有効量を被験体に投与する工程を包含する、方法。

(項目 26)

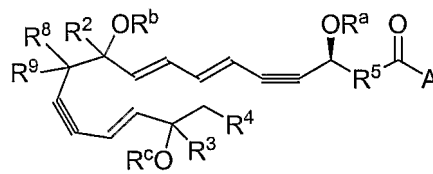
30

式 40 または式 42

【化 22】



40



42

40

を有する化合物であって、
ここで、

A は、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、または -OM であり、ここで、M は、アンモニウム、テトラ - アルキルアンモニウム、Na、K、Mg、および Zn からなる群から選択されるカチオンであり；そして

R^a、R^b、および R^c は、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、シリル、アルコシアシルおよびアミノアシルからなる群から独立に選択され；

R² および R³ は、水素、アルキル、パーフルオロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立に選択され；

50

R^4 は、水素、アルキル、パーフルオロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フッ素、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシからなる群から選択され、

R^5 は、以下の (i) - (iv) からなる群から選択され：

i) $CH_2CH(R^6)CH_2$ 、ここで、 R^6 は、水素、アルキル、パーフルオロアルキル、アリール、ヘテロアリール、フッ素、ヒドロキシまたはアルコキシであり；

ii) $CH_2C(R^6R^7)CH_2$ 、ここで R^6 および R^7 は、それぞれ独立してアルキル、パーフルオロアルキル、アリール、フッ素であるか、または R^6 および R^7 は、一緒に連結されて炭素環またはヘテロ環の環を形成し；

iii) CH_2OCH_2 、 $CH_2C(O)CH_2$ 、または CH_2CH_2 であり；そして
iv) R^5 は、炭素環、ヘテロ環、アリールまたはヘテロアリール環であり；そして

R^8 および R^9 は、水素、アルキル、パーフルオロアルキル、アルコキシ、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立に選択されるか、または R^8 および R^9 は、一緒に連結されて炭素環またはヘテロ環を形成する、化合物。

10

(項目 27)

項目 26 に記載の化合物；および薬学的に受容可能なキャリアを含む、薬学的組成物。

(項目 28)

炎症応答、心臓血管疾患および異常細胞増殖または癌に関連する疾患または症状を改善または処置する方法であって、項目 26 に記載の化合物の有効量を被験体に投与する工程を包含する、方法。

20

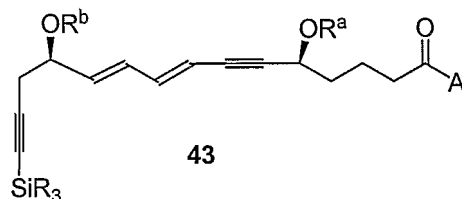
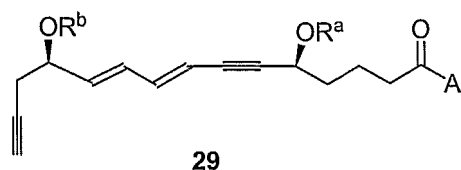
(項目 29)

炎症応答、心臓血管疾患および異常細胞増殖または癌に関連する疾患または症状を改善または処置する方法であって、項目 27 に記載の化合物の有効量を被験体に投与する工程を包含する、方法。

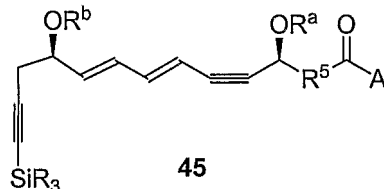
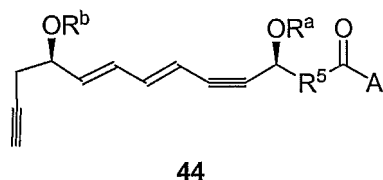
(項目 30)

一般式 29 または 43 ~ 47

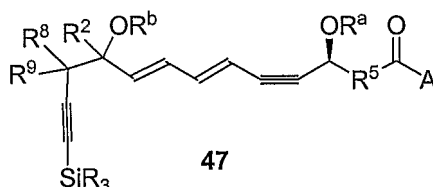
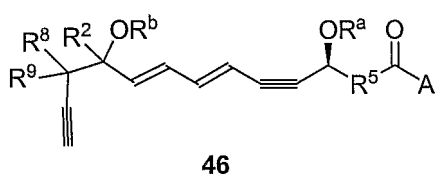
【化 23】



30



40



を有する化合物からなる群から選択される；

ここで、

A は、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキ

50

ルアミノ、または - OM であり、ここで、M は、アンモニウム、テトラ - アルキルアンモニウム、Na、K、Mg、および Zn からなる群から選択されるカチオンであり；そして R^a および R^b は、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、シリル、アルコキシアシルおよびアミノアシルからなる群から独立に選択され；

R^2 は、水素、アルキル、パーフルオロアルキル、アリールおよびヘテロアリールであり；

R^5 は、以下の (i) - (iv) からなる群から選択され；

i) $CH_2CH(R^6)CH_2$ 、ここで、 R^6 は、水素、アルキル、パーフルオロアルキル、アリール、ヘテロアリール、フッ素、ヒドロキシまたはアルコキシであり；

ii) $CH_2C(R^6R^7)CH_2$ 、ここで R^6 および R^7 は、それぞれ独立してアルキル、パーフルオロアルキル、アリール、フッ素であるか、または R^6 および R^7 は、一緒に連結されて炭素環またはヘテロ環の環を形成し；

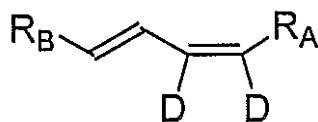
iii) CH_2OCH_2 、 $CH_2C(O)CH_2$ 、または CH_2CH_2 であり；そして (iv) R^5 は、炭素環、ヘテロ環、アリールまたはヘテロアリール環であり；そして

R^8 および R^9 は、水素、アルキル、パーフルオロアルキル、アルコキシ、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立に選択されるか、または R^8 および R^9 は、一緒に連結されて炭素環またはヘテロ環を形成し；そして SiR_3 中の R 基の各々は、アルキル、アリールおよびアルコキシからなる群から独立に選択される、化合物。

(項目 31)

式 49

【化 24】

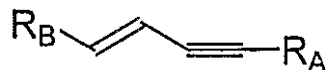


49

の同位元素で標識された化合物の調製のための方法であって；

(a) 一般式 48

【化 25】



48

の化合物を提供する工程であって、ここで、 R_A および R_B は、アルキル、パーフルオロアルキル、アルケニル、アリールまたはヘテロアリールからなる群から独立に選択される工程、

(b) 該式 48 の化合物を、重水素化アルコールまたは重水素化水を含む水性溶媒の存在下で活性化亜鉛を用いる選択的水素化に供する工程、を包含する、方法。

(項目 32)

式 50

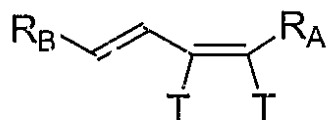
10

20

30

40

【化 2 6】



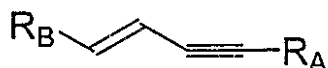
50

の同位元素で標識された化合物の調製のための方法であって：

10

(a) 一般式 4 8

【化 2 7】



48

の化合物を提供する工程であって、ここで、 R_A および R_B は、アルキル、パーフルオルアルキル、アルケニル、アリールまたはヘテロアリールからなる群から独立に選択される工程、

20

(b) 該式 4 8 の化合物を、トリチウム化アルコールまたはトリチウム化水を含む水性溶媒の存在下で活性化亜鉛を用いる選択的水素化に供する工程、を包含する、方法。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 2 5】

(発明の詳細な説明)

定義：

本明細書で用いられるとき、アルキル基は、約 20 までの炭素原子を含む、直鎖、分岐および環状アルキル基を含み得る。適切なアルキル基は、置換されてもよいし、または置換されなくてもよい。さらに、アルキルはまた、C 1 - C 6 アルキル、C 3 - C 6 ヘテロ環、アリール、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、アルコキシおよびスルホニルからなる群から選択される 1 つ以上の置換基で 1 つ以上の炭素原子上で 1 回以上置換され得る。さらに、アルキル基は、10 までのヘテロ原子またはヘテロ原子置換基を含み得る。適切なヘテロ原子は、窒素、酸素、硫黄およびリンを含む。

30

【 0 0 2 6】

本明細書で用いられるとき、アリール基は、10 までのヘテロ原子を含み得るアリール基である。アリール基はまた、必要に応じてアリール基または低級アルキル基で 1 回以上置換され得、そしてそれはまた、その他のアリールもしくはシクロアルキル環に縮合され得る。適切なアリール基は、例えば、フェニル、ナフチル、トリル、イミダゾリル、ピリジル、ピロイル、チエニル、ピリミジル、チアゾリルおよびフリル基を含む。

40

【 0 0 2 7】

本明細書で用いられるとき、環は、1 つ以上の窒素、酸素、硫黄またはリン原子を含み得る 20 までの原子を有するとして規定され、ここで、この環は、水素、アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、塩素、ヨウ素、フッ素、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、カルボキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、カルボキシアミド、シアノ、オキソ、チオ、アルキルチオ、アリールチオ、アシルチオ、アルキルスルホネート、アリールスルホネート、ホスホリル、およびスルホニルからなる群から選択される 1 つ以上の置換基を有し得、そしてさらに、この環はまた、炭素環、ヘテロ環、アリールまたはヘテロアリール環を含む 1 つ以上の縮

50

合環を含み得る。

【0028】

本明細書で用いられるとき、「アルケン」は、直鎖、分岐または環状を、特定の実施形態では、直鎖または分岐、二価の脂肪族炭化水素基をいい、1つの実施形態では1～約20の炭素原子を含み、別の実施形態では1～12の炭素を有する。さらなる実施形態では、アルキレンは、低級アルキレンを含む。このアルキレン基に沿って、1つ以上の酸素、硫黄または置換もしくは非置換窒素原子が必要に応じて挿入され得る。アルケン基は、制限されないで、メチレン($-CH_2-$)、エチレン($-CH_2CH_2-$)、プロピレン($-(CH_2)_3-$)、メチレンジオキシ($-O-CH_2-O-$)およびエチレンジオキシ($-O-(CH_2)_2-O-$)を含む。用語「低級アルキレン」は、1～6炭素を有するアルキレン基をいう。特定の実施形態では、アルキレン基は、1～3の炭素原子のアルキレンを含む低級アルキレンである。

10

【0029】

(トリヒドロキシポリ不飽和エイコサノイドおよびアナログを調製する方法)

一般に、1つの局面では、本発明は、スキーム1で概略を示されるように1のようなトリヒドロキシポリ不飽和エイコサノイドを調製する方法であることを特徴とする。この戦略は、高度に収束性であり、そして2つのC=C結合が、最後のステップで生成され得、そしてそれによって産物の安定性および立体化学的一体性を増大する。この2つの(C=

C結合は、ビス-アルキニル前駆体2の選択的水素化を経由して形成され得る。この選択的水素化は、水素およびLindlar触媒を用いて実施され得るか、またはメタノールのようなアルコールの存在下、または水性媒体を用いる活性化亜鉛を用いることによる。このプロセスに適切な活性化亜鉛試薬は、亜鉛、酢酸銅のような銅塩、および硝酸銀のような銀塩から調製され得、これらは文献にある手順による(Boland, W.ら(1987) *Helv. Chim. Acta* 1987, 70, 1025; Alami, M.ら(1997) *Tetrahedron Asym.*, 8, 2949; Rodriguez, A. R.ら(2001) *Tetrahedron Lett.*, 42, 6057)。

20

【0030】

化合物2は、中間体3と4との間のパラジウム仲介カップリング(カップリングステップa)を経由して調製され得、ここで、Xは、Br、またはIである。化合物4は、アルデヒド4のオレフィン化を経由して調製され得、これは、エポキシド6から容易に入手可能である。中間体3は、前駆体7および8から、以下に論議されるように、いくつかの異なる方法で調製され得、その一方、化合物8は、保護されたエポキシド9から容易に調整され得る。

30

【0031】

本発明はまた、一般式3の化合物の調製のための方法を提供し、これは、トリヒドロキシポリ不飽和エイコサノイドまたはそれらのアナログを調製するために用いられ得る。化合物3は、スキーム2に概略が示されるように、いくつかの異なる方法で調製され得る。

【0032】

方法Aによれば、化合物3は、既知の臭化物13と既知のアルキン7との間のPd-カップリングを経由して容易に利用可能である前駆体12へのアレニル試薬11の付加を経由して調製され得る(Mは、マグネシウム、亜鉛、銅、錫、ケイ素または臭素である)。

40

【0033】

方法Bによれば、化合物3は、7の中間体14とのPd仲介カップリング(カップリングプロセスb)を経由して生成される前駆体10から調製され得る。化合物14は、15と、アルデヒド中間体8のオレフィン化(カップリングプロセスd)を経由して調製され得る前駆体16との間の前駆体16との間のPdカップリング(カップリングプロセスc)を経由して調製され得る。あるいは、化合物14は、20とアルデヒド8との間のWittigタイプ反応(カップリングプロセスd)を経由して調製され得る。化合物14はまた、アルデヒド22への付加(カップリングプロセスa)を経由して形成され得るその

50

アルキン前駆体 21 のシリル化を経由して調製され得る。

【0034】

方法 C によれば、前駆体 10 は、16 と、アルケニルホウ素化合物 18 と中間体 7 との間の Pd カップリング (カップリングプロセス c) を経由して容易に入手可能であるアルケニルホウ素化合物 17 との間の Pd カップリング (カップリングプロセス c) を経由して形成される。

【0035】

最後に、方法 D によれば、化合物 10 は、化合物 20 と、7 との間の Pd カップリング (カップリングプロセス b) を経由して容易に入手可能であるホスホネート中間体 19 のアルデヒド中間体 8 のアルケニル化 (カップリングプロセス d) を経由して調製される。

10

【0036】

本発明は、以下に記載されるように、容易に調製され得るいくつかの別個の構築ブロックを含む。

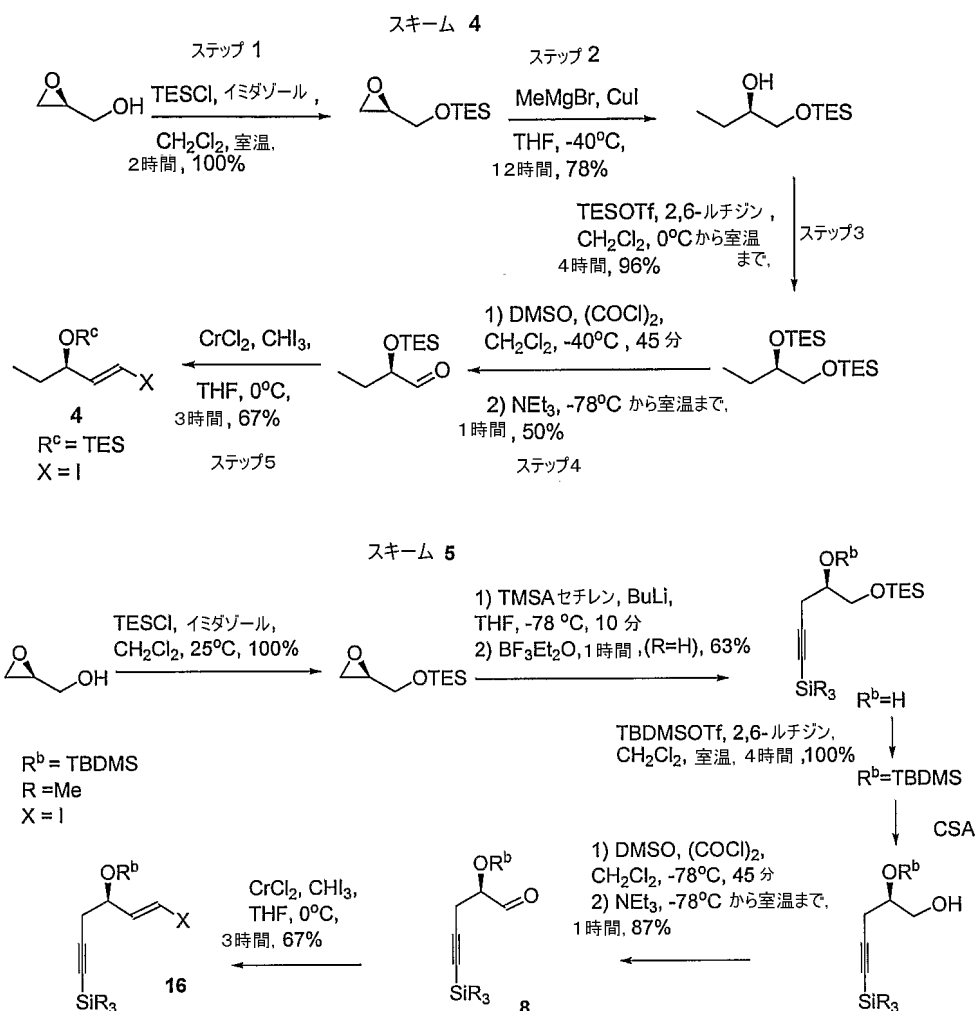
【0037】

スキーム 4 はタイプ 4 の構築ブロックの合成を示し、その一方、スキーム 5 はタイプ 8 および 16 の構築ブロックの合成を示す。両方の事例において、これら構築ブロックの立体化学は、出発グリシドールから明瞭に確立され、そしてそれは、合成の全体で保持され、高い立体化学純度をもつ産物の合成を可能にする。

20

【0038】

【化 33】



30

40

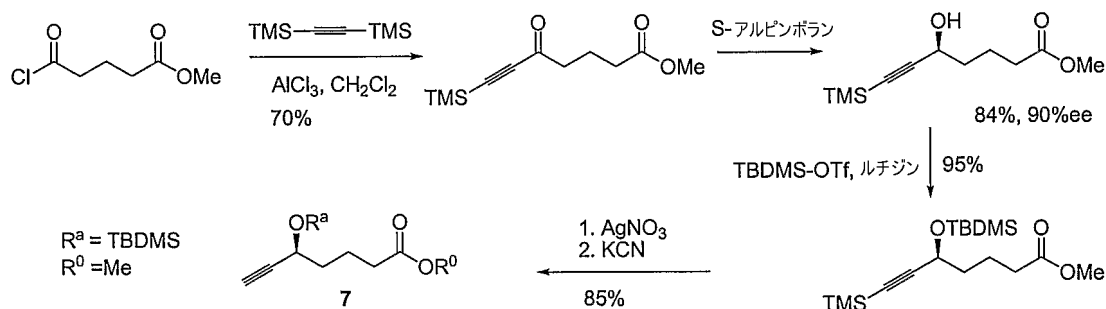
スキーム 6 は、高い立体化学純度をもつタイプ 7 の中間体の合成のための方法を示す。

50

【 0 0 3 9 】

【 化 3 4 】

スキーム 6



10

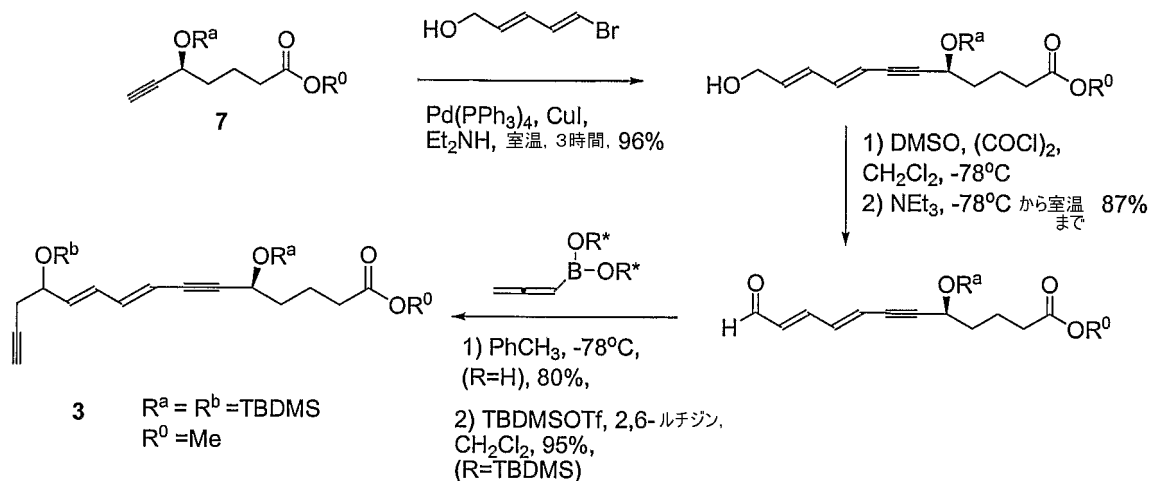
鍵となる中間体 3 を形成するためのこれら構築ブロックの組み合わせは、種々の方法でなされ得る。スキーム 7 は、方法 A (スキーム 2) に従う戦略を示し、それによって、タイプ 7 のアルキン中間体は、臭化ジエニル-アルコールとカップルされ得、アルデヒドに酸化され得る産物を与える。Yamamoto (Ikeda, N.; Arai, I.; Yamamoto, H. J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 483.) によって報告された化学に従って、アルケニルホウ素酸の付加は、良好な全体収率であるが、適度な立体制御でタイプ 3 の中間体を形成する。

20

【 0 0 4 0 】

【 化 3 5 】

スキーム 7



30

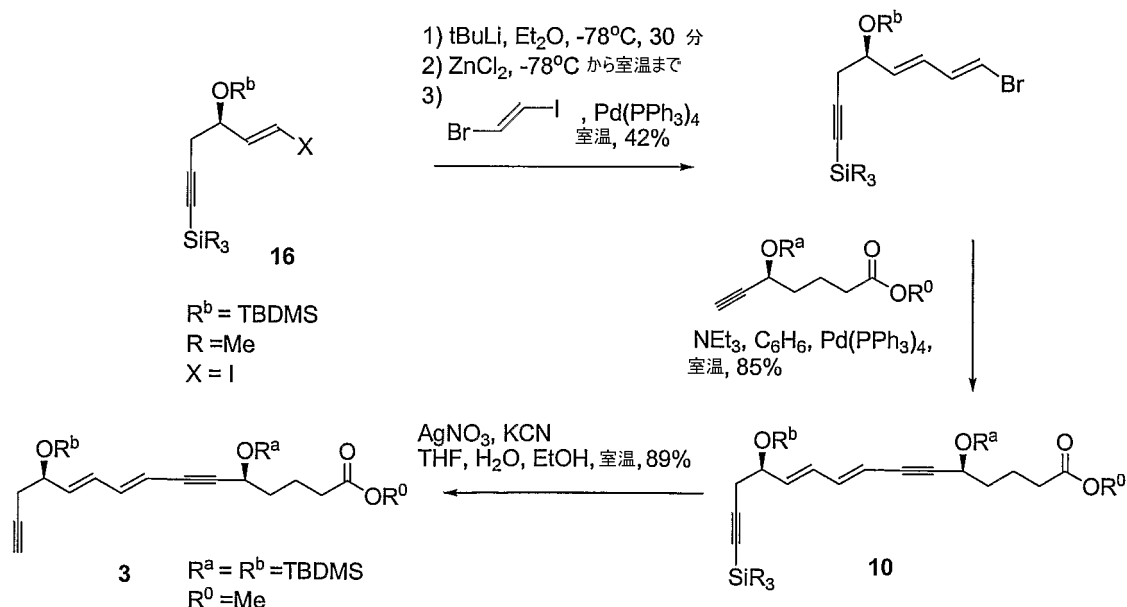
スキーム 8 は、タイプ 10 の中間体を経由するタイプ 3 の中間体を調製するための代替の方法を示す。方法 B (スキーム 2) によれば、タイプ 16 の中間体の Negishi タイプカップリング後のタイプ 7 との Sonogashira カップリングは、タイプ 10 の中間体を与え、これは、脱シリル化され得、鍵となるタイプ 3 の中間体を形成する。

40

【 0 0 4 1 】

【化 3 6】

スキーム 8



10

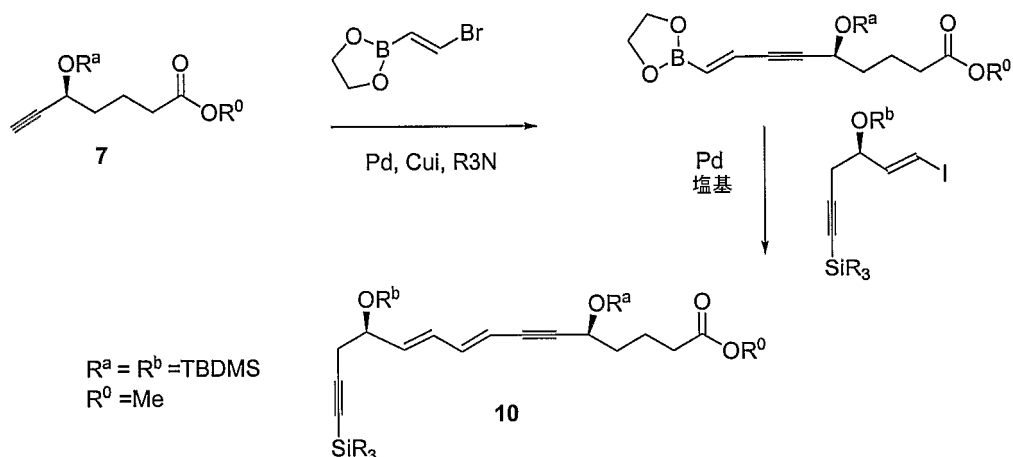
20

10の調製のための方法Cによる別のアプローチが、スキーム9に示される。Sonogashiraカップリング後のSuzukiカップリングは、最終産物を与える。反復カップリングが、逐次的様式でなされ得、そしてこれを1つのポットでなすことが可能である。

【0042】

【化 3 7】

スキーム 9



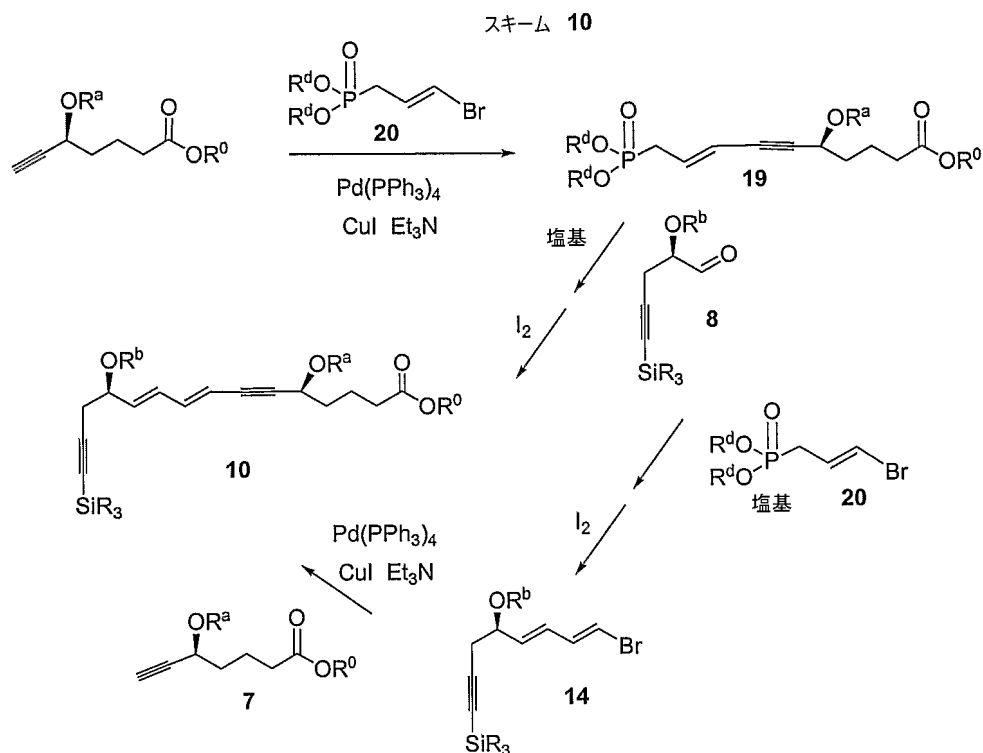
30

40

スキーム10は、タイプ10の中間体を作製するための最も効率的な方法の1つを示し、これは、7の中間体14とのPd仲介カップリングを経由して生成され得る。化合物14は、ホスホネート20とアルデヒド8との間のWittigタイプ反応を経由し、次の(E,E)-ジエンへの異性化によって調製され得る。あるいは、化合物7は、Pdカップリングを経由して20とカップルされてホスホネート19を形成し得、これは、アルデヒド8とのWittigタイプ反応で用いられ得、その後の異性化によって10を形成する。

【0043】

【化 3 8】



トリヒドロキシポリ不飽和エイコサノイドおよびそれらのアナログの最終アセンブリは、スキーム 11 で示されるようになされ得る。2つの鍵となる中間体 3 および 4 の Sonogashira タイプカップリング、次の脱保護は、タイプ 2 のビス - アルキニル産物を与える。タイプ 1 の最終化合物は、水素および Lindlar 触媒を用いるか、またはそれに代わって活性化亜鉛を用いる選択的水素化を経由して得られ得る。この活性化亜鉛は、代表的には、メタノールまたは水性媒体中で用いられ得、そして亜鉛、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ および AgNO_3 から、文献の手順 (Boland, W. ら (1987) *Helv. Chim. Acta* 1987, 70, 1025; Alami, M. ら (1997) *Tetrahedron Asymmetry*, 8, 2949; Rodriguez, A. R. ら (2001) *Tetrahedron Lett.*, 42, 6057) を用いて調製され得る。

【0044】

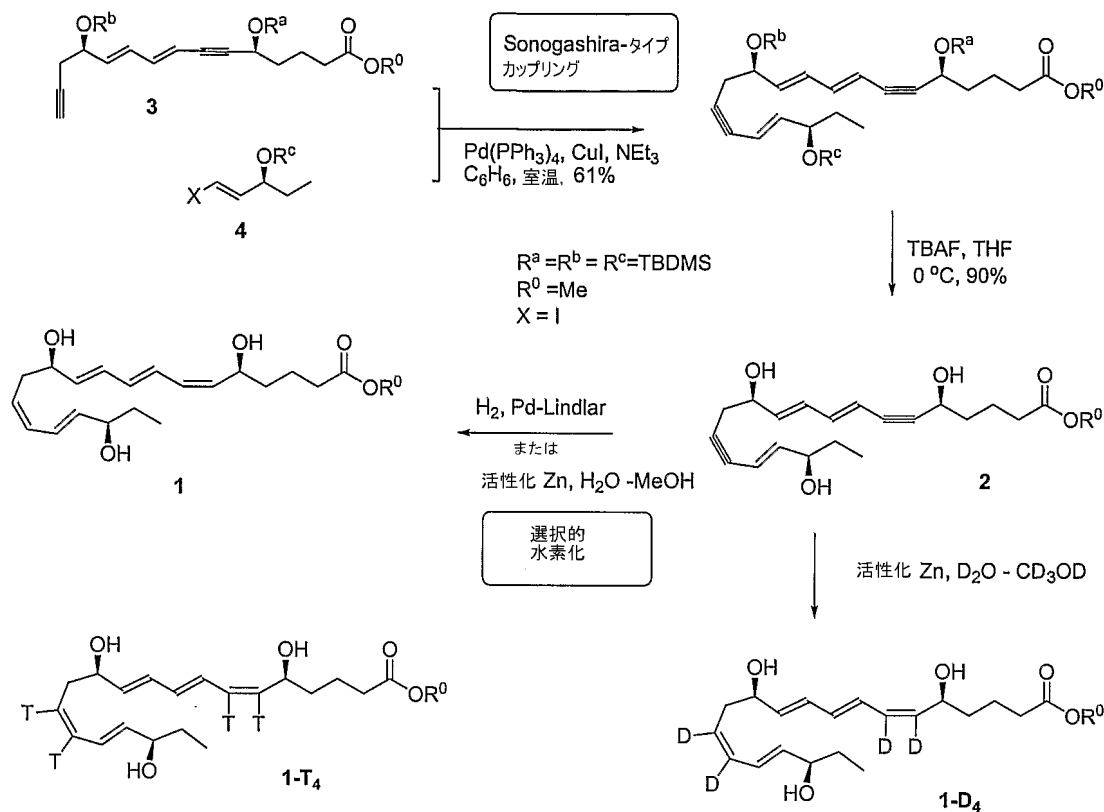
10

20

30

【化 3 9】

スキーム 11



10

20

30

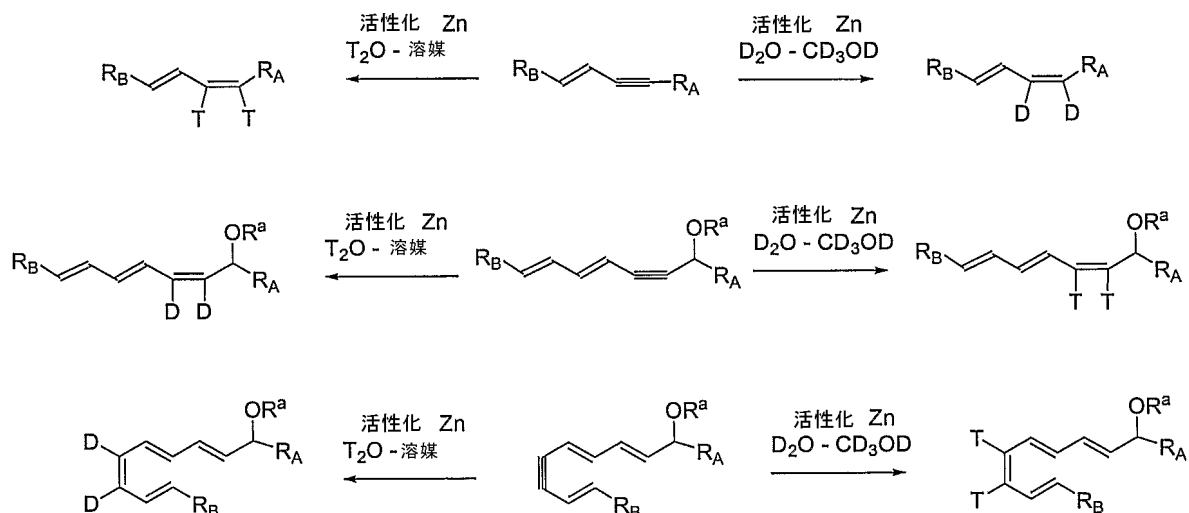
40

本発明の別の実施形態は、同位体的に標識された水および同位体的に標識されたメタノールのような同位体的に標識された媒体の存在下で活性化された垂鉛を用いることによる、1 およびそのアナログのような脂質メディエーターの同位体的に標識された誘導体の調製を含む。例えば、化合物 2 は、活性化された垂鉛 $\text{D}_2\text{O} - \text{CD}_3\text{OD}$ を用いることにより、テトラ - 重水素誘導体 1-D₄ に変換され得、その一方、対応するトリチウム化誘導体 1-T₄ は、トリチウム化水から同様に調製され得る。この標識化プロセスはまた、リポキシン、ロイコトリエンおよびその他のレソルビン誘導体のような、その他の同位体的に標識されたポリ不飽和脂質メディエーターを調製するたれに用いられ得る。このような同位体的に標識されたポリ不飽和脂質メディエーターは、これら分子の生物学的作用の検出および研究のための分光測定または分子プローブとして有用である。本発明の合成は、先行技術を超える主要な実験的利点を提供する。一般的事例では、以下に概略を示すように、本発明の方法は、示される一般式の広範な範囲の化合物を調製するために用いられ得、ここで：

R^a は、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、シリル、アルコキシアシルおよびアミノアシル；そして R_A および R_B は、アルキル、パーフルオロアルキル、アルケニル、アリールまたはヘテロアリールからなる群から独立に選択される。

【0045】

【化 4 0】



10

提供された合成方法全体は高度に収束性であり、そしてPdカップリング手順を用いることにより鍵となる中間体の多くの可能な組み合わせを可能にする。

【0046】

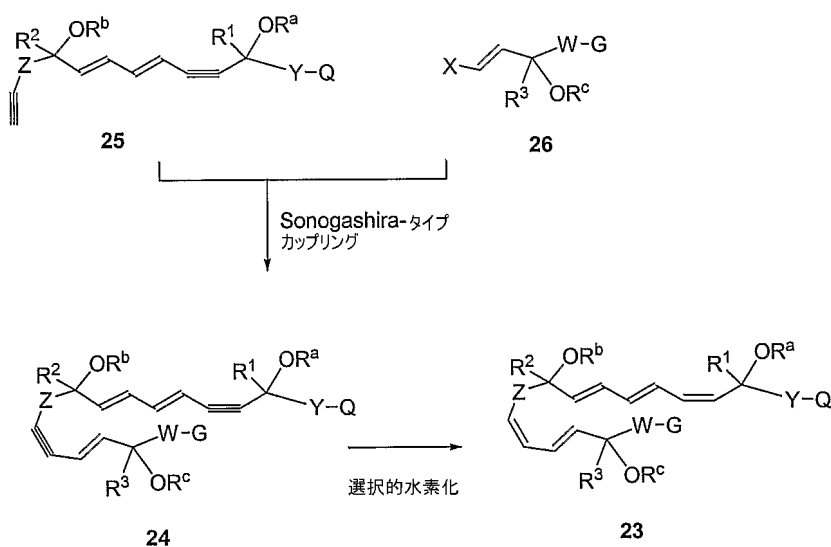
上記の方法は、高度に多目的であり、そして類似のフレームワークを有するトリヒドロキシポリ不飽和エイコサノイドの種々のアナログに容易に拡大され得る。それ故、別の局面では、本発明は、スキーム3に概略を示されるような、一般式23および24を有する化合物の合成のための方法であることを特徴とする。化合物23は、化合物25と26との間のSonogashiraタイプカップリングを経由して生成され得る化合物24の選択的水素化を経由して調製され得る：

20

【0047】

【化 4 1】

スキーム 3



30

40

ここで：

R^a 、 R^b および R^c は、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、シリル、アルコシアシルおよびアミノアシルからなる群から独立に選択され；

R^1 、 R^2 および R^3 は、水素、アルキル、パーフルオロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立に選択され；

Q は：-C(O)-A、-SO₂-A、-PO(OR)-A からなる群から選択され、こ

50

ここで、Aは、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、または-O Mであり、ここで、Mは、アンモニウム、テトラ-アルキルアンモニウム、Na、K、MgおよびZnからなる群から選択されるカチオンであり、そしてRは、ヒドロキシルまたはアルコキシからなる群から選択され；

Y、ZおよびWは、20までの原子を含む環および20までの原子を含む鎖からなる群から独立に選択されるリンカーであり、Y、ZおよびWは、1つ以上の窒素、酸素、硫黄またはリン原子を独立に含み得、そしてさらにY、ZおよびWは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、塩素、ヨウ素、臭素、フッ素、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、カルボキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、カルボキシアミド、シアノ、オキソ、チオ、アルキルチオ、アリールチオ、アシルチオ、アルキルスルホネート、アリールスルホネート、ホスホリル、およびスルホニルを独立に含み得、そしてさらにY、ZおよびWはまた、1つ以上の縮合炭素環、ヘテロ環、アリールまたはヘテロアリール環を含み得、そしてすべてのリンカーYは、隣接するC(R)ORに炭素原子を経由して連結され；

Xは、Cl、BrまたはIであり；そして

Gは、水素、アルキル、パーフルオロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、塩素、ヨウ素、臭素、フッ素、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、およびカルボキシアミドからなる群から選択される。

【0048】

いくつかの実施形態では、本発明は、一般式27および28の化合物の合成のための方法を提供し（スキーム12）、ここで：

Aは、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、または-O Mであり、ここで、Mは、アンモニウム、テトラ-アルキルアンモニウム、Na、K、MgおよびZnからなる群から選択されるカチオンであり；そして

R^a、R^bおよびR^cは、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、シリル、アルコキシアシルおよびアミノアシルからなる群から独立に選択され；そして

スキーム12に概略を示されるように、化合物27は、化合物28の選択的水素化を経由して調製され得、これは、化合物28を水素およびLindlar触媒で処理すること、またはメタノールのようなアルコールの存在下もしくは水性媒体を用いて活性化亜鉛を用いることにより実施され得る。このプロセスに適切な活性化された亜鉛は、亜鉛、酢酸銅のような銅塩、および硝酸銀のような銀塩から調製され得る。

【0049】

一般式28の化合物は、式29の化合物と式4の化合物との間のSonogashiraタイプカップリングを経由して調製され得、ここで、Xは、Cl、BrまたはIである。例えば、化合物29および4は、ヨウ化銅(I)のような銅塩、およびトリエチルアミンのようなアミン塩基の存在下、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムのようなパラジウム触媒との処理に際し、28に変換され得る。

【0050】

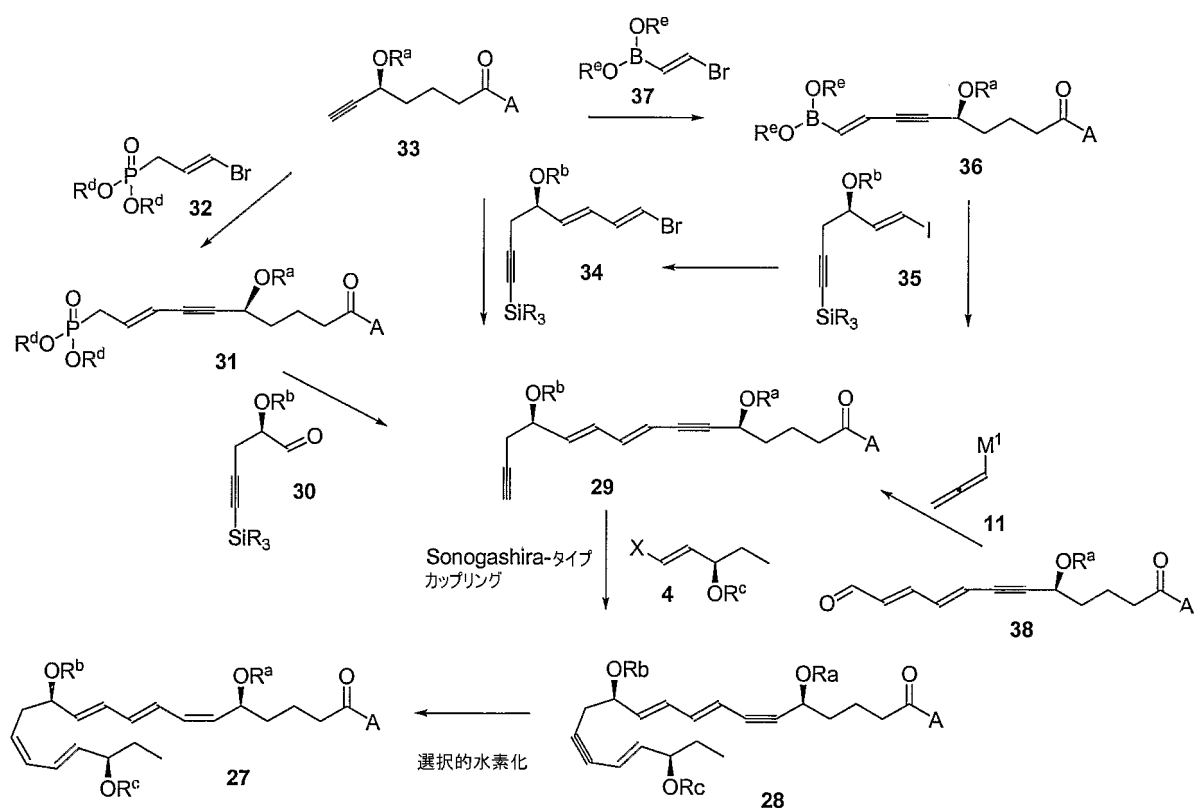
10

20

30

【化 4 2】

スキーム 12



10

20

30

40

50

本発明はまた、式 29 の化合物またはそのアナログの調製のための方法を提供する。化合物 29 は、スキーム 12 に概略を示されるいくつかの方法を経由して調製され得る。1 つのこのような方法は、式 30 のアルデヒド化合物と式 31 のホスホネート化合物との間の Wittig タイプカップリング、その後の脱シリル化を含む。化合物 31 は、化合物 32 とアルデヒド化合物 33 との間の Sonogashira タイプカップリングを経由して形成され得る。

【0051】

別の実施形態では、化合物 29 は、アルキン化合物 33 と式 34 の化合物との間の直接 Sonogashira タイプカップリングを経由して調製され得る。あるいは、化合物 33 は化合物 37 に連結され得、化合物 36 を形成し、これは、化合物 35 との Suzuki タイプカップリングを行い得、脱シリル化の後、鍵となる化合物 29 を生成する。式 34 の化合物は、アルデヒド 30 とホスホネート 31 との間の Wittig タイプカップリング、および化合物 35 のパラジウム仲介ホモログ化を含むいくつかの方法によって調製され得る。

【0052】

化合物 29 はまた、33 から調製され得るアルデヒド 38 へのアレニル有機ホウ素誘導体またはその他のアレニル有機金属誘導体 11 の付加を経由して調製され得る。

【0053】

スキーム 12 に示される化合物では、

A は、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、または -OM、ここで、M は、アンモニウム、Na、K、Mg および Zn からなる群から選択されるカチオンであり；

R^a および R^b は、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、シリル、アルコシアシル、およびアミノアシルからなる群から独立に選択され；そして

X は、Cl、Br または I であり；

R^d は、アルキルまたはアリールであり；そして

R^e は、水素、アルキルまたはアリールであり；そして

$S i R_3$ 中の 3 つの R 基の各々は、アルキル、アリールおよびアルコキシから独立に選択され；そして

M^2 は、マグネシウム、亜鉛、銅、錫、ケイ素またはホウ素である。

【0054】

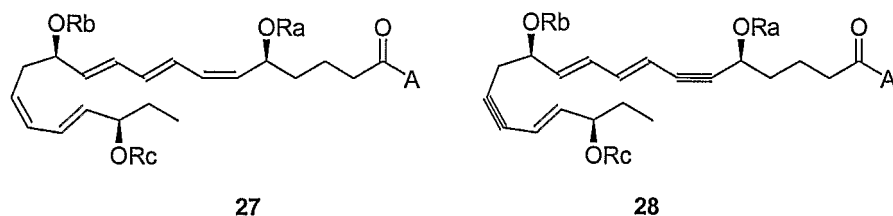
(トリヒドロキシポリ不飽和エイコサノイドアナログ)

本発明はまた、化合物 1 の合成誘導体またはアナログであり、そして改善された化学的および生物学的性質を示すトリヒドロキシポリ不飽和エイコサノイドの合成アナログを含む化合物および組成物を提供する。提供される化合物は、一般式 27 および 28 を有する誘導体を含む。

10

【0055】

【化 43】



20

ここで、

A は、ヒドロキシ、アルコシアリールオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノまたは -OM であり、ここで、M は、アンモニウム、テトラ - アルキルアンモニウム、Na、K、Mg および Zn から選択されるカチオンであり；そして

R^a 、 R^b および R^c は、水素、アルキル、アリール、テヘロアリール、アシル、シリル、アルコシアシルおよびアミノアシルからなる群から独立に選択される。

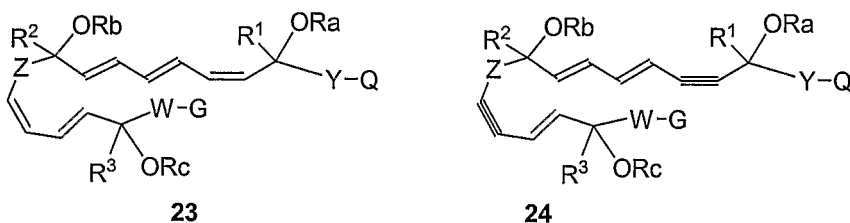
【0056】

本発明はまた、式 23 および 24 を有する化合物、ならびにそれらの調製および使用の方法を提供する。

【0057】

30

【化 44】



ここで、

A は、ヒドロキシ、アルコシ、アリールオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、または -OM であり、ここで、M は、アンモニウム、テトラ - アルキルアンモニウム、Na、K、Mg、または Zn からなる群から選択されるカチオンであり；

R^a 、 R^b および R^c は、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、シリル、アルコシアシルまたはアミノアシルからなる群から独立に選択され；

R^1 、 R^2 および R^3 は、水素、アルキル、パーフルオロアルキル、アリールまたはヘテロアリールからなる群から独立に選択され；

Q は：

-C(O)-A、-SO₂-A、-PO(OR)-A からなる群から選択され、ここで、A は、ヒドロキシ、アルコシ、アリールオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、または -OM であり、ここで、M は、アンモニウム、テトラ - アルキルアンモニ

40

50

ウム、Na、K、Mg、またはZnから選択されるカチオンであり；そしてRは、ヒドロキシまたはアルコキシであり；

Y、ZおよびWは、1つ以上の窒素、酸素、イオウまたはリン原子を含み得る、20までの原子の環または鎖からなる群から選択されるリンカーであり、ここで、リンカーAは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、塩素、ヨウ素、臭素、フッ素、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、カルボキシアミド、シアノ、オキソ、チオ、アルキルチオ、アリールチオ、アシルチオ、アルキルスルホネート、アリールスルホネート、ホスホリル、およびスルホニルから選択される1つ以上の置換基を有し得、そしてさらに、上記リンカーはまた、炭素環、ヘテロ環、アリールまたはヘテロアリール環を含む1つ以上の縮合環を含み得、ここで、リンカーYは、炭素原子を経由して隣接するC(R)OR基に連結され；

Gは、水素、アルキル、パーフルオロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、塩素、ヨウ素、臭素、フッ素、ヒドロキシ、アルコキ、アリールオキシ、カルボキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、およびカルボキシアミドからなる群から選択される。

【0058】

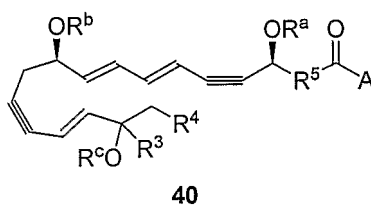
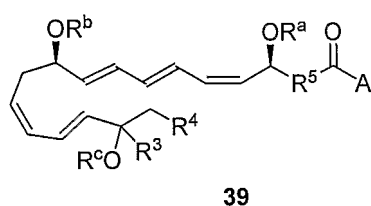
特定の実施形態では、Y、ZおよびWは、各々置換または非置換であり得るアルキレンである。その他の実施形態では、Y、ZおよびWは、メチレン、エチレンおよびプロピレンから選択される。その他の実施形態では、Yはメチレンである。その他の実施形態では、Zはプロピレンである。その他の実施形態では、Wはエチレンである。

【0059】

本発明のいくつかの好ましい実施形態は、一般式39および40を有する化合物、およびそれらの調製および使用を提供する。

【0060】

【化45】



ここで、

Aは、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、または-OMであり、ここで、Mは、アンモニウム、テトラ-アルキルアンモニウム、Na、K、MgおよびZnからなる群から選択されるカチオンであり；そして

R^a、R^bおよびR^cは、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、シリル、アルコキシアシルおよびアミノアシルからなる群から独立に選択され；

R³は、水素、アルキル、パーフルオロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され；

R⁴は、水素、アルキル、パーフルオロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フッ素、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシからなる群から選択され；

R⁵は、以下の(i)-(iv)からなる群から選択され：

i) CH₂CH(R⁶)CH₂、ここで、R⁶は、水素、アルキル、パーフルオロアルキル、アリール、ヘテロアリール、フッ素、ヒドロキシまたはアルコキシである；

ii) CH₂C(R⁶R⁷)CH₂、ここで、R⁶およびR⁷は、各々独立して、アルキル、パーフルオロアルキル、アリール、またはフッ素であるか、またはR⁶およびR⁷は一緒に連結されて炭素環またはヘテロ環を形成する；

iii) CH₂OCH₂、CH₂C(O)CH₂、またはCH₂CH₂；そして

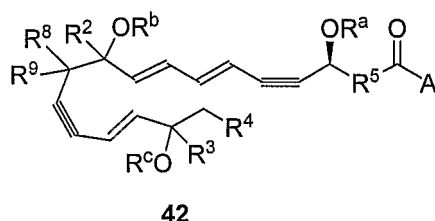
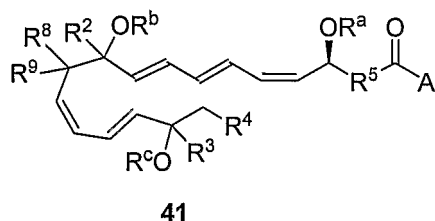
(i v) R^5 は、炭素環、ヘテロ環、アリールまたはヘテロアリール環であり；そして特定の実施形態では、 R^4 は、水素、メチルおよびトリフルオロメチルからなる群から選択される。

【 0 0 6 1 】

本発明のその他の好ましい実施形態は、一般式 4 1 および 4 2 を有する化合物、ならびにそれらの調製および使用を提供する。

【 0 0 6 2 】

【 化 4 6 】



10

ここで、

A は、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノまたは - OM であり、ここで、M は、アンモニウム、テトラ - アルキルアンモニウム、Na、K、Mg および Zn からなる群から選択されるカチオンであり；そして

R^a 、 R^b および R^c は、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、シリル、アルコシアシルおよびアミノアシルからなる群から独立に選択され；

20

R^2 および R^3 は、水素、アルキル、パーフルオロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立に選択され；

R^4 は、水素、アルキル、パーフルオロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、フッ素、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシからなる群から選択され、

R^5 は、以下の (i) ~ (i v) からなる群から選択される：

i) $CH_2CH(R^6)CH_2$ ここで、 R^6 は、水素、アルキル、パーフルオロアルキル、アリール、ヘテロアリール、フッ素、ヒドロキシまたはアルコキシであり；

ii) $CH_2C(R^6R^7)CH_2$ 、ここで、 R^6 および R^7 は、各々独立して、アルキル、パーアルキル、アリール、またはフッ素であるか、または R^6 および R^7 は、一緒に連結されて炭素環またはヘテロ環の環を形成する；

30

(iii) CH_2OCH_2 、 $CH_2C(O)CH_2$ 、または CH_2CH_2 ；および

(iv) R^5 は、炭素環、ヘテロ環、アリールまたはヘテロアリール環であり；そして

R^8 および R^9 は、水素、アルキル、パーフルオロアルキル、アルコキシ、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立に選択されるか、または R^8 および R^9 は、一緒に連結されて炭素環またはヘテロ環の環を形成する。

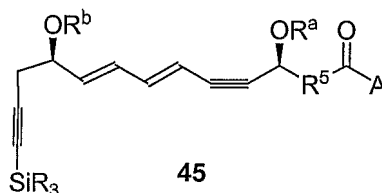
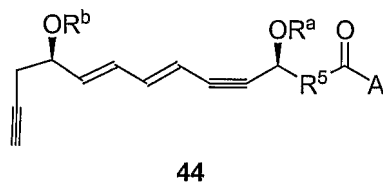
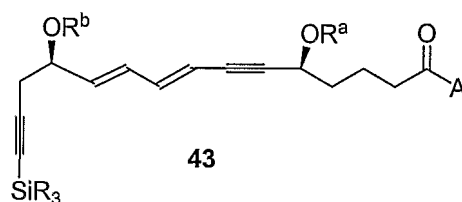
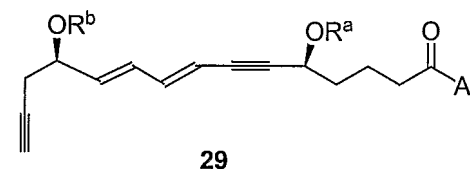
【 0 0 6 3 】

特定の実施形態では、本発明のいくつかの実施形態では、一般式 2 9 または 4 3 ~ 4 7 の化合物を提供し；

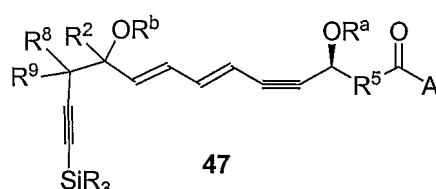
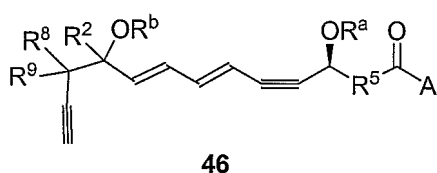
40

【 0 0 6 4 】

【化 4 7】



10



20

ここで、

A は、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アルキルアミノ、または -OM であり、ここで、M は、アンモニウム、テトラ - アルキルアンモニウム、Na、K、Mg および Zn からなる群から選択されるカチオンであり；そして

R^a および R^b は、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アシルシリル、アルコキシアシルおよびアミノアシルからなる群から独立に選択され；

R² は、水素、アルキル、パーフルオロアルキル、アリールおよびアリールであり；

R⁵ は、以下の (i) - (iv) からなる群から選択される；

i) CH₂CH(R⁶)CH₂、ここで、R⁶ は、水素、アルキル、パーフルオロアルキル、アリール、ヘテロアリール、フッ素、ヒドロキシまたはアルコキシであり；

30

ii) CH₂C(R⁶R⁷)CH₂、ここで、R⁶ および R⁷ は、各々独立してアルキル、パーフルオロアルキル、アリール、もしくはフッ素であるか、または R⁶ および R⁷ は、一緒に連結されて炭素環またはヘテロ環の環を形成し；

iii) CH₂OCH₂、CH₂C(O)CH₂、または CH₂CH₂；および

(iv) R⁵ は、炭素環、ヘテロ環、アリールまたはヘテロアリール環であり；そして

R⁸ および R⁹、水素、アルキル、パーフルオロアルキル、アルコキシ、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立に選択されるか、または R⁸ および R⁹ は、一緒に連結されて炭素環またはヘテロ環の環を形成し；そして SiR₃ 中の 3 つの R 基の各々は、アルキル、アリールおよびアルコキシからなる群から独立に選択される。

40

【0065】

(薬学的組成物)

本発明の化合物は、投与に適切な薬学的組成物中に取り込まれ得る。このような組成物は、代表的には、活性化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含む。本明細書で用いられるとき、言語「薬学的に受容可能なキャリア」は、薬学的投与と適合可能な、任意かつすべての溶媒、分散媒体、被覆、抗細菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤などを含むことが意図される。薬学的に活性な物質のためのこのような媒体および薬剤の使用は、当該技術分野で周知である。任意の従来の媒体または薬剤が上記活性化合物と適合しない範囲を除いて、その組成物中の使用が企図される。補助的活性化合物もまた、この組成物中に取り込まれ得る。

【0066】

50

本発明の薬学的組成物は、その意図される投与の経路と適合可能に処方される。投与の経路の例は、非経口的、例えば、静脈内、皮内、皮下、経口（例えば、吸入）、経皮的（局所的）、経粘膜、および直腸投与を含む。非経口的、皮内、または皮下適用のために用いられる溶液または懸濁物は、以下の成分を含み得る：注入のための水、生理食塩水溶液、固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコールまたはその他の合成溶媒のような滅菌希釈剤；ベンジルアルコールまたはメチメパラベンのような抗細菌剤；アスコルビン酸または亜硫酸ナトリウムのような抗酸化剤；エチレンジアミン四酢酸のようなキレート剤；酢酸、クエン酸またはリン酸のような緩衝液および塩化ナトリウムまたはデキストロースのような張度の調節のための試薬。pHは、塩酸または水酸化ナトリウムのような酸または塩基で調節され得る。非経口的調製物は、アンプル、使い捨て可能シリンジ、またはガラスもしくはプラスチックの複数用量バイアル中に囲われ得る。

10

【0067】

注入可能な使用のために適切な薬学的組成物は、滅菌水溶液（水溶性である場合）、または滅菌された注入可能な溶液または分散物の即座の調製物のための分散物および滅菌粉末を含む。静脈内投与のためには、適切なキャリアは、生理食塩水、静細菌水、Cremophor ELTM（BASF、Parsippany, NJ）、またはリン酸緩衝化生理食塩水（PBS）を含む。すべての事例では、上記組成物は無菌でなければならず、そして容易なシリンジでの取り扱いが存在する程度まで流体であるべきである。それは、製造および貯蔵の条件下で安定でなければならず、そして細菌および真菌のような微生物の汚染作用に対して保護されなければならない。キャリアは、溶媒または分散媒体であり得、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコールなど）、およびそれらの適切な混合物を含む。適正な流動性は、例えば、レシチンのような被覆の使用によるか、分散の事例では必要な粒子サイズの維持によるか、および界面活性剤の使用により維持され得る。微生物の作用の保護は、種々の抗細菌および抗真菌薬剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメザールなどにより達成され得る。多くの事例において、組成物中に等張剤、例えば、糖、マンニトール、ソルビトール、塩化ナトリウムのようなポリアルコールを含むことが好ましい。上記注入可能な組成物の長期吸収は、組成物中に、吸収を遅延する薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンを含むことによってもたらされ得る。

20

30

【0068】

滅菌された注入可能な溶液は、必要な上記で列挙された成分の1つまたはその組み合わせとともに、適切な溶媒中に必要な量の活性化化合物を取り込むことによって調製され得る。一般に、分散物は、上記活性化化合物を、基礎となる分散媒体および上記で列挙されたような必要なその他の成分を含む滅菌ビヒクル中に取り込むことにより調製される。滅菌注入可能溶液の調製のための滅菌粉末の事例では、調製の好ましい方法は、減圧乾燥および凍結乾燥であり、これは、活性成分、プラス、先に滅菌濾過されたその溶液からの任意のさらなる所望の成分の粉末を生じる。

【0069】

経口組成物は、一般に、不活性希釈剤または可食キャリアを含む。それらは、ゼラチンカプセル中に囲われるか、または錠剤に圧縮され得る。経口治療投与の目的には、上記活性化化合物は、賦形剤とともに取り込まれ得、そして錠剤、トローチ、またはカプセルの形態で用いられる。経口組成物はまた、口内洗浄液としての使用のために流体キャリアを用いて調製され得、ここで、この流体キャリア中の化合物は、口に付与され、そして混ぜられ、かつ嚥下されるか、または嚥下される。薬学的に適合する結合剤、および/またはアジュバント材料が上記組成物の一部として含められ得る。錠剤、ビル、カプセル、トローチなどは、以下の成分、または類似の性質の化合物のいずれかを含み得る：微結晶セルロース、トラガカンタゴムまたはゼラチンのようなバインダー；スターチまたはラクトースのような賦形剤、アルギン酸、Primogel、またはコーンスターチのような崩壊剤；硫酸マグネシウムまたはSterotesのような潤滑剤；コロイド状二酸化ケイ素の

40

50

ような滑沢剤；シュークロースまたはサッカリンのような甘味剤；またはペッパーミント、サリチル酸メチル、またはオレンジ香料のような芳香剤。

【0070】

吸入による投与には、上記化合物は、加圧コンテナ、または適切な推進剤、例えば、二酸化炭素のようなガスを含むディスペンサー、または噴霧器からのエアロゾルスプレーの形態で送達される。

【0071】

全身投与はまた、経粘膜手段または経皮手段によってであり得る。経粘膜または経皮投与には、透過されるべき障壁に適切な透過剤が処方物に用いられ得る。このような透過剤は、当該技術分野で一般に知られ、そして、例えば、経粘膜投与には、界面活性剤、胆汁塩、およびフシジン酸誘導体を含む。経粘膜投与は、鼻スプレーまたは坐剤の使用により達成され得る。経皮投与には、上記活性化合物は、当該技術分野で一般に知られるように、軟膏、軟膏剤、ゲル、またはクリームに処方され得る。

【0072】

上記化合物はまた、坐剤（例えば、カカオバターおよびその他のグリセリドのような従来の坐剤ベースとともに）、または直腸送達のための保持浣腸の形態で調製され得る。

【0073】

1つの実施形態では、上記活性化合物は、インプラントおよびマイクロカプセル化送達システムを含む制御放出のような、身体からの急速な排泄に対して上記化合物を保護するキャリアとともに調製され得る。生分解性の生体適合性ポリマーが用いられ得、例えば、エチレンビニルアセテート、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、およびポリ乳酸がある。このような処方物の調製のための方法は、当業者に明らかである。これら材料はまた、Alza CorporationおよびNova Pharmaceuticals, incから市販されて得られ得る。リボソーム懸濁物（ウイルス抗原に対するモノクローナル抗体で感染細胞を標的にするリボソームを含む）はまた、薬学的に受容可能なキャリアとして用いられ得る。これらは、例えば、米国特許番号第4,522,811号に記載のような当業者に公知の方法に従って調製され得る。

【0074】

投与の容易さ、および投薬量の均一性のために投薬量単位にある経口または非経口組成物を処方することが特に有利であり得る。本明細書で用いられるとき、投薬量単位は、被験体が処置される単位の投薬量として適した物理的に別個の単位をいい；各単位は、必要な薬学的キャリアとともに所望の治療効果を生成するように算出された活性化合物の所定の量を含む。本発明の投薬量形態のための仕様は、この活性化合物の特有の特徴および達成されるべき特定の治療効果、ならびに個体の処置のためにこのような活性化合物を調合する技術における固有の制限によって規定され、そしてそれに直接依存する。

【0075】

このような化合物の毒性および治療の効き目は、例えば、LD50（集団の50％に致死的な用量）およびED50（集団の50％で治療的に有効な用量）を決定するための細胞培養または実験動物における標準的な薬学的手順によって決定され得る。毒性と治療効果との間の用量比は、治療指数であり、そしてそれは、LD50/ED50比として表現され得る。大きな治療指数を示す化合物が好ましい。毒性の副作用を示す化合物が用いられ得るけれども、非感染細胞への可能な損傷を最小にし、それによって副作用を減少するために、影響される組織の部位をこのような化合物の標的とする送達システムを設計するために注意が払われるべきである。

【0076】

細胞培養アッセイおよび動物研究から得られたデータは、ヒトにおける使用のために所定範囲の投薬量を処方することで用いられ得る。このような化合物の投薬量は、毒性がほとんどないか、またはなくて上記ED50を含む範囲の循環濃度内にある。この投薬量は、採用される投薬量形態および利用される投与の経路に依存してこの範囲内で変動し得る。本発明の処置方法で用いられる任意の化合物について、この治療的に有効な用量は、最

10

20

30

40

50

初、細胞培養アッセイから推定され得る。用量は、細胞培養中で決定されるとき、IC₅₀（すなわち、症状の最大阻害の半分を達成する試験化合物の濃度）を含む循環血漿濃度範囲を達成するために動物モデル中で処方され得る。このような情報は、ヒトにおいて有用な用量をより正確に決定するために用いられ得る。血漿中のレベルは、例えば、高速液体クロマトグラフィーによって測定され得る。

【0077】

上記薬学的組成物は、投与のための指示書とともに、コンテナ、バック、またはディスペンサー中に含まれ得る。

【0078】

（治療使用）

本発明の化合物は、炎症または炎症応答、自己免疫疾患、慢性関節リウマチ、心臓血管疾患、または異常細胞増殖もしくは癌に関連する疾患または症状を含む広範な種類の標的に対して生物学的活性を有することが知られる天然に存在するトリヒドロキシポリ不飽和エイコサノイドの誘導体または構造的アナログである。従って、本発明の化合物は、これらの標的に対して類似の活性を有することが期待される。

【0079】

従って、1つの局面では、本発明は、炎症または炎症応答に関連する疾患または症状を改善または処置する方法を特徴とし、被験体への本発明の化合物または複数の化合物の、炎症または炎症応答がこの被験体で有意に減少またはなくなるような治療的に有効な量の投与を含む。有意な減少は、炎症または炎症応答に関連する症状または複数の症状の減少またはなくなることを含む。

【0080】

別の局面では、本発明は、癌のような異常細胞増殖と関連する疾患または症状を改善または処置する方法であることを特徴とし、本発明の化合物または複数の化合物の被験体への有効量の投与を含む。一般に、有効量は、異常細胞増殖が実質的に遅延または中止されるように標的細胞集団の適切な曝露を確実にするに十分な量である。標的集団は、癌および/または腫瘍の生育のような異常細胞増殖を行う細胞の集団である。

本発明は、以下の実施例中でさらに説明され、これらは、例示のみであり、そしてこれは、請求項に記載される本発明の範囲を制限することは意図されない。

【実施例】

【0081】

本発明は、以下の実施例中でさらに説明され、これらは、例示のみであり、そしてこれは、請求項に記載される本発明の範囲を制限することは意図されない。

【0082】

以下の実施例において、用いられる数字（例えば、量、温度など）に関して正確さを確実にする努力がなされたが、いくつかの実験的誤差、および偏差が考慮されるべきである。そうでないことが示されなければ、部は重量部であり、分子量は重量平均分子量であり、温度は であり、そして圧力は大気圧またはその近傍である。これらの実施例で用いられる出発材料は一般に、市販され入手可能であるか、または1つ以上のステップを含む手順によって市販され入手可能な試薬から容易に調製され得る。

【0083】

（実施例1：（5S，8E，10E，12R/S）-メチル5，12-ビス（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）ペンタデカ-8，10-ジエン-6，14-ジヨノエート）

【0084】

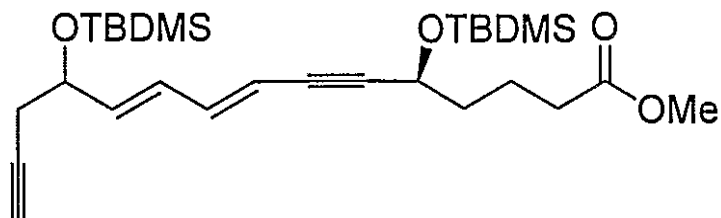
10

20

30

40

【化 4 8】



ステップ 1: Et₂NH (8 ml) 中の (2E, 4E) - 5 - ブロモペンタ - 2, 4 - ジエン - 1 - オール (0.74 g, 4.51 mmol) の溶液に、Pd(PPh₃)₄ (160 mg, 0.14 mmol) を添加し、そして光から保護された溶液を、45 分間室温で攪拌した。少量のベンゼン (4 ml) を添加し、触媒を完全に溶解した。得られる均一な溶液に、次いで、カニューレを通して、Et₂NH (8 ml) 中の (S) - メチル 5 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) ヘプト - 6 - ヨノエート (1.25 g, 4.61 mmol) および CuI (88 mg, 0.46 mmol) を添加した。この混合物を 3 時間室温で攪拌し、そして塩化アンモニウムの飽和水溶液でクエンチし、そしてエーテルで抽出した。次いで、これは、塩水 (ブライン) で洗浄し、乾燥し、そして濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、20% エチルアセテート / ヘキサン) は、無色の液体として純粋な生成物を与えた (1.52 g, 4.33 mmol, 96% 収率)。¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ 6.61 (dd, J = 15.7 Hz and 10.6 Hz, 1H), 6.02 (dd, J = 14.8 Hz and 10.9 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 14.4 Hz), 5.48 (dt, J = 15.1 Hz and 5.2 Hz, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.14 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.05 (s, 9H), 0.27 (s, 3H), 0.18 (s, 3H). ¹³C NMR (62 MHz, CDCl₃): δ 141.705, 136.071, 129.466, 111.138, 93.991, 84.393, 63.859, 62.789, 51.161, 38.516, 33.831, 26.244, 21.391, -3.936, -4.648.

ステップ 2: CH₂Cl₂ (40 ml) 中のジメチルスルホキシド (0.66 ml, 8.5 mmol) の溶液に、塩化オキサリル (0.56 ml, 6.4 mmol) を -78 で滴下して添加し、そして反応物を室温で 15 分間攪拌した。ステップ 1 からアルコール (1.5 g, 4.26 mmol) を、二重先端のニードルを経由して添加し、そして得られる溶液をさらに 45 分間 -78 で攪拌した。トリエチルアミン (2.96 ml, 21.3 mmol) をゆっくりと濁った白色混合物まで添加し、それは、室温まで加温され、そしてそれは、次に水に注がれ、そしてエチルアセテートで抽出された。合わせた抽出物を乾燥し、そして濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、8% エチルアセテート / ヘキサン) は、無色の液体として純粋な生成物を与えた (1.31 g, 3.75 mmol, 87% 収率)。¹H NMR (360 MHz, C₆D₆): δ 9.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 14.7 Hz and 11.3 Hz, 1H), 6.22 (dd, J = 14.6 Hz and 11.2 Hz, 1H), 5.77 (dd, J = 14.9 Hz and 8.2 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.16 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.04 (s, 9H), 0.26 (s, 3H), 0.18 (s, 3H). ¹³C NMR (62 MHz, CDCl₃): δ 191.944, 172.975, 148.566, 138.933, 133.120, 119.950, 98.691, 83.368, 63.524, 50.987, 38.019, 33.504, 25.921, 21.021, 18.370, -4.320, -4.931.

【0085】

ステップ 3: トルエン (20 ml) 中のアレニルホウ素酸 (518 mg, 6.18 mmol) の溶液に、分子篩 (3.0 g) およびジイソプロピル - D - 酒石酸 (2.6 ml, 12.36 mmol) を添加し、そして得られる溶液を、時々穏やかに攪拌しながら、室温で 24 時間静置させた。キラルアレニルホウ素酸エステルの得られる溶液を、次いで、カニューレで新たなフラスコに移し、そして -78 で冷却した。この時点で、ステップ 2 からのトルエン (10 ml) 中アルデヒド (665 mg, 1.9 mmol) を二重先端のニードルを通じて添加し、そして反応混合物を -78 で 12 時間攪拌し、そして次に一晩ゆっくりと室温で加温した。得られる溶液を、次いで、HCl の希釈溶液でクエンチし、エーテルで抽出し、そしてそれを次に塩水で洗浄し、乾燥し、そして濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 5% エチルアセテート / ヘキサン) は、無色の液体として純粋な生成物を与えた (592 mg, 1.52 mmol, 80% 収率)。

得られた CH_2Cl_2 (10 ml) 中のアルコール生成物 (592 mg, 1.52 mmol) を、0 で 2, 6 - ルチジン (0.40 ml, 3.34 mmol) および tert - ブチルジメチル - シリルオキシトリフレート (0.41 ml, 2.28 mmol) を滴下によって添加した。この反応混合物を室温まで加温し、そして 4 時間攪拌した。得られる溶液を、次いで、飽和 NH_4Cl の溶液中に注ぎ、そしてジエチルエーテルで抽出した。合わせた抽出物を乾燥し、そして濃縮したフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 2% エチルアセテート / ヘキサン)、95% 収率で無色の液体として生成物を与えた。

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 6.52 (dd, $J = 15.5$ Hz and 10.9 Hz, 1H), 6.26 (dd, $J = 15.2$ and 11.0 Hz, 1H), 5.85 (dd, $J = 15.5$ Hz and 5.3 Hz, 1H), 5.10 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 4.51 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.31 (q, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.45 (m, 4H), 1.95 (t, $J = 1.4$ Hz, 1H), 1.82 (m, 4H), 0.97 (s, 18H), 0.18 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 3H)。

$^{13}\text{C NMR}$ (62 MHz, CDCl_3): δ 173.891, 140.738, 137.433, 129.200, 111.125, 93.363, 83.432, 80.947, 71.306, 70.197, 63.012, 51.452, 37.889, 33.516, 28.296, 25.792, 20.566, 18.075, -4.419, -4.578, -4.861, -5.014。

10

20

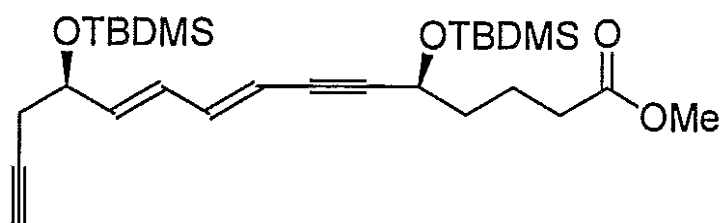
30

【0086】

(実施例 2: (5S, 8E, 10E, 12R) - メチル 5, 12 - ビス (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) ペンタデカ - 8, 10 - ジエン - 6, 14 - ジョノエート)

【0087】

【化 49】



40

ステップ 1: ベンゼン (1 ml) 中の (R, 1E, 3E) - 1 - ブロモ - 5 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 8 - (トリメチルシリル) オクタ - 1, 3 - ジエン - 7 - ヨン (100 mg, 0.26 mmol) の溶液に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (15 mg, 0.013 mmol) を添加し、そして反応物を光から保護し、室温で 45 分間攪拌した。得られる溶液に、次いで、カニューレを通じて、ベンゼン (1 ml) 中の (S) - メチル 5 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシヘプト) - 6 - ヨノエート (105 mg, 0.39 mmol) の溶液、CuI (12 mg, 0.063 mmol) およびトリエ

50

チルアミン (0.4 g, 4 mmol) を添加した。この混合物を 3 時間室温で攪拌し、そして塩化アンモニウムの飽和水溶液でクエンチし、そしてエーテルで抽出した。それを、次いで、塩水で洗浄し、乾燥し、そして濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、4 % ジエチルエーテル / ヘキサン) は、無色の液体として純粋な生成物を与えた (127 mg, 0.22 mmol, 85 % 収率)。

【0088】

ステップ 2 : THF / EtOH (2 ml / 1 ml) 中のステップ 1 からの生成物の溶液 (127 mg, 0.22 mmol) に、水 / EtOH (1 ml / 1 ml) 中の硝酸銀 (106 mg, 0.63 mmol) を 0 で添加した。得られる黄色の固形分懸濁物を 25 まで加温させ、そしてそれは次に、水中 (1 ml) のシアン化カリウム (71 mg, 1.09 mmol) の溶液で処理した。生成物をエーテルで抽出し、塩水で洗浄し、乾燥し、そして濃縮された。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、4 % ジエチルエーテル / ヘキサン) は、89 % 収率で無色の液体として純粋な生成物を与えた。¹H NMR (250 MHz, C₆D₆) : δ 6.58 (dd, J = 15.3 Hz and 10.9 Hz, 1H), 6.14 (dd, J = 16.0 and 11.0 Hz, 1H), 5.65 (dd, J = 16.3 Hz and 6.3 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.20 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.20 (m, 4H), 2.12 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 1.78 (m, 4H), 1.03 (s, 9H), 0.97 (s, 9H), 0.25 (s, 3H), 0.17 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.02 (s, 3H); ¹³C NMR (62 MHz, CDCl₃) : δ 173.891, 140.738, 137.433, 129.200, 111.125, 93.363, 83.432, 80.947, 71.306, 70.197, 63.012, 51.452, 37.889, 33.516, 28.296, 25.792, 20.566, 18.075, -4.419, -4.578, -4.861, -5.014。

10

20

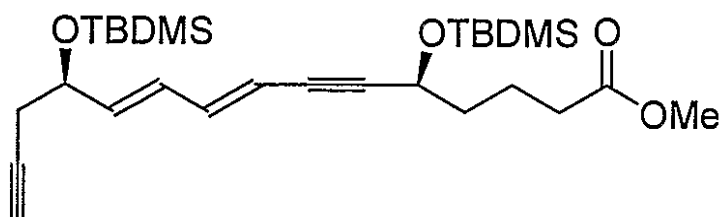
【0089】

(実施例 3 : (5S, 8E, 10E, 12R) - メチル 5, 12 - ビス (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) ペンタデカ - 8, 10 - ジエン - 6, 14 - ジョノエート)

【0090】

【化 50】

30



ステップ 1 : 3 - ブロモ - 臭化プロペン (0.5 g, 2.5 mmol) およびトリエチルホスファイト (ニート, 0.83 g, 5 mmol) を 120 に 3 時間加熱した。過剰のホスフェイトを減圧下で除去し、そして次のステップに直接用いた

40

ステップ 2 : 7 ml の乾燥ベンゼン中のステップ 1 のホスホネート生成物の溶液 (257 mg, 1.0 mmol) に、(S) - メチル 5 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) ヘプト - 6 - ヨノエート (270 mg, 1.0 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (230 mg, 0.2 mmol)、ヨウ化銅 (I) (76 mg, 0.4 mmol)、およびトリエチルアミン (1.01 g, 10 mmol) を添加した。この混合物を室温で一晩冠半した。溶媒の除去およびカラムクロマトグラフィー (ジエチルエーテル中 1 % MeOH) は、カップルされたホスホネート生成物 (220 mg, 60 %) を与えた。この化合物は、満足する分光器および分析データを示した。

【0091】

50

ステップ 3 : - 78 °C まで冷却された、3 ml の乾燥 THF 中のステップ 2 からホスホネートの溶液 (217 mg 0.486 mmol) に、0.51 ml の 1 M のビス (トリメチルシリル) アミドナトリウム (0.51 mmol) を添加した。この反応混合物を 3 分間攪拌し、そして新鮮に調製された 2.5 ml THF 中の (R) - 2 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 5 - (トリメチルシリル) ペント - 4 - ヨナル (136 mg, 0.5 mmol) を添加した。この混合物を、- 78 °C で 3 時間攪拌し、室温まで加温し、そしてさらに 30 分間攪拌した。飽和 NH₄Cl 水溶液を添加し、そしてこの混合物をエーテルで抽出した。減圧下での溶媒の除去、およびカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 3 % エチルアセテート) は、120 mg (43 %) の生成物を与えた。

【0092】

10

ステップ 4 : ステップ 3 の生成物は、実施例 2、ステップ 2 と同様に処理され、(5S, 8E, 10E, 12R) - メチル 5, 12 - ビス (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) ペンタデカ - 8, 10 - ジエン - 6, 14 - ジヨノエートを得た。

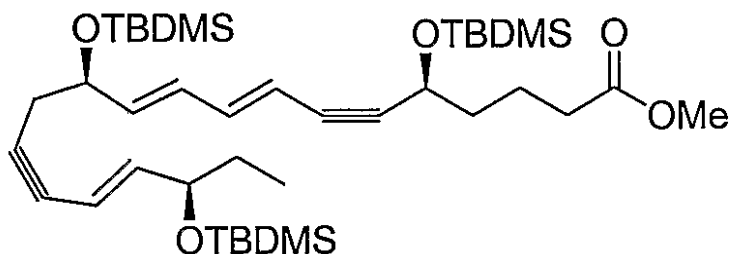
【0093】

(実施例 4 : (5S, 8E, 10E, 12R, 16E, 18R) - メチル 5, 12, 18 - トリス (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) イコサ - 8, 10, 16 - トリエン - 6, 14 - ジヨノエート)

【0094】

【化 51】

20



実施例 2、ステップ 1 のそれと類似の手順を用いて、(R, E) - tert - ブチル (1 - ヨードペンタ - 1 - エン - 3 - ヨルオキシ) ジメチルシランと、(5S, 8E, 10E, 12R) - メチル 5, 12 - ビス (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) ペンタデカ - 8, 10 - ジエン - 6, 14 - ジヨノエート (実施例 2 または実施例 3 の生成物) との間の Sonogashira カップリングは、80 % の収率で生成物を与えた。¹H NMR (500 MHz, C₆D₆) : δ 6.59 (dd, J = 15.2 Hz and 10.9 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 15.2 and 11.0 Hz, 1H), 6.14 (dd, J = 15.5 Hz and 5.3 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 5.67 (dd, J = 14.8 Hz and 5.6 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.24 (q, J = 5.9 Hz, 1H), 3.94 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.46 (m, 2H), 2.17 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.84 (m, 4H), 1.44 (m, 2H), 1.04 (s, 9H), 1.02 (s, 9H), 1.00 (s, 9H), 0.86 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.28 (s, 3H), 0.19 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, C₆D₆) : δ 173.131, 145.665, 141.248, 138.411, 129.420, 111.518, 109.904, 93.989, 87.526, 84.119, 81.048, 73.998, 72.025, 63.570, 50.913, 38.321, 33.587, 31.253, 29.235, 26.014, 21.163, 18.413, 9.221, -4.207, -4.421, -4.603, -4.621, -4.772, -5.094.

30

40

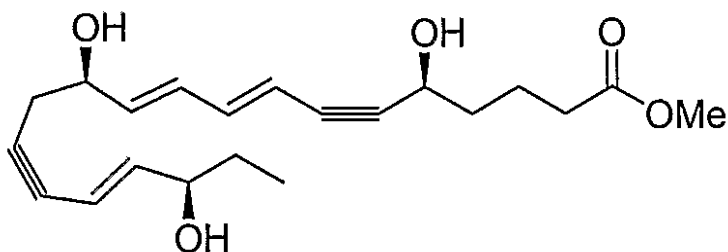
【0095】

50

(実施例 5 : (5S, 8E, 10E, 12R, 16E, 18R) - メチル 5, 12, 18 - トリヒドロキシコサ - 8, 10, 16 - トリエン - 6, 14 - ジョノエート)

【0096】

【化52】



10

THF (1 ml) 中の実施例 4 の生成物 (40 mg, 0.065 mmol) を、1.0 M の TBAF (0.32 ml, 0.32 mmol) で 0 で処理した。この反応物を、3 時間攪拌し、そして次に水中に注ぎ、そしてエーテルで抽出した。このエーテル抽出物を塩水で洗浄し、乾燥し、そして濃縮した。このエーテル溶液を、次いで、過剰の新鮮に調製されたエーテル中のジアゾメタンで処理し、遊離の酸を生成物に変換した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、4% MeOH / CH₂Cl₂) は、90% 収率で純粋な生成物を与えた。¹H NMR (500 MHz, C₆D₆) : δ 6.55 (dd, J = 15.5 Hz and 10.9 Hz, 1H), 6.16 (dd, J = 15.2 Hz and 11.0 Hz, 1H), 6.05 (dd, J = 15.5 Hz and 5.3 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 5.61 (dd, J = 14.6 Hz and 5.5 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 11.2 Hz and 5.3 Hz, 1H), 3.65 (dd, J = 11.0 Hz and 6.7 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.36 (m, 2H), 2.06 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.27 (m, 2H), 0.74 (t, J = 7.4 Hz, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, C₆D₆) : δ 173.819, 145.219, 141.143, 136.647, 130.007, 111.340, 109.915, 92.672, 85.857, 84.082, 81.330, 73.505, 70.225, 62.533, 51.488, 37.097, 33.599, 29.912, 28.658, 20.615, 9.451. HPLC : Beckman Ultrasphere 逆相カラム (MeOH 中、30% の水、3.8 ml / 分、252 bar) : 溶出時間 = 5.41 分。

20

30

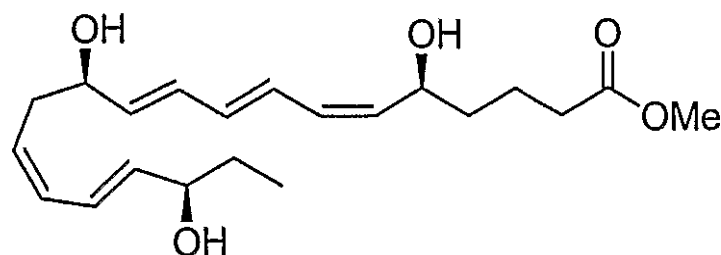
【0097】

(実施例 6 : (5S, 6Z, 8E, 10E, 12R, 14Z, 16E, 18R) - メチル 5, 12, 18 - トリヒドロキシコサ - 6, 8, 10, 14, 16 - ペンタエノエートまたはレソルビン E 1 メチルエステル)

【0098】

【化53】

40



ジクロロメタン (4 ml) 中の実施例 5 からビス - アセチレニック 生成物 (7.7 mg, 0.021 mmol) に、Lindlar 触媒 (1.5 mg, 20 重量%)、キノリ

50

ン(4ml)を添加し、そしてこの反応混合物を、水素の静止雰囲気下で攪拌した。サンプルを、HPLC分析(MeOH中30%の水)のために、20分毎に採取し、そしてこの反応を60%転換で停止した。得られる溶液をセライトのパッド上で濾過し、そしてHPLC(MeOH中45%水)で分離し、60%収率で純粋な産物を与えた。¹H NMR(500 MHz, C₆D₆): δ 6.54(dd, J = 14.8 Hz and 11.5 Hz, 1H), 6.49(dd, J = 14.9 Hz and 11.7 Hz, 1H), 6.26(dd, J = 16.0 Hz and 10.5 Hz, 1H), 6.11(t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.09(dd, J = 14.7 Hz and 11.1 Hz, 1H), 5.95(t, J = 11.0 Hz, 1H), 5.60(dd, J = 15.4 Hz and 6.4 Hz, 1H), 5.56(dd, J = 14.9 Hz and 6.0 Hz, 1H), 5.42(dt, J = 10.8 Hz and 8.1 Hz, 1H), 5.30(t, J = 10.6 Hz, 1H), 4.38(q, J = 7.8 Hz, 1H), 4.03(q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.83(q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.30(s, 3H), 2.2-2.4(m, 4H), 2.08(t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.6-1.7(m, 2H), 1.3-1.5(m, 2H), 0.85(t, J = 6.7 Hz, 3H). ¹³C NMR(125 MHz, C₆D₆): δ 177.135, 137.855, 137.106, 134.923, 134.057, 131.093, 130.273, 129.637, 128.428, 126.868, 125.269, 73.554, 71.747, 67.609, 37.123, 36.223, 33.835, 30.576, 21.165, 9.867. HPLC: Beckman Ultrasphere 逆相カラム(MeOH中30%の水, 3.8 ml/分, 254 bar): 溶出時間 = 8.43分。

10

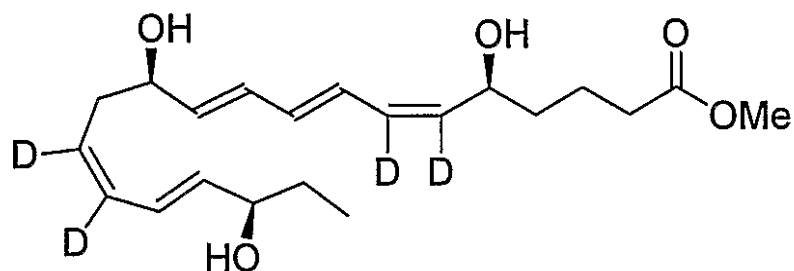
20

【0099】

(実施例7: (5S, 6Z, 8E, 10E, 12R, 14Z, 16E, 18R) - メチル6, 7, 14, 15 - テトラジュウテリオ - 5, 12, 18 - トリヒドロキシコサ - 6, 8, 10, 14, 16 - ペンタエノエート:

【0100】

【化54】



30

ステップ1: 窒素下で秤量された亜鉛ダスト(<10ミクロン, 98+%, Aldrich, 20, 998-8)に、窒素を20分間バブリングして先に脱気した重水素化水(D₂O, 3 mL)を添加する。15分間の攪拌の後、酢酸銅(II)一水和物(Ac₂Cu·H₂O, 98+%, Aldrich, 6046-93-1, 50 mg)を添加し、そしてこの混合物を、さらに20分間攪拌した。この攪拌された混合物に、硝酸銀(I)(AgNO₃, 99+%, Aldrich, 20, 913-9, 50 mg)をゆっくりと添加した。この混合物をさらに30分間攪拌し、そして沈殿物を集め、そして重水素化水(2×3 mL)、アセトン(2×3 mL)、およびエーテル(2×3 mL)でリンスした。この沈殿物を、2.5 mLの容量比4:1の重水素化水: ジオキサン(1, 4 - ジオキサン, 無水, 99.8+%, Aldrich, 296309-1 L)混合物と混合した。

40

【0101】

ステップ2: ステップ1に従って調製されたZn - Cu - Ag試薬を、ジオキサン(0.5 mL)中の実施例5からの(5S, 8E, 10E, 12R, 16E, 18R) - メチル5, 12, 18 - トリヒドロキシコサ - 8, 10, 16 - トリエン - 6, 14 - ジヨ

50

ノエート (0 . 5 m g) の溶液に添加し、そしてこの混合物を 4 0 で 2 4 時間攪拌した。この混合物を、次いで、ガラス溶融漏斗を通じて濾過し、濾液を蒸発し、そして粗製生成物を H P L C で精製し、5 S , 6 Z , 8 E , 1 0 E , 1 2 R , 1 4 Z , 1 6 E , 1 8 R) - メチル 6 , 7 , 1 4 , 1 5 - テトラジュウテリオ - 5 , 1 2 , 1 8 - トリヒドロキシイコサ - 6 , 8 , 1 0 , 1 4 , 1 6 - ペンタエノエートを得た。この化合物は、満足するスペクトルを与えた。

【 0 1 0 2 】

本発明の多くの実施形態を記載してきた。それにもかかわらず、本発明の思想および範囲から逸脱することなく種々の改変がなされ得ることが理解される。従って、その他の実施形態は、添付の請求項の範囲内である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 C 67/343 (2006.01)	C 0 7 C 67/343 C S P	
C 0 7 C 67/303 (2006.01)	C 0 7 C 67/303	
C 0 7 F 7/18 (2006.01)	C 0 7 F 7/18 A	
C 0 7 B 61/00 (2006.01)	C 0 7 F 7/18 J	
C 0 7 B 59/00 (2006.01)	C 0 7 B 61/00 3 0 0	
	C 0 7 B 59/00	

(72)発明者 ニコス エー . ペタシス

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 1 7 4 5 , ハシエンダ ハイッ , ゴエテラ ドライブ
3 0 3 7

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA03 AA04 DA01 MA01 MA04 MA13 MA17 MA23 MA28
MA31 MA35 MA37 MA52 MA56 MA57 MA59 MA60 MA63 MA66
NA14 ZA36 ZB11 ZB26
4H006 AA01 AA02 AA03 AB20 AB22 AB23 AB28 AC11 AC22 AC24
AC29 AC41 AC84 BA05 BA06 BA11 BA25 BA32 BA37 BA61
BD70 BE20 BE24 BN10 CN10 CN20 KA34 KC14
4H039 CA20 CA30 CB10 CD20
4H049 VN01 VP03 VQ03 VQ04 VQ28 VR23 VR41 VS03 VS28 VT04
VT17 VT30 VU06 VU36 VW01 VW02

【外国語明細書】
2012162576000001.pdf