

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5845274号  
(P5845274)

(45) 発行日 平成28年1月20日 (2016. 1. 20)

(24) 登録日 平成27年11月27日 (2015. 11. 27)

(51) Int. Cl.

F I

<b>C O 7 C 251/18</b>	<b>(2006. 01)</b>	C O 7 C 251/18
<b>C O 7 C 281/16</b>	<b>(2006. 01)</b>	C O 7 C 281/16
<b>C O 7 C 211/42</b>	<b>(2006. 01)</b>	C O 7 C 211/42
<b>C O 7 C 323/29</b>	<b>(2006. 01)</b>	C O 7 C 323/29
<b>C O 7 D 207/12</b>	<b>(2006. 01)</b>	C O 7 D 207/12

請求項の数 7 (全 38 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-535412 (P2013-535412)
(86) (22) 出願日	平成23年10月26日 (2011. 10. 26)
(65) 公表番号	特表2013-545731 (P2013-545731A)
(43) 公表日	平成25年12月26日 (2013. 12. 26)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2011/068702
(87) 国際公開番号	W02012/055894
(87) 国際公開日	平成24年5月3日 (2012. 5. 3)
審査請求日	平成26年10月15日 (2014. 10. 15)
(31) 優先権主張番号	10189058.0
(32) 優先日	平成22年10月27日 (2010. 10. 27)
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者	591043248
	シグマータウ・インドゥストリエ・ファル マチュウチケ・リウニテ・ソシエタ・ペル ・アチオニ
	S I G M A - T A U I N D U S T R I E
	F A R M A C E U T I C H E R I U N
	I T E S O C I E T A P E R A Z I
	O N I
	イタリア00144ローマ、ピアレ・シャ ケスペアレ47番
(74) 代理人	100108453
	弁理士 村山 靖彦
(74) 代理人	100064908
	弁理士 志賀 正武

最終頁に続く

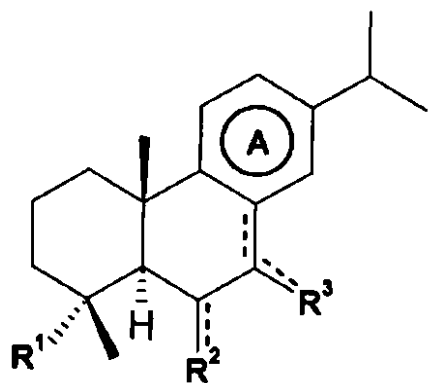
(54) 【発明の名称】 生物学的特性を賦与されたジテルペノイド誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

高血圧、心不全、心肥大、腎不全、糸球体硬化症、タンパク尿及び血管手術後の血管狭窄の予防及び / 又は治療のための医薬組成物であって、  
一般式 I を有する化合物

【化 1】



I

式中、



$R^1$  はイミノキシを意味する  $-CH=NO R^4$ 、 $-CH_2NHOR^4$ 、 $-CH_2X R^5$ 、 $-CH=CH R^6$ 、 $-CH=NR^7$ 、アミノ- $(C_3-C_6)$  アルキル、又は、ヘテロシクロアルキル部分がピペリジニル、ピロリジニル及びテトラヒドロフラニルから成る群から選択されるヘテロシクロアルキル-アルキルであり；

$R^7$  はグアニジノであり；

$R^6$  はアミノ- $(C_1 \sim C_6)$  アルキル又は、ヘテロシクロアルキル部分がピペリジニル、ピロリジニル及びテトラヒドロフラニルから成る群から選択されたヘテロシクロアルキル-アルキルであり；

$R^5$  はアミノ- $(C_1 \sim C_6)$  アルキル又は、ヘテロシクロアルキル部分がピペリジニル、ピロリジニル及びテトラヒドロフラニルから成る群から選択されたヘテロシクロアルキル-アルキルであり；

$R^4$  はH、アミノ- $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルキルオキシアルキル又はカルボキシアルキルであり；

XはO又はSであり；

環内記号

【化2】

---

が単結合又は二重結合を表し、それが二重結合を表す場合は、炭素環へ  $R^3$  を結合する記号

【化3】

---

は単結合を表し、前記炭素環Aは部分的に不飽和であり；

前記炭素環へ  $R^2$  を結合する前記記号

【化4】

---

は単結合又は二重結合を表し；

前記炭素環へ  $R^2$  を結合する前記記号

【化5】

---

が単結合を表す場合、 $R^2$  はH又はヒドロキシルであるか；又は、

前記炭素環へ  $R^2$  を結合する前記記号

【化6】

---

が二重結合を表す場合、 $R^2$  はそれぞれカルボニル又はオキシムを意味するO又はN~O  $R^8$  であり；

$R^8$  はH又は $(C_1 \sim C_6)$  アルキルであり；

前記炭素環へ  $R^3$  を結合する前記記号

【化7】

---

が単結合又は二重結合を表し、

前記炭素環へ  $R^3$  を結合する前記記号

【化8】

---

10

20

30

40

50



が単結合を表す場合、 $R^3$  はHであるか；又は、  
前記炭素環へ $R^3$  を結合する前記記号  
【化 9】

==

が二重結合を表す場合、 $R^3$  はそれぞれカルボニル又はオキシムを意味するO又はN～O  
 $R^8$  であり、

炭素環Aは芳香族であるか又は部分的に不飽和であり；

但し、 $R^4$  がHである場合、 $R^2$  はHではない；

又はそれらの光学的に活性な形態、エナンチオマー、ジアステレオマー、それらのラセミ  
体若しくはそれらの薬学的に許容可能な塩を含む、医薬組成物。

10

【請求項 2】

$R^1$  が  $-CH=NO R^4$  である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

$R^4$  がアミノ - ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル又はヘテロシクロアルキルである、請求項 1 又は 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

高血圧の予防及び/又は治療のための、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

高血圧が内因性ウアバインの効果により引き起こされる、請求項 4 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 6】

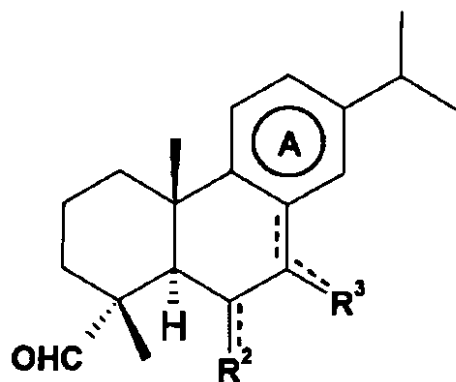
薬学的に許容される賦形剤を含む、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

請求項 1 に規定される化合物の合成のためのプロセスであって、前記記号  $R^1$  はイミノキシを意味する  $-CH=NO R^4$  であり、炭素環Aは芳香族であるか又は部分的に不飽和であり、 $R^2$  及び $R^3$  は請求項 1 で定義した通りであり、式中炭素環Aは芳香族であるか又は部分的に不飽和であり、 $R^2$  及び $R^3$  は上記で定義した通りである式 I I の化合物

【化 10】

30



式 (I I)

を、式中  $R^4$  は請求項 1 で定義した通りであり、 $x$  は 0 ～ 3 に含まれる整数である式 (I I I) の化合物

【化 11】



と、室温でピリジン中において反応させることを含む、プロセス。

【発明の詳細な説明】

40

50



## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、新規のジテルペノイド誘導体、それらの調製のためのプロセス、及び、結果として動脈切開術及び／又は血管形成術につながる心血管疾患、閉塞性血管病変の予防及び／又は治療、並びに、高血圧患者の臓器の損傷を防ぐための、新規のジテルペノイド誘導体を含む医薬組成物に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

本発明の化合物は、ジテルペノイド誘導体のクラスに属し、心血管系の特性を有することが実証されており、これにより、高血圧、心不全、心肥大、腎不全、糸球体硬化症、タンパク尿、血管手術後の血管狭窄の予防及び／又は治療のため、並びに、高血圧患者の臓器損傷を防ぐために有用となる。

10

## 【0003】

循環器疾患は、依然として西洋世界において罹患率及び死亡率の第一原因であり、これらの内、高血圧及び心不全は、二つの頻繁に生じる疾患である。高血圧は、最も重要な心血管危険因子の一つであり、60歳以上の人口の三分の一以上がこの疾患に苦しんでいる。鬱血性心不全は、人口の1～2%、高齢者の10%にまでも影響を与え、その割合は上昇すると予想されている(Sharpe N., et al., The Lancet, 1998, 352, (suppl. 1), 3-17)。そのうえ、高血圧症は、高齢者の心不全の最も重要な原因の一つであり得る(Remme W.J., et al., Eur. Heart J., 2001, 22, 1527-1560)。多数の効果的な薬剤が高血圧及び心不全の両方の治療のために利用可能であるが、更なる研究がより効果的で安全な化合物を見つけるために進行中である。いくつかの薬剤が心不全の治療のために併用で使用され、陽性変力薬の内、ジゴキシンは、心筋の性能を向上させることができる最も多く処方されるジギタリス強心性配糖体である。しかしながら、非常に良く知られているジギタリス薬の欠点は、不整脈の副作用である。ジギタリス中毒の特徴である伝導障害、不整脈などジギタリス中毒の証拠(Hoffman, B.F., et al., Digitalis and Allied Cardiac Glycosides; The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8<sup>th</sup> ed.; Goodman Gilman A.; Nies A.S., Rall T.W., Taylor P., Eds.; Pergamon Press, New York, 1990, 814-839)は、治療用量よりも2～3倍高い血清濃度で現れる。

20

30

## 【0004】

本発明の化合物は、心血管疾患の予防及び／又は治療のために有用である。確かに、前記化合物は、人間の高血圧症並びに関連する臓器合併症及び心肥大及び／又は疾患の両方に関与することが知られている変異体 - アデュシン及びウアバインの作用に拮抗することができる。

## 【0005】

更に、本発明の化合物は、Na-K ATPアーゼポンプを阻害しないため、そのような阻害に関連する安全性の問題(例えば、不整脈の副作用など)を示さない。

40

## 【0006】

内因性ウアバイン(EO)は、異なるメカニズムを介して、特に腎臓のNaの取り扱いの調節を介して、血圧を制御することができる新しいホルモンとして広く認識されてきた。更に、EOの更に高い循環レベルは、ウアバイン高血圧ラットモデル(OHR)などの動物モデル(Ferrandi M., et al., J. Biol. Chem., 2004, 279, 32, 33306)において、心臓及び腎臓肥大、並びに、ヒトにおける心臓及び腎臓の機能障害(Pierdomenico S.D., et al., Am. J. Hypertens., 2001, 14, 1, 44; Stella P., et al., J. Int. Med., 2008

50



, 263, 274)と関連することが見出されてきた。

#### 【0007】

細胞骨格タンパク質アデュシンのための遺伝子コードにおける変異は、高血圧症及び関連する臓器合併症に関連することが見出されてきた (Bianchi G., et al., Hypertension, 2005, 45, 3, 331)。特に、アデュシンは多くの細胞プロセスに関与しており、その内のいくつかは、変異によって影響を受け、以下のような高血圧及び関連する臓器合併症に関連性を有する：

i. 細胞表面上のいくつかの細胞膜内タンパク質の滞在時間 (residential time) の制御 (Na-KATPase, integrin) (Efendiev R., et al., Circ. Res., 2004, 95, 11, 1100; Torielli L., et al., Am. J. Renal Physiol., 2008, 295, 2, F478);

ii. 腎尿細管細胞の恒常的なNa<sup>+</sup>再吸収能力へ及ぼす影響 (Bianchi G., et al., Hypertension, 2005, 45, 3, 331);

;

iii. 動物モデル及びヒトの両方におけるタンパク尿及び腎障害の進行に関連する、いくつかの糸球体足細胞タンパク質 (ネフロン、シナプトポジン) の発現の調節 (Ferrandi M., et al., J. Mol. Med., 2010, 88, 203)。

#### 【0008】

Milan高血圧ラットモデル (MHS) 及びヒトの両方における実験的証拠は、腎機能の劣化及び尿タンパクを含む、高血圧及び関連する臓器合併症におけるアデュシン多型の役割を支持する (Citterio L., et al., Biochim. Biophys. Acta, 2010, Apr 8)。

#### 【0009】

EO及び変異アデュシンは、Na-Kポンプのアップレギュレーション、Src依存性信号伝達経路の活性化又は他の経路を調節するアクチン細胞骨格の活性化を介して、高血圧症、臓器肥大、腎不全、タンパク尿、否定的な血管再構築及び心血管リスクの増加につながる可能性がある。

#### 【先行技術文献】

#### 【非特許文献】

#### 【0010】

【非特許文献1】Sharpe N., et al., The Lancet, 1998, 352, (suppl. 1), 3-17

【非特許文献2】Remme W.J., et al., Eur. Heart J., 2001, 22, 1527-1560

【非特許文献3】Hoffman, B.F., et al., Digitalis and Allied Cardiac Glycosides; The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed.;

【非特許文献4】Goodman Gilman A.; Nies A.S., Rall T.W., Taylor P., Eds.; Pergamon Press, New York, 1990, 814-839

【非特許文献5】Ferrandi M., et al., J. Biol. Chem., 2004, 279, 32, 33306

【非特許文献6】Pierdomenico S.D., et al., Am. J. Hypertens., 2001, 14, 1, 44

【非特許文献7】Stella P., et al., J. Int. Med., 2008, 263, 274

【非特許文献8】Bianchi G., et al., Hypertension

10

20

30

40

50



, 2005, 45, 3, 331

【非特許文献9】Efendiev R., et al., Circ. Res., 2004, 95, 11, 1100

【非特許文献10】Torielli L., et al., Am. J. Renal Physiol., 2008, 295, 2, F478

【非特許文献11】Ferrandi M., et al., J. Mol. Med., 2010, 88, 203

【非特許文献12】Citterio L., et al., Biochim. Biophys. Acta, 2010, Apr 8

【発明の概要】

10

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

本発明のアビエチン酸及びデヒドロアビエチン酸誘導体対象物は、適切な心臓血管の薬理学的特性を賦与する、及び／又は、臓器損傷を予防することができる、及び／又は、タンパク尿を予防することができることを見出されてきた。特に、本発明のアビエチン酸又はデヒドロアビエチン酸対象物は、血圧及び腎機能低下及びタンパク尿へのEO及び変異型アデュシンの影響に拮抗することを見出されてきた。

【0012】

本発明の化合物の更に重要な生物学的活性は、それらには内因性ウアバインによる誘発されるタンパク尿を減少させる能力及び臓器の損傷を予防する能力が存在することである。

20

【0013】

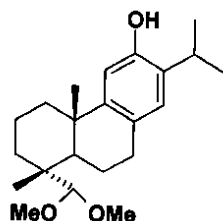
いくつかのデヒドロアビエチン酸誘導体は、抗潰瘍特性を賦与されるものとして記載されている(Wada H., et al., Chem. Pharm. Bull., 1985, 33, 4)。

【0014】

国際公開第WO2005084141号公報は、アシル-CoAを介して前述の特性：コレステロールアシルトランスフェラーゼ阻害特性を賦与するものとして、特定のデヒドロアビエチン酸誘導体1を開示した。

【化1】

30



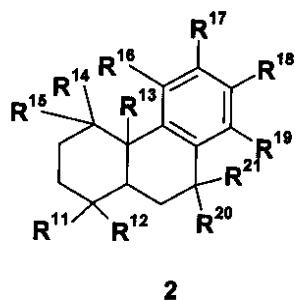
1

欧州特許第EP1421936号明細書(即ち、国際公開第WO2002087559号公報の現在は拒絶されている欧州国内段階)は、式2のカリウムチャンネル開口薬誘導体を開示した。しかしながら、本発明の化合物と構造的に異なる三つの誘導体のみが、その中で特に報告されていた。本特許出願の発明者らはまた、アビエチン誘導体は、開示されているピマル酸誘導体とは逆に、その化学構造チャンネルにおけるごくわずかな違いにもかかわらず、大きなコンダクタンス $K^+$ において活性ではないという事実を認めている式2の前述の化合物に関する更なるデータを公開した。

40



## 【化 2】

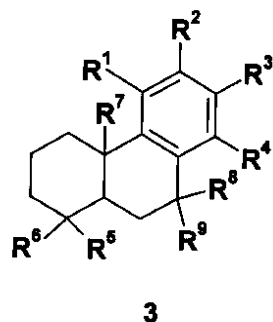


10

## 【 0 0 1 5 】

国際公開第 W O 1 0 0 2 4 2 9 8 号公報は、本発明の化合物と構造的に異なる、式 3 のカリウムチャンネル調節誘導体を開示した。

## 【化 3】



20

## 【 0 0 1 6 】

アピエチン酸のエステル化由来の非常に少数の抗不整脈化合物の調製もまた、40 年前にいくつか報告されている (S e f c o v i c P . , e t a l . , C h e m i c k e Z v e s t i , 1 9 6 1 , 1 5 , 5 5 4 ) ; しかしながら、本発明の化合物は開示も示唆もされていなかった。

30

## 【 0 0 1 7 】

オキシムアピエチン誘導体のエナンチオ選択的及び触媒的合成は、対応するエナンチオピュアなニトロ類似体から出発するものとして開示されている (C z e k e l i u s C . , e t a l . , A n g e w . C h e m . I n t . E d . , 2 0 0 5 , 4 4 , 6 1 2 ) 。

## 【 0 0 1 8 】

40 年以上前、デヒドロアピエチン誘導体の合成が記載されており、後者はそれらの骨格含有付加体の既知の抗菌特性のために動機付けられている (v o n R u d o l f A . , e t a l . , L i e b i g s A n n . C h e m . , 1 9 6 9 , 7 2 5 , 1 5 4 ) 。

40

## 【 0 0 1 9 】

それにもかかわらず、文献が示すように、適切な心血管薬理学的特性及び / 又は、臓器損傷を予防する、及び / 又は、タンパク尿を予防する特性に恵まれている、新しい誘導体の必要性が、以前として存在している。

## 【課題を解決するための手段】

## 【 0 0 2 0 】

## 発明の詳細な説明

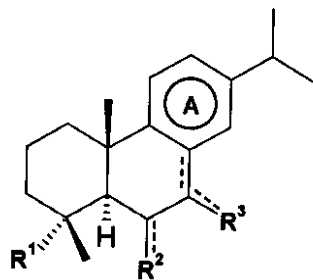
本発明は、高血圧、心不全、心肥大、腎不全、糸球体硬化症、タンパク尿、血管手術後

50



の血管狭窄の予防及び／又は治療のため、並びに、高血圧患者の臓器損傷を防ぐための組成物の調製における、新規のアビエチン酸及び式（Ⅰ）のデヒドロアビエチン酸誘導体、又はそれらの塩、水和物、又は、溶媒和物に関し：

【化 4】



Ⅰ

式中、

$R^1$  は、イミノキシを意味する  $-CH=NOR^4$ 、 $-CH_2NHOR^4$ 、 $-CH_2XR^5$ 、 $-CH=CHR^6$ 、 $-CH=NR^7$ 、アミノ -  $(C_3 - C_6)$  アルキル又は、ヘテロシクロアルキル部分がピペリジニル、ピロリジニル及びテトラヒドロフラニルから成る群から選択されるヘテロシクロアルキル - アルキルであり、

$R^7$  は、グアニジノであり、

$R^6$  は、アミノ -  $(C_1 - C_6)$  アルキル又は、ヘテロシクロアルキル部分がピペリジニル、ピロリジニル及びテトラヒドロフラニルから成る群から選択されるヘテロシクロアルキル - アルキルであり、

$R^5$  は、アミノ -  $(C_1 - C_6)$  アルキル又は、ヘテロシクロアルキル部分がピペリジニル、ピロリジニル及びテトラヒドロフラニルから成る群から選択されるヘテロシクロアルキル - アルキルであり、

$R^4$  は、H、アミノ -  $(C_1 - C_6)$  アルキル、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルキルオキシアルキル、又はカルボキシアルキルであり、

X は O 又は S であり、

環内記号

【化 5】

---

は、単結合又は二重結合を表し、二重結合を表す場合、炭素環へ  $R^3$  を結合する記号

【化 6】

---

は単結合を表し、炭素環 A は部分的に不飽和であり、

炭素環へ  $R^2$  を結合する記号

【化 7】

---

は、単結合又は二重結合を表し、

炭素環へ  $R^2$  を結合する記号

【化 8】

---

10

20

30

40

50



が単結合を表す場合、 $R^2$  はH又はヒドロキシルであるか；又は、  
炭素環へ $R^2$ を結合する記号

【化 9】

==

がそれぞれカルボニル又はオキシムの意味を有する二重結合を表す場合、 $R^2$  はO又はN  
~ O  $R^8$  であり、

$R^8$  はH又は( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルであり、

炭素環へ $R^3$ を結合する記号

【化 10】

==

は単結合又は二重結合を表し、

炭素環へ $R^3$ を結合する記号

【化 11】

==

が単結合を表す場合、 $R^3$  はHであるか；又は、

炭素環へ $R^3$ を結合する記号

【化 12】

==

がそれぞれカルボニル又はオキシムを意味する二重結合を表す場合、 $R^3$  はO又はN ~ O  
 $R^3$  であり、

炭素環Aは芳香族又は部分的に不飽和であり、

但し、 $R^4$  がHである場合、 $R^2$  はHではなく、

エナンチオマー、ジアステレオマー、それらのラセミ体、及びそれらの薬学的に許容  
可能な塩などのそれらの光学的に活性な形態である。

【0021】

本発明の実施形態は、薬剤として使用するための式Iの化合物の実施形態である。

【0022】

更なる実施形態において、前記薬剤は、高血圧、心不全、心肥大、腎不全、糸球体硬化  
症、タンパク尿、血管手術後の血管狭窄の予防及び/又は治療のため、並びに、高血圧患  
者の臓器損傷を防ぐために使用される。

【0023】

好ましい実施形態において、前記薬剤は、高血圧、心不全の予防及び/又は治療、並び  
に、高血圧患者の臓器損傷を防ぐために使用される。

【0024】

用語「アルキル」は、特に断らない限り、1 ~ 20個の炭素原子、又は、好ましくは1  
~ 12個の炭素原子、又は、更により好ましくは1 ~ 約6個の炭素原子を有する、直鎖又  
は分岐鎖アルキル基を指す。

【0025】

用語「アミノ」は、 $-NH_2$  基を指す。

【0026】

用語「アミノ - ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル」は、上記で定義するようにアミノ基により置  
換された、上記で定義する最大6個の炭素を有するアルキル基を指す。

【0027】

用語「ヘテロシクロアルキル」は、飽和又は部分的に不飽和(しかし、芳香族ではない  
)で、同じか又は異なっているもよい一つ以上の窒素、酸素又は硫黄原子を含む5員環、  
6員環又は7員環を指し、そのような環は、低級アルキル、低級アルケニル又はアリール

10

20

30

40

50



で置換され得る。好ましいヘテロシクロアルキルは、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ケトピペラジン、2, 5 - ジケトピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラン、ジヒドロピロール、イミダゾリジン、ジヒドロピラゾール、ピラゾリジンなどを含む。更に好ましいヘテロシクロアルキルは、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン及びモルホリンである。

#### 【0028】

用語「ヒドロキシアルキル」は、ヒドロキシル基で置換された、上記で定義するアルキル基を指す。

#### 【0029】

用語「アルキルオキシ」は、R が「(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル」、「(C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>) シクロアルキル」及び「ヘテロシクロアルキル」を含む、- O - R - 基を指す。

10

#### 【0030】

用語「アルキルオキシアルキル」は、上記で定義するアルキルオキシ基により置換された、上記で定義するアルキル基を指す。

#### 【0031】

用語「ヒドロキシアルキルオキシアルキル」は、ヒドロキシル基により置換された、上記で定義するアルキルオキシアルキル基を指す。

#### 【0032】

用語「カルボキシアルキル」は、カルボキシ置換基を有する上記で定義したアルキル基を指す。好ましいカルボキシアルキルは、アルキルラジカルが 1 ~ 6 個の炭素原子を含む基であり、2 - カルボキシメチル、2 - カルボキシエチルなどを含む。

20

#### 【0033】

「薬学的に許容可能な塩」という表現は、以下に同定された式 (I) の化合物の塩を指し、所望の生物学的活性を保持する。そのような塩の例は、無機塩 (例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸など) を用いて形成された酸付加塩、酢酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、リンゴ酸、フマル酸、マレイン酸、アスコルビン酸、安息香酸、タンニン酸、パモ酸、アルギン酸、ポリグルタミン酸、ナフタレンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、メタンスルホン酸及びポリ - ガラクツロン酸などの有機酸を用いて形成された塩を含むがそれらに限定されない。塩が一塩基酸の塩 (例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、p - トルエンスルホネート又はアセテート) である場合、少なくとも 1 モル当量、通常はモル過剰量の酸が用いられる。しかしながら、硫酸塩、ヘミコハク酸、リン酸水素、又はリン酸塩などの塩が所望される場合、適切かつ正確な化学当量の酸が一般的に使用される。本発明の化合物についての適切な薬学的に許容可能な塩基付加塩は、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム及び亜鉛から作られた金属塩又は、リジン、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン (N - メチルグルカミン) 及びプロカインから作られた有機塩を含む。

30

#### 【0034】

本発明は更に、式 I の化合物の調製のためのプロセスを提供し、以下に詳述したように得ることができる。

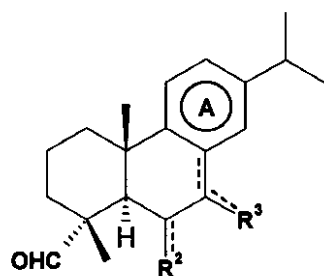
40

#### 【0035】

記号 R<sup>1</sup> がイミノキシを意味する - CH = NOR<sup>4</sup> であり、炭素環 A が芳香族又は部分的に不飽和であり、R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> が上記で定義した通りである一般式 (I) の化合物は、例えば、式中炭素環 A は芳香族又は部分的に不飽和であり、R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> は上記で定義した通りである式 I I の化合物



## 【化 1 3】



式 (I I)

10

を、式中  $R^4$  は上記で定義した通りであり、 $x$  は 0 ~ 3 の間に含まれる整数である式 (I I I) の化合物

## 【化 1 4】



と、室温でピリジン中において反応させることにより得られる。

## 【0036】

20

或いは、記号  $R^1$  がイミノキシを意味する  $-CH=NOR^4$  であり、炭素環 A が芳香族又は部分的に不飽和であり、 $R^2$  及び  $R^3$  は上記で定義した通りである一般式 (I) の化合物は、例えば、 $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$  の存在下で、テトラヒドロフランなどの非プロトン性溶媒中で、上記で定義した式 (I I) の化合物と上記で定義した式 (I I I) の化合物とを反応させることにより得られる。

## 【0037】

前述の全ての変換において、有機化学 (例えば、Greene T. W. and P. G. M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis", J. Wiley & Sons, Inc., 3<sup>rd</sup> Ed., 1999 を参照) において説明され、当業者に良く知られている十分に確立された手順に従って、干渉する反応性基を保護及び脱保護することができる。

30

## 【0038】

前述の全ての変換は、有機化学 (例えば、J. March "Advanced Organic Chemistry", J. Wiley & Sons, Inc., 4<sup>th</sup> Ed., 1992 を参照) において説明され、当業者に良く知られている十分に確立された手順の例に過ぎない。

## 【0039】

本発明に従って調製した誘導体 (I) 及びそれらの薬学的に許容可能な塩は、心血管疾患、動脈切開及び/又は血管形成術に繋がる閉塞性血管病変の予防及び/又は治療のため、並びに、高血圧患者における臓器の損傷を防止するために有用な薬剤であることを、我々は発見した。

40

## 【0040】

従って、本発明の別の目的は、心血管疾患、動脈切開及び/又は血管形成術に繋がる閉塞性血管病変に苦しむ哺乳類の治療方法であり、上述の式 (I) の化合物の治療有効量を投与することを含む。本明細書で使用する用語「治療的に有効な量」は、標的の疾患又は症状を治療、寛解するため、又は、検出可能な治療効果を呈するために必要な治療剤の量を指す。

## 【0041】

医薬組成物は、有意な治療効果を生成するような量で、少なくとも一つの有効成分として式 (I) の化合物を含む。本発明に包含される組成物は、全体的に従来のものであり、

50



製薬業界では一般的な方法、例えば、Remington's Pharmaceutical Science Handbook, Mack Pub. N.Y - 最終版に記載の方法を用いて得られる。選択された投与経路に従って、組成物は、経口、非経口又は静脈内投与に適した、固体又は液体の形態であろう。本発明による組成物は、活性成分とともに、少なくとも一つの薬学的に許容可能なビヒクル又は賦形剤を含む。これらは特に有用な製剤補助剤、例えば、可溶化剤、懸濁剤、分散剤及び乳化剤などであり得る。

【0042】

任意の化合物について、治療的に有効な用量は、細胞培養アッセイ又は動物モデル、通常はマウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ又はブタのいずれかにおいて最初に推定することができる。

10

【0043】

動物モデルはまた、適切な濃度範囲及び投与経路を決定するためにも使用され得る。そのような情報は、次に、ヒトにおける有用な用量及び投与経路を決定するために使用することができる。ヒトの等価線量(HED)の計算において、業界向けのガイダンス及び報告文書(2002, U.S. Food and Drug Administration, Rockville, Maryland, USA)において提供される変換表を用いることを推奨する。

【0044】

ヒト被験者のための正確な有効用量は、疾患状態の重症度、被験者の一般的な健康状態、年齢、体重及び性別、食事、投与の時間及び頻度、薬物の組み合わせ(単数又は複数)、反応感度、及び、治療に対する耐性/反応に依存する。この量は、ルーチンの実験により決定することができ、臨床医の判断の範囲内である。一般的に、有効な用量は、0.001mg/kg ~ 10mg/kgであり、好ましくは0.05mg/kg ~ 50mg/kgである。組成物は患者へ個別に投与されるか、又は、他の剤、薬剤又はホルモンと組み合わせ投与され得る。

20

【0045】

薬剤はまた、治療剤の投与のための薬学的に許容可能な担体を含み得る。そのような担体は、キャリア自体は、組成物を受ける個体に有害な抗体の産生を誘導せず。これらは過度の毒性無しに投与することができることを条件として、抗体及び他のポリペプチド、遺伝子及びリポソームなどの他の治療薬を含む。

30

【0046】

適切な担体は、例えば、タンパク質、多糖類、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、重合アミノ酸、アミノ酸コポリマー及び不活性ウイルス粒子などの大型、ゆっくりと代謝される巨大分子であり得る。

【0047】

薬学的に許容可能なキャリアの徹底的な議論は、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Pub. Co., N. J. 1991)において利用可能である。

【0048】

治療用組成物中の薬学的に許容される担体は更に、水、生理食塩水、グリセロール及びエタノールなどの液体を含有し得る。

40

【0049】

更に、湿潤剤又は乳化剤、pH緩衝物質などの補助物質がそのような組成物中に存在し得る。そのような担体は、医薬組成物を、患者による摂取のために、錠剤、丸剤、糖衣錠、カプセル、液体、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁液などに製剤化することを可能にする。

【0050】

一旦製剤化されると、本発明の組成物は、被検体へ直接投与することができる。治療されるべき被検体は、動物とすることができ、特に、人被検体を治療することができる。

【0051】

50



本発明の薬剤は、経口、静脈内、筋肉内、動脈内、髄内、髄腔内、脳室内、経皮的又は経皮的塗布、皮下、腹腔内、鼻腔内、腸内、局所、舌下、膣内又は直腸手段を含むがそれらに限定されない。任意の数の経路により投与され得る。

#### 【0052】

経口投与のための組成物は、バルク液体の溶液または懸濁液、又はバルク粉末の形態であり得る。より一般的には、しかしながら、組成物は、正確な投薬を容易にするために、単位剤形で提示される。

#### 【0053】

「単位剤形」という表現は、ヒト被験者及び他の哺乳動物のための単位投与量として適した物理的に別個の単位を指し、各単位は、適切な医薬賦形剤と関連して、所望の治療効果を生じるように計算された所定量の活性物質を含有する。典型的な単位剤形は、再充填され、予め測定されたアンプル又は液体組成物のシリンジ又は固体組成物の場合には丸剤、錠剤、カプセル剤などを含む。そのような組成物中、本発明の化合物は、通常副成分（約0.1～約50重量%、又は、好ましくは約1～約40重量%）であり、残りは様々なビヒクル又は担体及び所望の投与形態を形成するために役立つ加工助剤である。

#### 【0054】

投薬処置は、単回用量スケジュール又は複数回投与スケジュールであり得る。

#### 【0055】

本発明の更なる目的は、心不全及び高血圧などの心血管疾患の治療に有用な医薬の調製における一般式（I）の前述の化合物の使用である。高血圧は世界の人口の約30%に影響を与え、冠状動脈性心臓病、慢性心不全、脳卒中、腎不全、否定的な血管再構築、網膜損傷及び認知障害などの主要な心血管系疾患及び臓器心血管系合併症による、若年性の罹患率及び死亡率の予防可能な原因を表す（Ritz E., Am. J. Cardiol., 2007, 100(3A), 53J-60J; Messerli F. H., et al., 1366614328955\_0.）;

2007, 370, 9587, 591）。

#### 【0056】

本発明の更なる目的は、賦形剤及び/又は薬理学的に許容可能な希釈剤と組み合わせて、前述の式（I）の一つ以上の化合物を含む医薬組成物である。

#### 【0057】

当の組成物は、式（I）の化合物と一緒に、公知の活性成分を含み得る。

#### 【0058】

本発明の更なる実施形態は、適切な賦形剤、安定化剤、及び/又は、薬学的に許容される希釈剤と、一つ以上の式（I）の化合物を混合することにより特徴付けられる、医薬組成物の調製のためのプロセスである。

#### 【0059】

本発明の更なる実施形態は、式中、 $R^1$ は $-CH=NO R^4$ を表し、 $R^4$ はアミノ-（ $C_1 \sim C_6$ ）アルキル又はヘテロシクロアルキルである、式（I）の化合物の実施形態である。

#### 【0060】

以下に記載した実施例は、本発明が保護することを意図するものの、完全なリストではないことを意味する。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0061】

#### 実施例

略語：

AcOEt：酢酸エチル

AcOH：酢酸

9-BBN：9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン

10

20

30

40

50



DCM：ジクロロメタン  
 DIAD：アゾジカルボン酸ジイソプロピル  
 DMSO：ジメチルスルホキシド  
 Et<sub>2</sub>O：ジエチルエーテル  
 EtOH：エタノール  
 HMPA：ヘキサメチルホスホルアミド  
 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>：過酸化水素  
 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>：硫酸  
 IBX：2 - ヨードキシ安息香酸  
 KOtBu：カリウムtert - ブトキシド  
 MeOH：メタノール  
 NaBH<sub>3</sub>CN：シアノ水素化ホウ素ナトリウム  
 NaH：水素化ナトリウム  
 NaHCO<sub>3</sub>：炭酸水素ナトリウム  
 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>：リン酸ナトリウム  
 NaOH：水酸化ナトリウム  
 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>：硫酸ナトリウム  
 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>：チオ硫酸ナトリウム  
 NH<sub>4</sub>OH：水酸化アンモニウム  
 PTSA：p - トルエンスルホン酸  
 RT：室温  
 THF：テトラヒドロフラン

10

## 【0062】

全般的な注意事項：

フラッシュカラムクロマトグラフィーは、シリカゲルを使用して実施した（Merck 230 ~ 400メッシュ）。質量スペクトルデータは、DEP（Direct Exposure Probe）法を使用して、フィニガンINCOS - 50質量分析計から70 eVの電子衝撃イオン化法を用いて得た。

## 【0063】

## 実施例 1

30

(E) - 15 - (2 - アミノエトキシイミノ) - 13 - イソプロピルボドカルバ - 8 , 11 , 13 - トリエン - 15 - アルデヒド

1 mlのピリジン中の、76 mgの13 - イソプロピルボドカルバ - 8 , 11 , 13 - トリエン - 15 - アルデヒド（Gonzalez M. A. , et al. , Eur . J . Med . Chem . , 2010 , 45 , 811）及び33 mgの2 - アミノエトキシアミンジヒドロクロリドの溶液を、室温で1時間攪拌した。ピリジンを蒸発させ、粗反応混合物を溶離液としてDCM / MeOH / NH<sub>4</sub>OH 95 / 5 / 0.5を使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。溶媒を真空下で除去し、残渣をMeOH中に溶解した。化学量論的な量のフマル酸を加え、溶液を真空下で蒸発乾固した。表題の化合物を白色固体として得た。

40

収率：35%（43 mg）。

<sup>1</sup>H - NMR（300 MHz , DMSO - d<sub>6</sub>）：8.70（bb , 4 H）, 7.28（s , 1H）, 7.15（d , 1H）, 6.95（dd , 1H）, 6.83（d , 1H）, 6.41（s , 2H）, 4.05（t , 2H）, 2.97（t , 2H）, 2.77（m , 3H）, 2.29（m , 1H）, 1.80 - 1.20（m , 8H）, 1.14（s , 3H）, 1.13（d , 6H）, 1.10（s , 3H）。

MS：342（M<sup>+</sup>）。

## 【0064】

実施例2 ~ 8を、2 - アミノエトキシアミンジヒドロクロリドの代わりに関連するアミン

50



を使用して、実施例 1 に記載した以下の実験条件に従って合成した。塩形成ステップは、側鎖上の任意の塩基性アミノ基が存在しなかった化合物については記載を省略した。

【0065】

実施例 2

(E) - 15 - (2 - アミノプロポキシイミノ) - 13 - イソプロピルボドカルパ - 8 , 11 , 13 - トリエンフマレート

収率：64% (77 mg)。

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 8.80 (bb, 4 H), 7.24 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.39 (s, 2H), 3.99 (t, 2H), 2.78 (m, 5H), 2.28 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.80 - 1.20 (m, 8H), 1.14 (d, 6H), 1.13 (s, 3H), 1.09 (s, 3H)。

MS: 356 ( $M^+$ )。

【0066】

実施例 3

(E) - 15 - (2 - アミノブトキシイミノ) - 13 - イソプロピルボドカルパ - 8 , 11 , 13 - トリエンフマレート

表題の化合物を、塩形成後に AcOEt / Et<sub>2</sub>O の混合物中で単にそれをすりつぶすことにより得た。

収率：49% (100 mg)。

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 8.75 (bb, 4 H), 7.21 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.38 (s, 2H), 3.94 (t, 2H), 2.76 (m, 5H), 2.29 (m, 1H), 1.85 - 1.20 (m, 12H), 1.14 (d, 6H), 1.14 (s, 3H), 1.09 (s, 3H)。

MS: 370 ( $M^+$ )。

【0067】

実施例 4

(E) - 15 - ((R) - 3 - ピロリジニルオキシイミノ) - 13 - イソプロピルボドカルパ - 8 , 11 , 13 - トリエンフマレート

表題の化合物を、塩形成後に Et<sub>2</sub>O 中で単にそれをすりつぶすことにより得た。

収率：80% (5.10 g)。

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 9.05 (bb, 3 H), 7.24 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.40 (s, 2H), 4.73 (m, 1H), 3.20 - 2.95 (m, 4H), 2.75 (m, 3H), 2.29 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.85 - 1.20 (m, 8H), 1.14 (d, 6H), 1.14 (s, 3H), 1.10 (s, 3H)。

MS: 368 ( $M^+$ )。

【0068】

実施例 5

(E) - 15 - ((S) - 3 - ピロリジニルオキシイミノ) - 13 - イソプロピルボドカルパ - 8 , 11 , 13 - トリエンフマレート

表題の化合物を、塩形成後に Et<sub>2</sub>O 中で単にそれをすりつぶすことにより得た。

収率：72% (243 mg)。

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$  and TFA) : 8.94 (bb, 1H), 8.84 (bb, 1H), 7.27 (s, 1H),



7.15 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.62 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 3.31 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.76 (m, 3H), 2.29 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.80 - 1.20 (m, 8H), 1.15 - 1.10 (m, 12H)。

MS: 368 ( $M^+$ )。

【0069】

#### 実施例 6

(E) - 15 - (4 - ピペリジニルオキシイミノ) - 13 - イソプロピルポドカルパ - 8, 11, 13 - トリエンフマレート

表題の化合物を、塩形成後に  $Et_2O$  中で単にそれをすりつぶすことにより得た。

収率: 90% (185 mg)。

$^1H$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$  and TFA) : 8.45 (bb, 1H), 8.34 (bb, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.61 (s, 2H), 4.19 (m, 1H), 3.25 - 2.65 (m, 7H), 2.28 (m, 1H), 2.07 - 1.20 (m, 12H), 1.14 (s, 3H), 1.13 (d, 6H), 1.09 (s, 3H)。

MS: 382 ( $M^+$ )。

【0070】

#### 実施例 7

(E) - 15 - (3 - ヒドロキシプロポキシイミノ) - 13 - イソプロピルポドカルパ - 8, 11, 13 - トリエンフマレート

フラッシュクロマトグラフィー精製は、溶離液として n-ヘキサン/AcOEt 75:25 を使用して実施した。

収率: 52% (130 mg)。

$^1H$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 7.20 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 4.43 (t, 1H), 3.97 (t, 2H), 3.44 (dt, 2H), 2.77 (m, 3H), 2.28 (m, 1H), 1.80 - 1.20 (m, 10H), 1.14 (s, 3H), 1.14 (d, 6H), 1.09 (s, 3H)。

MS: 357 ( $M^+$ )。

【0071】

#### 実施例 8

(E) - 15 - (3 - (3 - ヒドロキシプロポキシ)プロポキシイミノ) - 13 - イソプロピルポドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン

フラッシュクロマトグラフィー精製は、実施例 7 において例示したように実施した。

収率: 14% (40 mg)。

$^1H$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 7.21 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 4.36 (t, 1H), 3.96 (t, 2H), 3.41 (m, 6H), 2.77 (m, 3H), 2.28 (m, 1H), 1.85 - 1.20 (m, 12H), 1.14 (s, 3H), 1.14 (d, 6H), 1.09 (s, 3H)。

MS: 415 ( $M^+$ )。

【0072】

#### 実施例 9

(E) - 15 - グアニジノイミノ - 13 - イソプロピルポドカルパ - 8, 11, 13 - ト



リエン

1 NのHCl中の80 mgのアミノグアニジン塩酸塩の溶液を、1 mLのジオキサン中の200 mgの13-イソプロピルボドカルパ-8, 11、13-トリエン-15-アルデヒドの溶液へ加えた。混合物を80 で5時間加熱した。冷却後溶媒を減圧下で除去し、粗反応混合物を溶離液としてDCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 90/10/1を使用して精製した。純粋な画分を、蒸発乾固した。表題の化合物を白色固体として得た。

収率：92% (221 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.15 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 5.50 (bb, 2H), 5.16 (bb, 2H), 2.76 (m, 3H), 2.28 (m, 1H), 1.80-1.20 (m, 8H), 1.15 (s, 3H), 1.14 (d, 6H), 1.11 (s, 3H)。

MS: 340 (M<sup>+</sup>)。

【0073】

実施例10

(E)-15-カルボキシメトキシミノ-13-イソプロピルボドカルパ-8, 11, 13-トリエン

2 mLのH<sub>2</sub>O中の160 mgの2-アミノオキシ酸の溶液を、5 mLのTHF中の200 mgの13-イソプロピルボドカルパ-8, 11, 13-トリエン-15-アルデヒドの溶液へ加えた。室温で4時間攪拌した後、溶媒を減圧下で除去し、粗反応混合物を溶離液としてDCM/MeOH 9:1を使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。表題の化合物を白色固体として得た。

収率：91% (230 mg)。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 12.64 (bb, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.84 (d, 1H), 4.44 (s, 2H), 2.76 (m, 3H), 2.28 (m, 1H), 1.80-1.20 (m, 8H), 1.14 (d, 6H), 1.13 (s, 3H), 1.07 (s, 3H)。

MS: 357 (M<sup>+</sup>)。

【0074】

実施例11

(E)-15-(2-アミノエトキシミノ)-13-イソプロピルボドカルパ-8, 11, 13-トリエン-6-オン-フマレート

ステップA：メチル7-オキソ-13-イソプロピルボドカルパ-8, 11, 13-トリエン-15-カルボキシレート

100 mLのAcOH/H<sub>2</sub>O 4:1中の5.72 gのCrO<sub>3</sub>溶液を、10 で15分間以上の期間に渡って激しく攪拌しながら、80 mLのAcOH中の5.00 gのメチル13-イソプロピルボドカルパ-8, 11, 13-トリエン-15-カルボキシレート (Gonzalez M.A., et al., Eur. J. Med. Chem., 2010, 45, 811)の溶液中へ加えた。反応混合物を次に4 へ冷却し、500 mLのH<sub>2</sub>Oへ注ぐ前に2日間攪拌し、Et<sub>2</sub>Oで数回抽出した。合わせた有機抽出物を中性のpHに達するまでH<sub>2</sub>O、5%のNaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄し、生理食塩水で洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。残渣をシクロヘキサン/AcOEt 95/5を使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、所望の付加体を得た。

収率：58% (3.05 g)。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.68 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.50 (s, 1H), 3.40 (s, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.20 (s, 1H), 3.10 (s, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.50 (s, 1H), 2.40 (s, 1H), 2.30 (s, 1H), 2.20 (s, 1H), 2.10 (s, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.80 (s, 1H), 1.70 (s, 1H), 1.60 (s, 1H), 1.50 (s, 1H), 1.40 (s, 1H), 1.30 (s, 1H), 1.20 (s, 1H), 1.10 (s, 1H), 1.00 (s, 1H), 0.90 (s, 1H), 0.80 (s, 1H), 0.70 (s, 1H), 0.60 (s, 1H), 0.50 (s, 1H), 0.40 (s, 1H), 0.30 (s, 1H), 0.20 (s, 1H), 0.10 (s, 1H), 0.00 (s, 1H)。



3 H), 2.90 (m, 1 H), 2.80 (dd, 1 H), 2.48 (dd, 1 H), 2.38 (m, 1 H), 2.09 (dd, 1 H), 1.75 - 1.40 (m, 5 H), 1.26 (s, 3 H), 1.20 (s, 3 H), 1.18 (d, 6 H)。

MS: 328 ( $M^+$ )。

#### 【0075】

ステップB: メチル7 - アセトキシ - 13 - イソプロピルポドカルパ - 6, 8, 11, 13 - テトラエン - 15 - カルボキシレート

51 mLの酢酸イソプロペニル中の、4.30 gのメチル7 - オキソ - 13 - イソプロピルポドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン - 15 - カルボキシレート及び0.25 mgのPTSAの溶液を、3日間還流した。冷却後、溶液を5%の $\text{NaHCO}_3$  (3 × 20 mL) 及び生理食塩水で洗浄した。 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させた後、溶液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、n - ヘキサン/AeOEt 93/7を使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、所望の付加体を得た。

収率: 74% (3.56 g)。

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 7.17 (dd, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 6.96 (d, 1 H), 5.34 (d, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 2.85 (m, 1 H), 2.80 (d, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 2.17 (m, 1 H), 1.80 - 1.50 (m, 5 H), 1.31 (s, 3 H), 1.16 (d, 3 H), 1.15 (d, 3 H), 1.10 (s, 3 H)。

MS: 370 ( $M^+$ )。

#### 【0076】

ステップC: 6 - ヒドロキシ - 7 - オキソ - 13 - イソプロピルポドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン - 15 - カルボキシレート

12.1 mLの過酢酸を、50 mLの $\text{CHCl}_3$ 中の3.55 gのメチル7 - アセトキシ - 13 - イソプロピルポドカルパ - 6, 8, 11, 13 - テトラエン - 15 - カルボキシレート溶液へ、0 で滴下した。室温で24時間後、反応混合物を0 へ冷却し、10%の $\text{NaI}$ 水溶液を茶色が現れるまで加えた。10分後、 $\text{Na}_2\text{SO}_3$ の飽和水溶液を茶色が消えるまで加えた。層を分離し、水層を $\text{CHCl}_3$ で抽出した (3 × 50 mL)。合わせた有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、蒸発乾固し、メチル6 - アセトキシ - 7 - オキソ - 13 - イソプロピルポドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン - 15 - カルボキシレート及びメチル6 - ヒドロキシ - 7 - オキソ - 13 - イソプロピルポドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン - 15 - カルボキシレートの3/2混合物を得た。

収率: 93% (3.44 g)。

メチル6 - アセトキシ - 7 - オキソ - 13 - イソプロピルポドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン - 15 - カルボキシレート

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 7.72 (d, 1 H), 7.58 (dd, 1 H), 7.48 (d, 1 H), 5.46 (d, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 2.96 (d, 1 H), 2.94 (m, 1 H), 2.46 (m, 1 H), 2.02 (s, 3 H), 1.80 - 1.40 (m, 5 H), 1.34 (s, 3 H), 1.22 (s, 3 H), 1.19 (d, 6 H)。

MS: 386 ( $M^+$ )。

メチル6 - ヒドロキシ - 7 - オキソ - 13 - イソプロピルポドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン - 15 - カルボキシレート

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 7.73 (d, 1 H), 7.51 (dd, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 5.33 (d, 1 H), 4.37 (dd, 1 H), 3.46 (s, 3 H), 2.94 (m, 1 H), 2.70 (d, 1 H), 2.38 (m, 1 H), 1.8



0 - 1.33 (m, 5H), 1.36 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.19 (d, 6H)。

MS: 344 ( $M^+$ )。

【0077】

ステップD: 13 - イソプロピルボドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン - 6, 15 - ジオール

3滴の濃 $H_2SO_4$ の後に0.16gの10%Pd/Cを、15mLのAcOH中の、メチル6 - アセトキシ - 7 - オキソ - 13 - イソプロピルボドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン - 15 - カルボキシレート及びメチル6 - ヒドロキシ - 7 - オキソ - 13 - イソプロピルボドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン - 15 - カルボキシレートの3/2 10  
混合物の0.83gの溶液へ加えた。混合物を室温で50psiで3時間水素化した。反応混合物を濾過した。得られた溶液を $Et_2O$ で希釈し、5%の $NaHCO_3$ 水溶液を加えた中和した。層を分離し、水層を $Et_2O$ で抽出した。合わせた有機層を5%の $NaHCO_3$ 水溶液、生理食塩水で洗浄し、 $Na_2SO_4$ で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、n - ヘキサン/AcOEt 9/1を使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、メチル6 - アセトキシ - 13 - イソプロピルボドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン - 15 - カルボキシレート及び6 - ヒドロキシ - 13 - イソプロピルボドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン - 15 - カルボン酸ラク톤の7/3混合物を得た。

収率: 68% (0.54g)。

メチル6 - アセトキシ - 13 - イソプロピルボドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン - 15 - カルボキシレート 20

$^1H$ -NMR (300 MHz, アセトン- $d_6$ ) : 7.21 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.93 (d, 1H), 5.30 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.36 (dd, 1H), 2.90 - 2.60 (m, 3H), 2.38 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.80 - 1.50 (m, 5H), 1.24 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.20 (d, 6H)。

MS: 372 ( $M^+$ )。

6 - ヒドロキシ - 13 - イソプロピルボドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン - 15 - カルボン酸ラク톤 30

$^1H$ -NMR (300 MHz, アセトン- $d_6$ ) : 7.21 (d, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.01 (d, 1H), 4.80 (m, 1H), 3.44 (dd, 1H), 2.95 - 2.75 (m, 3H), 2.23 (m, 1H), 1.85 - 1.40 (m, 5H), 1.29 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.21 (d, 6H)。

MS: 298 ( $M^+$ )。

【0078】

上記の混合物を、0 で、15mLの乾燥THF中の540mgの $LiAlH_4$ 懸濁液中へ加えた。反応混合物を1時間還流まで加熱し、次に0 まで冷却した。反応混合物を、0.54mLの $H_2O$ 及び0.54mLの30%NaOH及び1.65mLの $H_2O$ を加えることにより急冷した。室温まで温めた後、反応混合物を濾過し、得られた濾液をAcOEt及びDCMですすいだ。有機層を減圧下で濃縮し、ケーキをDCM中に溶解し、生理食塩水で洗浄し、 $Na_2SO_4$ で乾燥させ、蒸発乾固させ、所望の付加体を得た。 40

収率: 99% (445mg)。

$^1H$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 7.07 (d, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 4.97 (d, 1H), 4.41 (t, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.36 (dd, 1H), 3.19 (dd, 1H), 2.98 (dd, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.63 (dd, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.85 - 1.15 (m, 6H), 1.16 (d, 6H), 1.07 (s, 50



3 H), 0.94 (s, 3 H)。

MS: 302 (M<sup>+</sup>)。

【0079】

ステップE: 6 - オキソ - 13 - イソプロピルポドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン - 15 - アルデヒド

4 mL の乾燥DCM中の321 gの13 - イソプロピルポドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン - 6, 15 - ジオールを、室温で2時間攪拌した。反応混合物を次に、40 mL のEt<sub>2</sub>Oへ注いだ。黒色の混合物をフロリジルパッドで濾過した。濾液を蒸発させ、残渣をn - ヘキサン/AcOEt 9/1を使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、所望の付加体を得た。

収率: 455 (138 mg)。

<sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : 9.25 (s, 1 H), 7.28 (d, 1 H), 7.14 (dd, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 3.81 (d, 1 H), 3.57 (d, 1 H), 2.89 (s, 1 H), 2.84 (m, 1 H), 2.31 (m, 1 H), 1.80 - 1.50 (m, 5 H), 1.22 (s, 3 H), 1.18 (d, 6 H), 1.15 (s, 3 H)。

MS: 298 (M<sup>+</sup>)。

【0080】

ステップF: (E) - 15 - (2 - アミノエトキシイミノ) - 13 - イソプロピルポドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン - 6 - オン - フマレート

1 mL の水中の154 mLの2 - アミンエトキシアミンジヒドロクロリド及び165 mg のNa<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> · 12H<sub>2</sub>Oを、2 mLのTHF中の138 mgの6 - オキソ - 13 - イソプロピルポドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン - 15 - アルデヒドの溶液へ加え、反応混合物を一晩攪拌した。NaClを加え、層を分離し、水層をTHFで抽出した。合わせた有機抽出物を蒸発させた。残渣を、溶離液としてDCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 90/10/1を用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。溶媒を減圧下で除去し、フマル酸の化学量論的な量を追加する前に、得られた残渣をMeOH中で溶解させた。溶液を次に蒸発乾固し、所望の付加体を得た。

収率: 70% (153 mg)。

<sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : 8.02 (bb, 4 H), 7.43 (s, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 7.11 (dd, 1 H), 6.97 (d, 1 H), 6.39 (s, 2 H), 3.96 (t, 2 H), 3.68 (s, 2 H), 2.88 (m, 2 H), 2.82 (m, 1 H), 2.81 (s, 1 H), 2.33 (m, 1 H), 1.80 - 1.30 (m, 5 H), 1.37 (s, 3 H), 1.17 (d, 6 H), 1.11 (s, 3 H)。

MS: 356 (M<sup>+</sup>)。

【0081】

## 実施例12

(E) - 15 - (2 - アミノエトキシイミノ) - 13 - イソプロピルポドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン - 7 - オンフマレート

ステップA: 13 - イソプロピルポドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン - 7, 15 - ジオール

20 mL の乾燥THF中の700 mgのメチル7 - オキソ - 13 - イソプロピルポドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン - 15 - カルボキシレート溶液を、0 °で、15 mL の乾燥THF中の810 mgの攪拌したLiAlH<sub>4</sub>懸濁液へ滴下した。反応混合物を1時間還流まで加熱し、次に0 °へ冷却した。反応混合物を、0.82 mLのH<sub>2</sub>O、0.82 mLの30% NaOH及び2.4 mLのH<sub>2</sub>Oを加えることにより急冷した。室温まで温めた後、反応混合物を濾過し、得られた濾液を、AcOEt及びDCMですすいだ。有機

10

20

30

40

50



層を減圧下で濃縮し、得られた残渣をDCM中で溶解し、生理食塩水で洗浄し、 $\text{N}_2\text{S}_2\text{O}_4$ で乾燥させ、蒸発乾固して所望の付加体を得た。

収率：55% (350 mg)。

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 7.30 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.99 (dd, 1H), 5.09 (d, 1H), 4.50 (m, 2H), 3.27 (dd, 1H), 2.90 (dd, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.96 (dd, 1H), 1.80 - 1.40 (m, 7H), 1.17 (s, 3H), 1.16 (d, 6H), 0.75 (s, 3H)。

MS: 302 ( $\text{M}^+$ )。

10

#### 【0082】

ステップB: 7 - オキシ - 13 - イソプロピルポドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン - 15 - アルデヒド

1.30 gのIBXを、7 mLのDMSO中の350 mgの13 - イソプロピルポドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン - 7, 15 - ジオールの攪拌した溶液へ加えた。1時間後、溶液を、40 mLの水の後に、40 mLの $\text{Et}_2\text{O}$ を用いて急冷した。反応混合物を濾過し、濾液を徹底的に $\text{Et}_2\text{O}$ ですすいだ。層を分離し、有機層を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、 $n$  - ヘキサン / AcOEt 95 / 5を用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、所望の付加体を得た。

収率：75% (250 mg)。

20

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 9.25 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.74 (dd, 1H), 2.44 (dd, 1H), 2.39 (m, 1H), 1.97 (dd, 1H), 1.87 - 1.25 (m, 5H), 1.22 (s, 3H), 1.18 (d, 6H), 1.12 (s, 3H)。

MS: 298 ( $\text{M}^+$ )。

#### 【0083】

ステップC: (E) - 15 - (2 - アミノエトキシイミノ) - 13 - イソプロピルポドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン - 7 - オン - フマレート

30

所望の付加体を、13 - イソプロピルポドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン - 15 - アルデヒドの代わりに、7 - オキシ - 13 - イソプロピルポドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン - 15 - アルデヒドを使用して、実施例1に記載した実験条件に従って合成した。表題の化合物をまた、 $\text{Et}_2\text{O}$ 中ですりつぶし、白色固体として得た。

収率：88% (188 mg)。

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 8.20 (bb, 4H), 7.69 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.38 (s, 2H), 4.03 (m, 2H), 2.93 (m, 3H), 2.72 (dd, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.28 (dd, 1H), 2.17 (dd, 1H), 1.90 - 1.35 (m, 5H), 1.23 (s, 3H), 1.18 (d, 6H), 1.16 (s, 3H)。

40

MS: 356 ( $\text{M}^+$ )。

#### 【0084】

##### 実施例13

(E) - 15 - (3 - アミノプロポキシイミノ) - 13 - イソプロピルポドカルパ 8, 11, 13 - トリエン - 7 - オンフマレート

実施例12に記載した方法に従い、ステップCにおいて2 - アミノエトキシアミンジヒドロクロリドの代わりに3 - アミノプロポキシアミンジヒドロクロリドを使用して合成した。表題の化合物を白色固体として得た。

50



収率：79% (90 mg)。

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 8.20 (bb, 4H), 7.69 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.36 (s, 2H), 3.99 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.72 (dd, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.23 (dd, 1H), 2.15 (dd, 1H), 1.85-1.35 (m, 7H), 1.23 (s, 3H), 1.18 (d, 6H), 1.15 (s, 3H)。

MS: 370 ( $M^+$ )。

【0085】

10

#### 実施例 14

(E)-15-(3-アミノプロポキシミノ)-13-イソプロピルポドカルパ8, 11, 13-トリエン-6-オンフマレート

実施例 11 に記載した方法に従い、ステップ F において 2-アミノエトキシアミンジヒドロクロリドの代わりに、3-アミノプロポキシアミンを使用して合成した。表記の化合物を白色固体として得た。

収率：61% (134 mg)。

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 7.70 (bb, 4H), 7.63 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.07 (dd, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.60 (s, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.79 (m, 4H), 2.29 (m, 1H), 1.80-1.30 (m, 7H), 1.34 (s, 3H), 1.14 (d, 6H), 1.08 (s, 3H)。

MS: 370 ( $M^+$ )。

【0086】

#### 実施例 15

(E, E)-15-(2-アミノエトキシミノ)-6-ヒドロキシミノ-13-イソプロピルポドカルパ-8, 11, 13-トリエンフマレート

3.5 mL のピリジン中の 139 mg の (E)-15-(2-アミノエトキシミノ)-13-イソプロピルポドカルパ-8, 11, 13-トリエン-6-オンフマレート及び 309 mg のヒドロキシアミンヒドロクロリドの混合物を、室温で3日間、その後70℃で6時間攪拌した。混合物を次に冷却し、ピリジンを減圧下で除去した。粗反応混合物を、溶離液として DCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 93/7/0.7 を使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。真空下で溶媒を除去した後、化学量論的な量のフマル酸を加え、溶液を蒸発乾固して表題の化合物を白色固体として得た。

収率：20% (28 mg)。

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 10.85 (s, 1H), 8.50 (bb, 4H), 7.54 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.42 (s, 2H), 3.98 (t, 2H), 3.81 (d, 1H), 3.57 (d, 1H), 2.94 (t, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.49 (s, 1H), 2.34 (m, 1H), 1.85-1.35 (m, 5H), 1.47 (s, 3H), 1.16 (d, 6H), 1.06 (s, 3H)。

MS: 371 ( $M^+$ )。

【0087】

#### 実施例 16

(E, E)-15-(2-アミノエトキシミノ)-7-ヒドロキシミノ-13-イソプロピルポドカルパ-8, 11, 13-トリエンフマレート

実施例 15 に記載の方法に従い、(E)-15-(2-アミノエトキシミノ)-13-

50



イソプロピルポドカルパ - 8 , 11 , 13 - トリエン - 6 - オンフマレートの代わりに、  
( E ) - 15 - ( 2 - アミノエトキシイミノ ) - 13 - イソプロピルポドカルパ - 8 , 11 , 13 - トリエン - 7 - オンフマレートを使用して合成した。表題の化合物を白色固体として得た。

収率 : 62 % ( 45 mg )。

$^1\text{H}$  - NMR ( 300 MHz , DMSO -  $d_6$  ) : 12.90 ( bb , 1H ) , 11.17 ( s , 1H ) , 7.98 ( bb , 3H ) , 7.66 ( d , 1H ) , 7.30 ( s , 1H ) , 7.21 ( m , 2H ) , 6.60 ( s , 2H ) , 4.10 ( t , 2H ) , 3.03 ( t , 2H ) , 2.85 ( m , 1H ) , 2.63 ( dd , 1H ) , 2.37 ( dd , 1H ) , 2.30 ( m , 1H ) , 1.85 - 1.35 ( m , 6H ) , 1.19 ( s , 3H ) , 1.16 ( d , 6H ) , 1.04 ( s , 3H )。

MS : 371 (  $M^+$  )。

【 0088 】

#### 実施例 17

( E , E ) - 15 - ( 3 - アミノプロポキシイミノ ) - 7 - ヒドロキシイミノ - 13 - イソプロピルポドカルパ - 8 , 11 , 13 - トリエンフマレート

実施例 16 に記載した方法に従って、( E ) - 15 - ( 2 - アミノエトキシイミノ ) - 13 - イソプロピルポドカルパ - 8 , 11 , 13 - トリエン - 7 - オンフマレートの代わりに、( E ) - 15 - ( 3 - アミノプロポキシイミノ ) - 13 - イソプロピルポドカルパ - 8 , 11 , 13 - トリエン - 7 - オンフマレートを使用して合成した。表題の化合物を白色固体として得た。

収率 : 58 % ( 45 mg )。

$^1\text{H}$  - NMR ( 300 MHz , DMSO -  $d_6$  ) : 12.90 ( bs , 1H ) , 11.16 ( s , 1H ) , 7.88 ( bb , 3H ) , 7.25 ( s , 1H ) , 7.23 ( d , 1H ) , 7.18 ( dd , 1H ) , 6.60 ( s , 2H ) , 3.99 ( t , 2H ) , 2.82 ( m , 3H ) , 2.60 ( dd , 1H ) , 2.35 ( dd , 1H ) , 2.29 ( m , 1H ) , 1.93 - 1.35 ( m , 8H ) , 1.17 ( s , 3H ) , 1.16 ( d , 6H ) , 1.04 ( s , 3H )。

MS : 385 (  $M^+$  )。

【 0089 】

#### 実施例 18

( E , E ) - 6 , 15 - ジヒドロキシイミノ - 13 - イソプロピルポドカルパ - 8 , 11 , 13 - トリエン

実施例 15 に記載の方法に従って、( E ) - 15 - ( 2 - アミノエトキシイミノ ) - 13 - イソプロピルポドカルパ - 8 , 11 , 13 - トリエン - 6 - オンフマレートの代わりに、6 - オキソ - 13 - イソプロピルポドカルパ - 8 , 11 , 13 - トリエン - 15 - アルデヒドを使用して合成した。表題の化合物を白色固体として得た。

収率 : 29 % ( 28 mg )。

$^1\text{H}$  - NMR ( 300 MHz , DMSO -  $d_6$  ) : 10.73 ( s , 1H ) , 10.05 ( s , 1H ) , 7.36 ( s , 1H ) , 7.20 ( d , 1H ) , 7.04 ( dd , 1H ) , 7.00 ( d , 1H ) , 3.82 ( d , 1H ) , 3.52 ( d , 1H ) , 2.80 ( m , 1H ) , 2.46 ( s , 1H ) , 2.34 ( m , 1H ) , 1.85 - 1.35 ( m , 5H ) , 1.47 ( s , 3H ) , 1.16 ( d , 6H ) , 1.06 ( s , 3H )。

MS : 328 (  $M^+$  )。

【 0090 】

#### 実施例 19



(E, E) - 15 - (2 - アミノエトキシイミノ) - 6 - ヒドロキシ - 13 - イソプロ  
ピルボドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン - 7 - オンフマレート

ステップA: 13 - イソプロピルボドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン - 6, 7, 15 - トリオール

表題の化合物を、実施例12のステップAに記載の手順に従って、メチル7 - オキソ - 13 - イソプロピルボドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン - 15 - カルボキシレートの代わりに、メチル6 - アセトキシ - 7 - オキソ - 13 - イソプロピルボドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン - 15 - カルボキシレートを使用して合成した。

収率: 97% (820 mg)。

13 - イソプロピルボドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン - 6, 7, 15 - トリオール 10

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 7.27 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.04 (dd, 1H), 5.09 (d, 1H), 4.69 (t, 1H), 4.66 (d, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.90 (dd, 1H), 3.04 (dd, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.85 - 1.22 (m, 6H), 1.18 (d, 6H), 1.12 (s, 3H), 0.96 (s, 3H)。

13 - イソプロピルボドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン - 6, 7, 15 - トリオール 20

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 7.24 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 5.26 (d, 1H), 4.97 (d, 1H), 4.36 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.14 (dd, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.80 - 1.15 (m, 6H), 1.20 (s, 3H), 1.17 (d, 6H), 0.97 (s, 3H)。

MS: 318 ( $M^+$ )。

【0091】

ステップB: 6 - ヒドロキシ - 7 - オキソ - 13 - イソプロピルボドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン - 15 - アルデヒド 30

n - ヘキサン/AcOEt 75/25を使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製した表題の化合物を、実施例12のステップBに記載の手順に従って、13 - イソプロピルボドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン - 7, 15 - ジオールの代わりに、13 - イソプロピルボドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン - 6, 7, 15 - トリオールを使用して得た。

収率: 65% (520 mg)。

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 9.09 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 5.70 (d, 1H), 4.37 (dd, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 1.85 - 0.95 (m, 5H), 1.30 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.19 (d, 6H)。

MS: 314 ( $M^+$ )。

【0092】

ステップC: (E) - 15 - (2 - アミノエトキシイミノ) - 6 - ヒドロキシ - 13 - イソプロピルボドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン - 7 - オンフマレート

表題の化合物を、実施例1に記載の手順に従うが、二日間の反応(1時間の代わりに)を実施し、13 - イソプロピルボドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン - 15 - アルデヒドの代わりに、6 - ヒドロキシ - 7 - オキソ - 13 - イソプロピルボドカルパ - 8, 1 50



1, 13 - トリエン - 15 - アルデヒドを使用して、白色固体として得た。

収率：30% (150 mg)。

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 12.60 (bb, 1H), 8.60 (bb, 3H), 7.70 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.37 (s, 2H), 5.20 (bb, 1H), 4.45 (d, 1H), 3.95 (m, 2H), 2.91 (m, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.07 (d, 1H), 1.85 - 1.20 (m, 5H), 1.31 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.15 (d, 6H)。

MS: 372 ( $M^+$ )。

10

【0093】

#### 実施例 20

(E) - 15 - (3 - アミノプロポキシイミノ) - 6 - ヒドロキシ - 13 - イソプロピルボドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン - 7 - オンフマレート

表題の化合物を、実施例 19 のステップ C に記載の手順に従い、ステップ C において 2 - アミノエトキシアミンジヒドロクロリドの代わりに、3 - アミノプロポキシアミンジヒドロクロリドを使用して、白色固体として得た。

収率：38% (143 mg)。

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 8.30 (bb, 4H), 7.73 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.37 (s, 2H), 5.31 (bb, 1H), 4.45 (d, 1H), 3.91 (m, 2H), 2.93 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.08 (d, 1H), 1.9 - 1.30 (m, 7H), 1.34 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.19 (d, 6H)。

20

MS: 386 ( $M^+$ )。

【0094】

#### 実施例 21

(E, E) - 15 - (3 - アミノプロポキシイミノ) - 7 - ヒドロキシイミノ - 13 - イソプロピルボドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン - 6 - オールフマレート

30

表題の化合物を、実施例 16 に記載の手順に従って、(E) - 15 - (2 - アミノエトキシイミノ) - 13 - イソプロピルボドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン - 7 - オンの代わりに、(E) - 15 - (3 - アミノプロポキシイミノ) - 6 - ヒドロキシ - 13 - イソプロピルボドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン - 7 - オンを使用して、白色固体として得た。

収率：38% (54 mg)。

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 11.70 (bb, 1H), 8.70 (m, 4H), 7.42 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.37 (s, 2H), 4.89 (d, 1H), 4.70 (bb, 1H), 3.91 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.90 - 1.30 (m, 8H), 1.30 (s, 3H), 1.18 (d, 6H), 0.96 (s, 3H)。

40

MS: 401 ( $M^+$ )。

【0095】

#### 実施例 22

(E, E) - 15 - (2 - アミノエトキシイミノ) - 7 - ヒドロキシイミノ - 13 - イソプロピルボドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン - 6 - オールフマレート

表題の化合物を、実施例 21 に記載の手順に従って、(E) - 15 - (3 - アミノプロポキシイミノ) - 6 - ヒドロキシ - 13 - イソプロピルボドカルパ - 8, 11, 13 - ト

50



リエン - 7 - オンフマレートの代わりに、(E) - 15 - (2 - アミノエトキシイミノ) - 6 - ヒドロキシ - 13 - イソプロピルポドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン - 7 - オンフマレートを使用して、白色固体として得た。

収率：30% (30 mg)。

<sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : 11.60 (bb, 1H), 8.50 (bb, 4H), 7.42 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.38 (s, 2H), 4.89 (d, 1H), 5.05 (bb, 1H), 3.98 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.79 - 1.25 (m, 6H), 1.31 (s, 3H), 1.18 (d, 6H), 0.96 (s, 3H)。

MS: 387 (M<sup>+</sup>)。

【0096】

#### 実施例 23

(Z) - 15 - (4 - アミノブチリデン) - 13 - イソプロピルポドカルパ - 8, 11, 13 - トリエンフマレート

ステップ A: (Z) - 15 - (3 - シアノプロピリデン) - 13 - イソプロピルポドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン

KOtBu (310 mg) を、0 で、8 mL の乾燥 THF 中の 1.16 g の (3 - シアノプロピル) トリフェニルホスホニウムブロミドの攪拌した懸濁液へ少しずつ加えた。0 で 30 分後、混合物を室温まで温め、6 mL の乾燥 THF 中の 0.20 g の 13 - イソプロピルポドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン - 15 - アルデヒド溶液を加えた。反応混合物を 45 分間攪拌し、次に、60 mL の 5% NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 水溶液及び AcOEt を加えることにより急冷した。層を分離し、水層を AcOEt で抽出した。合わせた有機抽出物を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、n ヘキサン / AcOEt 9 / 1 を使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、所望の付加体を得た。

収率：98% (230 mg)。

<sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, アセトン - d<sub>6</sub>) : 7.17 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.37 (m, 1H), 5.24 (m, 1H), 2.90 - 2.50 (m, 7H), 2.32 (m, 1H), 1.85 - 1.31 (m, 8H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.19 (d, 6H)。

MS: 335 (M<sup>+</sup>)。

【0097】

ステップ B: (Z) - 15 - (4 - アミノブチリデン) - 13 - イソプロピルポドカルパ - 8, 11, 13 - トリエンフマレート

Na (2.3 g 細片状態で) を、攪拌しながら還流で、25 mL の EtOH 中の 250 mg の (Z) - 15 - (3 - シアノプロピリデン) - 13 - イソプロピルポドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン溶液へ、4 時間以上の期間に渡って加えた。混合物を室温へ冷却し、50 mL の Na<sub>2</sub>H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> の 5% 水溶液を加え、その後、pH 8 に達するまで 1 N の HCl を加えた。反応混合物を DCM で抽出し (3 × 100 mL)、有機層を減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として DCM / MeOH / NH<sub>4</sub>OH 90 / 10 / 1 を使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。真空中で溶媒を除去した後、残渣を MeOH 中へ溶解し、化学量論的な量のフマル酸を加えた。MeOH を減圧下で除去し、白色固体として所望の付加体を得た。

収率：95% (243 mg)。

<sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : 7.87 (bb, 4H), 7.14 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.41 (s, 2H), 5.16 (m, 2H), 2.76



(m, 5H), 2.22 (m, 3H), 1.80 - 1.20 (m, 10H), 1.17 (s, 3H), 1.14 (d, 6H), 1.13 (s, 3H)。

MS: 339 ( $M^+$ )。

【0098】

#### 実施例 24

(Z) - 15 - (5 - アミノペンチリデン) - 13 - イソプロピルポドカルパ - 8, 11, 13 - トリエンフマレート

ステップ A: (Z) - 15 - (4 - シアノブチリデン) - 13 - イソプロピルポドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン

表題の化合物を、実施例 23 のステップ A に記載の手順に従い、(3 - シアノプロピル)トリフェニルホスホニウムブロミドの代わりに、(4 - シアノブチル)トリフェニルホスホニウムブロミドを使用して得た。

収率: 92% (450 mg)。

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, アセトン- $d_6$ ) : 7.17 (d, 1H), 6.97 (dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.29 (m, 1H), 5.20 (m, 1H), 2.95 - 2.25 (m, 8H), 1.90 - 1.25 (m, 10H), 1.26 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.19 (d, 6H)。

MS: 349 ( $M^+$ )。

【0099】

ステップ B: (Z) - 15 - (5 - アミノペンチリデン) - 13 - イソプロピルポドカルパ - 8, 11, 13 - トリエンフマレート

表題の化合物を、実施例 23 のステップ B に記載の方法に従い、(Z) - 15 - (3 - シアノプロピリデン) - 13 - イソプロピルポドカルパ - 8, 11, 13 - トリエンの代わりに、(Z) - 15 - (4 - シアノブチリデン) - 13 - イソプロピルポドカルパ - 8, 11, 13 - トリエンを使用して、白色固体として得た。

収率: 80% (260 mg)。

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 7.98 (bb, 4H), 7.13 (d, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.40 (s, 2H), 5.14 (m, 2H), 2.74 (m, 5H), 2.26 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 1.77 - 1.20 (m, 12H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (d, 6H), 1.12 (s, 3H)。

MS: 353 ( $M^+$ )。

【0100】

#### 実施例 25

15 - (4 - アミノブチル) - 13 - イソプロピルポドカルパ - 8, 11, 13 - トリエンフマレート

無水 EtOH 中の 400 mg の (Z) - 15 - (4 - アミノブチリデン) - 13 - イソプロピルポドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン及び 130 mg の 10% Pd/C の混合物を、室温で、 $\text{H}_2$  の一気圧下で、二時間水素化した。触媒を濾別し、溶媒を真空下で除去した。粗反応混合物を、溶離液として DCM/MeOH/ $\text{NH}_4\text{OH}$  90/10/1 を使用してフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。減圧下で溶媒を除去した後、残渣を MeOH 中に溶解し、化学量論的な量のフマル酸を加えた。MeOH を減圧下で除去し、白色固体として所望の付加体を得た。

収率: 65% (350 mg)。

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 8.00 (bb, 4H), 7.13 (d, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.40 (s, 2H), 2.77 (m, 5H), 2.25



(m, 1H), 1.80 - 1.10 (m, 16H), 1.13 (d, 6H), 1.12 (s, 3H), 0.86 (s, 3H)。

MS: 341 ( $M^+$ )。

【0101】

#### 実施例 26

15 - (4 - アミノペンチル) - 13 - イソプロピルポドカルパ - 8, 11, 13 - トリエンフマレート

表題の化合物を、実施例 25 に記載の手順に従い、(Z) - 15 - (4 - アミノブチリデン) - 13 - イソプロピルポドカルパ - 8, 11, 13 - トリエンの代わりに、(Z) - 15 - (5 - アミノペンチリデン) - 13 - イソプロピルポドカルパ - 8, 11, 13 - トリエンフマレートを使用して、白色固体として得た。

収率: 69% (385 mg)。

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ): 8.00 (bb, 4H), 7.13 (d, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.61 (s, 2H), 2.75 (m, 5H), 2.24 (m, 1H), 1.80 - 1.10 (m, 18H), 1.13 (d, 6H), 1.11 (s, 3H), 0.86 (s, 3H)。

MS: 355 ( $M^+$ )。

【0102】

#### 実施例 27

15 - (3 - アミノプロポキシ) - 13 - イソプロピルポドカルパ - 8, 11, 13 - トリエンフマレート

ステップ A: 13 - イソプロピル - 15 - アリルオキシポドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン

5 mL の 1, 2 - ジメトキシエタン中の 571 mg の 13 - イソプロピルポドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン - 15 - オール (Gonzalez M. A., et al., Eur. J. Med. Chem., 2010, 45, 811) の溶液を、5 mL の 1, 2 - ジメトキシエタン中の 490 mg の NaH (油中 60%) 及び 49 mg の NaI の攪拌した懸濁液中へ加えた。15 分後、1.75 mL のアリルブロミドを加え、反応混合物を 2 時間攪拌した。10 mL の MeOH /  $\text{H}_2\text{O}$  1 / 1 を加え、層を分離した。水層を  $\text{Et}_2\text{O}$  で抽出し、合わせた有機抽出物を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、溶媒を真空下で除去した。残渣を、n - ヘキサン / AcOEt 98 / 2 を用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、所望の付加体を得た。

収率: 79% (511 mg)。

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, アセトン- $d_6$ ): 7.17 (d, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.89 (m, 1H), 5.24 (m, 1H), 5.09 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.32 (d, 1H), 2.98 (d, 1H), 2.83 (m, 3H), 2.31 (m, 1H), 1.90 - 1.25 (m, 8H), 1.19 (s, 3H), 1.18 (d, 6H), 0.89 (s, 3H)。

MS: 312 ( $M^+$ )。

【0103】

ステップ B: 13 - イソプロピル - 15 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) ポドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン

10 mL の乾燥 THF 中の 510 mg の 13 - イソプロピル - 15 - アリルオキシポドカルパ - 8, 11, 13 - トリエンの溶液へ、0 で、960 mg の 9 - BBN を加えた。1 時間後、混合物を室温まで温め、2 日間攪拌した。反応は還流で更に 1 時間後に完了した。室温まで冷却後、17 mL の EtOH、その後に、0.31 mL の 6 N の NaOH 及び 0.36 mL の 30%  $\text{H}_2\text{O}_2$  を加えた。3 時間後、溶媒を蒸発させ、残渣を  $\text{Et}_2\text{O}$



及び水を用いて取り上げた。層を分離し、有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、真空下で蒸発させた。残渣を、 $n$ -ヘキサン/ $\text{AcOEt}$  8/2を用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。溶媒を減圧下で除去した後、所望の付加体を、13-イソプロピル-15-(3-ヒドロキシプロポキシ)ポドカルバ-8, 11, 13-トリエン及び13-イソプロピル-15-(2-ヒドロキシ-プロポキシ)ポドカルバ-8, 11, 13-トリエンの3/7混合物として得た。

収率：(515 mg)。

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, アセトン- $d_6$ ) : 7.17 (d, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.86 (d, 1H), 4.45-1.20 (m, 21H), 1.19 (s, 3H), 1.18 (d, 6H), 0.88 (s, 3H)。

MS: 330 ( $\text{M}^+$ )。

#### 【0104】

ステップC: 13-イソプロピル-15-(3-フタルイミドプロポキシ)ポドカルバ-8, 11, 13-トリエン

20 mLの乾燥THF中の613 mgの上記で得られた3/7混合物の溶液へ、522 mgのフタルイミド及び931 mgのトリフェニルホスフィンを加えた。反応混合物を0まで冷却し、0.70 mLのDIADを加えた。24時間後、溶媒を蒸発させ、残渣を $\text{Et}_2\text{O}$ を用いて取り上げた。反応混合物を濾過し、濾液を真空下で蒸発させた。残渣を、 $n$ -ヘキサン/ $\text{AcOEt}$  9/1を用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、所望の付加体を得た。

収率：24% (200 mg、2ステップ)。

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, アセトン- $d_6$ ) : 7.77 (m, 4H), 7.13 (d, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.86 (d, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.27 (d, 1H), 2.91 (d, 1H), 2.82 (m, 3H), 2.35-1.40 (m, 11H), 1.20 (s, 3H), 1.17 (d, 6H), 0.83 (s, 3H)。

MS: 459 ( $\text{M}^+$ )。

#### 【0105】

ステップD: 15-(3-アミノプロポキシ)-13-イソプロピルポドカルバ-8, 11, 13-トリエンフマレート

5 mLの無水 $\text{EtOH}$ 中の199 mgの15-(3-フタルイミドプロポキシ)-13-イソプロピルポドカルバ-8, 11, 13-トリエン及び0.62 mLのヒドラジン水和物の溶液を、還流まで3時間加熱した。冷却後、混合物を濾過し、溶媒を真空下で除去した。残渣を、溶離液として $\text{DCM}/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  93/7/0.7を用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。溶媒を減圧下で除去した後、残渣を $\text{MeOH}$ 中に溶解させ、化学量論的な量のフマル酸を加えた。 $\text{MeOH}$ を減圧下で除去し、白色の固体として所望の付加体を得た。

収率：57% (110 mg)。

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) : 8.19 (bb, 4H), 7.14 (d, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.40 (s, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.22 (d, 1H), 2.89 (d, 1H), 2.76 (m, 5H), 2.24 (m, 1H), 1.80-1.10 (m, 10H), 1.14 (m, 6H), 1.11 (s, 3H), 0.81 (s, 3H)。

MS: 343 ( $\text{M}^+$ )。

#### 【0106】

#### 実施例 28

15-(3-アミノプロピルチオ)-13-イソプロピルポドカルバ-8, 11, 13-



トリエンフマレート

ステップA：13 - イソプロピル - 15 - メタンスルホニルオキシポドカルパ - 8 , 11 , 13 - トリエン

15 mLのDCM中の1.02 gの13 - イソプロピルポドカルパ - 8 , 11 , 13 - トリエン - 15 - オール (Gonzalez M. A. , et al. , Eur. J. Med. Chem. , 2010 , 45 , 811) 溶液へ、0.57 mLのNEt<sub>3</sub>を加えた。0℃へ冷却した後、0.29 mLのメタンスルホニルクロリドを加えた。反応混合物を室温で1.5時間攪拌した。H<sub>2</sub>Oを加え、層を分離した。水層をDCMで抽出した。合わせた有機抽出物を、0.5 NのHCl、水及び生理食塩水で洗浄した。溶媒を真空下で除去した後、所望の付加体を白色固体として得た。

10

収率：94% (1.21 g)。

<sup>1</sup>H - NMR (300 MHz , アセトン - d<sub>6</sub>) : 7.18 (d , 1H) , 6.98 (dd , 1H) , 6.88 (d , 1H) , 4.13 (d , 1H) , 3.85 (d , 1H) , 3.11 (s , 3H) , 2.85 (m , 3H) , 2.34 (m , 1H) , 1.90 - 1.25 (m , 8H) , 1.22 (s , 3H) , 1.18 (d , 6H) , 0.99 (s , 3H)。

MS : 350 (M<sup>+</sup>)。

## 【0107】

ステップB：13 - イソプロピル - 15 - (3 - ヒドロキシプロピルチオ) ポドカルパ - 8 , 11 , 13 - トリエン

20

12 mLのHMPA及び3.0 mLのDMF中の0.90 mLの2 -メルカプトプロパノールの溶液を、Arで脱気し、0℃へ冷却した。0.40 gのNaH (油中60%)を加え、反応混合物を10分間攪拌した。3 mLのHMPA及び2.0 mLのDMF中の1.20 gの13 - イソプロピル - 15 - メタンスルホニルオキシポドカルパ - 8 , 11 , 13 - トリエン溶液を加えた。反応混合物を130℃へ加熱し、この温度で30分間攪拌した。反応混合物を次に冷却し、Et<sub>2</sub>Oで三回抽出する前に、250 gの水を加えた。合わせた有機抽出物を水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。残渣をn - ヘキサン / AcOEt 75 / 25を用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、所望の付加体を得た。

30

収率：89% (1.20 g)。

<sup>1</sup>H - NMR (300 MHz , アセトン - d<sub>6</sub>) : 7.17 (d , 1H) , 6.97 (dd , 1H) , 6.88 (d , 1H) , 3.62 (m , 2H) , 3.53 (m , 1H) , 2.83 (m , 3H) , 2.77 (d , 1H) , 2.58 (t , 2H) , 2.44 (d , 1H) , 2.31 (m , 1H) , 1.90 - 1.25 (m , 10H) , 1.19 (s , 3H) , 1.18 (d , 6H) , 1.03 (s , 3H)。

MS : 346 (M<sup>+</sup>)。

## 【0108】

ステップC：13 - イソプロピル - 15 - (3 - フタルイミドプロピルチオ) ポドカルパ - 8 , 11 , 13 - トリエン

40

表題の化合物を、実施例27のステップCに記載の手順に従って、13 - イソプロピル - 15 - (3 - ヒドロキシプロピル) ポドカルパの代わりに、13 - イソプロピル - 15 - (3 - ヒドロキシプロピルチオ) ポドカルパ - 8 , 11 , 13 - トリエンを使用して、白色固体として得た。

収率：92% (1.30 g)。

<sup>1</sup>H - NMR (300 MHz , アセトン - d<sub>6</sub>) : 7.83 (m , 4H) , 7.16 (d , 1H) , 6.96 (dd , 1H) , 6.84 (d , 1H) , 3.76 (t , 2H) , 2.80 (m , 4H) , 2.58 (t , 2H) , 2.42 (d , 1H) , 2.29 (m , 1H) , 1.96

50



(m, 2H), 1.85 - 1.19 (m, 8H), 1.19 (d, 6H), 1.17 (s, 3H), 1.01 (s, 3H)。

MS: 475 ( $M^+$ )。

#### 【0109】

ステップD: 15 - (3 - アミノプロピルチオ) - 13 - イソプロピルポドカルパ - 8, 11, 13 - トリエンフマレート

表題の化合物を、実施例27のステップDに記載の手順に従って、15 - (3 - フタルイミドプロポキシ) - 13 - イソプロピルポドカルパ - 8, 11, 13 - トリエンの代わりに、15 - (3 - フタルイミドプロピルチオ) - 13 - イソプロピルポドカルパ - 8, 11, 13 - トリエンを使用して、白色固体として得た。

収率: 61% (138 mg)。

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ): 8.00 (bb, 4H), 7.13 (d, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.40 (s, 2H), 2.80 (m, 5H), 2.67 (d, 1H), 2.51 (t, 2H), 2.39 (d, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.80 - 1.20 (m, 10H), 1.14 (d, 6H), 1.11 (s, 3H), 0.95 (s, 3H)。

MS: 359 ( $M^+$ )。

#### 【0110】

#### 実施例29

(E) - 15 - (2 - アミノエトキシイミノ) - 13 - イソプロピルポドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン - 6 - オールフマレート

ステップA: 6 - ヒドロキシ - 13 - イソプロピルポドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン - 15 - アルデヒド

表題の化合物を、実施例12のステップBに記載の手順に従って、13 - イソプロピルポドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン - 7, 15 - ジオールの代わりに、13 - イソプロピルポドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン - 6, 15 - ジオールを使用して、得た。

収率: 46% (125 mg)。

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ): 9.14 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.11 (d, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.17 (dd, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.68 (dd, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.85 (d, 1H), 1.80 - 0.90 (m, 5H), 1.16 (s, 3H), 1.15 (d, 6H), 1.12 (s, 3H)。

MS: 300 ( $M^+$ )。

#### 【0111】

ステップB: (E) - 15 - (3 - アミノエトキシイミノ) - 13 - イソプロピルポドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン - 6 - オールフマレート

1 mLのピリジン中の54 mgの6 - ヒドロキシ - 13 - イソプロピルポドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン - 15 - アルデヒド及び215 mgの2 - アミノエトキシアミンジヒドロクロリドの溶液を、一晩攪拌しながら60℃まで加熱した。ピリジンを真空下で除去し、粗反応混合物を、溶離液としてDCM/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 90/10/1を用いて、フラッシュクロマトグラフィーにより精製した。溶媒を真空下で除去し、残渣をMeOH中へ溶解させ、化学量論的な量のフマル酸を加え、真空下で溶媒を蒸発乾固させた。表題の化合物を白色固体として得た。

収率: 50% (43 mg)。

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ): 8.09 (bb, 4H), 7.44 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.97 (dd, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.38 (s, 2H), 4.79



(b b, 1 H), 4.07 (m, 1 H), 3.96 (t, 2 H), 3.19 (dd, 1 H), 2.92 (t, 2 H), 2.77 (m, 1 H), 2.65 (dd, 1 H), 2.23 (m, 1 H), 1.85 - 1.20 (m, 6 H), 1.28 (s, 3 H), 1.15 (d, 6 H), 1.12 (s, 3 H)。

MS: 358 (M<sup>+</sup>)。

【0112】

#### 実施例 30

(E) - 15 - (3 - アミノプロポキシイミノ) - 13 - イソプロピルポドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン - 6 - オールフマレート

表題の化合物を、実施例 29 のステップ B に記載の手順に従って、2 - アミノエトキシアミンジヒドロクロリドの代わりに、3 - アミノプロポキシアミンジヒドロクロリドを使用して、白色固体として得た。

収率: 67% (57 mg)。

<sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : 8.60 (m, 4 H), 7.36 (s, 1 H), 7.11 (d, 1 H), 6.96 (dd, 1 H), 6.86 (d, 1 H), 6.40 (s, 2 H), 4.95 (b b, 1 H), 4.08 (m, 1 H), 3.91 (m, 2 H), 3.18 (dd, 1 H), 2.82 (t, 2 H), 2.77 (m, 1 H), 2.65 (dd, 1 H), 2.22 (m, 1 H), 1.93 - 1.20 (m, 8 H), 1.27 (s, 3 H), 1.14 (d, 6 H), 1.11 (s, 3 H)。

MS: 372 (M<sup>+</sup>)。

【0113】

#### 実施例 31

(E) - 15 - (2 - アミノエトキシイミノ) - 13 - イソプロピルポドカルパ - 8, 11, 13 - ジエンフマレート

表題の化合物を、実施例 1 に記載の手順に従って、13 - イソプロピルポドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン - 15 - アルデヒドの代わりに、13 - イソプロピルポドカルパ - 7, 13 - ジエン - 15 - アルデヒド (Gonzalez M. A., et al., Eur. J. Med. Chem., 2010, 45, 811) を使用して、白色固体として得た。

収率 40% (40 mg)。

<sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : 8.30 (b b, 4 H), 7.22 (s, 1 H), 6.41 (s, 2 H), 5.71 (s, 1 H), 5.33 (m, 1 H), 4.04 (t, 2 H), 2.95 (t, 2 H), 2.30 - 1.00 (m, 15 H), 1.08 (s, 3 H), 0.95 (d, 6 H), 0.76 (s, 3 H)。

MS: 344 (M<sup>+</sup>)。

【0114】

#### 実施例 32

(E) - 15 - (3 - アミノプロポキシイミノ) - 13 - イソプロピルポドカルパ - 8, 11, 13 - ジエンフマレート

表題の化合物を実施例 31 に記載の手順に従って、2 - アミノエトキシアミンジヒドロクロリドの代わりに、3 - アミノプロポキシアミンジヒドロクロリドを使用して、白色固体として得た。

収率: 64% (38 mg)。

<sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : 8.10 (b b, 4 H), 7.17 (s, 1 H), 6.35 (s, 2 H), 5.71 (s, 1 H), 5.34 (m, 1 H), 3.96 (t, 2 H), 2.75 (



t, 2H), 2.30 - 1.00 (m, 17H), 1.07 (s, 3H), 0.96 (d, 6H), 0.76 (s, 3H)。

MS: 358 ( $M^+$ )。

【0115】

#### 実施例 33

15 - (4 - ピペリジニルオキシアミノ) - 13 - イソプロピルポドカルパ - 8, 11, 13 - トリエンフマレート

3 mL の MeOH 中の 230 mg の (E) - 15 - (4 - ピペリジニルオキシイミノ) - 13 - イソプロピルポドカルパ - 8, 11, 13 - トリエン遊離塩基の溶液へ、pH が 3 へ達するまで 1 N の HCl を加えた。次に、58 mg の  $NaBH_3CN$  を加え、pH を連続的に 0.3 N の HCl を加えることにより 2 で維持し、pH は pH スタットの手段により制御した。反応混合物を一晩攪拌した。MeOH を次に減圧下で除去し、水性の残渣を 4 N の NaOH を加えることにより pH を 10 ~ 12 に調整した。反応混合物を三回 Et<sub>2</sub>O で抽出し、有機層を  $Na_2SO_4$  で乾燥させ、蒸発乾固した。残渣を、溶離液として DCM/MeOH/ $NH_4OH$  90/10/1 を用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。溶媒を真空下で除去し、残渣を MeOH 中に溶解させ、化学量論的な量のフマル酸を加え、溶媒を真空下で蒸発乾固した。表題の化合物を白色固体として得た。

収率: 65% (196 mg)。

<sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> and TFA) : 8.44 (bb, 1H), 8.34 (bb, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.60 (s, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.22 - 2.68 (m, 9H), 2.25 (m, 1H), 2.05 - 1.15 (m, 13H), 1.13 (d, 6H), 1.11 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)。

MS: 384 ( $M^+$ )。

【0116】

#### 生物学的結果

各種誘導体の抗高血圧統制を、高血圧の三つの動物モデル (即ち、変異型 - アデュシンコンジェニック系ラット、ウアバイン高血圧ラット、及び Milan 高血圧ラット) において生体内で見られた。

【0117】

変異型 - アデュシンコンジェニック系ラット (NA)

実施例 4 の化合物を、- アデュシン変異を有するラット (NA 株) へ 6 週間に渡って、様々な用量で経口胃管栄養法により投与した。高血圧及び臓器合併症につながるそのような変異 (Bianchi G., et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 1994, 91, 3999) は、変異体を有する Milan 高血圧ラット (MHS) 由来の - アデュシンの遺伝子座を含む 14 番染色体のセグメントを、野生型 - アデュシン変異体を保有する Milan 正常血圧ラット (MNS) 中へ移入することにより得た (Tripodi G., et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 2004, 324, 562)。6 週間処置した後の収縮期血圧 (SBP) 及び心拍数 (HR) を、以下の表 1 において報告する。



【表 1】

表 1

実施例 4 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ )	SBP, mmHg	HR, 拍/分
(ビヒクル メチルセルロース 0.5%)	164.4	412
1	150.6*	415
10	150.6*	425
100	147.5**	421

10

## 【0118】

ウアバイン高血圧ラット (OHR)

既に述べたように、正常血圧のラットにおいて皮下輸液ウアバイン注入 ( $15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ) により高血圧を誘発した (Ferrari P., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1998, 285, 83)。化合物を、以下の表 2 に示した投与量で 6 週間に渡って一日に一回、経口胃管栄養法により投与した。

20

【表 2】

表 2

実験	化合物 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ )		SBP, mmHg	HR, 拍/分
A	(ビヒクル メチルセルロース 0.5%)		173	387
	実施例 4	0.1	157**	382
		1	153**	380
	実施例 5	0.1	154**	390
	実施例 23	1	159**	370
	実施例 27	1	156**	390
	実施例 25	0.1	164	395
	実施例 26	1	164	374
	実施例 6	1	166	392
B	(ビヒクル メチルセルロース 0.5%)		171	377
	実施例 12	10	156**	380

30

40

## 【0119】

Milan 高血圧ラット (MHS)

Milan 高血圧ラットは、 $\alpha$ -アデュシン変異体及び内因性ウアバインの増加した循環レベルにより維持された遺伝的高血圧のラットモデルである (Ferrari P., et al., Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management, (Volume 1). Lar

50



agh JH and Brenner BM (Eds.), Raven Press Publishers, New York, USA, 1261-1279, (1995)。

【0120】

化合物を6週間にわたって、経口胃管栄養法により投与した(10 µg/kg/日)。6週間の処置後の収縮期血圧及び心拍数を、以下の表3に報告する。

【表3】

表3

実験	化合物	SBP, mmHg	HR, 拍/分
A	(ビヒクル メチルセルロース0.5%)	169	348
	実施例 12	161*	347
B	(ビヒクル メチルセルロース0.5%)	164	363
	実施例 27	156*	367
	実施例 5	155*	367

\* 対照に対して  $p < 0.05$

【0121】

実施例12及び27の化合物は、試験した用量ではMHSラットにおいて有意にSBPを減少したが、その一方で、実施例4の化合物はSBPにおいて効果的ではなかった。誘導体のいずれも、MHS中のHRに影響を与えなかった。

【0122】

尿タンパク排泄量における実施例4の化合物の影響を調査した。内因性ウアバインの増加した循環レベルは、高血圧に関連付けられるだけではなく、腎機能に影響を与え、腎不全及び高血圧に関連する主な臓器合併症を示す尿タンパクのリスクも高め得る(Stella P., et al., J. Int. Med., 2008, 263, 274)。

【0123】

OHRラットモデルは、生理食塩水を注入した対照ラットと比較して、減少したクレアチニンクリアランスに結合した増加したタンパク尿及び血漿クレアチニン濃度を示した。

【0124】

OHRラットは、6週間にわたって0.1 µg/kg/日で実施例4の化合物を用いて経口的に処置した。処置の終了時に、ラットを、24時間の採尿のために単一の代謝ケージ内に入れた。

【0125】

タンパク尿及び尿中クレアチニンは市販のキット(Sentinel)で測定した。ラットを屠殺し、血液を血漿クレアチニン測定のために収集した。データを以下の表4において報告する。



【表 4】

表 4

実験	タンパク尿 mg / 24 時間	尿クレアチニン mg / 24 時間	血漿クレアチ ニン mg / dl	クレアチニン クリアランス ml / 分
対照 (生理食塩 水注入ラット)	35.6	36.1	3.1	0.81
OHRビヒクル (メチルセルロー ス 0.5%)	51.6 ± 5 *	33.7	3.51 *	0.66 *
OHRビヒクル + 実施例 4	42 **	35.6	3.59	0.69

\*対照に対して  $p < 0.05$  ; \*\*非処理OHRに対して  $p < 0.05$

## 【0126】

0.1  $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{日}$ での実施例4の化合物は、OHRラットにおける尿タンパク排泄を有意に減少した。



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
C 0 7 D	211/44	(2006.01)	C 0 7 D	211/44	
A 6 1 K	31/40	(2006.01)	A 6 1 K	31/40	
A 6 1 K	31/4465	(2006.01)	A 6 1 K	31/4465	
A 6 1 K	31/13	(2006.01)	A 6 1 K	31/13	
A 6 1 K	31/15	(2006.01)	A 6 1 K	31/15	
A 6 1 K	31/155	(2006.01)	A 6 1 K	31/155	
A 6 1 K	31/265	(2006.01)	A 6 1 K	31/265	
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	9/04	(2006.01)	A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	9/08	(2006.01)	A 6 1 P	9/08	

(74)代理人 100089037

弁理士 渡邊 隆

(74)代理人 100110364

弁理士 実広 信哉

(72)発明者 アルベルト・セリ

イタリア・I - 2 0 1 5 6 ・ミラノ・ヴィア・バルナーバ・オリアーニ・5 5

(72)発明者 マウロ・ゴッビーニ

イタリア・I - 2 1 0 2 0 ・メルカッロ・ヴィア・クレリチ・1 6 5 / 1 2

(72)発明者 マルコ・トッリ

イタリア・I - 2 0 1 7 ・ロー・ヴィア・モンテ・グラッパ・2 0

(72)発明者 パトリツィア・フェラーリ

イタリア・I - 2 1 1 0 0 ・ヴァレーゼ・ヴィア・ガスパロット・5 7 / アー

(72)発明者 マーラ・フェランディ

イタリア・I - 2 0 1 5 4 ・ミラノ・ヴィア・チェニシオ・3 4

(72)発明者 ジュセッペ・ピアンキ

イタリア・I - 2 0 1 3 3 ・ミラノ・ピアッツァ・アディグラート・4

審査官 三木 寛

(56)参考文献 特許第3 9 7 3 5 6 1 ( J P , B 2 )

特表2 0 0 5 - 5 2 6 1 2 9 ( J P , A )

国際公開第2 0 1 0 / 0 2 4 2 9 8 ( WO , A 1 )

特表2 0 0 7 - 5 2 6 2 9 9 ( J P , A )

特表2 0 0 2 - 5 3 9 1 8 4 ( J P , A )

特開2 0 0 5 - 2 3 9 6 4 9 ( J P , A )

特表2 0 0 8 - 5 0 3 5 4 7 ( J P , A )

米国特許第0 3 3 3 7 5 8 5 ( US , A )

特表2 0 1 0 - 5 3 0 0 0 9 ( J P , A )

特表2 0 0 3 - 5 0 0 4 6 4 ( J P , A )

国際公開第2 0 0 9 / 0 6 7 2 4 5 ( WO , A 1 )

国際公開第2 0 0 8 / 0 5 8 2 6 9 ( WO , A 1 )

米国特許出願公開第2 0 0 3 / 0 1 2 5 3 8 0 ( US , A 1 )

国際公開第2 0 0 2 / 0 8 7 5 5 9 ( WO , A 1 )

特表2 0 0 9 - 5 0 5 9 5 4 ( J P , A )



国際公開第2008/138200(WO, A1)

特表2002-543169(JP, A)

国際公開第2006/088716(WO, A1)

特開平03-052897(JP, A)

Geiwiz, Juergen; Haslinger, Ernst, Stereoselective partial synthesis of (+)-pisiferic acid, Helvetica Chimica Acta, 1995年, Vol.78(4), p.818-832

R. ALBRECHT, DARSTELLUNG VON ANALOGEN DES DEHYDROABIETYLAMINS UND DEHYDROABIETYLGUANIDINS DURCH TOTALSYNTHES, JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE, VERLAG CHEMIE GMBH., 1969年, Vol.725, P.154-166

Czekelius, C.; et al, Convenient Transformation of Optically Active Nitroalkanes into Chiral Aldoximes and Nitriles, Angewandte Chemie International Edition, 2005年, Vol.44, p.612-615

Wada, Hiroshi; Kodato, Shinichi; Kawamori, Masatoshi; Morikawa, Tamio; Nakai, Hideo; Takeda, Mikio; Saito, Seiichi; Onoda, Yuichi; Tamaki, Hajime, Antiulcer activity of dehydroabietic acid derivatives, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1985年, Vol.33(4), p.1472-1487

Beseda, Igor; Czollner, Laszlo; Shah, Priti S.; Khunt, Rupesh; Gaware, Rawindra; Kosma, Paul; Stanetty, Christian; del Ruiz-Ruiz, Maria Carmen; Amer, Hassan; Mereiter, Kurt; Da Cunha, Thierry; Odermatt, Alex; Classen-Houben, Dirk; Jordis, Ulrich, Synthesis of glycyrrhetic acid derivatives for the treatment of metabolic diseases, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2010年, 18(1), 433-454

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 251/18

C07C 211/42

C07C 211/42

C07C 281/16

C07C 323/29

C07D 207/12

C07D 211/44

A61K 31/13

A61K 31/15

A61K 31/155

A61K 31/265

A61K 31/40

A61K 31/4465

CAPLUS / REGISTRY (STN)