

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5286087号  
(P5286087)

(45) 発行日 平成25年9月11日(2013.9.11)

(24) 登録日 平成25年6月7日(2013.6.7)

(51) Int. Cl.

C07J 63/00 (2006.01)  
 A61K 31/58 (2006.01)  
 A61P 29/00 (2006.01)  
 A61P 37/08 (2006.01)  
 A61P 1/16 (2006.01)

F 1

C07J 63/00  
 A61K 31/58  
 A61P 29/00  
 A61P 37/08  
 A61P 1/16

請求項の数 10 (全 24 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-534857 (P2008-534857)  
 (86) (22) 出願日 平成18年10月16日 (2006.10.16)  
 (65) 公表番号 特表2009-511511 (P2009-511511A)  
 (43) 公表日 平成21年3月19日 (2009.3.19)  
 (86) 國際出願番号 PCT/CN2006/002711  
 (87) 國際公開番号 WO2007/041969  
 (87) 國際公開日 平成19年4月19日 (2007.4.19)  
 審査請求日 平成21年8月18日 (2009.8.18)  
 (31) 優先権主張番号 200510015371.8  
 (32) 優先日 平成17年10月14日 (2005.10.14)  
 (33) 優先権主張国 中国 (CN)

(73) 特許権者 508114199  
 天津▲ヤオ▼物研究院  
 中華人民共和国 300193 天津市南  
 ▲カイ▼区鞍山西道308号  
 (74) 代理人 100074332  
 弁理士 藤本 昇  
 (74) 代理人 100114421  
 弁理士 薬丸 誠一  
 (74) 代理人 100114432  
 弁理士 中谷 寛昭  
 (74) 代理人 100134452  
 弁理士 小山 雄一  
 (72) 発明者 ワン, ジエンウ  
 中華人民共和国 300193 天津市南  
 ▲カイ▼区鞍山西道308号  
 最終頁に続く

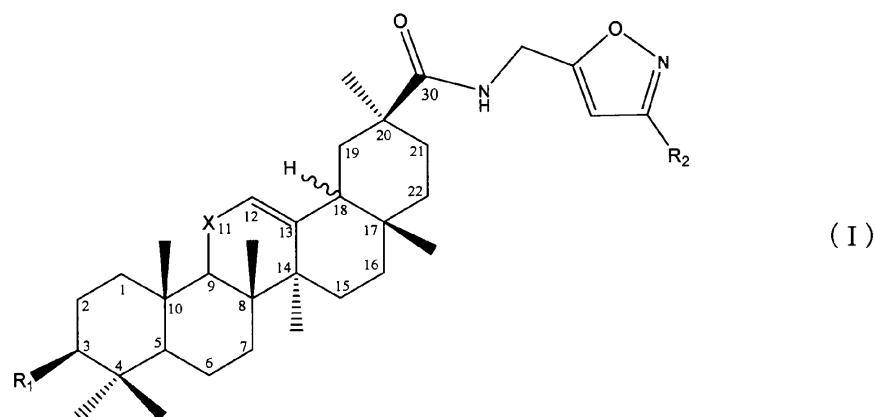
(54) 【発明の名称】新規グリチルレチン酸-30-アミド誘導体及びその用途

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

一般式 (I)

## 【化 1】



10

[式中、R<sub>1</sub>は、ハロゲン原子、-OH、-OR<sub>1</sub>、-OCOR<sub>1</sub>、-OCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH、-OCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COO 20

$R_1'$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_1'$ 、 $-N(R_1')_2$ 、 $-NHCOR_1'$ 、 $-O(CH_2)_{1-3}COOH$ 、あるいは $O(CH_2)_{1-3}COO$   
 $R_1'$ を表し、ここで $R_1'$ は、 $C_1-C_5$ アルキルを表し；

$R_2$ は、フェニル、又は、ハロゲン原子、水酸基、ニトリル、カルボキシル基、カルボキシル- $C_1-C_3$ アルキル、 $C_1-C_8$ アルキル、アミノ、ニトロ、 $C_1-C_8$ アルキルで一置換又は二置換されたアミノ、 $C_1-C_8$ アルコキシ、所望によりハロゲン原子で置換された $C_1-C_5$ アルキル、 $C_1-C_8$ アルキルカルボニルで、一置換あるいは多置換されたフェニル；又は、  
 ヘテロ原子として硫黄、酸素、窒素を有する五員又は六員複素環式化合物、又は、ハロゲン原子、水酸基、ニトリル、カルボキシル、カルボキシル- $C_1-C_3$ アルキル、 $C_1-C_8$ アルキル、アミノ、ニトロ、 $C_1-C_8$ アルコキシ、 $C_1-C_8$ アルキルカルボニルで一置換或いは多置換された五員又は六員複素環式化合物を表し；

$X$ は、 $CH_2$ あるいは $C=O$ を表し、

18位の水素原子は、S型またはR型立体異性体である。】

で示される化合物、又は薬理学的に許容されるその塩。

【請求項2】

前記一般式(I)の化合物であって、

$R_1$ は、フルオロ、クロロ、ブロモ、 $-OH$ 、 $-OR_1'$ 、 $-OCOR_1'$ 、 $-OCOCH_2CH_2COOH$ 、 $-OCOCH_2CH_2COOR_1'$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_1'$ 、 $-N(R_1')_2$ 、 $-NHCOR_1'$ 、 $-O(CH_2)_{1-3}COOH$ あるいは $O(CH_2)_{1-3}CO$   
 $OR_1'$ を表し、ここで $R_1'$ は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ を表し；

$R_2$ は、フェニル、又は、フルオロ、クロロ、ブロモ、水酸基、ニトリル、カルボキシル、カルボキシメチル、アミノ、ニトロ、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、アセチル、プロピオニル、トリフルオロメチルで一置換または二置換されたフェニルを表し；あるいは、

イミダゾリル、ピリジル、オキサゾル、イソキサゾル、フリル、チアゾリル、ピラゾリル、チエニル、ピロリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルを表し；

あるいはフルオロ、クロロ、ブロモ、水酸基、ニトリル、カルボキシル、カルボキシメチル、アミノ、ニトロ、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、アセチル、プロピオニル、トリフルオロメチルで一置換または二置換された上記の複素環式化合物を表し；

$X$ は、 $CH_2$ あるいは $C=O$ を表し、

18位の水素原子は、S型またはR型立体異性体である、

請求項1記載の一般式(I)の化合物、又は薬理学的に許容されるその塩。

【請求項3】

請求項1記載の一般式(I)の化合物が、

$N[(3-p\text{-}ヒドロキシフェニル\text{-}イソオキサゾル\text{-}5\text{-}イル)メチル]\text{-グリチルレチン酸アミド}$   
 、

$N[(3-p\text{-}メチルフェニル\text{-}イソオキサゾル\text{-}5\text{-}イル)メチル]\text{-グリチルレチン酸アミド}$ 、

$N[(3-p\text{-}フルオロフェニル\text{-}イソオキサゾル\text{-}5\text{-}イル)メチル]\text{-グリチルレチン酸アミド}$ 、

$N[(3-o\text{-}クロロフェニル\text{-}イソオキサゾル\text{-}5\text{-}イル)メチル]\text{-グリチルレチン酸アミド}$ 、

$N[(3-p\text{-}メトキシフェニル\text{-}イソオキサゾル\text{-}5\text{-}イル)メチル]\text{-グリチルレチン酸アミド}$ 、

$N[(3-o\text{-}メトキシフェニル\text{-}イソオキサゾル\text{-}5\text{-}イル)メチル]\text{-グリチルレチン酸アミド}$ 、

18-  
 $N[(3-p\text{-}クロロフェニル\text{-}イソオキサゾル\text{-}5\text{-}イル)メチル]\text{-グリチルレチン酸アミド}$ 、

$N[(3-p\text{-}トリフルオロメチルフェニル\text{-}イソオキサゾル\text{-}5\text{-}イル)メチル]\text{-グリチルレチン酸アミド}$ 、

$N[(3\text{-}フェニル\text{-}イソオキサゾル\text{-}5\text{-}イル)メチル]\text{-グリチルレチン酸アミド}$ 、

$N[(3-p\text{-}ヒドロキシフェニル\text{-}イソオキサゾル\text{-}5\text{-}イル)メチル]\text{-11\text{-}デオキシ\text{-}グリチルレチン酸アミド}$ 、

$N[(3-p\text{-}メチルフェニル\text{-}イソオキサゾル\text{-}5\text{-}イル)メチル]\text{-11\text{-}デオキシ\text{-}グリチルレチン}$

10

20

30

40

50

酸アミド、

N[(3-p-フルオロフェニル-イソオキサゾル-5-イル)メチル]-11-デオキシ-グリチルレチ  
ン酸アミド、

N[(3-o-クロロフェニル-イソオキサゾル-5-イル)メチル]-11-デオキシ-グリチルレチ  
ン酸アミド、

N[(3-p-メトキシフェニル-イソオキサゾル-5-イル)メチル]-11-デオキシ-グリチルレチ  
ン酸アミド、

N[(3-o-メトキシフェニル-イソオキサゾル-5-イル)メチル]-11-デオキシ-グリチルレ  
チン酸アミド、

N[(3-m-クロロフェニル-イソオキサゾル-5-イル)メチル]-11-デオキシ-グリチルレチ  
ン酸アミド、

N[(3-p-アセチルフェニル-イソオキサゾル-5-イル)メチル]-11-デオキシ-グリチルレ  
チン酸アミド、

18- , N[(3-p-ニトロフェニル-イソオキサゾル-5-イル)メチル]-11-デオキシ-グリチル  
レチン酸アミド、

N[(3-(4-ピリジル)-イソオキサゾル-5-イル)メチル]-11-デオキシ-グリチルレチン酸ア  
ミド、

N[(3-(4-クロロイミダゾリル)-5-イルイソオキサゾル-5-イル)メチル]-11-デオキシ-グ  
リチルレチン酸アミド、

N[(3-(2, 4-ジクロロフェニル-イソオキサゾル-5-イル)メチル]-11-デオキシ-グリチ  
ルレチン酸アミド、

N[(3-(2, 4-ジメトキシフェニル-イソオキサゾル-5-イル)メチル]-11-デオキシ-グリチ  
ルレチン酸アミド、

N[(3-p-トリフルオロメチルフェニル-イソオキサゾル-5-イル)メチル]-11-デオキシ-グ  
リチルレチン酸アミド、

N[(3-フェニル-イソオキサゾル-5-イル)メチル]-11-デオキシ-グリチルレチン酸アミ  
ド、

N[(3-o-メトキシフェニル-イソオキサゾル-5-イル)メチル]-3-アセトキシ-グリチルレ  
チン酸アミド、

N[(3-o-メトキシフェニル-イソオキサゾル-5-イル)メチル]-3-カルボキシメトキシ-グリ  
チルレチン酸アミド、

N[(3-o-クロロフェニル-イソオキサゾル-5-イル)メチル]-3-エトキシ-グリチルレチン酸  
アミド、

N[(3-p-メトキシフェニル-イソオキサゾル-5-イル)メチル]-3-アミノ11-デオキシ-グリ  
チルレチン酸アミド、

N[(3-p-メトキシフェニル-イソオキサゾル-5-イル)メチル]-3-ジエチルアミノ11-デオ  
キシ-グリチルレチン酸アミド、

N[(3-p-メトキシフェニル-イソオキサゾル-5-イル)メチル]-3-アセチルアミノ11-デオ  
キシ-グリチルレチン酸アミド、

N-[(3-o-メトキシフェニルイソキサゾール-5-イル)メチル]-3-カルボキシメトキシグリチ  
ルレチン酸アミドナトリウム、

N[(3-p-メトキシフェニル-イソオキサゾル-5-イル)メチル]-3-アミノ11-デオキシ-グリチ  
ルレチン酸アミド, 塩酸塩、及び

N[(3-p-メトキシフェニル-イソオキサゾル-5-イル)メチル]-3-アミノ11-デオキシ-グリ  
チルレチン酸アミド, 酢酸塩

からなる群より選ばれたものである化合物、又は薬理学的に許容されるその塩。

【請求項4】

以下の工程を有する、請求項1～3のいずれかに記載の前記一般式(I)の化合物の製造  
方法。

下記一般式(IIIa)の化合物R<sub>2</sub>C=NOHをN-クロロコハク酸イミドと反応させた後、ト

10

20

30

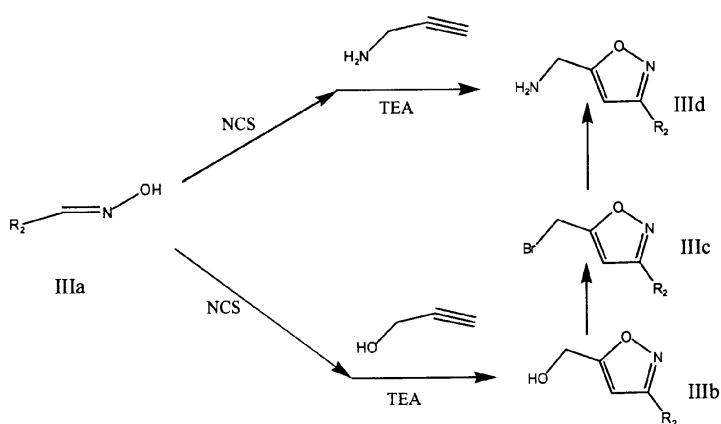
40

50

リエチルアミンの存在下で、プロパルギルアミンを入れて一般式 (III d) の化合物を得る。；又は、

下記一般式 (III a) の化合物  $R_2C=NOH$  を N - クロロコハク酸イミドと反応させた後、トリエチルアミンの存在下、プロパルギルアルコールを入れて一般式 (III b) の化合物を得て、臭素化して、一般式 (III c) の化合物を得、アミノリシス反応を通して、一般式 (III d) の化合物を得る。

【化 2】

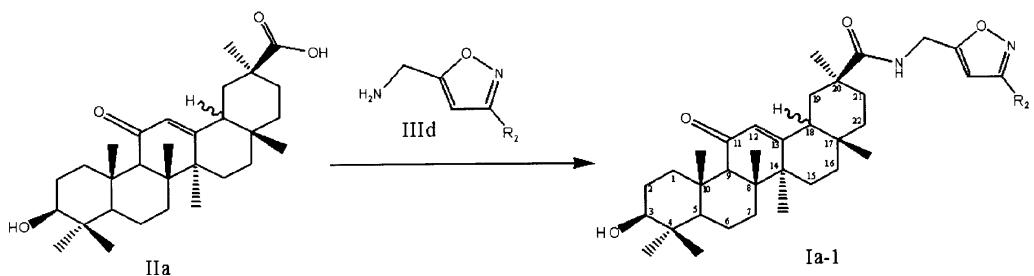


10

20

一般式 (III d) の化合物を一般式 (II a) の化合物と反応させて、下記一般式 (I a-1) の化合物を得る。ここで、 $R_2$  は、請求項 1 のとおりである。

【化 3】



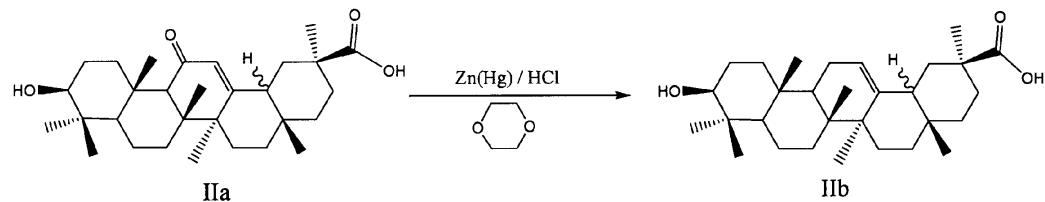
30

【請求項 5】

以下の工程を有する、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の前記一般式 (I) の化合物の製造方法。

ジオキサンと塩酸の存在下、亜鉛アマルガムを用いて、一般式 (II a) の化合物を反応させて一般式 (II b) の化合物を得る。

【化 4】

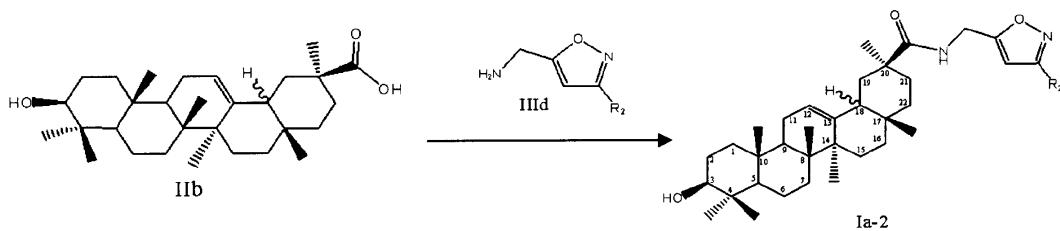


40

50

一般式 (III d) の化合物を一般式 (II b) の化合物と反応させて、下記一般式 (I a-2) の化合物を得る。ここで、R<sub>2</sub>は、請求項 1 のとおりである。

【化 5】

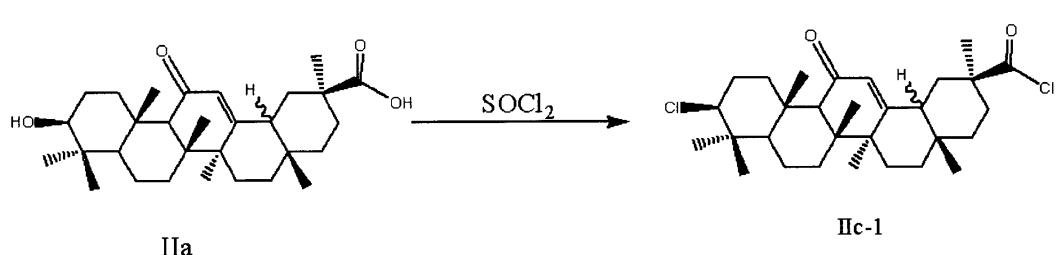


【請求項 6】

以下の工程を有する、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の前記一般式 (I) の化合物の製造方法。

一般式 (II a) の化合物を塩化チオニルと反応させて塩化反応により一般式 (II c-1) の化合物を得る。

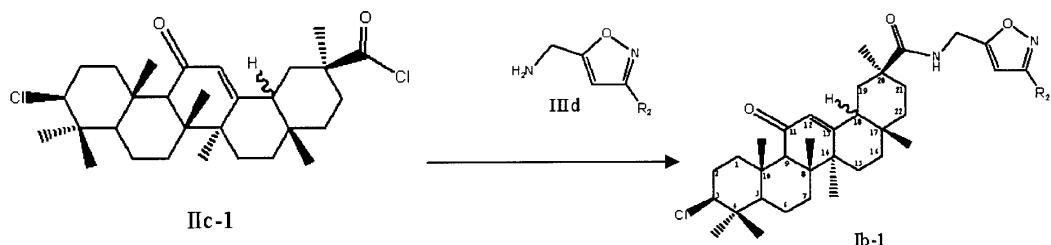
【化 6】



一般式 (III d) の化合物を一般式 (II c-1) の化合物と反応させて、下記一般式 (I b-1) の化合物を得る。ここで、R<sub>2</sub>は、請求項 1 のとおりである。

【化 7】

30



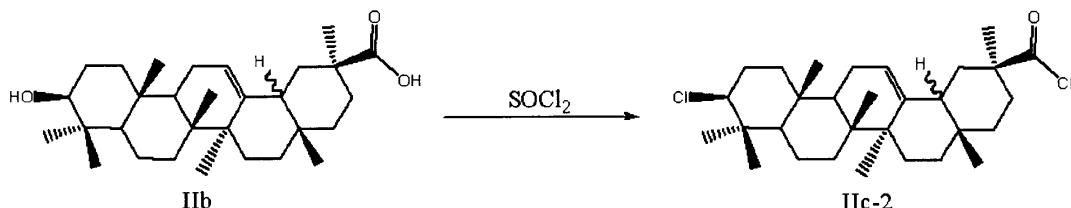
【請求項 7】

以下の工程を有する、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の前記一般式 (I) の化合物の製造方法。

一般式 (II b) の化合物を塩化チオニルと反応させて塩化反応により一般式 (II c-2) の化合物を得る。

40

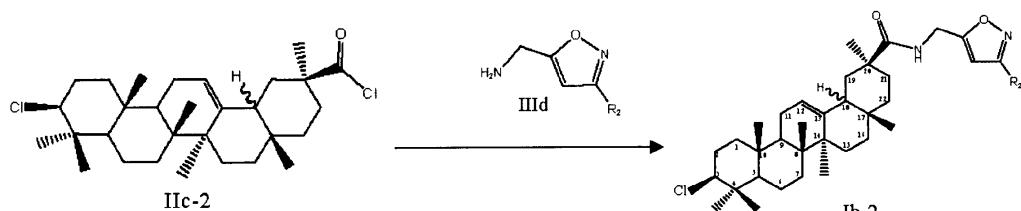
## 【化 8】



10

一般式 (III d) の化合物を一般式 (IIc-2) の化合物と反応させて、下記一般式 (Ib-2) の化合物を得る。ここで、 $\text{R}_2$  は、請求項 1 のとおりである。

## 【化 9】



20

## 【請求項 8】

抗炎症、抗アレルギー、肝臓保護、抗ウイルス、鎮痛または咳止めの医薬物調製における、請求項 1 記載の一般式 (I) の化合物、その水和物、又は薬理学的に許容されるその塩の使用。

## 【請求項 9】

請求項 1 から 3 のいずれかに記載の化合物又は薬理学的に許容されるその塩と、適切な担体又は賦形剤とを含有する医薬物。

## 【請求項 10】

前記医薬物が経口固体製剤、経口液状製剤、又は注射剤の形態である請求項 9 に記載の医薬物。

30

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は炎症、免疫と感染症に係わる医薬品の開発に適用され得る。具体的には抗炎症、抗アレルギー、肝臓の保護、抗ウイルス、鎮痛または咳止めの生理活性を有する新規なグリチルレチン酸誘導体及びその製造方法、また記載の新規化合物あるいはその薬理学的に許容される塩を含有する医薬物に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

グリチルリチン酸とグリチルレチン酸は抗炎症、鎮痛、抗アレルギー、抗潰瘍、抗ウイルス、免疫力増強、肝臓の保護などの生理活性を有することが認められ、肝臓炎の治療剤として広範に使用されてきた。またグリチルレチン酸注射液はアジソン病の治療剤として使用されてきた。ただし、グリチルレチン酸はその化学構造が腎皮質ホルモンの化学構造に類似していることにより臨床で大量投与される場合アルドステロン様副作用、主として偽アルドステロン症、ナトリウム体液の貯留、浮腫、低カリウム血症、高血圧症などが発生しやすいことが示唆されてきた（非特許文献 1、非特許文献 2）。

40

## 【0003】

【非特許文献 1】Liang Qing, Pseudo-aldosteronosis caused by glycyrrhetic acid, Chinese Traditional and Herbal Drugs Communication, 1979, 6: 45-46

【非特許文献 2】Wu P., Zhang Y., Liu Y., Effects of glycyrrhizin on production o

50

f vascular aldosterone and corticosterone, Horm - Res., 1999, 51 (4) : 189-192

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明者らは、従来のグリチルレチン酸よりさらに優れた薬理活性及びさらに少ない副作用を有するグリチルレチン酸の新規誘導体とその製造方法を提供することで本発明を完成するに至った。

【0005】

即ち、一般式(I)の化合物及びその水和物、または薬理学的に許容されるその塩を提供することである。

10

【0006】

本発明のもう一つの目的は、一般式(I)の化合物、または薬理学的に許容されるその塩の製造方法を提供することである。

【0007】

本発明のもう一つの目的は、有效成分としての一般式(I)の化合物又は薬理学的に許容されるその塩、及び、薬理学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤を含む薬物配合物を提供することであり、抗炎症、抗アレルギー、鎮痛、咳止め、抗潰瘍、肝臓の保護、抗ウイルスなどにおけるその使用を提供することである。

【課題を解決するための手段】

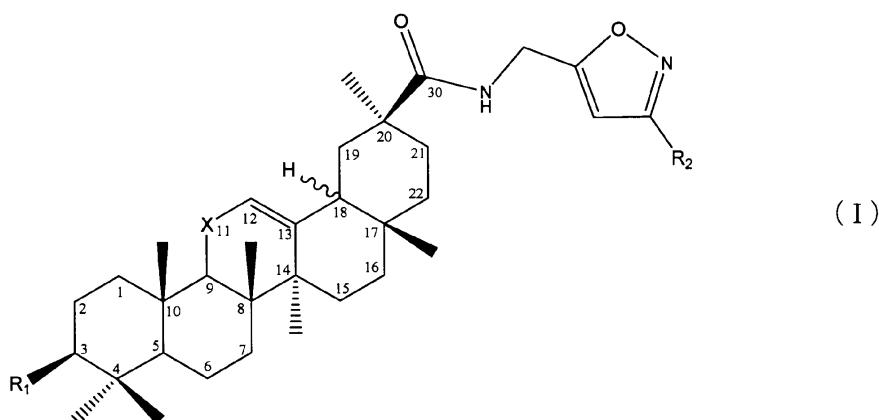
【0008】

20

一般式(I)の化合物は、次に示す構造を有する。

【0009】

【化1】



30

【0010】

[式中、R<sub>1</sub>は、ハロゲン原子、-OH、-OR<sub>1</sub>、-OCOR<sub>1</sub>、-OCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH、-OCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COO R<sub>1</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHR<sub>1</sub>、-N(R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>、-NHCOR<sub>1</sub>、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>COOH、あるいはO(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>COO R<sub>1</sub>を表し、ここでR<sub>1</sub>は、C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>アルキルを表し；

R<sub>2</sub>は、フェニル、又は、ハロゲン原子、水酸基、ニトリル、カルボキシル基、カルボキシル-C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキル、アミノ、ニトロ、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキルで一置換又は二置換されたアミノ、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルコキシ、所望によりハロゲン原子で置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキルカルボニルで、一置換あるいは多置換されたフェニル；又は、

ヘテロ原子として硫黄、酸素、窒素を有する五員又は六員複素環式化合物、又は、ハロゲン原子、水酸基、ニトリル、カルボキシル、カルボキシル-C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキル、アミノ、ニトロ、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキルカルボニルで一置換或いは多置換された五員又は六員複素環式化合物を表し；

Xは、CH<sub>2</sub>あるいはC=Oを表し、

18位の水素原子は、S型またはR型立体異性体である。]

【発明の効果】

50

## 【0011】

本発明の一般式Iの化合物あるいはその薬学的に許容される塩は、例えば、抗炎症、抗アレルギー、鎮痛、咳止め、抗潰瘍、免疫力増強、肝臓の保護、抗ウイルスなどにおいて有効成分として使用される。

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0012】

本発明の目的について発明の内容を詳しく説明する。

## 【0013】

一般式(I)で示された化合物のなかで優先的に以下の化合物または薬理学的に許容される塩が選択されることを特徴とする。ここで、

10

$R_1$ はフルオロ、クロロ、ブロモ、-OH、-OR<sub>1</sub>’、-OCOR<sub>1</sub>’、-OCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH、-OCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>2</sub>OOR<sub>1</sub>’、-NH<sub>2</sub>、-NHR<sub>1</sub>’、-N(R<sub>1</sub>’)<sub>2</sub>、-NHCOR<sub>1</sub>’、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>COOHあるいはO(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>COOR<sub>1</sub>’を表し、ここでR<sub>1</sub>’は-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>を表し；

$R_2$ は、フェニル、置換されていてもよいフルオロ、クロロ、ブロモ、水酸基、ニトリル、カルボキシル、カルボキシメチル、アミノ、ニトロ、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、アセチル、プロピオニル、トリフルオロメチルで一置換または多置換されたフェニルを表し；

あるいはイミダゾリル、ピリジル、オキサゾル、イソキサゾル、フリル、チアゾリル、ピラゾリル、チエニル、ピロリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルを表し；

20

あるいはフルオロ、クロロ、ブロモ、水酸基、ニトリル、カルボキシル、カルボキシメチル、アミノ、ニトロ、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、メチルアミノ、エチルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、アセチル、プロピオニル、トリフルオロメチルで一置換または多置換された上記の複素環式化合物を表し；

XはCH<sub>2</sub>あるいはC=Oを表し、18位の水素原子はS型またはR型立体異性体である。

## 【0014】

本発明でより優先に選択される一般式Iの化合物は以下の表の通りである。ここで、注記しない化合物は18- 異性体である（天然物の固有のコンフィギュレーション）。

## 【0015】

30

【表1】

記号	化合物名称	
G1	N[(3-p-ヒドロキシフェニル-1-イソオキサゾル-5-イル)メチル]-グリチルレチン酸アミド	
G2	N[(3-p-メチルフェニル-1-イソオキサゾル-5-イル)メチル]-グリチルレチン酸アミド	
G3	N[(3-p-フルオロフェニル-1-イソオキサゾル-5-イル)メチル]-グリチルレチン酸アミド	
G4	N[(3-o-クロロフェニル-1-イソオキサゾル-5-イル)メチル]-グリチルレチン酸アミド	
G5	N[(3-p-メトキシフェニル-1-イソオキサゾル-5-イル)メチル]-グリチルレチン酸アミド	10
G6	N[(3-o-メトキシフェニル-1-イソオキサゾル-5-イル)メチル]-グリチルレチン酸アミド	
G7	N[(3-メチル-1-イソオキサゾル-5-イル)メチル]-グリチルレチン酸アミド	
G8	18- $\alpha$ , N[(3-p-クロロフェニル-1-イソオキサゾル-5-イル)メチル]-グリチルレチン酸アミド	
G9	N[(3-p-トリフルオロメチルフェニル-1-イソオキサゾル-5-イル)メチル]-グリチルレチン酸アミド	
G10	N[(3-フェニル-1-イソオキサゾル-5-イル)メチル]-グリチルレチン酸アミド	
DG1	N[(3-p-ヒドロキシフェニル-1-イソオキサゾル-5-イル)メチル]-11-デオキシ-グリチルレチン酸アミド	
DG2	N[(3-p-メチルフェニル-1-イソオキサゾル-5-イル)メチル]-11-デオキシ-グリチルレチン酸アミド	
DG3	N[(3-p-フルオロフェニル-1-イソオキサゾル-5-イル)メチル]-11-デオキシ-グリチルレチン酸アミド	
DG4	N[(3-o-クロロフェニル-1-イソオキサゾル-5-イル)メチル]-11-デオキシ-グリチルレチン酸アミド	
DG5	N[(3-p-メトキシフェニル-1-イソオキサゾル-5-イル)メチル]-3-クロロ-11-デオキシ-グリチルレチン酸アミド	
DG6	N[(3-o-メトキシフェニル-1-イソオキサゾル-5-イル)メチル]-11-デオキシ-グリチルレチン酸アミド	
DG7	N[(3-メチル-1-イソオキサゾル-5-イル)メチル]-11-デオキシ-グリチルレチン酸アミド	20
DG8	N[(3-m-クロロフェニル-1-イソオキサゾル-5-イル)メチル]-11-デオキシ-グリチルレチン酸アミド	
DG9	N[(3-p-アセチルフェニル-1-イソオキサゾル-5-イル)メチル]-11-デオキシ-グリチルレチン酸アミド	
DG10	18- $\alpha$ , N[(3-p-ニトロフェニル-1-イソオキサゾル-5-イル)メチル]-11-デオキシ-グリチルレチン酸アミド	
DG11	N[(3-(4-ビリジル)-1-イソオキサゾル-5-イル)メチル]-11-デオキシ-グリチルレチン酸アミド	
DG12	N[(3-(4-クロロイミダゾリル)-5-イル-1-イソオキサゾル-5-イル)メチル]-11-デオキシ-グリチルレチン酸アミド	
DG13	N[(3-(2,4-ジクロロフェニル-1-イソオキサゾル-5-イル)メチル]-11-デオキシ-グリチルレチン酸アミド	
DG14	N[(3-(2,4-ジメトキシフェニル-1-イソオキサゾル-5-イル)メチル]-11-デオキシ-グリチルレチン酸アミド	
DG15	N[(3-p-トリフルオロメチルフェニル-1-イソオキサゾル-5-イル)メチル]-11-デオキシ-グリチルレチン酸アミド	
DG16	N[(3-フェニル-1-イソオキサゾル-5-イル)メチル]-11-デオキシ-グリチルレチン酸アミド	
RG1	N[(3-o-メトキシフェニル-1-イソオキサゾル-5-イル)メチル]-3-アセトキシ-グリチルレチン酸アミド	
RG2	N[(3-o-メトキシフェニル-1-イソオキサゾル-5-イル)メチル]-3-カルボキシメトキシ-グリチルレチン酸アミド	
RG3	N[(3-o-クロロフェニル-1-イソオキサゾル-5-イル)メチル]-3-エトキシ-グリチルレチン酸アミド	30
ADG1	N[(3-p-メトキシフェニル-1-イソオキサゾル-5-イル)メチル]-3-アミノ-11-デオキシ-グリチルレチン酸アミド	
ADG2	N[(3-p-メトキシフェニル-1-イソオキサゾル-5-イル)メチル]-3-ジエチルアミノ-11-デオキシ-グリチルレチン酸アミド	
ADG3	N[(3-p-メトキシフェニル-1-イソオキサゾル-5-イル)メチル]-3-アセチルアミノ-11-デオキシ-グリチルレチン酸アミド	
YRG1	N-[3-o-メトキシフェニル-1-イソオキサゾル-5-イル)メチル]-3-カルボキシメトキシ-グリチルレチン酸アミド ドナトリウム	
YADG1	N[(3-p-メトキシフェニル-1-イソオキサゾル-5-イル)メチル]-3-アミノ-11-デオキシ-グリチルレチン酸アミド, 塩酸塩	
YADG2	N[(3-p-メトキシフェニル-1-イソオキサゾル-5-イル)メチル]-3-アミノ-11-デオキシ-グリチルレチン酸アミド, 酢酸塩	
YADG3	2-[3-(N-グリチルレチニル-アミノ)メチル]-1-イソオキサゾル-3-イル]-N-カルボキシメトキシ-グリチルレチン酸アミド ドナトリウム	

## 【0016】

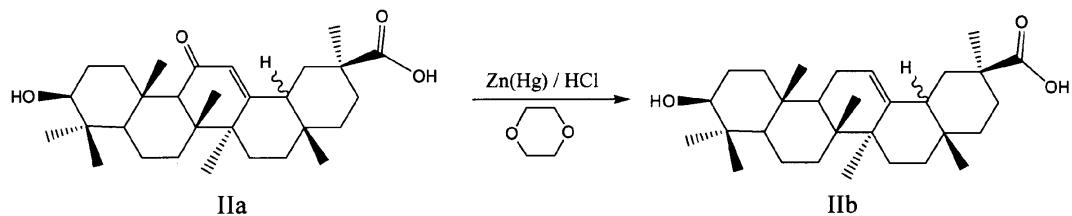
本発明の一般式(I)の化合物の製造方法は以下のとおりである。

## 【0017】

1. ジオキサンと塩酸の溶媒中、亜鉛アマルガムを用いて、一般式(Ia)の化合物を反応させて、一般式(Ib)で示された化合物を得て、一般式(Ia)または(Ib)の化合物から塩化反応により一般式(Ic)の化合物を得る。

## 【0018】

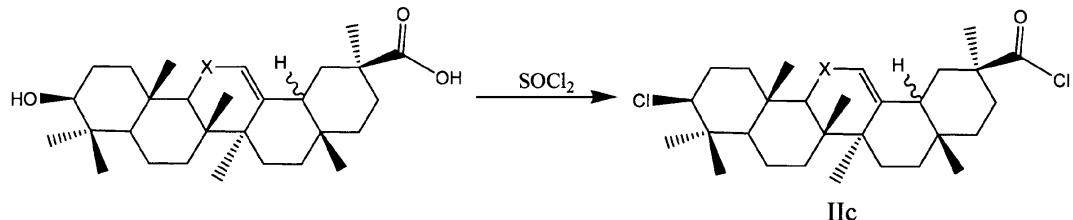
## 【化2】



## 【0019】

## 【化3】

10



## 【0020】

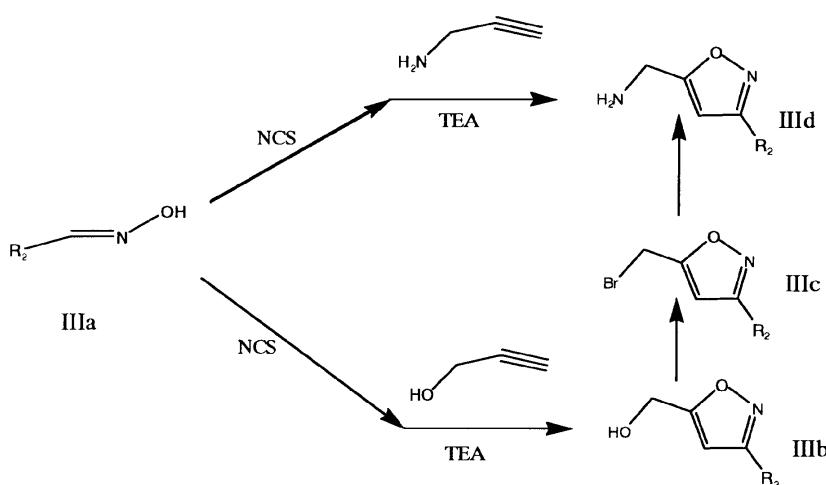
2. 一般式 (IIIa) の化合物  $\text{R}_2\text{C}=\text{NOH}$  をハロゲン原子で置換されたコハク酸イミドあるいは次亜塩素酸ナトリウムと反応させ、アルカリ（たとえばTEA）の存在下で、プロパルギルアミンと反応させ、直接に一般式 (IIIb) の化合物を得る。又は、一般式 (IIIa) の化合物  $\text{R}_2\text{C}=\text{NOH}$  をハロゲン原子で置換されたコハク酸イミドあるいは次亜塩素酸ナトリウムと反応させたあと、アルカリ（たとえばTEA）の存在下で、プロパルギルアルコールと反応させ、一般式 (IIIb) の化合物を得て、臭素化して、一般式 (IIIc) の化合物を得て、続いてアミノリシス反応を通して、一般式 (IIId) の化合物を得る。

20

## 【0021】

## 【化4】

30



40

## 【0022】

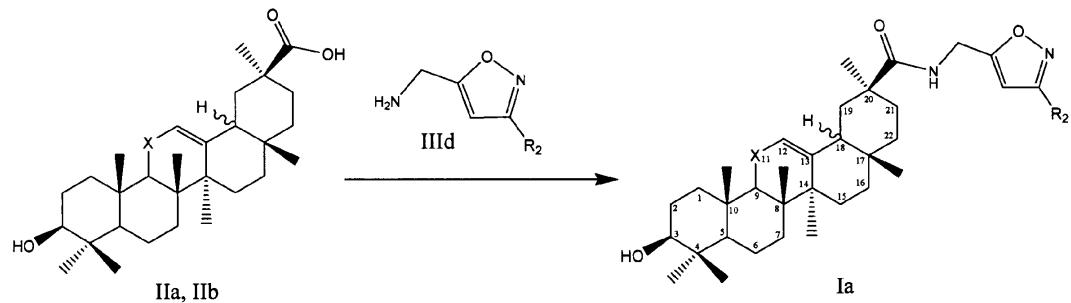
置換基  $\text{R}_2$  は上記の通りであり、式 (IIIa) の化合物は、市販されている製品、または既知の方法で製造することができるものである。

## 【0023】

3. 一般式 (IIa) あるいは (IIb) の化合物を一般式 (IIId) の化合物と反応させ、一般式 (Ia) の化合物を得る。

## 【0024】

## 【化5】



10

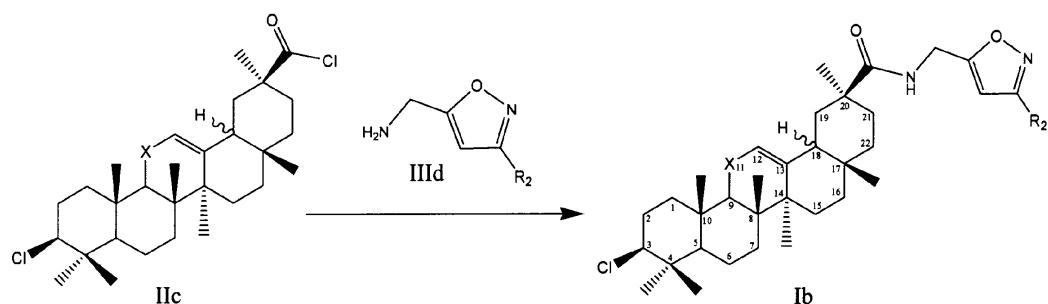
## 【0025】

あるいは、

一般式(IIc)の化合物を一般式(IIId)の化合物と反応させて、一般式(Ib)で示した化合物を製造する。

## 【0026】

## 【化6】



20

## 【0027】

ここで、Xと置換基R<sub>2</sub>は、上記のとおりである。

## 【0028】

一般式(Ia)の化合物をアセチルハロゲン、プロモアルキル、カルボキシルを有する化合物もしくはその他の試薬と反応させることにより、又は一般式(Ib)の化合物をアンモニア、アミノ、アルコールあるいはその他の試薬と反応させることにより、最後にほかの一般式(I)の化合物を製造することができる。

30

## 【0029】

本発明の一般式Iの化合物の薬学的に許容される塩としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウムなどの塩基性化合物と生成した相応なナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩などの薬学的に許容される塩；メチルアミン、トリエチルアミン、メグロミンなどの適当な有機塩と生成した薬学的に許容される塩；もしくは塩酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸、あるいは蟻酸、醋酸、クエン酸、シウ酸、フマル酸、マレイン酸、アミノ酸などの有機酸と生成した薬学的に許容される塩が含まれる。しかしながら、これらの塩に限定されるものではない。

40

## 【0030】

本発明の一般式Iの化合物あるいはその薬学的に許容される塩は、薬学的に許容される1種又は2種以上の担体、賦形剤、希釈剤と共に薬物配合物に配合され得る。この薬物配合物は、経口固形製剤、経口液状製剤、又は注射剤などの医薬製剤に調製される。

## 【0031】

前記固形製剤及び液状製剤は、錠剤、分散錠、糖衣錠、顆粒剤、パウダー剤、カプセル剤、溶液剤を含む。

## 【0032】

前記経口固形製剤では、乳糖あるいは澱粉が担体として、ゼラチン、メチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが増粘剤として、澱粉、カクボキシルメチルセルロースナト

50

リウム、結晶セルロースが崩壊剤として、タルク粉末、シリカゲル、ステアリン酸グリセロール、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムなどが抗粘剤あるいは円滑剤として用いられる。

【0033】

経口固形製剤は以下のとおりに製造できる。有効成分と担体と崩壊剤の一部とを混合し、増粘剤の水溶液、アルコール液、又は水を含んだアルコール液との混合物を適当な設備で顆粒化し、乾燥する。次に、残りの崩壊剤、円滑剤、抗粘剤を入れて圧縮して、適当な製剤とする。

【0034】

本発明の化合物は非経口での投薬もできる。非経口の投薬としては注射によるものが好ましい。

10

【0035】

本発明の一般式Iの化合物は、非常に幅広い有効投与量を有する。例えば、毎日の投与量は、約0.1mg～500mg/kg体重の範囲である。成人の場合、1mg～50mg/kg体重の投与量で、1回あるいは多回投与が好ましい。本発明の一般式Iの化合物の実際の投与量は実情に沿って医者により決定されることが好ましい。実情というのは患者の体状態、投与経路、年齢、体重、薬に対する個体反応、症状などが含まれる。

【0036】

本発明の一般式Iの化合物の生理活性は以下の通りに測定する。

【0037】

20

(1) 抗炎症作用

体重18～20gのICR系雌雄マウスを体重によりランダム法で1群8～10匹ずつコントロール群、陽性対照群、投与群に分けた。陽性対照群には、コルチソールを用い、投与量はいずれも40mg/kg体重であった。

【0038】

本発明の一般式Iの化合物は、1%CMC Na溶液で2mg/mL濃度に懸濁して、経口投与した。コントロール群は、同量の1%CMC Na溶液を投与した。投与30分後にマウスの右耳にジメチルベンゼンを50μL塗布し、30分後に頸椎を破壊してマウスを死亡させ、直ちに両側の耳を採り、直径0.6cmのパンチャーで同側の耳介を打ち抜き、重さを測った。同じマウスの浮腫耳と正常な耳の重量比を浮腫の指標にし、統計学的にT検定を行った。

30

【0039】

(2) 鎮痛作用

体重18～22gのICR系雌雄マウスを用い、実験一日前に1匹あたり0.2mLの0.6%酢酸を腹腔内投与した。ライジング回数10～50回のマウスを選び、ライジング回数により層別化ランダム法で、コントロール群、陽性対照群、投与群に1群10匹ずつ分けた。陽性対照群にはアスピリンを用い、投与量はいずれも50mg/kg体重にした。

実験前12時間以上禁食し、経口投与を行った。コントロール群は同量の1%CMC Na溶液を投与した。投与1時間後、1匹0.2mLずつ0.6%酢酸を腹腔内投与し、投与5分後から15分間のライジング回数を記録し、ライジング反応の抑制率を測定した。

$$\text{抑制率} = (\text{コントロール群のライジング回数} - \text{投与群のライジング回数}) / \text{コントロール群のライジング回数} \times 100\%$$

40

【0040】

(3) 咳止め作用

体重18～22gのICR系雌雄マウスを体重ごとに層別化ランダム法で1群あたり10匹ずつコントロール群、陽性対照群、投与群に分けた。陽性対照群にはリン酸コデインを用い、投与量はいずれも50mg/kg体重であった。

実験前12時間以上禁食し、経口投与を行った。コントロール群は同じ量の1%CMC Na溶液を投与した。投与1時間後、マウスを500mLの容器に入れ、0.3mLアンモニア水を吸着した木綿で、咳きを引き起こし、5分内の咳回数を記録した。

$$\text{咳抑制率} =$$

50

(コントロール群の咳回数 - 投与群の咳回数) / コントロール群の咳回数 × 100 %

【0041】

(4) アルドステロン様作用

デキサメタゾンとグリチルレチン酸を対照薬として本発明の一般式Iの化合物のうち3つの化合物の1ヶ月亜急性毒性を考察した。デキサメタゾン300mg/kg投与群は、1週間投与で全部死亡したが、グリチルレチン酸と一般式Iの化合物300mg/kg体重投与群では、1ヶ月間の投与で死亡が認められなかった。さらに、血漿中のアルドステロンレベルが決定された。アルドステロン様作用を有する薬物が投与されると血漿アルドステロンのレベルは反射的に下降するため、血漿のアルドステロンレベルに被験薬のアルドステロン様作用が反映される。グリチルレチン酸群では、アルドステロン様作用が現れたが、本発明の一般式Iの化合物投与群では、アルドステロン様作用が認められなかった。

【0042】

要すると、本発明の一般式Iの化合物は優れた抗炎症作用、鎮痛作用、咳止め作用が認められたが、グリチルレチン酸のようなアルドステロン様作用は現れなかった。この実験結果から本発明の化合物は、より優れた生理活性と安全性を持っていることが示唆された。

【0043】

なお、実験の結果から見ると、本発明の一般式Iの化合物は以下のような他の作用を持っている。

(1) パラセタモールによるマウス肝炎モデルで、DG6は100mg/kgの投与量で、GPTを顕著に下げ、肝臓の保護作用を示した。

(2) DG4はマウスA型インフルエンザモデルで、100mg/kgの投与量で、ウイルスによる感染の死亡率を減少する結果を示した。

【実施例】

【0044】

以下、実施例を挙げて本発明を説明するが、本発明はこれらの実施例により限定されるものではなく、本発明の技術分野における通常の変更が可能である。

【0045】

機器と試薬

BRUKER AV400 NMR スペクトロメーター (溶媒としてCDCl<sub>3</sub>又はDMSO-d<sub>6</sub>)。グリチルリチン酸及び他の化学試薬としては、市販されているものが挙げられる。

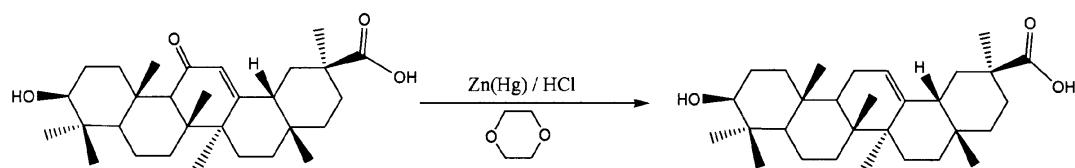
【0046】

(実施例1)

11-デオキシ-グリチルレチン酸の合成

【0047】

【化7】



【0048】

11-デオキシ-グリチルレチン酸は文献 (CA, 1984, 100, 68568e) に記載された方法に従つて製造した。冰酢酸で再結晶して、無色針状結晶を得た。収率は80.86%, m.p. 329~331 °C。

<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 0.66(s, 3H), 0.67(s, 3H), 0.85(s, 6H), 0.88(s, 3H), 0.93(m, 2H), 1.01(m, 3H), 1.05(s, 3H), 1.35(m, 5H), 1.55(m, 8H), 1.85(m, 8H), 3.01(m, 1H), 5.15(s, 1H)。

<sup>13</sup>CNMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm: 181.08 (-C=O), 145.23, 125.08, 68.25 (C<sub>3</sub>), 64.59, 56

10

20

40

50

.87, 47.38, 45.32, 45.22, 43.85, 43.52, 42.51, 39.82, 38.25, 36.25, 33.72, 32.83, 32.22, 28.79, 28.37, 27.97, 27.72, 25.30, 24.75, 19.89, 18.78, 16.87, 15.78, 15.41.

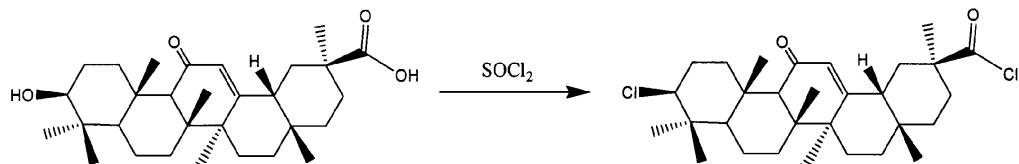
[ 0 0 4 9 ]

### ( 实施例 2 )

### 3-クロロ-グリチルレチニ酸クロリドの合成

( 0 0 5 0 )

【化 8】



10

〔 0 0 5 1 〕

乾燥した電磁搅拌付き3口フラスコの中に5mmolグリチルレチン酸を入れ、次に50ml塩化チオニルを入れて室温で搅拌して、TLCで原料が検出できなくなるまでわずかに加熱した。3-クロロ-グリチルレチン酸クロリドを含む生成物を減圧蒸留で塩化チオニルを減圧留去して、精製操作をせず、使う前の準備をして、直接次の反応に入った。

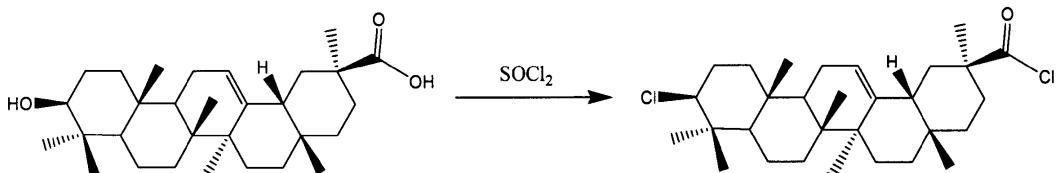
[ 0 0 5 2 ]

### ( 施 例 3 )

### 3-クロロ-11-デオキシ-グリチルレチノ酸クロリドの合成

[ 0 0 5 3 ]

【化 9】



[ 0 0 5 4 ]

グリチルレチン酸の代わりに11-デオキシ-グリチルレチン酸（実施例1の産物）を使って、実施例2と同じ方法で3-クロロ-11-デオキシ-グリチルレチン酸を製造し、精製操作をせず、直接次の反応に入った。

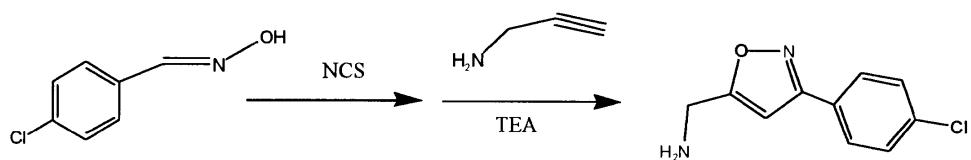
( 0 0 5 5 )

### ( 塞施例 4 )

## 3-p-クロロフェニル-5-アミノメチルイソキサゾルの合成

[ 0 0 5 6 ]

【化 1 0 】



40

【 0 0 5 7 】

電磁搅拌付き3口フラスコの中で1.56g (10mmol) 3-p-クロロフェニルベンズアルドキシムを40mLのジクロロメタンに溶かし、N-クロロコハク酸イミド1.7g (12mmol)を徐々に入れた。反応混合物は全部溶解するまで搅拌し、20分間僅かに加熱した。そして、プロパルギルアミン0.56g (10mmol)を入れて、トリエチルアミン1.2g (12mmol)を滴入し、白色のスモッグが発生した。反応混合物を2時間加熱還流し、シリカゲルカラムクロマトグ

50

ラフィーにより石油エーテル (b.p.60-90) - 酢酸エチル (v:v = 4:1) で分離、精製して、黄色固体として2.3g (収率62%) 得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), (ppm): 2.8 (s), 1H; 4.8 (s), 2H; 6.5 (s), 1H; 7.2-7.8 (m), 4H.

〔 0 0 5 8 〕

### ( 实施例 5 ~ 2 1 、参考例 1 )

実施例4と同じ操作で、実施例4において使った3-p-クロロフェニルベンズアルドキシムの代わりに化合物IIIaを使って、下記の化合物IIIdを得た。

〔 0 0 5 9 〕

【表2】

10

	化合物Ⅲa	化合物Ⅲd
実施例5	3-o-クロロフェニルベンズアルドキシム	3-o-クロロフェニル-5-アミノメチル-イソオキサゾル
実施例6	3-o-メトキシフェニルベンズアルドキシム	3-o-メトキシフェニル-5-アミノメチル-イソオキサゾル
実施例7	3-m-クロロフェニルベンズアルドキシム	3-m-クロロフェニル-5-アミノメチル-イソオキサゾル
参考例1	アセトアルドキシム	3-メチル-5-アミノメチル-イソオキサゾル
実施例9	3-p-アセチルフェニルベンズアルドキシム	3-p-アセチルフェニル-5-アミノメチル-イソオキサゾル
実施例10	3-p-ニトロフェニルベンズアルドキシム	3-p-ニトロフェニル-5-アミノメチル-イソオキサゾル
実施例11	3-p-トリフルオロメチルフェニルベンズアルドキシム	3-p-トリフルオロメチルフェニル-5-アミノメチル-イソオキサゾル
実施例12	3-p-ヒドロキシフェニルベンズアルドキシム	3-p-ヒドロキシフェニル-5-アミノメチル-イソオキサゾル
実施例13	3-p-クロロフェニルベンズアルドキシム	3-p-クロロフェニル-5-アミノメチル-イソオキサゾル
実施例14	3-p-メトキシフェニルベンズアルドキシム	3-p-メトキシフェニル-5-アミノメチル-イソオキサゾル
実施例15	3-p-メチルフェニルベンズアルドキシム	3-p-メチルフェニル-5-アミノメチル-イソオキサゾル
実施例16	3-p-フルオロフェニルベンズアルドキシム	3-p-フルオロフェニル-5-アミノメチル-イソオキサゾル
実施例17	4-ピリジル-ホルムアルドキシム	3-(4-ピリジル)-5-アミノメチル-イソオキサゾル
実施例18	フェニルベンズアルドキシム	3-フェニル-5-アミノメチル-イソオキサゾル
実施例19	4-クロロ-5-イミダゾールホルムアルドキシム	3-(4-クロロイミダゾール-5-イル)-5-アミノメチル-イソオキサゾル
実施例20	2,4-ジクロロフェニルベンズアルドキシム	3-(2,4-ジクロロフェニル)-5-アミノメチル-イソオキサゾル
実施例21	2,4-ジメトキシフェニルベンズアルドキシム	3-(2,4-ジメトキシフェニル)-5-アミノメチル-イソオキサゾル

20

〔 0 0 6 0 〕

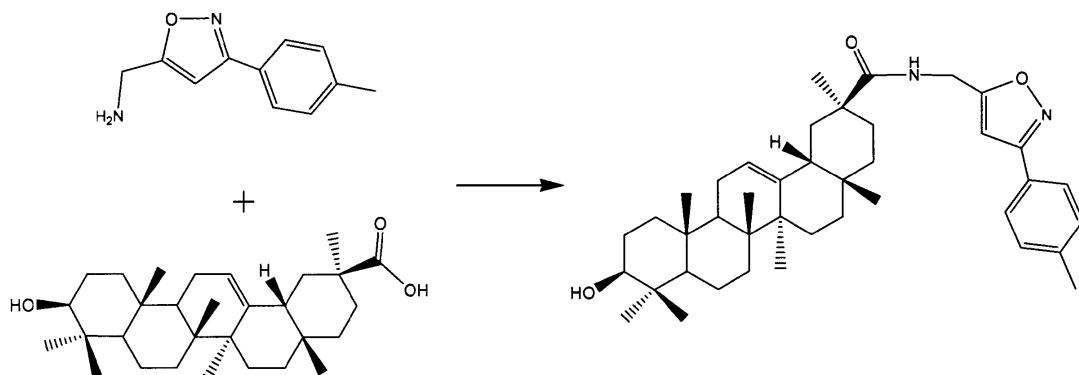
### ( 实施例 2 2 )

## N[ (3-p-メチルフェニル-イソキサゾル5-イル)メチル]-11-デオキシ-グリチルレチノ酸アミド (DG 2) の合成

【 0 0 6 1 】

【化 1 1】

30



[ 0 0 6 2 ]

11-デオキシ-グリチルレチン酸（実施例1の産物）0.5mmolと1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOt）0.55mmolとを、8mLジクロロメタンと2mLDMFとの混合溶液に溶かした。

50

この混合物を室温で10min、続いて氷バスの中で搅拌した。N,N'-ジシクロヘキシリカルボジイミド(DCC)0.55mmolをジクロロメタン6mLに溶かして、これを滴入し、氷バスの中で30min搅拌した。3-p-メチルフェニル-5-アミノメチルイソキサゾル(実施例15の产物)0.75mmolをジクロロメタン6mLに溶かして、これを滴入し、氷バスで2時間搅拌した後、室温まで自然に温度を上げた。TLC検査によって、原料の点が消えるまで反応させた。反応の終了点で、生成した沈殿(DCU)を濾過し、母液を濃縮して乾燥させ、残った粗生成物は少量の溶液で溶解し、カラムクロマトグラフィーにより酢酸エチル-石油エーテル(b.p.60-90)(1:5~1:2, V/V)で勾配溶離して、N[(3-p-メチルフェニル-イソキサゾル5-イル)メチル]-11-デオキシ-グリチルレチン酸アミドを得た。

m.p:248~250, 白色の粉末、収率: 33.02%。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 0.68 (6H,d), 0.86~0.89 (1H,m), 1.04~1.11(6H,d), 1.29 (6H,m), 1.38 (6H,m), 1.60~1.95 (8H,m), 1.98 (1H,t, 18-H), 2.35(3H,s,Ar-CH<sub>3</sub>), 2.99 (1H,dt,C<sub>3</sub>-H), 4.30~4.46(2H,m), 5.18 (1H,s, 12-H), 6.66 (1H,s, -C(-O)=C-H\*), 7.30~7.70 (4H,m,Ar-H), 8.24 (1H,brs,-NH-).

【0063】

(実施例23~47、参考例2、3)

実施例4の中の3-p-メチルフェニル-5-アミノメチルイソキサゾルの代わりに、IIaあるいはIIbとの反応において化合物IIIdを用いた点以外は、実施例22と同様な操作で下記に示すIaの化合物を得た。

【0064】

10

20

【表3】

実施例No	III d	II a, II b	I a 化合物	記号	m.p. °C
実施例23	3-p-ヒドロキシフェニル-5-アミノメチル-イソオキサゾル	グリチルレチニ酸	N[(3-p-ヒドロキシフェニル-イソオキサゾル-5-イル) メチル]-グリチルレチニ酸アミド	G1	208-210
実施例24	3-p-メチルフェニル-5-アミノメチル-イソオキサゾル	グリチルレチニ酸	N[(3-p-メチルフェニル-イソオキサゾル-5-イル) メチル]-グリチルレチニ酸アミド	G2	249-250
実施例25	3-p-フロロフェニル-5-アミノメチル-イソオキサゾル	グリチルレチニ酸	N[(3-p-フロロフェニル-イソオキサゾル-5-イル) メチル]-グリチルレチニ酸アミド	G3	243-244
実施例26	3-o-クロロフェニル-5-アミノメチル-イソオキサゾル	グリチルレチニ酸	N[(3-o-クロロフェニル-イソオキサゾル-5-イル) メチル]-グリチルレチニ酸アミド	G4	214-217
実施例27	3-p-メトキシフェニル-5-アミノメチル-イソオキサゾル	グリチルレチニ酸	N[(3-p-メトキシフェニル-イソオキサゾル-5-イル) メチル]-グリチルレチニ酸アミド	G5	247-249
実施例28	3-o-メトキシフェニル-5-アミノメチル-イソオキサゾル	グリチルレチニ酸	N[(3-o-メトキシフェニル-イソオキサゾル-5-イル) メチル]-グリチルレチニ酸アミド	G6	278-280
参考例2	3-メチル-5-アミノメチル-イソオキサゾル	グリチルレチニ酸	N[(3-メチル-イソオキサゾル-5-イル) メチル]-グリチルレチニ酸アミド	G7	156-159
実施例30	3-p-クロロフェニル-5-アミノメチル-イソオキサゾル	18-a グリチルレチニ酸	N[(3-p-クロロフェニル-イソオキサゾル-5-イル) メチル]-グリチルレチニ酸アミド	G8	203-205
実施例31	3-p-トリフルオロメチルフェニル-5-アミノメチル-イソオキサゾル	グリチルレチニ酸	N[(3-p-トリフルオロメチルフェニル-イソオキサゾル-5-イル) メチル]-グリチルレチニ酸アミド	G9	175-176
実施例32	3-フェニル-5-アミノメチル-イソオキサゾル	グリチルレチニ酸	N[(3-フェニル-イソオキサゾル-5-イル) メチル]-グリチルレチニ酸アミド	G10	214-216
実施例33	3-p-ヒドロキシフェニル-5-アミノメチル-イソオキサゾル	11-デオキシグリチルリチニ酸	N[(3-p-ヒドロキシフェニル-イソオキサゾル-5-イル) メチル]-11-デオキシグリチルリチニ酸アミド	DG	214-1
実施例34	3-p-メチルフェニル-5-アミノメチル-イソオキサゾル	11-デオキシグリチルリチニ酸	N[(3-p-メチルフェニル-イソオキサゾル-5-イル) メチル]-11-デオキシグリチルリチニ酸アミド	DG	248-2
実施例35	3-p-フロロフェニル-5-アミノメチル-イソオキサゾル	11-デオキシグリチルリチニ酸	N[(3-p-フロロフェニル-イソオキサゾル-5-イル) メチル]-11-デオキシグリチルリチニ酸アミド	DG	254-3
実施例36	3-o-クロロフェニル-5-アミノメチル-イソオキサゾル	11-デオキシグリチルリチニ酸	N[(3-o-クロロフェニル-イソオキサゾル-5-イル) メチル]-11-デオキシグリチルリチニ酸アミド	DG	245-4
実施例37	3-o-メトキシフェニル-5-アミノメチル-イソオキサゾル	11-デオキシグリチルリチニ酸	N[(3-o-メトキシフェニル-イソオキサゾル-5-イル) メチル]-11-デオキシグリチルリチニ酸アミド	DG	266-6
参考例3	3-メチル-5-アミノメチル-イソオキサゾル	11-デオキシグリチルリチニ酸	N[(3-メチル-イソオキサゾル-5-イル) メチル]-11-デオキシグリチルリチニ酸アミド	DG	209-7
実施例39	3-m-クロロフェニル-5-アミノメチル-イソオキサゾル	11-デオキシグリチルリチニ酸	N[(3-m-クロロフェニル-イソオキサゾル-5-イル) メチル]-11-デオキシグリチルリチニ酸アミド	DG	215-8
実施例40	3-p-アセチルフェニル-5-アミノメチル-イソオキサゾル	11-デオキシグリチルリチニ酸	N[(3-p-アセチルフェニル-イソオキサゾル-5-イル) メチル]-11-デオキシグリチルリチニ酸アミド	DG	231-9
実施例41	3-p-ニトロフェニル-5-アミノメチル-イソオキサゾル	11-デオキシグリチルリチニ酸	N[(3-p-ニトロフェニル-イソオキサゾル-5-イル) メチル]-11-デオキシグリチルリチニ酸アミド	DG	245-10
実施例42	3-(4-ビリジニル)-5-アミノメチル-イソオキサゾル	11-デオキシグリチルリチニ酸	N[(3-(4-ビリジニル)-イソオキサゾル-5-イル) メチル]-11-デオキシグリチルリチニ酸アミド	DG	245-11
実施例43	3-(4-イミダゾール-5-イル)-5-アミノメチル-イソオキサゾル	11-デオキシグリチルリチニ酸	N[(3-(4-イミダゾール-5-イル)-イソオキサゾル-5-イル) メチル]-11-デオキシグリチルリチニ酸アミド	DG	210-12
実施例44	3-(2, 4-ジクロロフェニル)-5-アミノメチル-イソオキサゾル	11-デオキシグリチルリチニ酸	N[(3-(2, 4-ジクロロフェニル)-イソオキサゾル-5-イル) メチル]-11-デオキシグリチルリチニ酸アミド	DG	232-13
実施例45	3-(2, 4-ジメトキシフェニル)-5-アミノメチル-イソオキサゾル	11-デオキシグリチルリチニ酸	N[(3-(2, 4-ジメトキシフェニル)-イソオキサゾル-5-イル) メチル]-11-デオキシグリチルリチニ酸アミド	DG	189-14
実施例46	3-p-トリフルオロメチルフェニル-5-アミノメチル-イソオキサゾル	11-デオキシグリチルリチニ酸	N[(3-p-トリフルオロメチルフェニル-イソオキサゾル-5-イル) メチル]-11-デオキシグリチルリチニ酸アミド	DG	260-15
実施例47	3-フェニル-5-アミノメチル-イソオキサゾル	11-デオキシグリチルリチニ酸	N[(3-フェニル-イソオキサゾル-5-イル) メチル]-11-デオキシグリチルリチニ酸アミド	DG	245-16

## 【0065】

上表の化合物の<sup>1</sup>H-NMRデータは、以下の通り：

## 【0066】

G2: <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) : 0.80 ~ 0.89(6H, m), 1.00 ~ 1.10(6H, m), 1.13 ~ 1.21(50

12H,m), 1.31~1.48(8H,m), 1.53~1.58(2H,m), 1.68~2.03(6H,m), 2.03~2.07(1H,t,18 -H), 2.33(s,1H,C<sub>9</sub>-H), 2.39(s,3H,Ar-CH<sub>3</sub>), 2.78~2.81(1H,d), 3.20~3.24(t,1H,C<sub>3</sub>-H), 4.59~4.66(2H,m), 5.69(s,1H,<sup>12</sup>-H), 6.10(1H,brs,-NH-), 6.44(s,1H,-C(-O)=CH\*-), 7.24~7.67(4H,m,Ar-H)。

## 【 0 0 6 7 】

G3 : <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, TMS) : 0.69~0.71(6H,m), 0.91(6H,t), 1.03~1.24(12H,m), 1.29~1.35(8H,m), 1.50(d,2H), 1.66~1.92(6H,m), 2.07~2.09(1H,t,18 -H), 2.32(s,1H,C<sub>9</sub>-H), 2.57~2.60(d,1H,-OH), 3.00~3.02(m,1H,C<sub>3</sub>-H), 4.45~4.50(2H,m), 5.51(s,1H,<sup>12</sup>-H), 6.75(s,1H,-C(-O)=CH\*-), 7.33(t,2H,Ar-H), 7.89(t,2H,Ar-H), 8.31(t,1H,-NH-)。 10

## 【 0 0 6 8 】

G5 : <sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>,TMS) : 0.69~0.71(d,6H,), 0.91(6H,m), 1.03~1.12(12H,m), 1.29~1.35(8H,m), 1.50(2H,d), 1.66~1.91(6H,m), 2.09(t,1H,18 -H), 2.32(s,1H,C<sub>9</sub>-H), 2.57(d,1H,-OH), 3.00(dt,1H,C<sub>3</sub>-H), 3.81(s,3H,-OCH<sub>3</sub>), 4.44(m,2H), 5.52(s,1H,<sup>12</sup>-H), 5.67(s,1H,-C(-O)=CH\*-), 7.03~7.05 (d,2H,Ar-H), 7.75~7.77 (d,2H,Ar-H), 8.29(t,1H,-NH-)。

## 【 0 0 6 9 】

G6 : <sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>,TMS) : 0.68~0.71(d,6H), 0.90~0.92(6H,m), 1.11~1.16(12H,m), 1.29~1.35(8H,m), 1.49~1.52(2H,d), 1.67~1.98(6H,m), 2.06~2.09(t,1H,18 -H), 2.57~2.61(d,1H), 2.99~3.02(m,1H,C<sub>3</sub>-H), 3.81(s,3H,-OCH<sub>3</sub>), 4.43~4.48(m,2H), 5.51(s,1H,<sup>12</sup>-H), 5.58(s,1H,-C(-O)=CH\*-), 7.01~7.73(m,4H,Ar-H), 8.29~8.31 (t,1H,Hz,-NH-)。 20

## 【 0 0 7 0 】

G9 : <sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>,TMS) : 0.70~0.71 (6H,d), 0.77~0.81(1H,m), 0.82~0.84(5H,m), 0.85~0.93(6H,d), 1.02~1.09(6H,d), 1.31~1.35(8H,m), 1.51~1.66(6H,m), 2.08(2H,m), 2.31(1H,s), 2.51~2.52(1H,d), 3.00~3.03(1H,m), 4.31(1H,s), 4.49~4.54(2H,m), 5.53(s,1H,<sup>12</sup>-H), 6.89(s,1H,-C(-O)=CH\*-), 7.86~7.88(2H,d,Ar-H), 8.07~8.09(2H,d,Ar-H), 8.33~8.36(1H,t,NH)。 20

## 【 0 0 7 1 】

G10 : <sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>,TMS) : 0.69~0.71(d,6H), 0.91~0.97(m,6H), 1.03~1.08(m,12H), 1.30~1.35(m,8H), 1.50(m,2H), 1.66~1.92(m,6H), 2.07~2.09(m,1H,18 -H), 2.31(s,1H,C<sub>9</sub>-H), 2.57~2.60(d,1H,-OH), 3.01~3.02(m,1H,C<sub>3</sub>-H), 4.45~4.50(m,2H), 5.52(s,1H,<sup>12</sup>-H), 6.74(s,1H,-C(-O)=CH\*-), 7.49~7.83(m,5H,Ar), 8.31(t,1H,-NH-)。 30

## 【 0 0 7 2 】

DG2: <sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>,TMS) : 0.68(6H,d), 0.86~0.89(1H,m), 1.04~1.11(6H,d), 1.29 (6H,m), 1.38 (6H,m), 1.60~1.95 (8H,m), 1.98 (1H,t,18 -H), 2.35(3H,s,Ar -CH<sub>3</sub>), 2.99(1H,dt,C<sub>3</sub>-H), 4.30~4.46(2H,m), 5.18 (1H,s,<sup>12</sup>-H), 6.66 (1H,s,-C(-O)=CH\*-), 7.30~7.70 (4H,m,Ar-H), 8.24 (1H,brs,-NH-)。 40

## 【 0 0 7 3 】

DG3: <sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>,TMS) : 0.68(6H,d), 0.81~0.89(m,12H), 1.04(s,3H), 1.11(d,3H), 1.19~1.24(6H,m), 1.29~1.35(6H,m), 1.45~1.52(8H,m), 1.99(t,1H,18 -H), 2.99 (dt,1H,C<sub>3</sub>-H), 4.41~4.47 (2H,m), 5.18(s,1H,<sup>12</sup>-H), 6.74(s,1H,-C(-O)=CH\*-), 7.32~7.90 (4H,m,Ar-H), 8.24 (t,1H,-NH-)。

## 【 0 0 7 4 】

DG4: <sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>,TMS) : 0.67~0.69 (6H,d), 0.81~0.92(12H,m), 1.05(3H,s), 1.11(3H,s), 1.29~1.52(6H,m), 1.79~1.87(7H,m), 2.09(1H,s), 2.99~3.01(1H,m), 4.29~4.30(1H,m), 4.42~4.48(2H,m), 5.18(1H,s,<sup>12</sup>-H), 6.76(1H,s,-C(-O)=CH\*-), 7.56~7.58(2H,d,Ar-H), 7.85~7.87(2H,d,Ar-H), 8.22~8.25(1H,t,-NH-)。

## 【 0 0 7 5 】

DG6:  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, TMS) : 0.68 ~ 0.70(6H, d), 0.85 ~ 0.91 (12H, m), 1.64 ~ 1.11(6H, m), 1.90(1H, t, 18'-H), 1.23 ~ 1.29(6H, m), 1.44 ~ 1.52(6H, m), 1.60 ~ 1.81(8H, m), 2.98 ~ 3.00(1H, dt, C<sub>3</sub>-H), 4.39 ~ 4.46(2H, m), 5.20(1H, s, <sup>12</sup>-H), 6.56(1H, s, -C(-O)=CH\*-), 7.01 ~ 7.73 (4H, m, Ar-H), 8.21 ~ 8.24(1H, t, -NH-).

## 【0076】

DG15:  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, TMS) : 0.69 ~ 0.74 (6H, d), 0.77 ~ 0.95(12H, m), 1.06 ~ 1.11(6H, d), 1.27 ~ 1.52(6H, m), 1.77 ~ 1.79(6H, m), 1.84 ~ 2.51(8H, m), 3.01(1H, m), 4.29 ~ 4.30(1H, m), 4.46 ~ 4.47(2H, m), 5.18(1H, s, <sup>12</sup>-H), 6.86(1H, s, -C(-O)=CH\*-), 7.86 ~ 7.88(2H, d, Ar-H), 8.06 ~ 8.08(2H, d, Ar-H), 8.26(1H, t, -NH-).

## 【0077】

10

DG16:  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, TMS) : 0.67 ~ 0.70 (d, 6H), 0.85 ~ 0.96(m, 12H), 1.05(s, 3H), 1.12(s, 3H), 1.23 ~ 1.35(m, 6H), 1.45 ~ 1.53(m, 6H), 1.80 ~ 1.88(m, 7H), 1.99(m, 1H), 3.00(brs, 1H), 4.30(s, 1H), 4.42 ~ 4.49(m, 2H), 5.19(s, 1H, <sup>12</sup>-H), 6.72(s, 1H, -C(-O)=CH\*-), 7.49 ~ 7.51(t, 3H, Ar-H), 7.81 ~ 7.83(t, 2H, Ar-H), 8.24(t, 1H, -NH-).

## 【0078】

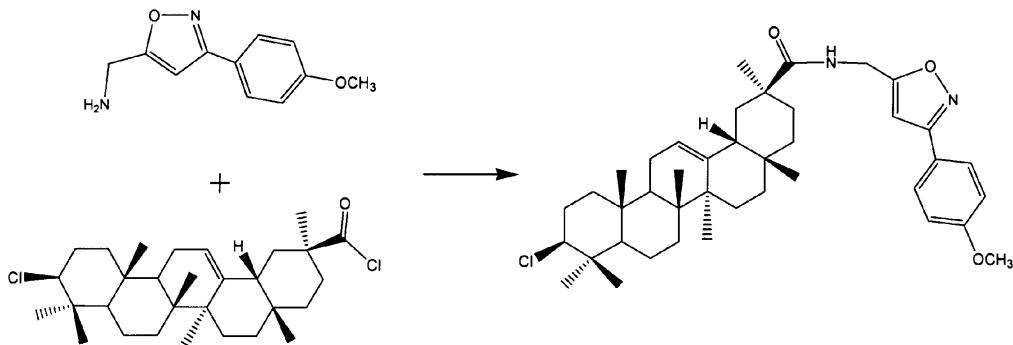
(実施例48)

N-[(3-p-メトキシフェニルイソキサゾール-5-イル)メチル]-3-クロロ-11-デオキシ-グリチルレチノ酸アミド(DG5)の合成

## 【0079】

## 【化12】

20



30

## 【0080】

3-クロロ-11-デオキシ-グリチルレチノ酸0.5mmol(実施例3の産物)を8mLジクロロメタンと2mIDMFとの混合溶液に溶かして、氷バスの中で30min攪拌した。そして、3-p-メトキシフェニル-5-アミノメチルイソキサゾール(実施例14の産物)0.5mmolのジクロロメタン6mL溶液を滴入した。炭酸カリウム0.5mmolを複数回に分けて入れ、氷バスで2時間攪拌した後、自然に室温まで上げ、TLCによって、原料の点が消えるまで反応させた。その後、生成した沈殿を濾過し、母液を濃縮して、残ったものは少量の溶液で溶解し、カラムクロマトグラフィーにより酢酸エチル-石油エーテル(b.p.60-90)(1:5~1:2,V/V)で勾配溶離して、N-[(3-p-メトキシフェニルイソキサゾール-5-イル)メチル]-3-クロロ-11-デオキシ-グリチルレチノ酸アミドを得た。m.p.:240~245, 白色粉末。

40

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 0.68(6H, d), 0.86 ~ 0.89(1H, m), 1.06 ~ 1.14(6H, d), 1.31(6H, m), 1.39(6H, m), 1.62 ~ 1.98(8H, m), 1.99(1H, t, 18'-H), 2.36(3H, s, Ar-CH<sub>3</sub>), 3.27(1H, dt, C<sub>3</sub>-H), 4.32 ~ 4.48(2H, m), 5.20(1H, s, <sup>12</sup>-H), 6.64(1H, s, -C(-O)=CH\*-), 7.32 ~ 7.72(4H, m, Ar-H), 8.26(1H, brs, -NH-).

## 【0081】

(実施例49)

N-[(3-o-メトキシフェニルイソキサゾール-5-イル)メチル]-3-アセトキシ-グリチルレチノ酸アミド(RG1)の合成

N-[(3-オルトメトキシフェニルイソキサゾール-5-イル)メチル]グリチルレチノ酸アミド(実施例28の産物)0.5mmolにテトラヒドロフラン20mL、炭酸カリウム水溶液1mmolを

50

入れて、0に冷却して、塩化アセチル(1.2mol)を滴入し、TLCによって、原料の点が消えるまで反応させた後、水を加え、ジクロロメタンで抽出した。その抽出液の溶媒を除去し、N-[(3-o-メトキシフェニルイソキサゾール-5-イル)メチル]-3-アセトキシ-グリチルレチニ酸アミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 0.68~0.71(d, 6H, ), 0.90~0.92(6H, m), 1.11~1.16(12H, m), 1.29~1.35(8H, m), 1.49~1.52(2H, d), 1.67~1.98(6H, m), 2.01~2.09(t, 4H, 18-H), 2.57~2.61(d, 1H), 2.99~3.02(m, 1H, C<sub>3</sub>-H), 3.82(s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 4.43~4.49(m, 2H), 5.53(s, 1H, <sup>12</sup>-H), 5.59(s, 1H, -C(-O)=CH\*-), 7.03~7.76(m, 4H, Ar-H), 8.29~8.31(t, 1H, Hz, -NH-).

【0082】

10

(実施例50)

N-[(3-オルトメトキシフェニルイソキサゾール-5-イル)メチル]-3-カルボキシメトキシグリチルレチニ酸アミド(RG2)の合成

N-[(3-オルトメトキシフェニルイソキサゾール-5-イル)メチル]グリチルレチニ酸アミド(実施例28の産物)1mmolにテトラヒドロフラン20mL、炭酸カリウム水溶液1molを混合した。0に冷却し、臭化アセチルアセテート1.2molを0で滴下し、室温で反応し、TLCによって、原料の点が消えるまで反応させた。水と1molの炭酸カリウム水溶液とを加え、僅かに温度を上げて攪拌し、加水分解が完全に終わるまで反応した。溶液を酸性にし、ジクロロメタンで抽出した。その抽出液の溶媒を除去し、N-[(3-オルトメトキシフェニルイソキサゾール-5-イル)メチル]-3-カルボキシメトキシグリチルレチニ酸アミドを得た。

20

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 0.68~0.71(d, 6H, ), 0.90~0.92(6H, m), 1.11~1.16(12H, m), 1.29~1.35(8H, m), 1.49~1.52(2H, d), 1.67~1.98(6H, m), 2.06~2.09(t, 1H, 18-H), 2.57~2.61(d, 1H), 2.99~3.02(m, 1H, C<sub>3</sub>-H), 3.81(s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 4.01(s, 2H, -COC<sub>3</sub>O-), 4.46~4.49(m, 2H), 5.54(s, 1H, <sup>12</sup>-H), 5.57(s, 1H, -C(-O)=CH\*-), 7.11~7.83(m, 4H, Ar-H), 8.39~8.41(t, 1H, Hz, -NH-).

【0083】

(実施例51)

N-[(3-p-メトキシフェニルイソキサゾール-5-イル)メチル]-3-アミノ-11-デオキシグリチルレチニ酸アミド(ADG1)の合成

30

N-[(3-p-メトキシフェニルイソキサゾール-5-イル)メチル]-3-クロロ-11-デオキシグリチルレチニ酸アミド(実施例48の産物)0.5mmolをジクロロメタン8mLに溶かした。室温で攪拌してアンモニアガスを導入した。必要に応じて僅かに昇温した。TLCで反応の終点を判断した。反応後、沈殿を濾過し、濾液を濃縮した。残留物をアルコールと水との混合液で再結晶し、N-[(3-パラメトキシフェニルイソキサゾール-5-イル)メチル]-3-アミノ-11-デオキシグリチルレチニ酸アミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 0.68 (6H, d), 0.86~0.89 (1H, m), 1.06~1.14(6H, d), 1.31 (6H, m), 1.39 (6H, m), 1.66~1.99 (8H, m), 1.99(1H, t, 18-H), 2.36(3H, s, Ar-CH<sub>3</sub>), 2.67(1H, dt, C<sub>3</sub>-H), 4.32~4.48(2H, m), 5.20 (1H, s, <sup>12</sup>-H), 6.64 (1H, s, -C(-O)=CH\*-), 7.32~7.72 (4H, m, Ar-H), 8.26 (1H, brs, -NH-).

40

【0084】

(実施例52)

N-[(3-p-メトキシフェニルイソキサゾール-5-イル)メチル]-3-ジエチルアミノ-11-デオキシグリチルレチニ酸アミド(ADG2)の合成

実施例51の産物0.5mmolをジクロロメタン10mLに溶かして、トリエチルアミン1.2mmolを加えた。室温で攪拌し、プロモエタン1.2mmolを含んだジクロロメタン溶液を滴入し、TLCで反応の終点を判断した。反応後、沈殿を濾過し、濾液を濃縮した。残留物はアルコールと水との混合液で再結晶し、N-[(3-p-メトキシフェニルイソキサゾール-5-イル)メチル]-3-ジエチルアミノ-11-デオキシグリチルレチニ酸アミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 0.68 (6H, d), 0.86~0.89 (1H, m), 1.01~1.18(12H, 1.

50

32 (6H, m), 1.39(6H, m), 1.66 ~ 1.99(8H, m), 2.01(1H, t, 18 -H), 2.33(3H, s, Ar-CH<sub>3</sub>), 2.35-2.65(5H, C<sub>3</sub>-H, 及びジエチルアミノ基のメチレン), 4.32 ~ 4.48(2H, m), 5.21 (1H, s, 1<sup>2</sup>-H), 6.63 (1H, s, -C(-O)=CH\*-), 7.32 ~ 7.75 (4H, m, Ar-H), 8.27 (1H, brs, -NH-)。

## 【0085】

(実施例53)

N-[(3-p-メトキシフェニルイソキサゾール-5-イル)メチル]-3-アセチルアミノ-11-デオキシグリチルレチニ酸アミド (ADG3) の合成

実施例51の産物0.5mmolをジクロロメタン10mlで溶解し、トリエチルアミン0.6mmolを加え、室温で攪拌し、アセチルクロライド0.6mmolを滴下し、TLCで反応の終点を判断した。反応後、濾液を濃縮した。残留物はアルコールと水との混合液で再結晶し、N-[(3-p-メトキシフェニルイソキサゾール-5-イル)メチル]-3-アセチルアミノ-11-デオキシグリチルレチニ酸アミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 0.69(6H, d), 0.87 ~ 0.91(1H, m), 1.03 ~ 1.21(6H), 1.33(6H, m), 1.39(6H, m), 1.66 ~ 1.99(8H, m), 1.99-2.03(4H, 18 -H, 及びアセチルアミノ基の水素), 2.36(3H, s, Ar-CH<sub>3</sub>), 2.33-2.41(1H, C<sub>3</sub>-H), 4.32 ~ 4.48(2H, m), 5.22 (1H, s, 12-H), 6.66 (1H, s, -C(-O)=CH\*-), 7.34 ~ 7.74 (4H, m, Ar-H), 8.28 (1H, brs, -NH-)。

## 【0086】

(実施例54)

N-[(3-o-クロロフェニルイソキサゾール-5-イル)メチル]-3-エトキシ-グリチルレチニ酸アミド (RG3) の合成

N-[(3-o-クロロフェニルイソキサゾール-5-イル)メチル]グリチルレチニ酸アミド (実施例26の産物) 1mmol、テトラヒドロフラン20ml、炭酸カリウム水溶液1molを混合し、0 に冷却し、プロモエタン1.2molを0 で滴下し、滴下後室温で反応した。TLCによって、原料が検出できないまで反応させた。ジクロロメタンで抽出し、その抽出液の溶媒を除去し、N-[(3-o-クロロフェニルイソキサゾール-5-イル)メチル]-3-エトキシ-グリチルレチニ酸アミドを得た。収率は約35%、m.p. 198-201。

## 【0087】

(実施例55)

N-[(3-オルトメトキシフェニルイソキサゾール-5-イル)メチル]-3-カルボキシメトキシグリチルレチニ酸アミドナトリウム (YRG1) の合成

N-[(3-オルトメトキシフェニルイソキサゾール-5-イル)メチル]-3-カルボキシメトキシグリチルレチニ酸アミド (実施例50の産物) 0.5mmolと0.55mmolの水酸化ナトリウムを含む水溶液5mlを混合し、攪拌し、僅かに昇温させて溶解させてから、エタノールを適量加え、0 に放置し、その結晶を濾過し、乾燥してからN-[(3-オルトメトキシフェニルイソキサゾール-5-イル)メチル]-3-カルボキシメトキシグリチルレチニ酸アミドナトリウムを得た。収率約60%であった。

## 【0088】

(実施例56)

2-[3-((N-グリチルレチニル-アミノ)メチル)-イソオキサゾール-3-イル]-酢酸N,N,N-トリメチルアンモニウム塩 (YADG3) の合成

N-[(3-オルトメトキシフェニルイソキサゾール-5-イル)メチル]-3-カルボキシオキシルグリチルレチニ酸アミド (実施例50の産物) 0.5mmolとジクロロメタン10mlを混合し、トリエチルアミン0.55mmolを加え、1時間攪拌環流した。室温に冷却し、充分に結晶させた。濾過して、乾燥後、2-[3-((N-グリチルレチニル-アミノ)メチル)-イソオキサゾール-3-イル]-酢酸N,N,N-トリメチルアンモニウム塩を得た。収率は約50%であった。

## 【0089】

(実施例57)

N-[(3-p-メトキシフェニルイソキサゾール-5-イル)メチル]-3-アミノ-11-デオキシグリチルレチニ酸アミド塩酸塩 (YADG1) の合成

N-[(3-p-メトキシフェニルイソキサゾール-5-イル)メチル]-3-アミノ-11-デオキシグリ

10

20

30

40

50

チルレチン酸アミド(実施例5-1の産物)0.5mmolと5%HClを含んだ溶液10mLを混合し、攪拌し、僅かに昇温させて溶解させてから、アルコールを適量加え、0℃に放置し、その結晶を濾過し、乾燥してからN-[(3-p-メトキシフェニルイソキサゾール-5-イル)メチル]-3-アミノ-11-デオキシグリチルレチン酸アミド塩酸塩を得た。収率は約65%であった。

## 【0090】

(実施例5-8)

N-[(3-p-メトキシフェニルイソキサゾール-5-イル)メチル]-3-アミノ-11-デオキシグリチルレチン酸アミドアセテート(YADG2)の合成

N-[(3-p-メトキシフェニルイソキサゾール-5-イル)メチル]-3-アミノ-11-デオキシグリチルレチン酸アミド(実施例5-1の産物)0.5mmol、ジクロロメタン10mL、酢酸2mLを混合し、加熱攪拌し、1時間環流した。室温まで冷却し、充分に結晶させた。濾過、乾燥後N-[(3-パラメトキシフェニルイソキサゾール-5-イル)メチル]-3-アミノ-11-デオキシグリチルレチン酸アミドアセテートを得た。収率は約60%であった。

## 【0091】

(製剤例1)

毎錠100mgの有効成分を含んだ錠剤の製造

	用量/錠	
実験サンプルG4	100mg	
結晶セルロース	55mg	
澱粉	45mg	20
ヒドロキシメチルセルロース	4mg	
カルボキシメチル澱粉ナトリウム	5mg	
ステアリン酸マグネシウム	1mg	
タルク粉末	1mg	

各成分は上記に示す量で用いた。有効成分と澱粉とセルロースとを篩過し、充分に混ぜて、ヒドロキシメチルセルロース水溶液と混合し、湿顆粒を得るために篩過した。顆粒は50~60℃で乾燥した。予め篩過されたカルボキシメチル澱粉ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク粉末を顆粒に入れて、プレスして錠剤を作った。

## 【0092】

(製剤例2)

注射剤の製造

実験サンプルRG2	100mg
クエン酸ナトリウム	50mg
PEG3000	10mg
水酸化ナトリウム	適量
蒸留水	10mL

混合物のpHを7.5~8.5とし、濾過した。濾液の濃度を1mg/mLとし、1アンプルに2mLを充填し、滅菌してから注射剤を得た。

## 【0093】

本発明の一般式Iの化合物の活性測定結果は以下の通りである。

## 【0094】

10

20

30

40

【表4】

## 抗炎症作用の結果

群別	投与量	浮腫耳と正常な耳の重量比 (%) (x±sd)
コントロール群	---	116.1±33.4
ヒドロコルチゾン	40mg/kg	55.7±35.4**
G2	40mg/kg	68.6±29.5**
G3	40mg/kg	60.8±27.9**
G6	40mg/kg	53.4±35.2**
DG2	40mg/kg	80.2±18.8*
DG3	40mg/kg	56.1±28.3**
DG6	40mg/kg	64.4±29.2**

n: 8-10、コントロール群に比べて、\*p&lt;0.05; \*\* p&lt;0.01

【0095】

【表5】

## 鎮痛作用の結果

群別	投与量(mg/kg)	身を振る回数(x±s)	身を振る反応の抑制率 (%)
コントロール群	50	20.33±17.52	---
G1	50	16.33±10.57	19.7
DG4	50	6.56±6.19*	67.8
DG6	50	8.00±6.48*	60.7
DG3	50	18.33±13.56	9.8
DG7	50	15.78±12.43	22.4
DG8	50	15.89±16.67*	21.9
アスピリン	50	5.44±5.87*	73.2

n=10、コントロール群に比べて、\*p&lt;0.05 \*\*p&lt;0.01

【0096】

【表6】

## 咳止め作用の結果

群別	投与量(mg/kg)	咳の数 (x±sd)	咳抑制率(%)
コントロール群	50	27.80±11.70	---
G1	50	28.20±15.39	-1.44
DG4	50	18.80±7.04*	32.37
DG6	50	22.60±9.56	18.71
DG3	50	17.70±7.10*	36.33
DG7	50	20.40±14.31	26.62
DG8	50	17.90±8.21*	35.61
RG1	50	17.64±6.34*	36.55
リン酸コデイン	50	8.40±8.95**	69.78

n=10、コントロール群に比べて、\*p&lt;0.05 \*\*p&lt;0.01

【0097】

【表7】

## 偽性アルドステロン症様副作用

群別	投与量(mg/kg)	血漿中アルドステロンの濃度 (ng/ml) (x±sd)
ブランク	-	705.2±464.9
グリチルレチン酸	300mg/kg	68.3±12.5*
DG3	300mg/kg	971.8±359.1
DG8	300mg/kg	890.4±220.7
DG4	300mg/kg	987.8±342.2

n=8、コントロール群に比べて、\*p&lt;0.05

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 11/14 (2006.01)	A 6 1 P 11/14

(72)発明者 シュイ , ウェイルエン  
中華人民共和国 3 0 0 1 9 3 天津市南 カイ 区鞍山西道3 0 8号

(72)発明者 ヨン , ジエンピン  
中華人民共和国 3 0 0 1 9 3 天津市南 カイ 区鞍山西道3 0 8号

(72)発明者 タン , リダ  
中華人民共和国 3 0 0 1 9 3 天津市南 カイ 区鞍山西道3 0 8号

(72)発明者 ジャン , シジュン  
中華人民共和国 3 0 0 1 9 3 天津市南 カイ 区鞍山西道3 0 8号

(72)発明者 リイウ , リジュン  
中華人民共和国 3 0 0 1 9 3 天津市南 カイ 区鞍山西道3 0 8号

(72)発明者 ワン , ユイリ  
中華人民共和国 3 0 0 1 9 3 天津市南 カイ 区鞍山西道3 0 8号

(72)発明者 ルエン , シアオウエン  
中華人民共和国 3 0 0 1 9 3 天津市南 カイ 区鞍山西道3 0 8号

審査官 清水 紀子

(56)参考文献 国際公開第0 2 / 0 7 2 0 8 4 (WO , A 1 )  
国際公開第2 0 0 5 / 0 0 5 6 0 6 (WO , A 1 )  
SU,X. et al. , Bioorg. Med. Chem. , 2 0 0 4 年 , Vol.12 , p.4439-57

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)  
C 0 7 J 6 3 / 0 0  
A 6 1 K 3 1 / 5 8  
A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0  
C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T N )  
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 ( J D r e a m I I I )