

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4616479号
(P4616479)

(45) 発行日 平成23年1月19日 (2011. 1. 19)

(24) 登録日 平成22年10月29日 (2010. 10. 29)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 J 9/00 (2006. 01)

A 6 1 K 31/575 (2006. 01)

A 6 1 K 45/00 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 P 1/16 (2006. 01)

C O 7 J 9/00

A 6 1 K 31/575

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 1/16 1 0 5

請求項の数 3 (全 22 頁)

(21) 出願番号 特願2000-578331 (P2000-578331)
 (86) (22) 出願日 平成11年10月15日 (1999. 10. 15)
 (65) 公表番号 特表2002-528460 (P2002-528460A)
 (43) 公表日 平成14年9月3日 (2002. 9. 3)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP1999/007828
 (87) 国際公開番号 W02000/024761
 (87) 国際公開日 平成12年5月4日 (2000. 5. 4)
 審査請求日 平成18年9月29日 (2006. 9. 29)
 (31) 優先権主張番号 198 49 722.9
 (32) 優先日 平成10年10月28日 (1998. 10. 28)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(73) 特許権者 397056695
 サノフィー・アベンティス・ドイツラン
 ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンク
 テル・ハフツング
 ドイツ連邦共和国デー 6 5 9 2 9 フラン
 クフルト・アム・マイン・ブリュニングシ
 ユトラーセ 5 0
 (74) 代理人 100127926
 弁理士 結田 純次
 (74) 代理人 100091731
 弁理士 高木 千嘉
 (74) 代理人 100080355
 弁理士 西村 公佑

最終頁に続く

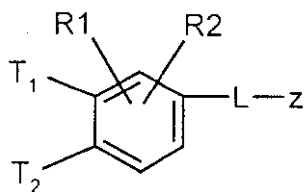
(54) 【発明の名称】 胆汁酸で置換されたフェニルアルケノイルグアニジン類、その製造方法、その薬剤または診断薬としての使用、およびそれらを含有する薬剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I a

【化 1】

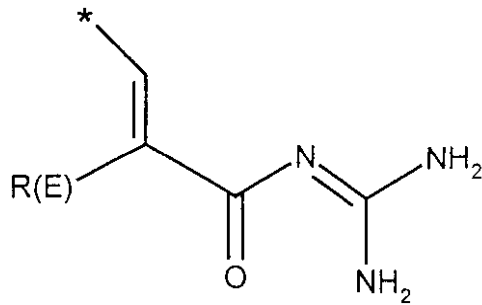


Ia

〔式中、

T₁ および T₂ は相互に独立して、

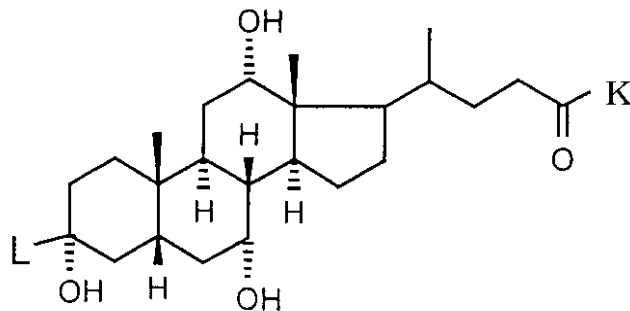
【化 2】



または水素（ここで T_1 および T_2 は、同時に水素であることはできない）であり；

$L - z$ は、

【化 3】



であり；

L は、 $-C-C-$ または $-NH-CH_2-CH_2-O-$ であり；

$R(E)$ は、水素または $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルであり；

$R(1)$ 、 $R(2)$ は相互に独立して、水素、 F 、 Cl 、 CN 、 $-SO_2-CH_3$ 、 $-(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、または $-O-(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、（ここでアルキル基は、1 回以上 F によって置換されていることができる）であり；

K が $-OR(50)$ （ここで $R(50)$ は、水素、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルまたはベンジルである）である；

の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の 1 以上の化合物より成る医薬。

【請求項 3】

請求項 1 に記載の 1 以上の化合物より成る医薬の製造方法であって、活性化合物を薬学的に適当な賦形剤と混合し、そしてこの混合物を投与に適する形態にすることより成る方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、置換されたフェニルアルケノイルグアニジン類およびその薬学的に許容できる塩および生理学的に機能性の誘導体に関する。

【0002】

多くの因子とは別に、胆石の形成は、本質的に胆汁の組成、特にコレステロール、リン脂質および胆汁酸塩の濃度および比率によって決定される。コレステロール胆石の形成のための必要条件是、コレステロールで過飽和になった胆汁の存在である [Carey, M.C. および Small, D.M. (1978) The physical chemistry of cholesterol solubility in bile. Relationship to gallstone formation and dissolution in man, J. Clin. Invest. 61: 998-1026 参照]。

【0003】

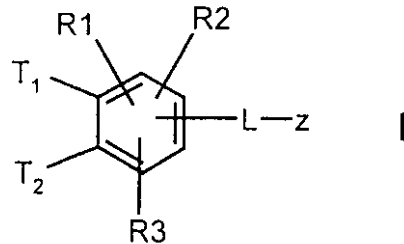
今日まで、胆石は、主に外科的に除去されてきて、そのため薬による胆石溶解および胆石形成の予防に対する大きな治療的要求が存在する。

本発明は、コレステロールによる胆汁の過飽和を予防すること、または過飽和胆汁からのコレステロール結晶の形成を遅延させることによって胆石の形成を予防することができる化合物を入手可能にするという目的に基づくものであった。

【 0 0 0 4 】

そのため本発明は、式 I

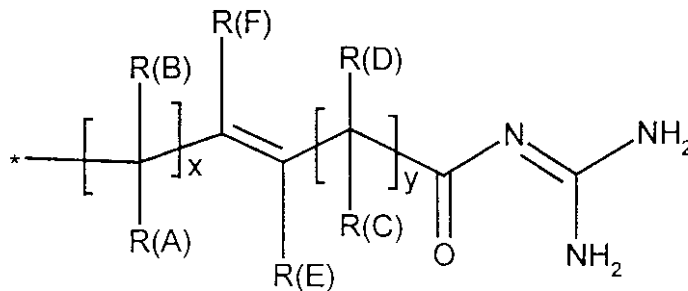
【 化 1 1 】



{ 式中、

T₁およびT₂は相互に独立して、

【 化 1 2 】

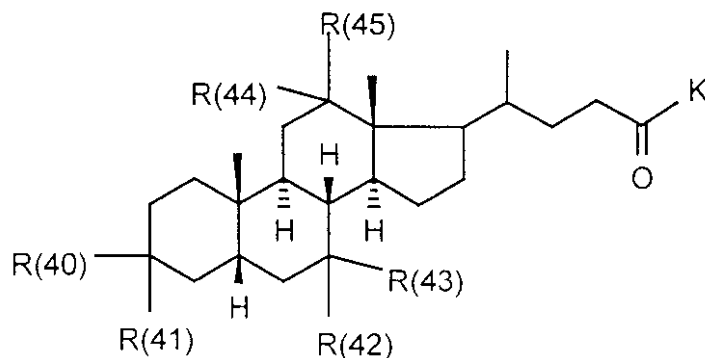


または水素（ここでT₁およびT₂は、同時に水素であることはできない）であり；

【 0 0 0 5 】

z は、

【 化 1 3 】



であり；

R(A)、R(B)、R(C)、R(D)は相互に独立して、水素、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂、-(C₁~C₈)-アルキル、-O-(C₁~C₈)-アルキル、（ここでアルキル基は、1回以上Fによって置換され得る）、(C₃~C₈)-シクロアルキル、フェニル、ベンジル、NHR(7)、NR(7)R(8)、O-(C₃~C₆)-アルケニル、O-(C₃~C₈)-シクロアルキル、O-フェニル、O-ベンジル、[ここでフェニル核は、3回までF、Cl、CF₃、メチル、メトキシ、NR(9)R(10)によって置換され得る]であり；

【 0 0 0 6 】

R(7)、R(8)は相互に独立して、水素、-(C₁~C₈)-アルキル（ここでアルキル基は

50

、1回以上Fによって置換され得る)、 $(C_3 \sim C_8)$ -シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_6)$ -アルケニル、 $(C_3 \sim C_8)$ -シクロアルキル、フェニル、ベンジル、[ここでフェニル核は、3回までF、Cl、 CF_3 、メチル、メトキシ、 $NR(9)R(10)$ によって置換され得る]であるか；または

R(7)、R(8)は一緒になって、4または5個のメチレン基の鎖(これらのメチレン基のうちの1つの CH_2 基は、酸素、硫黄、NH、 $N-CH_3$ またはN-ベンジルによって置換され得る)を形成し；

R(9)、R(10)は相互に独立して、水素、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ -ペルフルオロアルキルであり；

xは、ゼロ、1または2であり；

yは、ゼロ、1または2であり；

【0007】

R(E)、R(F)は相互に独立して、水素、F、Cl、Br、I、CN、 $(C_1 \sim C_8)$ -アルキル、 $O-(C_1 \sim C_8)$ -アルキル、(ここでアルキル基は、1回以上Fによって置換され得る)、 $(C_3 \sim C_8)$ -シクロアルキル、 $O-(C_3 \sim C_6)$ -アルケニル、 $O-(C_3 \sim C_8)$ -シクロアルキル、 O -フェニル、 O -ベンジル、[ここでフェニル核は、3回までF、Cl、 CF_3 、メチル、メトキシ、 $NR(9)R(10)$ によって置換され得る]であり；

R(1)、R(2)、R(3)は相互に独立して、水素、F、Cl、Br、I、CN、 $-(C_1 \sim C_8)$ -アルキル、 $-O-(C_1 \sim C_8)$ -アルキル、(ここでアルキル基は、1回以上Fによって置換され得る)、 $-(C=O)-N=C(NH_2)_2$ 、 $-(SO_{0.2})-(C_1 \sim C_8)$ -アルキル、 $-(SO_2)-NR(7)R(8)$ 、 $-O-(C_0 \sim C_8)$ -アルキレンフェニル、 $-(C_0 \sim C_8)$ -アルキレンフェニル、[ここでフェニル核は、3回までF、Cl、 CF_3 、メチル、メトキシ、 $-(C_0 \sim C_8)$ -アルキレン- $NR(9)R(10)$ によって置換され得る]であり；

【0008】

Lは、 $-O-$ 、 $-NR(47)-$ 、 $-(C_1 \sim C_8)$ -アルキレン-、 $-(C_1 \sim C_8)$ -アルケニレン-、 $-(C_1 \sim C_8)$ -アルキニレン-、 $-COO-$ 、 $-CO-NR(47)-$ 、 $-SO_2-NR(47)-$ 、 $-O-(CH_2)_n-O-$ 、 $-NR(47)-(CH_2)_n-O-$ 、 $-NR(48)-CO-(CH_2)_n-O-$ 、 $-CO-NR(48)-(CH_2)_n-O-$ 、 $-O-CO-(CH_2)_n-O-$ 、 $-SO_2-NR(48)-(CH_2)_n-O-$ 、 $-NR(48)-CO-CH_2-CH_2-CO-NR(48)-(CH_2)_n-O-$ 、 $-NR(48)-CO-CH=CH-CO-NR(48)-(CH_2)_n-O-$ 、 $-NR(48)-SO_2-(CH_2)_n-O-$ であり；

R(47)は、水素、 $(C_1 \sim C_8)$ -アルキル、R(48)-CO-、フェニル、ベンジルであり；

R(48)は、水素、 $(C_1 \sim C_8)$ -アルキル、フェニルおよびベンジル、(ここでフェニル核は、3回までF、Cl、 CF_3 、メチル、メトキシによって置換され得る)であり；

nは、1ないし8であり；

R(40)ないしR(45)は相互に独立して、水素、 $-OR(50)$ 、 $-SR(50)$ 、 $NHR(50)$ 、 $-NR(50)_2$ 、 $-O-(CO)-R(50)$ 、 $-S-(CO)-R(50)$ 、 $-NH-(CO)-R(50)$ 、 $-O-PO-(OR(50))-OR(50)$ 、 $-O-(SO_2)-OR(50)$ 、 $-R(50)$ 、Lへの結合であるか；または

【0009】

R(40)およびR(41)、R(42)およびR(43)、R(44)およびR(45)は各々の場合と一緒にあって、カルボニル基の酸素を形成し；

ここで常に基R(40)ないしR(45)の1つだけは、Lへの結合の意味を有し；

Kは、 $-OR(50)$ 、 $-NHR(50)$ 、 $-NR(50)_2$ 、 $-HN-CH_2-CH_2-CO_2H$ 、 $-HN-CH_2-CH_2-SO_3H$ 、 $-NH-CH_2-COOH$ 、 $-N(CH_3)CH_2CO_2H$ 、 $-HN-CH(R46)CO_2H$ 、 $-OKa$ (ここでKaは、例えばアルカリ金属またはアルカリ土類金属イオンまたは第四級アンモニウムイオンのような陽イオンである)であり；

R(46)は、水素、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、ベンジル、 $-CH_2-OH$ 、 $H_3CSCH_2CH_2-$ 、 HO_2CCH_2- 、 $HO_2CCH_2CH_2-$ であり；

R(50)は、水素、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、フェニルまたはベンジル、(ここでフェニル核

10

20

30

40

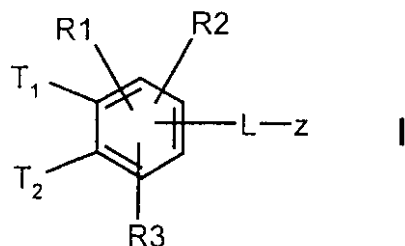
50

は、3回までF、Cl、CF₃、メチル、メトキシによって置換され得る)である}の化合物およびその薬学的に許容できる塩および生理学的に機能性の誘導体に関する。

【0010】

好ましい式I

【化14】

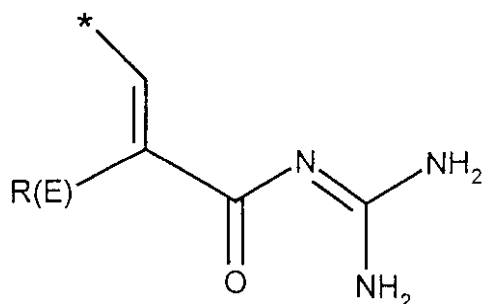


10

の化合物は、式中、

T₁およびT₂が相互に独立して、

【化15】



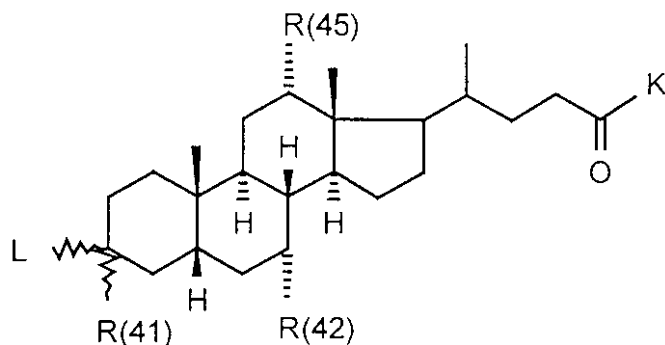
20

または水素(ここでT₁およびT₂は、同時に水素であることはできない)であり；

【0011】

L-zが

【化16】



30

であり；

R(E)が水素、F、Cl、CN、(C₁~C₄)-アルキル、-O-(C₁~C₄)-アルキル、(ここでアルキル基は、1回以上Fによって置換され得る)、(C₃~C₆)-シクロアルキル、(C₃~C₈)-アルケニル、O-(C₃~C₆)-シクロアルキル、O-フェニル、O-ベンジル、[ここでフェニル核は、3回までF、Cl、CF₃、メチル、メトキシ、NR(9)R(10)によって置換され得る]であり；

【0012】

R(9)、R(10)が相互に独立して、水素、CH₃、CF₃であり；

R(1)、R(2)、R(3)が相互に独立して、水素、F、Cl、CN、-SO₂-(C₁~C₄)-アルキル、-SO₂-N((C₁~C₄)-アルキル)₂、-SO₂-NH(C₁~C₄)-アルキル、-SO₂-NH₂、-SO₂-(C₁~C₄)-アルキル、-(C₁~C₄)-アルキル、-O-(C₁~C₄)-アルキル、(ここでアルキル基は、1回以上Fによって置換され得る)、-

50

O - (C₀ ~ C₄) - アルキレンフェニル、- (C₀ ~ C₄) - アルキレンフェニル、(ここでフェニル核は、3回までF、Cl、CF₃、メチル、メトキシによって置換され得る)であり；

Lが-O-、-NR(47)-、-(C₁ ~ C₄)-アルキレン-、-(C₁ ~ C₄)-アルケニレン-、-(C₁ ~ C₄)-アルキニレン-、-COO-、-CO-NR(47)-、-SO₂-NR(47)-、-O-(CH₂)_n-O-、-NR(47)-(CH₂)_n-O-、-NR(48)-CO-(CH₂)_n-O-、-CO-NR(48)-(CH₂)_n-O-、-SO₂-NR(48)-(CH₂)_n-O-であり；

【0013】

R(47)が水素、(C₁ ~ C₄)-アルキル、R(48)-CO-、フェニル、ベンジルであり；

10

R(48)が水素、(C₁ ~ C₄)-アルキル、フェニルおよびベンジル、(ここでフェニル核は、3回までF、Cl、CF₃、メチル、メトキシによって置換され得る)であり；

nが1 ~ 4であり；

R(41)、R(42)、R(45)が相互に独立して、水素、-OR(50)、NHR(50)、-NR(50)₂、-O-(CO)-R(50)、-NH-(CO)-R(50)であり；

R(50)が水素、(C₁ ~ C₄)-アルキル、フェニルまたはベンジル、(ここでフェニル核は、3回までF、Cl、CF₃、メチル、メトキシによって置換され得る)であり；

Kが-OR(50)、-NHR(50)、-NR(50)₂、-HN-CH₂-CH₂-CO₂H、-HN-CH₂-CH₂-SO₃H、-NH-CH₂-COOH、-N(CH₃)CH₂CO₂H、-OKa(ここでKaは、例えばアルカリ金属またはアルカリ土類金属イオンまたは第四級アンモニウムイオンのような陽イオンである)である；

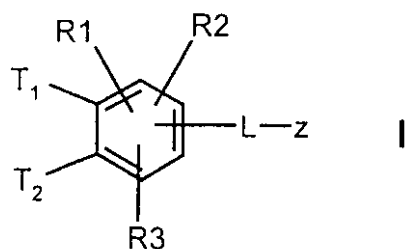
20

化合物およびその薬学的に許容できる塩および生理学的に機能性の誘導体である。

【0014】

特に好ましい式I

【化17】

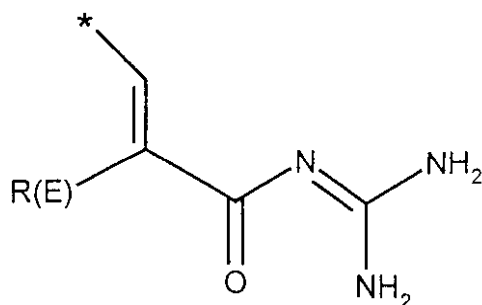


30

の化合物は、式中、

T₁およびT₂が相互に独立して、

【化18】



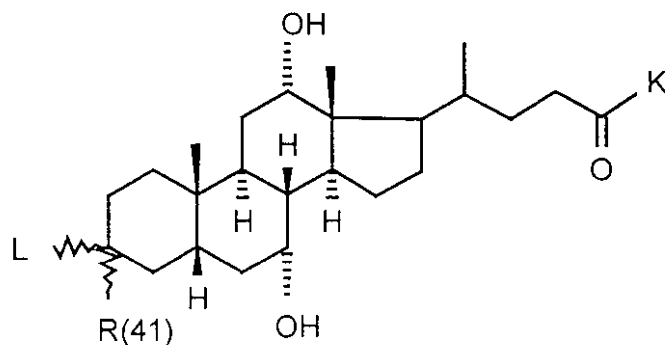
40

または水素(ここでT₁およびT₂は、同時に水素であることはできない)であり；

【0015】

そしてL-zが

【化19】



10

であり；

R(E)が水素、F、Cl、CN、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、 $-O(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、 CF_3 、 $-OCF_3$ であり；

【0016】

R(1)、R(2)が相互に独立して、水素、F、Cl、CN、 $-SO_2-CH_3$ 、 SO_2NH_2 、 $-(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、 $-O-(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、(ここでアルキル基は、1回以上Fによって置換され得る)、 $-O-(C_0 \sim C_4)$ -アルキレンフェニル、 $-(C_0 \sim C_4)$ -アルキレンフェニル、(ここでフェニル核は、3回までF、Cl、 CF_3 、メチル、メトキシによって置換され得る)であり；

R(3)が水素であり；

20

Lが $-O-$ 、 $-NR(47)-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $CH=CH-$ 、 $-(C-C)-$ 、 $-COO-$ 、 $-CO-NR(47)-$ 、 $-SO_2-NR(47)-$ 、 $-O-(CH_2)_n-O-$ 、 $-NR(47)-(CH_2)_n-O-$ 、 $-NR(48)-CO-(CH_2)_n-O-$ 、 $-CO-NR(48)-(CH_2)_n-O-$ 、 $-SO_2-NR(48)-(CH_2)_n-O-$ であり；

R(47)が水素、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、R(48)-CO-、フェニル、ベンジルであり；

R(48)が水素、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、フェニルおよびベンジル、(ここでフェニル核は、3回までF、Cl、 CF_3 、メチル、メトキシによって置換され得る)であり；

【0017】

nが1～4であり；

R(41)が水素、 $-OH$ であり；

30

Kが $-OR(50)$ 、 $-NHR(50)$ 、 $-NR(50)_2$ 、 $-HN-CH_2-CH_2-CO_2H$ 、 $-HN-CH_2-CH_2-SO_3H$ 、 $-NH-CH_2-COOH$ 、 $-N(CH_3)CH_2CO_2H$ 、 $-OKa$ (ここでKaは、例えばアルカリ金属またはアルカリ土類金属イオンまたは第四級アンモニウムイオンのような陽イオンである)であり；

R(50)が水素、 $(C_1 \sim C_4)$ -アルキル、フェニルまたはベンジル、(ここでフェニル核は、3回までF、Cl、 CF_3 、メチル、メトキシによって置換され得る)である；

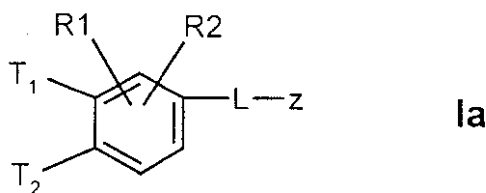
化合物またはその薬学的に許容できる塩である。

【0018】

殊に好ましい式Iの化合物は、構造Ia

【化20】

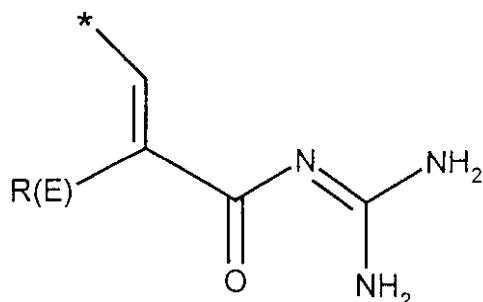
40



[式中、

T_1 および T_2 は相互に独立して、

【化21】

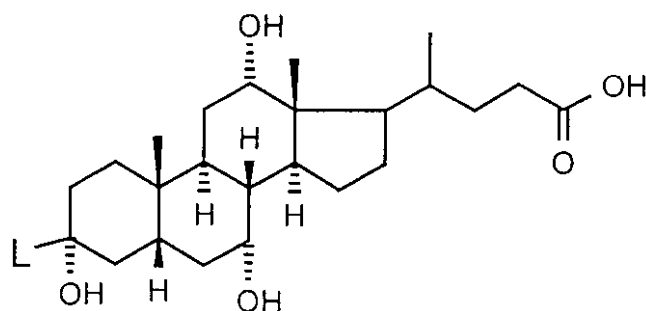


または水素（ここで T_1 および T_2 は、同時に水素であることはできない）であり；

【0019】

L - z は、

【化22】



であり；

L は、 $-C-C-$ 、 $-NH-CH_2-CH_2-O-$ であり；

R(E) は、水素、 $(C_1 \sim C_4)$ - アルキルであり；

R(1)、R(2) は相互に独立して、水素、F、Cl、CN、 $-SO_2-CH_3$ 、 $-(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、 $-O-(C_1 \sim C_4)$ - アルキル、（ここでアルキル基は、1 回以上 F によって置換されていることができる）である]

を有する化合物およびその薬学的に許容できる塩である。

【0020】

上記式中の “ ” は、 T_1 または T_2 の式 I のフェニル環への結合点を指定する。

もし式 I の化合物が 1 つ以上の不斉中心を含むならば、これらは、S または R 配置のいずれかを有することができる。本化合物は、光学異性体として、ジアステレオマーとして、ラセミ化合物としてまたはそれらの混合物類として存在することができる。

【0021】

式 I の化合物の二重結合配置は、E または Z のいずれかであることができる。本化合物は、二重結合異性体として混合物中に存在することができる。

表現 “ここでアルキル基は、1 回以上 F によって置換されていることができる” はまた、ペルフルオロ化アルキル基をも包含する。

指定されたアルキル基は、直鎖または分枝鎖のいずれかであることができる。

【0022】

それらの比較的高い水溶性のため、薬学的に許容できる塩は、出発または基本化合物と比較して医学的適用のために特に適当である。これらの塩は、薬学的に許容できる陰イオンまたは陽イオンを有していなくてはならない。本発明に従う化合物の適当な薬学的に許容できる酸付加塩は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、メタリン酸、硝酸、スルホン酸および硫酸のような無機酸、そしてまた、例えば酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グリコール酸、イソチオン酸、乳酸、ラクトビオニック酸、マレイン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、コハク酸、p - トルエンスルホン酸、酒石酸およびトリフルオロ酢酸のような有機酸の塩である。塩素塩は、医学的目的のために特に好ましく使用される。適当な薬学的に許容できる塩基塩は、アンモニウ

10

20

30

40

50

ム塩、アルカリ金属塩（例えばナトリウムおよびカリウム塩）およびアルカリ土類金属塩（例えばマグネシウムおよびカルシウム塩）である。

【 0 0 2 4 】

本明細書で使用する用語“生理学的に機能性の誘導体”は、本発明に従う式Ⅰの化合物のいずれかの生理学的に許容できる誘導体、例えばエステルを示し、このものは、例えばヒトのような哺乳類に投与されたとき式Ⅰの化合物またはその活性代謝産物を形成することができる（直接または間接に）。

【 0 0 2 5 】

生理学的に機能性の誘導体にはまた、本発明に従う化合物のプロドラッグも包含される。このようなプロドラッグは、生体内で代謝されて、本発明に従う化合物になることができる。これらのプロドラッグは、それら自体活性であるか、または不活性であることができる。

10

【 0 0 2 6 】

本発明に従う化合物はまた、種々の多形形態で、例えば無定形および結晶性多形形態として存在することもできる。本発明に従う化合物のすべての多形形態は、本発明の範囲内に包含され、そして本発明の別の態様である。

以下において、“式(Ⅰ)に従う化合物”へのすべての言及は、上記のとおり式(Ⅰ)の化合物および本明細書中に記載したとおりのその塩、溶媒和物および生理学的に機能性の誘導体に関する。

【 0 0 2 7 】

20

所望の生物学的効果を達成するために必要である式(Ⅰ)に従う化合物の量は、多くの因子、例えば選択される特定の化合物、意図される使用、投与の様式および患者の臨床的状态に依存する。

【 0 0 2 8 】

一般に、日用量は、体重 1 キログラム当たり 1 日当たり 0.1 mg から 1 0 0 mg まで（典型的には 0.1 mg から 5 0 mg まで）、例えば 0.1 ~ 1 0 mg / kg / 日の範囲内にある。錠剤またはカプセル剤は、例えば 0.0 1 ないし 1 0 0 mg、典型的には 0.0 2 ないし 5 0 mg、を含有することができる。薬学的に許容できる塩の場合には、上記の重量データは、その塩から誘導されるアミノプロパノールイオンの重量に関する。上記の状態の予防または治療のためには、式(Ⅰ)に従う化合物は、それ自体を化合物として使用することができるが、好ましくはそれらは、許容できる賦形剤との医薬組成物の形態で存在する。賦形剤は当然、それがその組成物の他の成分と適合性であり、そして患者の健康に有害でないという意味で許容できなくてはならない。賦形剤は、固体または液体または両方であることができ、好ましくは個別用量として、例えば活性化合物の重量で 0.0 5 % ないし 9 5 % を含有することができる錠剤として、化合物とともに製剤化される。式(Ⅰ)に従うさらに別の化合物を包含するさらに別の薬学的に活性な物質が、同様に存在することができる。本発明に従う医薬組成物は、公知の製薬法の 1 つによって製造することができ、この方法は、本質的に、これらの成分を薬理的に許容できる賦形剤および/または助剤と混合することからなる。

30

【 0 0 2 9 】

40

各々の個々の場合における最も適当な投与様式は、治療されるべき状態の性質および重篤性および各々の場合において使用する式(Ⅰ)に従う化合物の型に依存するけれども、本発明に従う医薬組成物は、経口および口腔（例えば舌下）投与に適当である医薬組成物である。被覆製剤および被覆遅延放出性製剤もまた、本発明の範囲に包含される。酸 - 抵抗性で腸溶性の製剤が好ましい。適当な腸溶皮には、セルロースアセートフタレート、ポリビニルアセートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、およびメタクリル酸およびメタクリル酸メチルの陰イオン重合体がある。

【 0 0 3 0 】

経口投与のための適当な医薬化合物は、例えばカプセル剤、カシェ剤、ロゼンジまたは錠剤のような別々の単位中に存在することができ、これらの単位は各々の場合に、一定量の

50

式(I)に従う化合物を、粉末または顆粒として、水性または非水性液体中の溶液または懸濁液として、または水中油または油中水エマルジョンとして含有する。すでに述べたように、これらの組成物は、活性化合物および賦形剤（これは、1種以上の付加的成分より成ることができる）を接触させる工程を包含するいずれかの適当な製薬法によって製造することができる。一般に、本組成物は、活性化合物を液体および/または微粉碎固体賦形剤と均一および均質に混合することによって製造し、その後必要ならば生成物を成形する。こうして例えば錠剤は、本化合物の粉末または顆粒を、適宜1種以上の付加的成分とともに圧縮または成形することによって製造することができる。プレスした錠剤は、例えば適宜、結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤および/または1つ（多数の）の界面活性/分散剤と混合した粉末または顆粒のようなさらさらした形態の化合物を適当な機械中で錠剤化することによって製造することができる。成形した錠剤は、適当な機械中で、不活性液体希釈剤で加湿した粉状化合物を成形することによって製造することができる。

10

【0031】

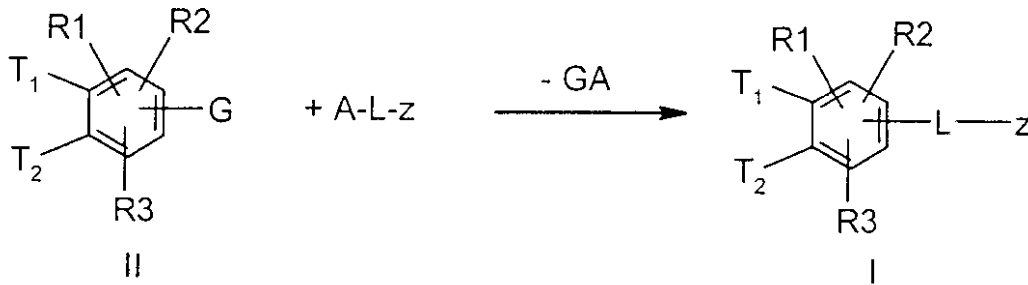
口腔（舌下）投与のために適当である医薬組成物には、着香料、通常はスクロース、およびアラビアゴムまたはトラガカントとともに式(I)に従う化合物を含有するロゼンジ、および、ゼラチンのような不活性基剤およびグリセロールまたはスクロースおよびアラビアゴム中に本化合物を包含するトローチがある。

【0032】

本発明はさらに、式Iの化合物の製造方法に関し、この方法は、式II

【化23】

20



〔式中、 T_1 、 T_2 、 $R(1)$ 、 $R(2)$ および $R(3)$ は、上に指示した意味を有し、そして G は、 $L-z$ によって置き換えられることができる官能基である〕の化合物を、当業者に公知の方法で化合物 $A-L-z$ と反応させ、 GA を除去して式Iの化合物を得ることより成る。

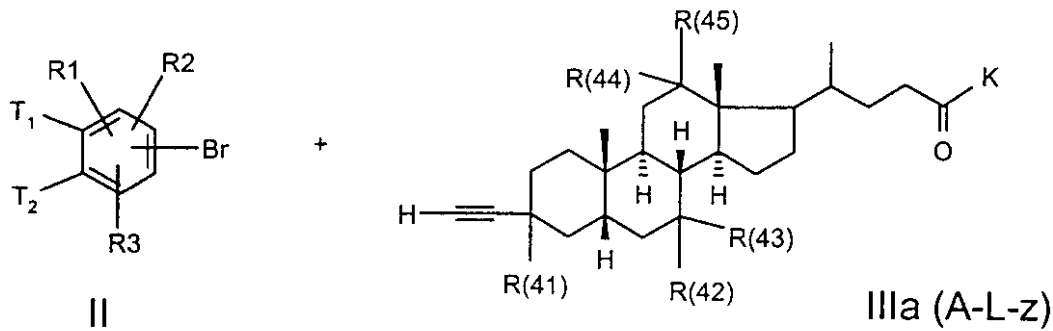
30

【0033】

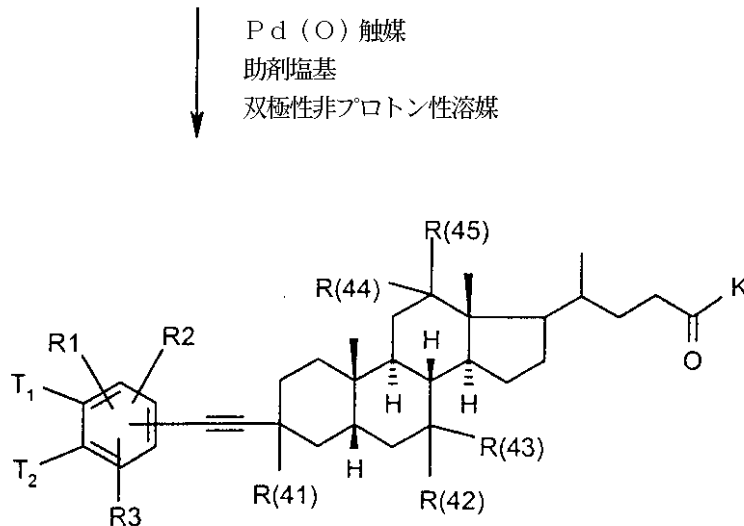
式IIを有する化合物の官能基 G は、例えば臭素またはヨウ素の意味を有することができる。Pd(0)触媒作用によって、その後、所望のC-C結合を公知方法で得ることができる。

【0034】

【化24】



10



20

式IIIのアセチレン胆汁酸誘導体は、適当な胆汁酸ケトンから製造される。このためには、リチウムアセチリドを公知方法（US 5,641,767）と同様にしてケト胆汁酸に加える。

【0035】

式Iの化合物およびその薬学的に許容できる塩および生理学的に機能性の誘導体は、胆汁組成に関する好ましい作用によって識別され、コレステロールによる胆汁の過飽和を予防すること、または過飽和胆汁からのコレステロール結晶の形成を遅延させることによって胆石の形成を予防する。本化合物は、単独でまたは脂質低下活性化合物と組み合わせて使用することができる。本化合物は、胆石の予防のためおよび治療のために特に適当である。

30

【0036】

本発明に従う式(I)の化合物は、肝胆汁系内に進み、そのためこれらの組織で作用する。こうして胆嚢からの水吸収は、胆嚢上皮のサブタイプ3の先端NHE対向輸送の阻害によって阻害され、このことが結果として希釈された胆汁を生じる。

【0037】

本発明に従う化合物の生物学的試験を、ナトリウム/プロトン交換体サブタイプ3の阻害の決定によって実施した。

40

1. 試験の説明

ヒトNHE-3タンパク質（LAP1細胞系において発現された）の阻害に対するIC₅₀値の決定のために、酸性化後の細胞内pH（pHi）の回復を決定したが、これは、重炭酸塩を含まない条件下でさえ機能性NHE中で始まった。このためには、pHiを、pH-感受性蛍光染料BCECF（Calbiochem、前駆体BCECF-AMを使用する）を使用して決定した。細胞には、最初にBCECFを添加した。BCECF蛍光を、比（ratio）蛍光スペクトロメーター〔Photon Technology International、サウスブルンスウィック（South Brunswick）、ニュージャージー、米国〕において励起波長505および440nmおよび

50

発光波長 535 nm で決定して、校正曲線によって pH_i に変換した。細胞はすでに、BCECF 添加の間 NH₄Cl 緩衝液 (pH 7.4) [NH₄Cl 緩衝液: 115 mM NaCl、20 mM NH₄Cl、5 mM KCl、1 mM CaCl₂、1 mM MgSO₄、20 mM Hepes、5 mM グルコース、1 mg/ml BSA; pH 7.4 は、1 M NaOH を使用して確立した] 中でインキュベートされていた。NH₄Cl を含まない緩衝液 975 μ l を、NH₄Cl 緩衝液中でインキュベートした細胞の 25 μ l ずつのアリコートに加えることによって、細胞内酸性化を誘発した。その後の pH 回復速度を 3 分間記録した。試験した物質の阻害力の計算のために、細胞を最初に、完全な pH 回復が起こったかまたは pH 回復が全く起こらなかった緩衝液中で調査した。完全な pH 回復 (100%) については、細胞を Na⁺-含有緩衝液 [133.8 mM NaCl、4.7 mM KCl、1.25 mM CaCl₂、1.25 mM MgCl₂、0.97 mM Na₂HPO₄、0.23 mM NaH₂PO₄、5 mM Hepes、5 mM グルコース、pH 7.0 は、1 M NaOH を使用して確立した] 中でインキュベートした。0% 値の決定については、細胞を Na⁺ を含まない緩衝液 [133.8 mM 塩化コリン、4.7 mM KCl、1.25 mM CaCl₂、1.25 mM MgCl₂、0.97 mM K₂HPO₄、0.23 mM KH₂PO₄、5 mM Hepes、5 mM グルコース、pH 7.0 は、1 M NaOH を使用して確立した] 中でインキュベートした。試験されるべき物質は、Na⁺-含有緩衝液中で調製した。物質の各試験濃度での細胞内 pH の回復を最大回復のパーセントで表した。各物質の IC₅₀ 値は、プログラム シグマプロット (SigmaPlot) [Version 3.0、Jandel Scientific、米国] によって pH 回復のパーセンテージ値から計算した。

結果:

実施例 1: IC₅₀ = 1.7 μ M / l

【0038】

以下の実施例は、本発明をより詳細に説明するために示され、本発明を実施例に記載した生成物および態様に制限するものではない。

省略のリスト:

| | |
|---------------------------------|----------------|
| MeOH | メタノール |
| LAH | 水素化アルミニウムリチウム |
| DMF | N,N-ジメチルホルムアミド |
| EI | 電子衝撃 |
| CI | 化学イオン化 |
| RT | 室温 |
| EA | 酢酸エチル (EtOAc) |
| mp | 融点 |
| HEP | n-ヘプタン |
| DME | ジメトキシエタン |
| ES | 電子スプレー |
| FAB | 高速原子衝突 |
| CH ₂ Cl ₂ | ジクロロメタン |
| THF | テトラヒドロフラン |
| eq. | 当量 |

【0039】

ハロゲン化アリールと置換された末端アセチレンとのカップリングのための一般法:

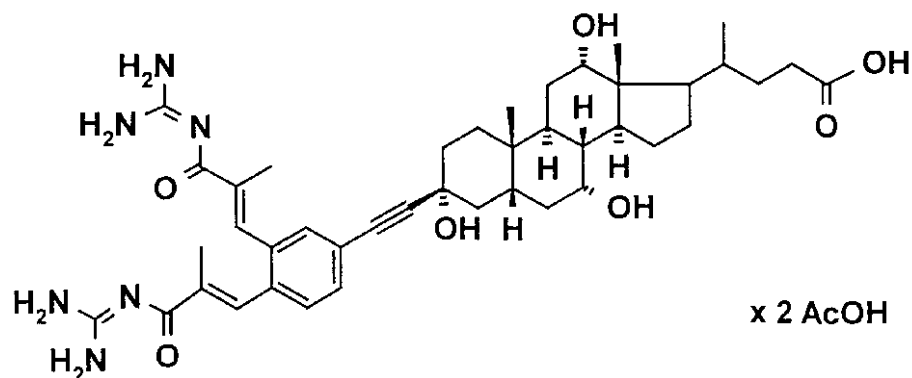
ハロゲン化アリール (1 当量) を、DMF ならびに例えばトリエチルアミンのような助剤塩基 (4 当量) および例えばパラジウムビストリフェニルホスフィノジクロリドのような Pd 触媒 (3 モル%) 中に導入する。0.5 ~ 3 時間のうちに、アセチレン誘導体をゆっくり加えて、必要ならば上記の量の触媒を再度加える。この間に、反応温度は、室温を超えて、ほぼ 100 °C に達することができ; それは、典型的には 60 °C である。粗生成物は、酢酸エチルの添加によって沈殿させ、濾過することができる。その後塩形成をアセトン中の酸の添加によって実施する。

【0040】

実施例 1

4 - { 3 - [3 , 4 - ビス (3 - グアニジノ - 2 - メチル - 3 - オキソプロペニル) フェニルエチニル] - 3 , 7 , 12 - トリヒドロキシ - 10 , 13 - ジメチルヘキサデカヒドロシクロペンタ [a] - フェナントレン - 17 - イル } ペンタン酸二酢酸塩、黄色がかった固体、融点 250 (分解)、MS : $M^+ + H(FAB) = 880$ 。

【化 25】



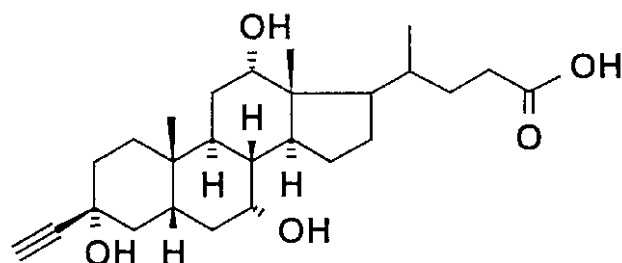
【 0041】

中間体 1 および 2 の製造

中間体 1 : 3 - アセチレンコール酸

20

【化 26】



合成経路 :

30

a) 3, 7, 12 - トリアセチルコール酸メチル

90 g のコール酸メチルおよび 3.0 g のジメチルアミノピリジンを 500 ml のピリジンに溶解させ、溶液を 500 ml の無水酢酸で処理して、室温で一晩攪拌した。それを氷水上に注ぎ、酢酸エチル (3 x) で抽出した。有機相を乾燥させ ($MgSO_4$)、蒸発させて、92 g の 3, 7, 12 - トリアセチルコール酸メチルを得た、MS : $M^+ + Li(FAB) = 555$ 。

【 0042】

b) 7, 12 - ジアセチルコール酸メチル

150 ml の無水酢酸を 5 でゆっくり 1.5 l のメタノールに滴加した。15 分後に、92 g の 3, 7, 12 - トリアセチルコール酸メチルを加えて、混合物を室温で 1 時間攪拌した。それを氷水上に注ぎ、酢酸エチル (3 x) で抽出した。有機相を 1 N Na_2CO_3 溶液で洗浄し、 $MgSO_4$ を使用して乾燥させ、蒸発させた。85 g の粗生成物を得た、MS : $M^+ + Li(FAB) = 513$ 。

40

【 0043】

c) 3 - ケト - 7, 12 - ジアセチルコール酸メチル

85 g (168 ミリモル) の 7, 12 - ジアセチルコール酸メチル、183.7 g のピリジニウムクロクロメ - トおよび 175 g の分子篩を、2.5 l のジクロロメタン中で室温で 2 時間攪拌した。混合物を 7 l のジエチルエーテル上に注ぎ、固体を濾去した。溶媒を蒸発させて、残留物を酢酸エチルに溶解させた。フロリシル (Florisil) カラム上のクロマトグラフィーの後、59.6 g の生成物を得た、MS : $M^+ + Li(FAB) = 511$ 。

50

【 0 0 4 4 】

d) 3 - アセチレン - 7, 12 - ジアセチルコール酸メチル

アセチレンを、アルゴン下、- 55 で 25 分間、750 ml の無水テトラヒドロフラン中に通した。ヘキサン中の 15 % n - ブチルリチウム 145 ml をこの溶液に滴加して、それを 10 分間攪拌した。その後 45 g (89 ミリモル) の 3 - ケト - 7, 12 - ジアセチルコール酸メチルを加えて、混合物を - 40 で 1.5 時間攪拌した。仕上げるために、500 ml の飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、混合物を酢酸エチル (3 ×) で抽出し、有機相を $MgSO_4$ 上で乾燥させ、蒸発させた。残留物をシリカゲル (n - ヘプタン / 酢酸エチル 1 : 1) 上のクロマトグラフにかけて、35.3 g の生成物を得た、 $MS : M^+ + Li (FAB) = 537$ 。

10

【 0 0 4 5 】

e) 3 - アセチレンコール酸

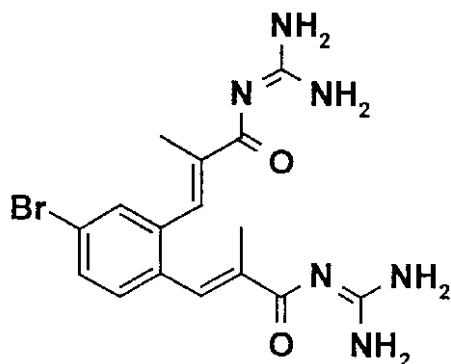
35.2 g (66 ミリモル) の d) からの生成物を 1 l のメタノールに溶解させ、300 ml の 2 N 水酸化ナトリウム溶液で処理して、25 時間加熱して還流させた。溶媒を蒸発させ、残留物を水に溶解させて、この溶液を、2 N 塩酸を用いて pH2 まで酸性化した。沈殿を濾去し、中性になるまで水で洗浄した。残留物を乾燥させて、14.6 g の生成物を得た、 $MS : M^+ + Li (FAB) = 439$ 。

【 0 0 4 6 】

中間体 2 : 1, 2 - ビス [3 - (E - 2 - メチルプロペン酸グアニジド)] - 4 - ブロモ - ベンゼン二塩酸塩

20

【 化 2 7 】



30

合成経路 :

a) 標準法 (例えば LAH を用いる還元) に従って 4 - ブロモフタル酸ジメチルから 4 - ブロモ - 1, 2 - フタルアルコールを得た、無色油状物 ; $MS (CI) : M^+ + H = 217$ 。

【 0 0 4 7 】

b) 例えば標準条件下での Swern 酸化によって 2 a) から 4 - ブロモ - 1, 2 - フタルアルデヒドを得た、無定形固体、 $MS (CI) : M^+ + H = 213$ 。

c) 1 当量の 2 - ホスホプロピオン酸トリエチルをヘキサン中、0 で 1 当量の n - ブチルリチウムで脱プロトンし、続いて室温で 0.5 当量の 4 - ブロモ - 1, 2 - フタルアルデヒド (2 b) と反応させることによって 4 - ブロモ - 1, 2 - ジ [3 - (エチル E - 2 - メチルプロペノエ - ト)] ベンゼンを得た。ジアルデヒドの反応が完了した後に、混合物を水で処理して、トルエンとともに振盪させることによって 3 回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させた後、溶媒を真空で除去して、残留した粗生成物を、溶離剤として酢酸エチル / n - ヘプタン混合物を使用するシリカゲル上のクロマトグラフによって分離した、無色油状物 ; $MS (CI) : M^+ + H = 381$ 。

40

【 0 0 4 8 】

d) 標準法 (メタノール中の水酸化ナトリウム) に従う加水分解によって 2 c) から 4 - ブロモ - 1, 2 - ジ [3 - (E - 2 - メチルプロペン酸)] ベンゼンを得た、無色無定形

50

固体、MS(E S) : $M^+ + H = 325$ 。

e) 一般の変法に従って2d) から1, 2 - ビス[3 - (E - 2 - メチルプロペン酸グアニジド)] - 4 - プロモベンゼン二塩酸塩を得た、無色固体 ; 融点240 ; MS(F A B) : $M^+ + H = 407$ 。

【0049】

f) DMF中、60 で2時間、一般法に従うPd(0)カップリングを行って、2e) および3 - アセチレンコール酸から4 - {3 - [3, 4 - ビス(3 - グアニジノ - 2 - メチル - 3 - オキソプロペニル)フェニルエチニル] - 3, 7, 12 - トリヒドロキシ - 10, 13 - ジメチルヘキサデカヒドロシクロペンタ[a]フェナントレン - 17 - イル}ペンタン酸二酢酸塩を得た。

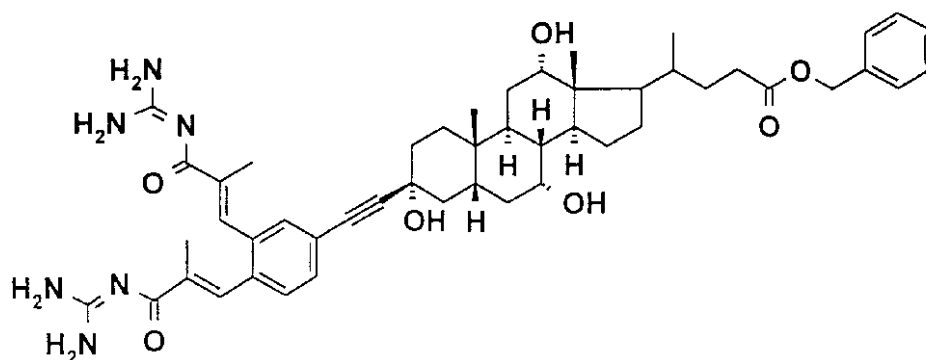
10

【0050】

実施例2

4 - {3 - [3, 4 - ビス(3 - グアニジノ - 2 - メチル - 3 - オキソプロペニル)フェニルエチニル] - 3, 7, 12 - トリヒドロキシ - 10, 13 - ジメチルヘキサデカヒドロシクロペンタ[a]フェナントレン - 17 - イル}ペンタン酸ベンジル、黄色がかった固体、融点155、MS : $M^+ + H(E S) = 849$ 。

【化28】



20

3 - アセチレンコール酸ベンジルを使用して実施例1との類似法で合成した。

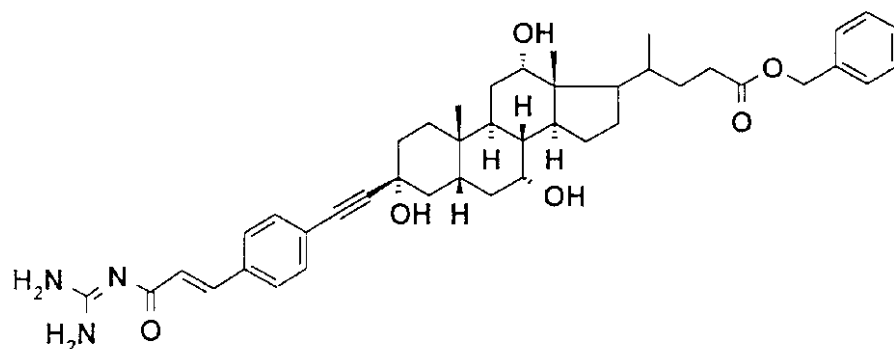
【0051】

30

実施例3 :

4 - {3 - [4 - (3 - グアニジノ - 3 - オキソプロペニル)フェニルエチニル] - 3, 7, 12 - トリヒドロキシ - 10, 13 - ジメチルヘキサデカヒドロシクロペンタ[a]フェナントレン - 17 - イル}ペンタン酸ベンジル、黄色がかった固体、融点189、MS : $M^+ + H(F A B) = 710$ 。

【化29】



40

4 - プロモ桂皮酸グアニジドおよび3 - アセチレンコール酸ベンジルを使用して一般法に従って合成した。

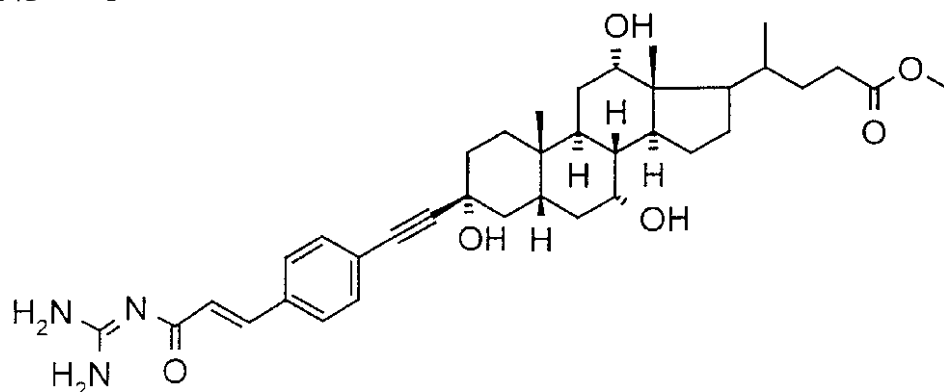
【0052】

実施例4

50

4 - { 3 - [4 - (3 - グアニジノ - 3 - オキソプロペニル) フェニルエチニル] - 3 , 7 , 12 - トリヒドロキシ - 10 , 13 - ジメチルヘキサデカヒドロシクロペンタ[a]フェナントレン - 17 - イル } ペンタン酸メチル、黄色がかった固体、融点 60 、 MS : $M^+ + H(FAB) = 718$ 。

【化 30】



10

4 - ブロモ桂皮酸グアニジドと 3 - アセチレンコール酸ベンジルとの反応により一般法との類似法で合成した。

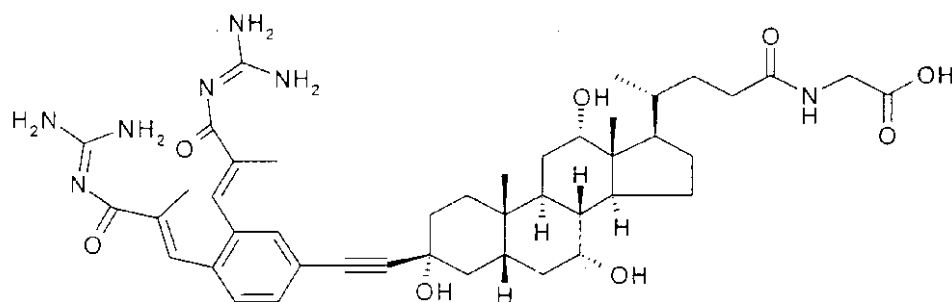
【 0053 】

実施例 5

20

(4 - { 3 - [3 , 4 - ビス (3 - グアニジノ - 2 - メチル - 3 - オキソプロペニル) フェニルエチニル] - 3 , 7 , 12 - トリヒドロキシ - 10 , 13 - ジメチルヘキサデカヒドロシクロペンタ[a]フェナントレン - 17 - イル } ペンタノイルアミノ) 酢酸

【化 31】



30

【 0054 】

a) [4 - (3 - エチニル - 3 , 7 , 12 - トリヒドロキシ - 10 , 13 - ジメチルヘキサデカヒドロシクロペンタ[a]フェナントレン - 17 - イル) ペンタノイルアミノ] 酢酸メチル

530mgの 3 - アセチレンコール酸 (中間体 1 e) および 510 μ l のトリエチルアミンを 30ml の THF に溶解させ、 0 で 175 μ l のクロロギ酸エチルを滴加した。この混合物を 0 で 15 分間攪拌した後、 10ml の DMF 中の 340mg のグリシンメチルエステル塩酸塩の溶液を滴加して、混合物を室温で 4 時間攪拌した。それを 200ml の酢酸エチルで希釈して、各々 50ml ずつの 5% NaHSO₄ 水溶液で 2 回洗浄した。それを MgSO₄ 上で乾燥させ、溶媒を真空で除去した。残留物を 100ml の酢酸エチルに溶解させ、各々 50ml ずつの飽和 Na₂CO₃ 水溶液で 3 回洗浄した。それを MgSO₄ 上で乾燥させ、溶媒を真空で除去した。酢酸エチル / MeOH 10 : 1 を使用し、それに続いて 2 回目は酢酸エチルを使用するシリカゲル上のクロマトグラフィーによって、 280mg の無色泡沫を得た。

40

R_f (酢酸エチル) = 0.37 MS (FAB) : 518 (M + H)⁺

【 0055 】

50

b) [4-(3-エチニル-3,7,12-トリヒドロキシ-10,13-ジメチルヘキサデカヒドロシクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)ペンタノイルアミノ]酢酸

270mgの[4-(3-エチニル-3,7,12-トリヒドロキシ-10,13-ジメチルヘキサデカヒドロシクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)ペンタノイルアミノ]酢酸メチルおよび630μlの1N NaOH水溶液を5mlのエタノールに溶解させて、室温で16時間放置した。溶媒を真空で除去し、残留物を、50mlの飽和NaH₂PO₄水溶液を使用して溶解させ、混合物を各々50mlずつの酢酸エチルで3回抽出した。それをMgSO₄上で乾燥させ、溶媒を真空で除去した。230mgの無定形固体を得た。

R_f (アセトン/水 10:1) = 0.25 MS(FAB): 502 (M + 2Li)⁺

【0056】

c) (4-{3-[3,4-ビス(3-グアニジノ-2-メチル-3-オキソプロペニル)フェニルエチニル]-3,7,12-トリヒドロキシ-10,13-ジメチルヘキサデカヒドロシクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル}ペンタノイルアミノ)酢酸

230mgの[4-(3-エチニル-3,7,12-トリヒドロキシ-10,13-ジメチルヘキサデカヒドロシクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)ペンタノイルアミノ]酢酸および183mgのN-{3-[4-ブromo-2-(3-グアニジノ-2-メチル-3-オキソプロペニル)フェニル]-2-メチルアクリロイル}グアニジンを、一般法に従うPd(0)カップリングによって60℃で3時間反応させた。アセトニトリル/水 2:4 + 0.1%酢酸 + 0.1%酢酸アンモニウムを使用するC18 リクロソルブ (C18 LiChrosorb) 上での分取HPLCの後、70mgの無定形固体を得た。

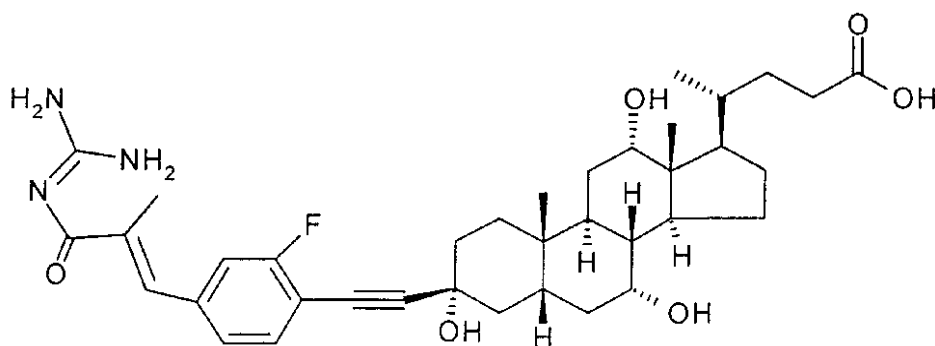
R_f (n-ブタノール/氷酢酸/水 3:1:1) = 0.33 MS(ES): 816 (M + H)⁺

【0057】

実施例6

4-{3-[2-フルオロ-4-(3-グアニジノ-2-メチル-3-オキソプロペニル)フェニルエチニル]-3,7,12-トリヒドロキシ-10,13-ジメチルヘキサデカヒドロシクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル}ペンタン酸

【化32】



【0058】

a) 3-(4-ブromo-3-フルオロフェニル)-2-メチルアクリル酸ブチル

2gの1-ブromo-2-フルオロ-4-ヨードベンゼンおよび1.1mlのジイソプロピルエチルアミンを20mlのジメチルアセトアミド(無水)に溶解させ、穏やかなアルゴン流をこの溶液に5分間通した。次に1.4mlのアクリル酸ブチルおよび10mgの2,6-ジ-t-ブチル-4-メチルフェノールを加えて、混合物を100℃まで加熱した。最後に、別の4mlのジメチルアセトアミドを、アルゴン流によってガス抜きして、その中に80mgのトランス-ビス-(1-アセタト)ビス[o-(ジ-o-トリルホスフィノ)ベンジル]ジパラジウム [Tetrahedron Lett. 1996, 37(36), 6535-6538] を懸濁させた。この

10

20

30

40

50

懸濁液をその他の反応物の混合物に加えて、140 で90分間攪拌した。その後、この混合物を200mlの酢酸エチルで希釈して、各々100mlずつの水で2回、そして100mlの飽和NaCl水溶液で1回洗浄した。それをMgSO₄上で乾燥させ、溶媒を真空で除去した。シリカゲル上のクロマトグラフィーによって、230mgの無色油状物を得た。

$R_f(\text{酢酸エチル}/n\text{-ヘプタン}) = 0.27$ MS(DCI): 315(M+H)⁺

【0059】

b) 3 - { 4 - [17 - (3 - カルボキシ - 1 - メチルプロピル) - 3,7,12 - トリヒドロキシ - 10,13 - ジメチルヘキサデカヒドロシクロペンタ[a]フェナントレン - 3 - イルエチニル] - 3 - フルオロフェニル } - 2 - メチルアクリル酸ブチル

64mgのビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド、17mgのCuI、0.5mlのトリエチルアミンおよび230mgの3 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロフェニル) - 2 - メチルアクリル酸ブチルを10mlの無水DMFに溶解させて、10mlの無水DMF中の395mgの3 - アセチレンコール酸の溶液を1時間のうちに滴加した。混合物を60 で1時間攪拌して、10mlの無水DMF中の395mgの3 - アセチレンコール酸の溶液を60 で再度ゆっくり滴加した。混合物を60 でさらに2時間攪拌した後、さらに64mgのビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリドおよび17mgのCuIを加えて、混合物を再度60 で2時間攪拌した。最後に、さらに80mgの3 - アセチレンコール酸を加え、混合物を60 で2時間攪拌した。溶媒を真空で除去し、残留物を100mlの5%NaHSO₄水溶液に溶解させて、混合物を各々100mlずつの酢酸エチルで3回抽出した。それをNa₂SO₄上で乾燥させ、溶媒を真空で除去した。酢酸エチル/MeOH 5:1を使用するシリカゲル上のクロマトグラフィーによって、90mgのワックス様物質を得た。

$R_f(\text{酢酸エチル}/\text{MeOH } 5:1) = 0.56$ MS(FAB): 667(M+H)⁺

【0060】

c) 4 - { 3 - [2 - フルオロ - 4 - (3 - グアニジノ - 2 - メチル - 3 - オキソプロペニル) フェニルエチニル] - 3,7,12 - トリヒドロキシ - 10,13 - ジメチルヘキサデカヒドロシクロペンタ[a]フェナントレン - 17 - イル } ペンタン酸

73mgのグアニジン塩酸塩および71mgのカリウムt-ブトキシドを2mlの無水DMFに溶解させて、溶液を室温で30分間攪拌した。この懸濁液を85mgの3 - { 4 - [17 - (3 - カルボキシ - 1 - メチルプロピル) - 3,7,12 - トリヒドロキシ - 10,13 - ジメチルヘキサデカヒドロシクロペンタ[a]フェナントレン - 3 - イルエチニル] - 3 - フルオロフェニル } - 2 - メチルアクリル酸ブチル中に注入して、混合物を100 で5時間攪拌した。冷却後に、10mlの水を加え、混合物を、HCl水溶液を使用してpH=4に調整し、各々10mlずつの酢酸エチルを用いて3回抽出した。それをMgSO₄上で乾燥させ、溶媒を真空で除去した。アセトン/水 10:1を使用するシリカゲル上のクロマトグラフィーによって、15.5mgの無定形固体を得た。

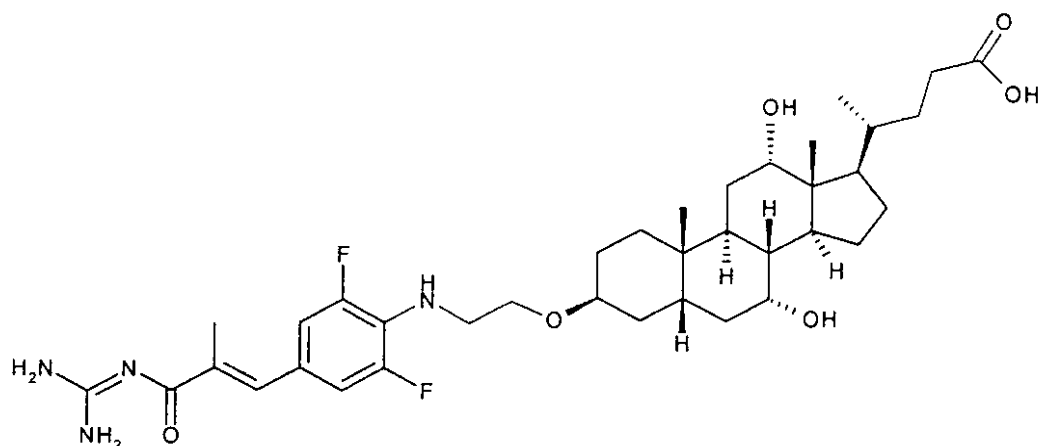
$R_f(\text{アセトン}/\text{水 } 10:1) = 0.19$ MS(ES): 652(M+H)⁺

【0061】

実施例7

4 - (3 - { 2 - [2,6 - ジフルオロ - 4 - (3 - グアニジノ - 2 - メチル - 3 - オキソプロペニル) フェニルアミノ] エトキシ } - 7,12 - ジヒドロキシ - 10,13 - ジメチルヘキサデカヒドロシクロペンタ[a]フェナントレン - 17 - イル } ペンタン酸

【化33】



【 0 0 6 2 】

20

$R_f(\text{酢酸エチル} / n\text{-ヘプタン} / \text{酢酸 } 5 : 5 : 1) = 0.31$ $MS(FAB) : 487(M + H)^+$

【 0 0 6 3 】

30

【 0 0 6 4 】

130 mlの塩化アセチルを、0 で900 mlのメタノールに滴加した。次にINTの400 ml溶液を加えて、混合物を室温で6時間攪拌した。それを室温で60時間放置した後、2.6 Lの水上に注ぎ、各々500 mlずつのジイソプロピルエーテル(DIP)で8回抽出した。その後、有機相を各々600 mlずつの半飽和NaHCO₃水溶液でさらに6回洗浄した。それをNa₂SO₄上で乾燥させ、溶媒を真空で除去した。酢酸エチルを使用するシリカゲル上のクロマトグラフィーによって、32 gの樹脂状固体を得た。

$$R_f(\text{酢酸エチル}) = 0.19 \quad MS(FAB): 467 (M+H)^+$$

40

【 0 0 6 5 】

c) 4 - { 3 - [2 - (1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロイソインドール - 2 - イル)
エトキシ] - 7, 1 2 - ジヒドロキシ - 1 0, 1 3 - ジメチルヘキサデカヒドロシクロペン
タ[a]フェナントレン - 1 7 - イル } ペンタン酸メチル

1.5 g の 4 - [7 , 1 2 - ジヒドロキシ - 3 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 0 , 1 3 - ジメチルヘキサデカヒドロシクロペンタ[a]フェナントレン - 1 7 - イル] ペンタン酸メチル、9 5 0 mg のトリフェニルホスフィンおよび 5 5 0 mg のフタルイミドを 2 6 ml の T H F 中で 4 5 °C まで温め、この温度で 1 . 1 4 ml のアゾジカルボン酸ジエチルを滴加した。この反応混合物を 4 5 °C で 2 時間攪拌した後、2 0 0 ml の半濃縮 (semiconcentrated) N a H C O ₃ 水溶液中に注ぎ、各々 2 0 0 ml ずつの酢酸エチルで 3 回抽出した。有機相を

50

Na_2SO_4 上で乾燥させ、溶媒を真空で除去した。 t -ブチルメチルエーテル(MTB)を使用するシリカゲル上のクロマトグラフィーによって、1.76 gの粘稠油状物を得た。

$R_f(\text{酢酸エチル}) = 0.60$ MS(FAB): 602 (M + Li)⁺
【0066】

d) 4-[3-(2-アミノエトキシ)-7,12-ジヒドロキシ-10,13-ジメチルヘキサデカヒドロシクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]ペンタン酸メチル
1.7 gの4-{3-[2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)エトキシ]-7,12-ジヒドロキシ-10,13-ジメチルヘキサデカヒドロシクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル}ペンタン酸メチルおよび0.52 mlのヒドラジン水和物(80%)を14 mlのメタノールに溶解させて、溶液を3時間還流させた。それを次に40℃まで冷却して、反応混合物を8.7 mlの2 N HCl水溶液で処理した。それを40℃で30分間攪拌した後、揮発性成分を真空で除去した。アセトン/水 10:1を使用するシリカゲル上のクロマトグラフィーによって、540 mgの樹脂状固体を得た。

10

$R_f(\text{アセトン/水 10:1}) = 0.06$ MS(FAB): 466 (M + H)⁺
【0067】

e) 4-[3-(2-アミノエトキシ)-7,12-ジヒドロキシ-10,13-ジメチルヘキサデカヒドロシクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]ペンタン酸
3 gの4-[3-(2-アミノエトキシ)-7,12-ジヒドロキシ-10,13-ジメチルヘキサデカヒドロシクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]ペンタン酸メチルおよび310 mgのNaOHを、5 mlの水および30 mlのメタノール中で室温で24時間攪拌した。溶媒を真空で除去して、残留物を200 mlの水を用いて溶解させ、HCl水溶液を用いてpH = 7 ~ 7.5に調整した。この混合物を1時間攪拌した後、生成物を濾去した。1.6 gの淡黄色結晶性固体を得た。融点185 ~ 195℃。

20

$R_f(\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{酢酸}/\text{水 32:8:1:1}) = 0.18$ MS(ES): 452 (M + H)⁺
【0068】

f) 2-メチル-3-(3,4,5-トリフルオロフェニル)アクリル酸エチル
4.3 mlの2-ホスホノプロピオン酸トリエチルを、30 mlの無水THFに溶解させ、0℃で12.5 mlの1.6 Nのヘキサン中のn-ブチルリチウムの溶液を滴加した。混合物を室温で15分間攪拌した後、8 mlの無水THF中の3.2 gの3,4,5-トリフルオロベンズアルデヒドの溶液を滴加した。混合物を室温で1時間攪拌し、室温で16時間放置した。反応混合物を300 mlの水で希釈し、30 mlの飽和 Na_2CO_3 水溶液を加えて、それを各々100 mlずつの酢酸エチルで3回抽出した。それを Na_2SO_4 上で乾燥させ、溶媒を真空で除去した。酢酸エチル/n-ヘプタンを使用するシリカゲル上のクロマトグラフィーによって、3.8 gの無色結晶を得た；融点54℃。

30

$R_f(\text{酢酸エチル}/\text{n-ヘプタン 1:8}) = 0.35$ MS(DCI): 245 (M + H)⁺
【0069】

g) 3-(4-{2-[17-(3-カルボキシ-1-メチルプロピル)-7,12-ジヒドロキシ-10,13-ジメチルヘキサデカヒドロシクロペンタ[a]フェナントレン-3-イルオキシ]エチルアミノ}-3,5-ジフルオロフェニル)-2-メタクリル酸エチル

40

600 mgの4-[3-(2-アミノエトキシ)-7,12-ジヒドロキシ-10,13-ジメチルヘキサデカヒドロシクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル]ペンタン酸、390 mgの2-メチル-3-(3,4,5-トリフルオロフェニル)アクリル酸エチルおよび828 mgの K_2CO_3 を、10 mlのジメチルアセトアミド中で130℃で2.5時間攪拌した。この反応混合物を、冷却後400 mlの CH_2Cl_2 で希釈し、400 mlの5% NaHSO_4 水溶液で洗浄した。それを MgSO_4 上で乾燥させ、溶媒を真空で除去した。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1を使用するシリカゲル上のクロマトグラフィーによって、155

50

mgの無色油状物を得た。

$R_f(\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH } 10:1) = 0.27$ MS(ES): 676 (M+H)⁺

【0070】

i) 4 - (3 - {2 - [2,6 - ジフルオロ - 4 - (3 - グアニジノ - 2 - メチル - 3 - オキソプロペニル) フェニルアミノ] エトキシ} - 7,12 - ジヒドロキシ - 10,13 - ジメチルヘキサデカヒドロシクロペンタ[a]フェナントレン - 17 - イル) ペンタン酸 130 mgのグアニジン塩酸塩および125 mgのカリウム t - ブトキシドを、1 mlの無水DMF中で室温で30分間攪拌した。次に1 mlの無水DMF中の150 mgの3 - (4 - {2 - [17 - (3 - カルボキシ - 1 - メチルプロピル) - 7,12 - ジヒドロキシ - 10,13 - ジメチルヘキサデカヒドロシクロペンタ[a]フェナントレン - 3 - イルオキシ] エチルアミノ} - 3,5 - ジフルオロフェニル) - 2 - メタクリル酸エチルの溶液を加えて、110 ~ 115 で6時間攪拌した。次にこの反応混合物を100 mlの水上に注ぎ、HCl水溶液を用いてpH = 6に調整して、生成物を濾去した。それを高(fine)真空で乾燥させて、8.0 mgの無定形固体を得た。

$R_f(\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{酢酸}/\text{水 } 32:8:1:1) = 0.21$ MS(ES): 689 (M+H)⁺

フロントページの続き

- (72)発明者 アンドレアス・ヴァイヒェルト
ドイツ連邦共和国デー - 6 3 3 2 9 エーゲルスバハ・ライプツィガーシュトラッセ 2 1
- (72)発明者 アールフォンス・エンセン
ドイツ連邦共和国デー - 6 4 5 7 2 ビュッテルボルン・ビルケンヴェーク 4
- (72)発明者 オイゲン・ファルク
ドイツ連邦共和国デー - 6 0 5 2 9 フランクフルト・フェルクリンガーヴェーク 1 5
- (72)発明者 ハンス・ヴィリ・ヤンセン
ドイツ連邦共和国デー - 6 5 5 2 7 ニーデルンハウゼン・ディステルヴェーク 2 5
- (72)発明者 ヴェルナー・クラマー
ドイツ連邦共和国デー - 5 5 1 3 0 マインツ・ラウベンハイム・ヘンリ・モイサント・シュトラッセ 1 9
- (72)発明者 ヤン・ローベルト・シュヴァルク
ドイツ連邦共和国デー - 6 5 7 7 9 ケルクハイム・テレゼンシュトラッセ 4 0
- (72)発明者 ハンス・ヨッヘン・ラング
ドイツ連邦共和国デー - 6 5 7 1 9 ホーフハイム・リュースハイマーシュトラッセ 7

審査官 早乙女 智美

- (56)参考文献 特開平 0 7 - 0 0 2 8 9 1 (J P , A)
国際公開第 9 6 / 0 4 0 1 5 1 (W O , A 1)
特開平 1 0 - 1 0 9 9 7 0 (J P , A)
特開平 0 9 - 0 5 9 1 6 2 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07J 9/00
A61K 31/575
A61K 45/00
A61P 1/00-43/00
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)
JSTPlus(JDreamII)
JMEDPlus(JDreamII)
JST7580(JDreamII)