

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4090687号
(P4090687)

(45) 発行日 平成20年5月28日(2008.5.28)

(24) 登録日 平成20年3月7日(2008.3.7)

(51) Int. Cl.		F I
CO7C 255/47	(2006.01)	CO7C 255/47
CO7C 271/08	(2006.01)	CO7C 271/08
CO7C 271/28	(2006.01)	CO7C 271/28
CO7C 271/30	(2006.01)	CO7C 271/30
CO7D 207/34	(2006.01)	CO7D 207/34

請求項の数 12 (全 46 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-507365 (P2000-507365)	(73) 特許権者	390023526
(86) (22) 出願日	平成10年8月18日 (1998.8.18)		メルク エンド カムパニー インコーポ レーテッド
(65) 公表番号	特表2001-513554 (P2001-513554A)		MERCK & COMPANY INC OPERATED
(43) 公表日	平成13年9月4日 (2001.9.4)		アメリカ合衆国、ニュージャージー、ロー ウエイ、イースト リンカーン アヴェニ ュー 126
(86) 国際出願番号	PCT/US1998/017093	(74) 代理人	100062007
(87) 国際公開番号	W01999/009975		弁理士 川口 義雄
(87) 国際公開日	平成11年3月4日 (1999.3.4)	(74) 代理人	100105393
審査請求日	平成17年3月7日 (2005.3.7)		弁理士 伏見 直哉
(31) 優先権主張番号	60/056,820	(74) 代理人	100111741
(32) 優先日	平成9年8月22日 (1997.8.22)		弁理士 田中 夏夫
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	9720331.9		
(32) 優先日	平成9年9月24日 (1997.9.24)		
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		

最終頁に続く

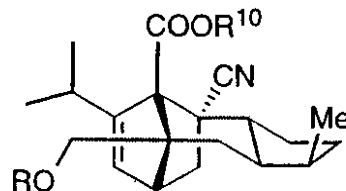
(54) 【発明の名称】 4-シアノー-4-デホルミルソルダリシン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式 I の構造を有する化合物または該化合物の医薬的もしくは農業的に許容される塩。

【化1】



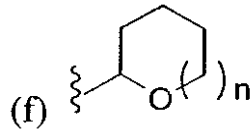
I

【式中、

R は

- (a) C(=O)OR¹、
- (b) C(=O)NR²R³、
- (c) C(=O)R⁴、
- (d) CH(R²)OR⁵、
- (e) C(R⁶)(R⁷)(R⁸)、

(f)
【化 2】



または

(g) H

であり;

10

R¹ は、

- (a) C₁ ~ C₁₄ アルキル、
- (b) C₂ ~ C₁₄ アルケニル、
- (c) C₂ ~ C₁₄ アルキニル、
- (d) C₃ ~ C₂₀ シクロアルキル、
- (e) アリールまたは
- (f) アリール C₁₋₆ アルキル

であり;

R² および R³ は独立に、

- (a) H または
- (b) R¹

20

であり;

R⁴ は、

- (a) H、
- (b) R¹ または
- (c) - (C H₂)_m N R² R³

であり;

R⁵ は、

- (a) R¹ または
- (b) - (C H₂)_x O (C H₂)_y H

30

であり;

R⁶ は、

- (a) H、
- (b) C₁ ~ C₁₄ アルキル、
- (c) アリール、
- (d) アリール C₁₋₆ アルキル、
- (e) - (C H₂)_y C H R⁹ (C H₂)_z H、
- (f) - (C H₂)_y C C (C H₂)_z H、
- (g) - (C H₂)_y C (R⁷) = C H (C H₂)_z H、
- (h) - (C H₂)_y C C (C H₂)_m R⁹、
- (i) - (C H₂)_y C (R⁷) = C H (C H₂)_m R⁹

40

であり;

R⁷ および R⁸ は独立に、

- (a) H または
- (b) C₁ ~ C₁₄ アルキル

であり;

R⁹ は

- (a) O H または
- (b) N R² R³

であり;

50

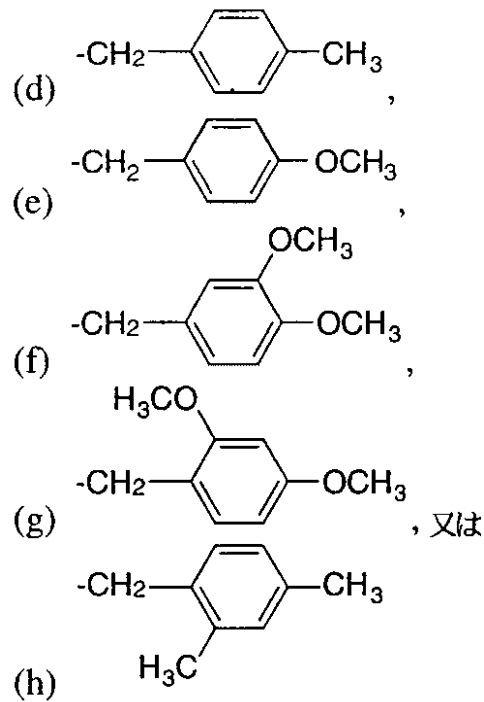
R¹⁰ は、

(a) H、

(b) -CH₂C₆H₅、

(c) -CH₂CH=CH₂、

【化3】



10

20

であり；

n は 0 または 1 であり；

m は 1 ~ 6 であり；

x は 2 ~ 6 であり；

y は 0 ~ 6 であり；

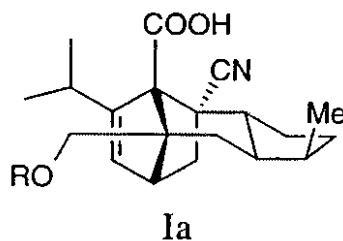
z は 0 ~ 6 である。]

30

【請求項2】

下記式 I a の構造を有する請求項 1 に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【化4】



40

[式中、

R は

(a) C(=O)OR¹、

(b) C(=O)NR²R³、

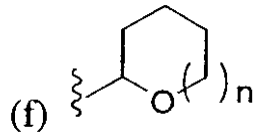
(c) C(=O)R⁴、

(d) CH₂OR⁵、

(e) C(R⁶)(R⁷)(R⁸)または

(f)

【化5】



である。]

【請求項3】

RがC(=O)OR¹である請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

RがC(=O)NR²R³である請求項2に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

10

【請求項5】

RがC(=O)R⁴である請求項2に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項6】

RがCH₂OR⁵である請求項2に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項7】

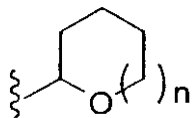
RがC(R⁶)(R⁷)(R⁸)である請求項2に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

20

【請求項8】

Rが

【化6】



である請求項2に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項9】

RがCH(R⁶)(R⁷)であり；

R⁶が

(a) H、

(b) C₁ ~ C₁₄ アルキル、

(c) アリール、

(d) アリールC₁₋₆ アルキル、

(e) -(CH₂)_yCHR⁹(CH₂)_zH、

(f) -(CH₂)_yC(R⁷)=CH(CH₂)_zH

であり；

R⁷がHまたはC₁ ~ C₆ アルキルであり；

R⁹がOHである

30

40

請求項2に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項10】

Rが

(a) -CH₃、

(b) -CH₂CH₃、

(c) -CH₂CH₂CH₃、

(d) -CH₂CH₂CH₂CH₃、

(e) -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃、

(f) -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃、

50

- (g) - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、
 (h) - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、
 (i) - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、
 (j) - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、
 (k) - $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、
 (l) - $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、
 (m) - $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、
 (n) - $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、
 (o) - $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ 、
 (p) - $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ 、
 (q) - $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$

10

である請求項 2 に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項 1 1】

R が

- (a) - CH_3 、
 (b) - CH_2CH_3 、
 (c) - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、
 (d) - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、
 (e) - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、
 (f) - $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、
 (g) - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、
 (h) - $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ 、
 (i) - $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ 、
 (j) - $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$

20

である請求項 2 に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項 1 2】

R が H である請求項 1 に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(技術分野)

30

本発明は、広い活性スペクトラムを有する強力な抗真菌剤である 4 - シアノ - 4 - デホルミルソルダリシン (sordaricin) ; その製造方法 ; 該化合物を含む医薬組成物および農業用組成物 ; ならびにそのような化合物を用いる、ヒト、動物および植物における真菌感染の抑制方法に関する。

【0002】

(背景技術)

ソルダリン (sordarin) は、カビ *Sordaria araneosa* から単離される抗真菌性抗生物質である (GB 1 1 6 2 0 2 7 および *Helvetica Chimica Acta*, 1971, 51: 119-20 参照)。ソルダリン骨格を有する他の化合物も、抗真菌剤として報告されている。特開昭 6 2 - 0 4 0 2 9 2 号には、*Zofiella marina* 種から単離した化合物ゾフィマリン (zofimarin) が開示されており ; 特開平 6 - 1 5 7 5 8 2 号には、*Penicillium* 種から単離された化合物 B E - 3 1 4 0 5 が開示されており ; S C H 5 7 4 0 4 も報告されている (*J. Antibiotics*, 1995, 48: 1171-1172)。P C T 出願 W O 9 6 / 1 4 3 2 6 および W O 9 6 / 1 4 3 2 7 には、半合成ソルダリン誘導体が報告されている。

40

【0003】

アグリコンであるソルダリシンは、酸加水分解によってソルダリンから得ることができる (*Hauser and Sigg, Helvetica Chimica Acta*, 1971, 51: 119-20)。同様に、ソルダリンメチルエステルからソルダリシンメチルエステルが得られる。ソルダリシンメチルエステルの全合成は、カトウらの報告に報告されており (Kato et al., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1993, 1002-1004)、該報告では、O - メトキシメチルソルダリシンメチルエステ

50

ルも開示されている。4 - デスホルミル - 4 - ヒドロキシメチルソルダリシンの二酢酸エステルがマンダーらの報告で開示されている (Mander and Robinson, *J.Org.Chem.*, 1991, 56(11): 3395-3601)。ソルダリシンおよびその報告されている誘導体のいずれにおいても、生理活性を有することは示されていない。前記ホルミル基のシアノ誘導体は、これまで報告されていない。

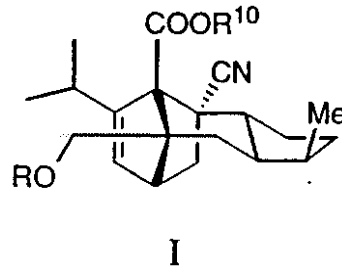
【0004】

(発明の開示)

本発明は、下記式 I の構造を有する化合物または該化合物の医薬的もしくは農業的に許容される塩を提供する。

【0005】

【化7】



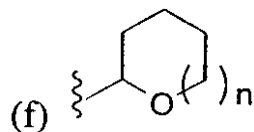
式中、

R は

- (a) $C(=O)OR^1$ 、
- (b) $C(=O)NR^2R^3$ 、
- (c) $C(=O)R^4$ 、
- (d) $CH(R^2)OR^5$ 、
- (e) $C(R^6)(R^7)(R^8)$ 、
- (f)

【0006】

【化8】



または

(g) H

であり；

R¹ は、

- (a) C₁ ~ C₁₄ アルキル、
- (b) C₂ ~ C₁₄ アルケニル、
- (c) C₂ ~ C₁₄ アルキニル、
- (d) C₃ ~ C₂₀ シクロアルキル、
- (e) アリールまたは
- (f) アリール C₁₋₆ アルキル

であり；

R² および R³ は独立に、

- (a) H または
- (b) R¹

であり；

R⁴ は、

10

20

30

40

50

(a) H、
 (b) R¹ または
 (c) - (C H₂)_m N R² R³

であり；

R⁵ は、

(a) R¹ または
 (b) - (C H₂)_x O (C H₂)_y H

であり；

R⁶ は、

(a) H、
 (b) C₁ ~ C₁₄ アルキル、
 (c) アリール、
 (d) アリール C₁₋₆ アルキル、
 (e) - (C H₂)_y C H R⁹ (C H₂)_z H、
 (f) - (C H₂)_y C C (C H₂)_z H、
 (g) - (C H₂)_y C (R⁷) = C H (C H₂)_z H、
 (h) - (C H₂)_y C C (C H₂)_m R⁹、
 (i) - (C H₂)_y C (R⁷) = C H (C H₂)_m R⁹

であり；

R⁷ および R⁸ は独立に、

(a) H または
 (b) C₁ ~ C₁₄ アルキル

であり；

R⁹ は

(a) O H または
 (b) N R² R³

であり；

R¹⁰ は、

(a) H、
 (b) - C H₂ C₆ H₅、
 (c) - C H₂ C H = C H₂、

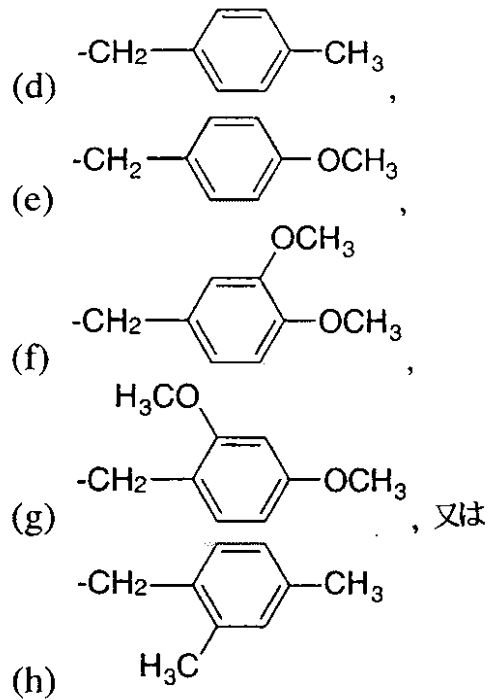
【 0 0 0 7 】

【 化 9 】

10

20

30



10

であり ;

20

n は 0 または 1 であり ;

m は 1 ~ 6 であり ;

x は 2 ~ 6 であり ;

y は 0 ~ 6 であり ;

z は 0 ~ 6 である。

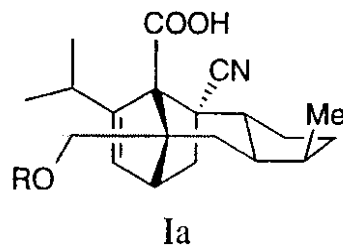
【 0 0 0 8 】

本発明の 1 実施態様は、下記式 I a の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩を提供するものである。

【 0 0 0 9 】

【 化 1 0 】

30



式中、

R は

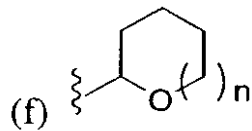
(a) C (= O) O R ¹ 、(b) C (= O) N R ² R ³ 、(c) C (= O) R ⁴ 、(d) C H ₂ O R ⁵ 、(e) C (R ⁶) (R ⁷) (R ⁸) または

(f)

【 0 0 1 0 】

【 化 1 1 】

40



である。

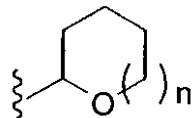
【0011】

式 I a の化合物の 1 小群では、R は C (= O) O R ¹ である。別の小群では、R は C (= O) N R ² R ³ である。別の小群では、R は C (= O) R ⁴ である。さらに別の小群では、R は C H ₂ O R ⁵ である。さらに別の小群では、R は C (R ⁶) (R ⁷) (R ⁸) である。さらに別の小群では、R は

10

【0012】

【化12】



である。

【0013】

本発明の好ましい実施態様では、
R が C H (R ⁶) (R ⁷) であり；
R ⁶ が

20

- (a) H、
- (b) C ₁ ~ C ₁₄ アルキル、
- (c) アリール、
- (d) アリール C ₁₋₆ アルキル、
- (e) - (C H ₂) _y C H (O H) (C H ₂) _z H、
- (f) - (C H ₂) _y C (R ⁷) = C H (C H ₂) _z H

であり；

R ⁷ が H または C ₁ ~ C ₆ アルキルである、式 I a の化合物が提供される。

【0014】

30

本発明の別の好ましい実施態様では、
R が

- (a) - C H ₃、
- (b) - C H ₂ C H ₃、
- (c) - C H ₂ C H ₂ C H ₃、
- (d) - C H ₂ C H ₂ C H ₂ C H ₃、
- (e) - C H ₂ C H ₂ C H ₂ C H ₂ C H ₃、
- (f) - C H ₂ C H ₂ C H ₂ C H ₂ C H ₂ C H ₃、
- (g) - C H ₂ C H ₂ C H ₂ C H ₂ C H ₂ C H ₂ C H ₃、
- (h) - C H ₂ C H ₂ C H ₂ C H ₂ C H ₂ C H ₂ C H ₂ C H ₃、
- (i) - C H ₂ C H ₂ C H ₂ C H ₂ C H ₂ C H ₂ C H ₂ C H ₂ C H ₃、
- (j) - C H ₂ C H ₂ C H (C H ₃) ₂、
- (k) - C H ₂ C ₆ H ₅、
- (l) - C H (C H ₃) ₂、
- (m) - C H ₂ C H (C H ₃) ₂、
- (n) - C H ₂ C H = C H ₂、
- (o) - C H ₂ C H = C H C H ₃、
- (p) - C H ₂ C H = C H C H ₂ C H ₃、
- (q) - C H ₂ C H = C H C H ₂ C H ₂ C H ₃

40

である式 I a の化合物が提供される。

50

【0015】

本発明のより好ましい実施態様では、
Rが

- (a) - CH_3 、
- (b) - CH_2CH_3 、
- (c) - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、
- (d) - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、
- (e) - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、
- (f) - $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、
- (g) - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、
- (h) - $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ 、
- (i) - $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ 、
- (j) - $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$

である式 I a の化合物が提供される。

【0016】

本発明の別の態様では、抗真菌的に有効量の式 I の化合物および医薬的に許容される担体を含む医薬組成物が提供される。さらには、式 I の化合物と医薬的に許容される担体とを組み合わせることで製造される医薬組成物も提供される。

【0017】

本発明のさらに別の態様では、抗真菌的に有効量の式 I の化合物と農業的に許容される担体を含む農業用組成物が提供される。さらには、式 I の化合物と農業的に許容される担体とを組み合わせることで製造される農業用組成物も提供される。

【0018】

本発明のさらに別の態様では、治療を必要とする動物に対して、抗真菌的に有効量の式 I の化合物を投与する段階を有する、動物（ヒトを含む）における真菌感染の治療方法が提供される。

【0019】

本発明のさらに別の態様では、抗真菌的に有効量の式 I の化合物を植物に施薬する段階を有して成る、植物における植物病原性真菌の抑制方法が提供される。

【0020】

(発明を実施するための最良の形態)

本明細書で使用する場合、別段の断りがない限り、以下の用語は下記の意味を有するものとする。

【0021】

単独または基の一部（例：アラルキル）としての「アルキル」という用語は、指定数の炭素原子を有する直鎖または分岐のアルキル部分を意味し、例えばメチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、イソプロピル、イソブチル、イソペンチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ヘキシル、n-オクチル、デシル、ウンデシル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロブチルメチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルメチルなどがある。

【0022】

「シクロアルキル」という用語は、炭素原子数 3 ~ 12 の 1 以上の環を有する炭化水素であって、総炭素数が 20 個以下の炭化水素を意味する。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、2-シクロペンチルエチル、シクロペンチル、シクロヘブチル、アダマンチル、シクロドデシルメチル、2-エチル-1-ビシクロ[4.4.0]デシルなどがある。

【0023】

単独または基の一部（例：アラルキル）としての「アリール」という用語は、ハロゲン、水酸基、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシまたは C_{1-4} アルコキシカルボニルから独立に選択される 1 ~ 3 個の基によってそれぞれ置換されていても良いフェニル、ピフ

10

20

30

40

50

エニル、テルフェニル、ナフチルまたはヘテロアリールを意味する。ヘテロアリール基は、窒素、酸素および硫黄から選択される 1 以上のヘテロ原子を有する 5 員もしくは 6 員のヘテロ芳香環であることができる。ヘテロアリール基の好適な例としては、ピリジル、フリル、チエニルおよびピロリルなどがある。

【0024】

「アルケニル」という用語は、1 以上の炭素 - 炭素二重結合を有する直鎖もしくは分岐の炭素鎖を意味する。例としては、ビニル、アリル、ブテニル、イソブテニル、ブタジエニルなどがある。

【0025】

「アルキニル」という用語は、1 以上の炭素 - 炭素三重結合を有する直鎖もしくは分岐の炭素鎖を意味する。例としては、アセチレニル、プロパルギル、ブチニル、1, 3 - ペンタジエニルなどがある。

10

【0026】

植物病原性真菌との関連で使用される「抑制」という用語は、予防的使用（すなわち、感染に対して保護すること）および治療的使用（すなわち、感染の除去）を含むものである。

【0027】

「植物」という用語は、生きている植物、葉、花、種子、果実および植物由来の他のものを含む。該用語には、土壌への有効成分の施用を介した植物の根も含まれる。

【0028】

医薬組成物または農業用組成物の場合のような「組成物」という用語は、有効成分および担体を構成する不活性成分を含む薬剤、ならびに 2 以上の成分の組み合わせ、複合体形成、凝集その他の相互作用から、または 1 以上の成分の解離から、または 1 以上の成分の他の種類の反応から直接もしくは間接に得られる薬剤を包含するものとする。

20

【0029】

式 I の化合物の好適な塩には、アルカリ金属塩（例：ナトリウム塩およびカリウム塩）などの無機塩基塩、アンモニウム塩および有機塩基塩などがある。好適な有機塩基塩には、テトラアルキルアンモニウム（例：テトラブチルアンモニウムまたはトリメチルセチルアンモニウム）、トリアルキルアミン（例：トリエチルアミン）、ジアルキルアミン塩（例：ジシクロヘキシルアミン）、置換されていても良いベンジルアミン（例：フェニルベンジルアミンまたは p - プロモベンジルアミン）、エタノールアミン、ジエタノールアミン、N - メチルグルコサミン、N - メチルピペリジン、ピリジンおよび置換ピリジン（例：コリジン、ルチジン、4 - ジメチルアミノピリジン）、およびトリ（ヒドロキシメチル）メチルアミン塩およびアミノ酸塩（例：リジン塩もしくはアルギニン塩）などのアミン塩がある。

30

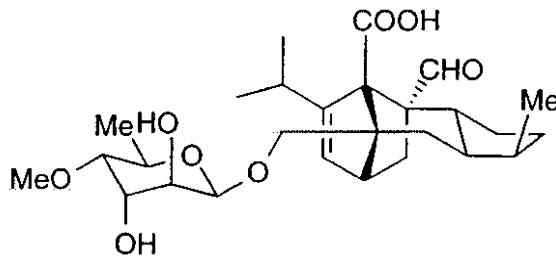
【0030】

式 I の化合物は、ソルダリン (II) またはそのアグリコンであるソルダリシン (III) から製造される。ソルダリンは、下記式 II の構造を有する [1 R - (1 , 3 a , 4 , 4 a , 7 , 7 a , 8 a)] 8 a - [(6 - デオキシ - 4 - O - メチル - D - アルトロピラノシルオキシ)メチル] - 4 - ホルミル - 4 , 4 a , 5 , 6 , 7 , 7 a , 8 , 8 a - オクタヒドロ - 7 - メチル - 3 - (1 - メチルエチル) - 1 , 4 - メタノ - s - インダセン - 3 a (1 H) - カルボン酸である。

40

【0031】

【化 13】



II

【0032】

ソルダリンは、GB 1162027またはWO 96/14326に記載の手順に従って、Sordaria araneosa NRRL 3196 (ATCC 36386としてATCCに寄託もされている)を培養することで得ることができる。ソルダリンはまた、以下に記載の方法に従ったRosellinia subiculata (ATCC 74386)または未同定の真菌(ATCC 74387)の発酵から単離することもできる。いずれの培養物も、特許手続きに関する微生物寄託の国際的承認に関するブダペスト条約の条項に従って、ATCC (American Type Culture Collection, 12301 Parklawn Drive, Rockville, Maryland 20852, USA)での永久的収集に、1996年8月27日に寄託されている。

10

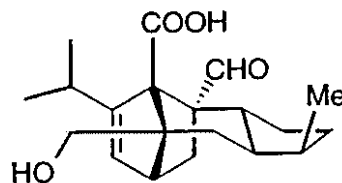
【0033】

ソルダリシン(III)は、下記式IIIの構造を有する[1R-(1, 3a, 4, 4a, 7, 7a, 8a)]4-ホルミル-8a-(ヒドロキシメチル)-4, 4a, 5, 6, 7, 7a, 8, 8a-オクタヒドロ-7-メチル-3-(1-メチルエチル)-1, 4-メタノ-s-インダセン-3a(1H)-カルボン酸である。

20

【0034】

【化14】



(III)

30

【0035】

ソルダリシンは、濃塩酸で処理することでソルダリンから製造することができる。WO 96/14326に開示の方法に従って、Sordaria araneosa NRRL 3196由来の突然変異株の発酵から、コリネ型菌を用いたソルダリンの生体変換によってもソルダリシンは得られる。

【0036】

本発明の化合物(式I)は、以下に記載の方法によって製造することができる。条件は代表的なものであり、それに限定されるものではない。

40

【0037】

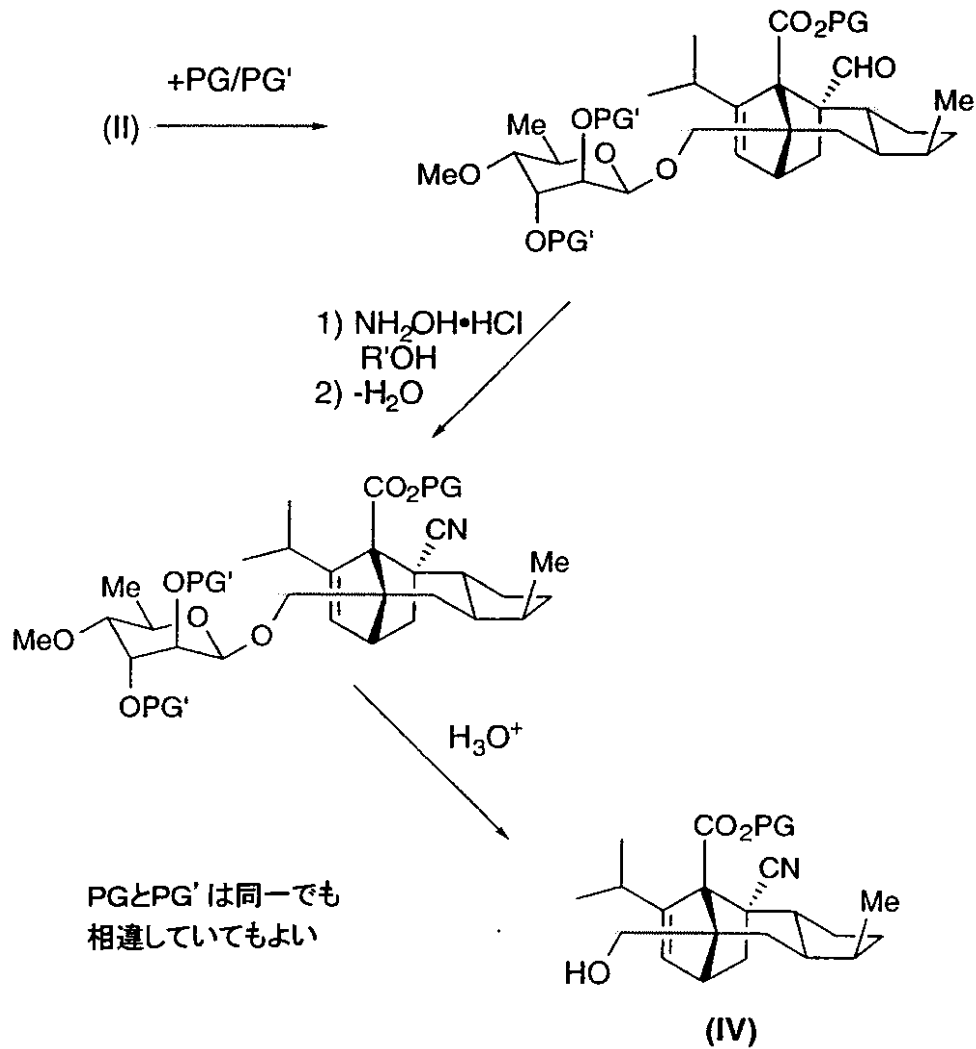
図式1には、ソルダリンからのカルボキシ保護4-シアノ-4-デホルミルソルダリシン(IV)の合成を示してある。このソルダリシン誘導体は、式(I)の化合物の合成の原料として用いることができる。ソルダリンの水酸基は、好適な保護基で誘導体化され、カルボキシル基は同じまたは別の好適な基で保護される。ホルミル基はアルドキシムに変換され、該アルドキシムは、(メトキシカルボニルスルファモイル)-トリエチルアンモニウムヒドロキシド分子内塩(バージェス(Burgess')試薬)などの好適な薬剤で脱水することでニトリルとなる。酸加水分解によって保護糖を脱離させて、化合物(IV)を得る。

【0038】

50

【化15】

図式1



10

20

30

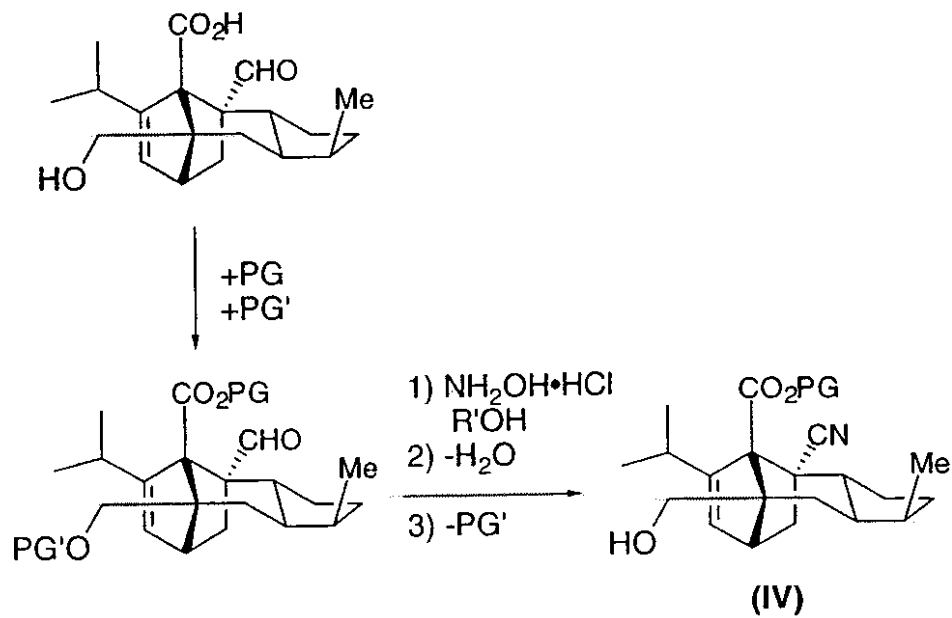
【0039】

ソルダリシンは、図式2に示した方法に従って化合物(IV)に変換することができる。ソルダリシンのカルボン酸基および水酸基を保護し、アルドキシムを得る。次に、(メトキシカルボニルスルファモイル)-トリエチルアンモニウムヒドロキッド分子内塩(パージェス試薬)などの好適な薬剤で脱水し、水酸基保護基を脱離させることで化合物(IV)を得る。

【0040】

【化16】

図式2



【 0 0 4 1 】

図式 3 に示した方法に従って、4 - シアノ - 4 - デホルミルソルダリシンのカーバメート、エステルおよび炭酸エステル誘導体を製造することができる。カーバメートの製造は、不活性溶媒中、化合物 (IV) を、イソシアネート (R^3 が H の場合) またはカルバモイルハライドその他の活性化カルバモイル化剤で処理することで行うことができる。

20

【 0 0 4 2 】

同様に、好ましくは N, N - ジメチルアミノピリジンなどのアシル化触媒およびピリジンなどの塩基の存在下、酸塩化物もしくは混成無水物などの活性化カルボニル化合物で化合物 (IV) を処理することで、エステル誘導体を製造することができる。

【 0 0 4 3 】

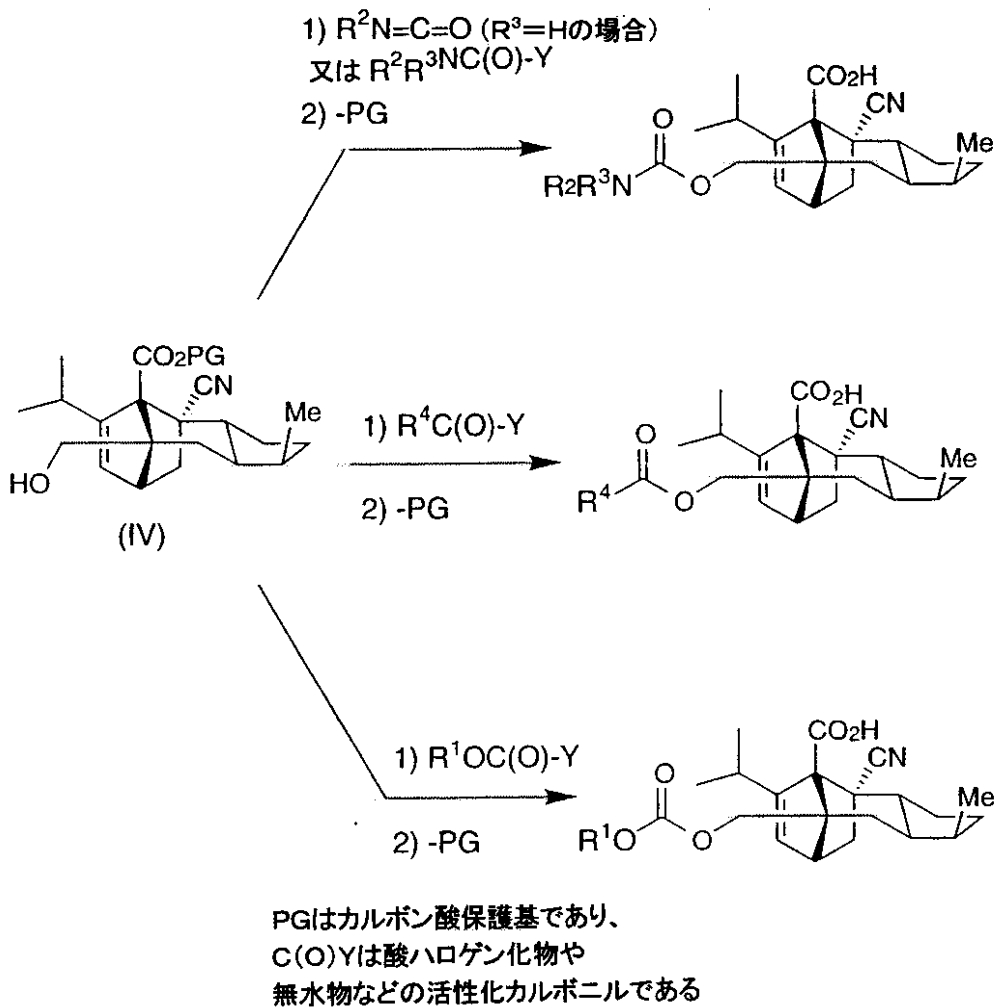
炭酸誘導体は、クロロホルメートもしくはピロカーボネートなどの活性化炭酸化合物で化合物 (IV) を処理することで製造することができる。その反応混合物中では好ましくは、N, N - ジメチルアミノピリジンなどのアシル化触媒およびピリジンなどの塩基を用いる。

30

【 0 0 4 4 】

【 化 1 7 】

図式3



10

20

【0045】

図式4には、4-シアノ-デホルミルソルダリシンのエーテル誘導体の合成を示してある。塩基性条件下で α -ハロエーテルにより、あるいは酸性条件下でビニルエーテルによって化合物(IV)を処理することで、置換 α -アルコキシエーテル誘導体を得られる。好ましい S_N2 条件下、1級もしくは2級ハライドもしくはスルホネートおよび水素化ナトリウムなどの好適な塩基で化合物(IV)を処理することで相当する1級もしくは2級エーテル誘導体を得られ、好ましい S_N1 条件下、3級アルコール、3級ハライドまたは3級スルホネートとルイス酸(プロトン酸を含む)で化合物(IV)を処理することで相当する3級エーテル誘導体を得られる。

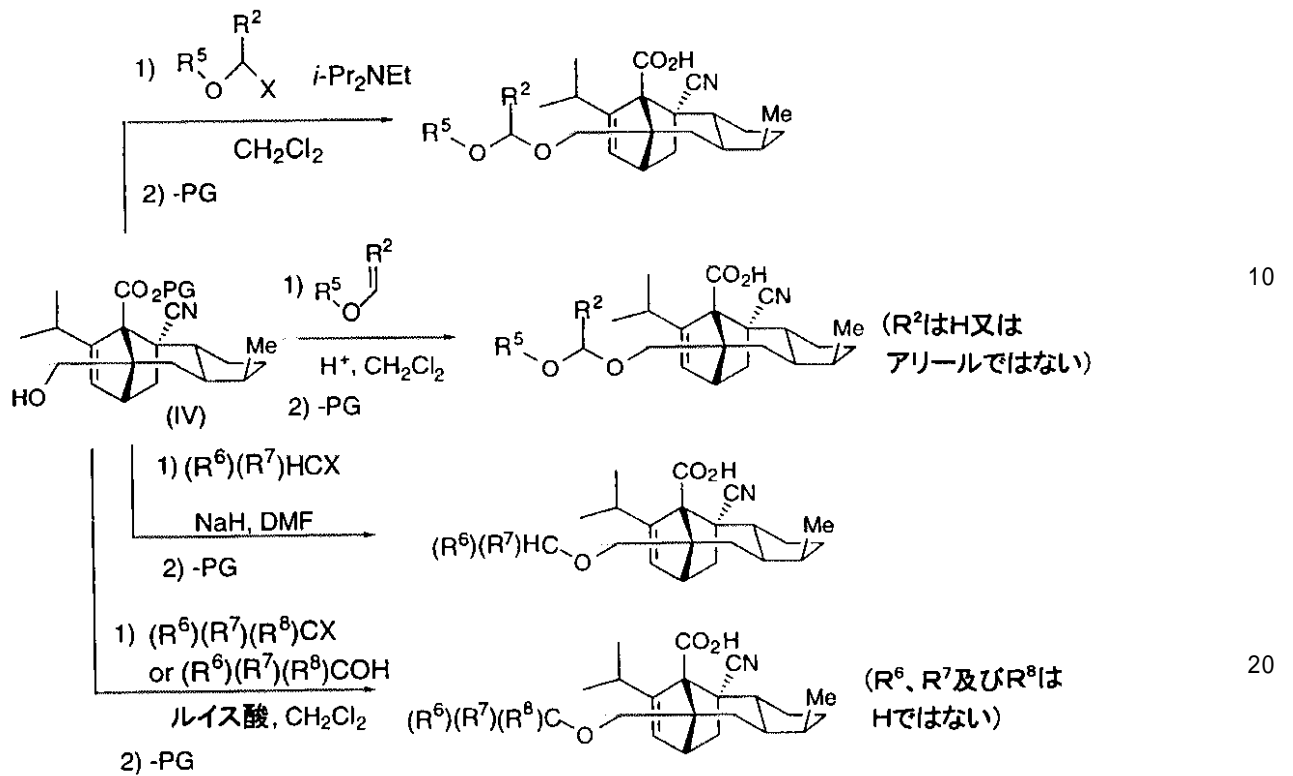
30

【0046】

【化18】

40

図式4



PGはカルボン酸保護基であり、
Xはハロゲンやスルホン酸塩などの
一般的な離脱基である

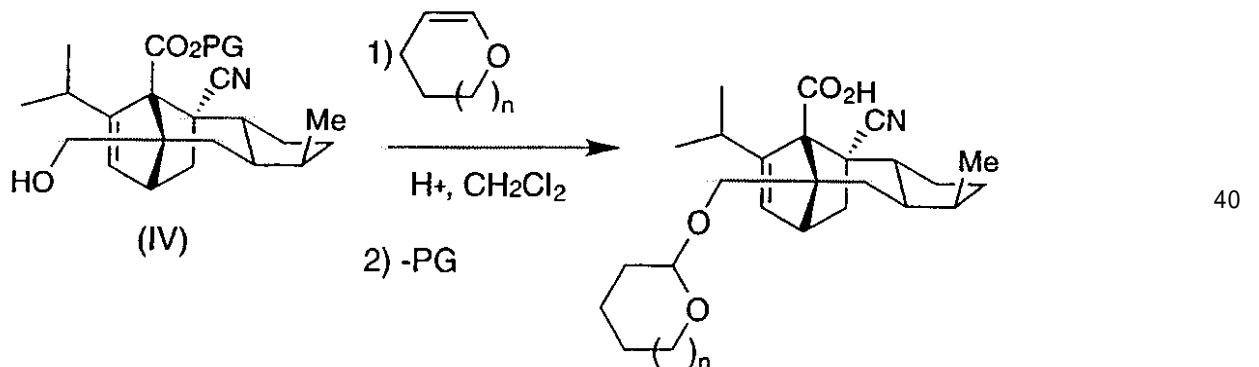
【0047】

化合物(IV)からの環状アセタールの製造を図式5に示してある。酸触媒の存在下、環状ビニルエーテルで化合物(IV)を処理することで、化合物(IV)の環状アセタール誘導体が得られる。

【0048】

【化19】

図式5



PGはカルボン酸保護基である

【0049】

図式6に示した方法に従って、エステル基である場合を除いて、ソルダリシンの1級水酸基を最初に修飾しておいてから、式(I)の化合物を製造することもできる。原料のカー

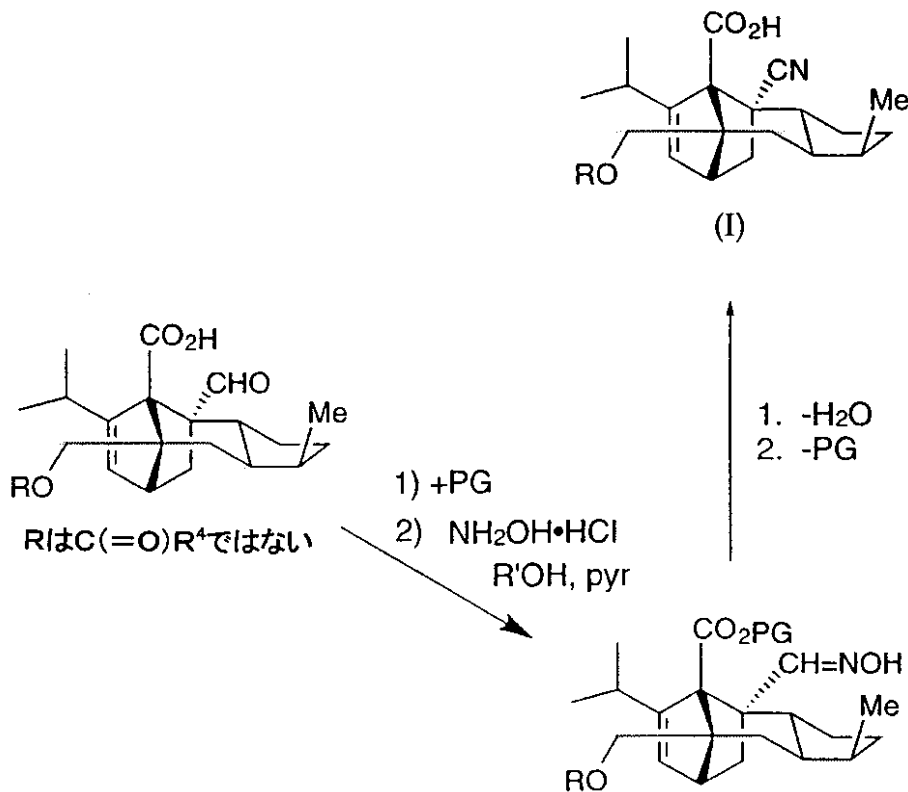
バメート、カーボネート、アセタール、エーテルおよび環状アセタールは、4 - シアノ - 4 - デホルミルソルダリシンに代えてカルボキシ保護ソルダリシンを用いる以外、図式 3 ~ 5 に示した一般法に従って製造することができる。誘導体化ソルダリシン化合物のアルドキシムは、アルコール - ピリジン溶媒系中、ヒドロキシルアミン塩酸塩で該アルデヒド化合物を処理することで製造することができる。該アルドキシム化合物は、(メトキシカルボニルスルファモイル) - トリエチルアンモニウムヒドロキッド分子内塩 (バージェス試薬) などの好適な脱水剤と該アルドキシムとを反応させることでシアノ基に変換することができるが、別の好適な脱水試薬を用いることもできる。保護基の脱離によって、式 (I) の化合物が得られる。

【 0 0 5 0 】

10

【 化 2 0 】

図式6



20

30

【 0 0 5 1 】

用途

式 I の化合物は、ヒトおよび動物の医薬品として、さらには作物保護剤として有用な抗真菌剤である。

40

【 0 0 5 2 】

式 I の化合物は、ヒトなどの動物における真菌感染と戦う上で有用な非常に活性の高い殺菌剤である。例えば、該化合物は、カンジダ属 (例: *Candida albicans*、*Candida glabrata*、(*Torulopsis glabrata*)、*Candida tropicalis* および *Candida pseudotropicalis*)、*Cryptococcus neoformans*、*Pneumocystis carinii*、コウジカビ属 (例: *Aspergillus flavus* および *Aspergillus fumigatus*)、コクシジオイデス属 (例: *Coccidioides immitis*)、パラコクシジオイデス属 (例: *Paracoccidioides brasiliensis*)、ヒストプラスマ属 (例: *Histoplasma capsulatum*) またはブラストミセス属 (例: *Blastomyces dermatit*

50

idis)などの微生物によって起こる真菌感染の治療において有用であると考えられる。それらはさらに、白癬菌属、ミクロスポルム属または表皮菌属(例:Trichophyton mentographytes、Trichophyton rubrum、Microsporium canisまたはEpidermophyton floccosum)によって引き起こされる他の真菌感染の治療にも使用することができる。

【0053】

式Iの化合物はさらに、ゲオトリクム属(例:Geotrichum clavatum)、トリコスポロン属(例:Trichosporon beigeli)、Blastoschizomyces(例:Blastoschizomyces capitatus)、スポロトリクス属(例:Sporothrix schenckii)、Scedosporium(例:Scedosporium apiospermum)、クラドスポリウム属(例:Cladosporium carrionii)およびPityrosporum ovaleなどの糸状菌によって引き起こされる他の感染の治療に用いることもできる。

10

【0054】

式Iの化合物はさらに、トキソプラズマ、クリプトスポリジウム、リーシュマニア、睡眠病原虫、ジアルジアおよびトリコモナスなどの原虫によって引き起こされる感染治療に用いることもできる。

【0055】

本発明の化合物の抗真菌活性の*in vitro*での評価を、35で24~48時間のインキュベーション後に成長を阻害した抗真菌剤の最小阻止濃度(MIC)を測定する抗真菌剤2倍連続希釈法により、液体もしくは固体培地で行った。実際には、被験抗真菌剤の2倍希釈液を含む一連の寒天平板または液体培地微量希釈パネルに、Candida albicansなどの臨床的に妥当な病原体の標準培養液を接種した。次に、寒天平板または液体培地微量希釈パネルについて真菌成長の有無を調べ、適切なMIC値を記録した。生体染色アラマー・ブルー(Alamar Blue)を用いることで、エンドポイントを肉眼で識別しやすいようにした。

20

【0056】

式Iの化合物の*in vivo*での評価は、カンジダ属の菌株を静脈接種したマウスに対して、一連の用量レベルで投与することで(例えば、皮下投与、経口投与、腹腔内投与または静脈投与)行うことができる。試験動物の腎臓を摘出し、生存カンジダ属の量を測定することができ、感染の軽減度を、未投与対照動物との比較で求めることができる。

【0057】

抗真菌活性を考慮すると、式Iの化合物は、ヒトおよび動物における各種真菌感染の治療および/または予防に有用である。そのような感染には、呼吸器感染、消化管感染、心血管感染、尿路感染、CNS感染、カンジダ症および慢性粘膜カンジダ症(例:口腔カンジダ症および膣カンジダ症)および真菌によって引き起こされる皮膚感染、皮下および粘膜皮膚カンジダ症、白癬および輪癬感染などの皮膚糸状菌症、水虫、爪周囲炎、癬風、紅色陰癬、間擦疹、真菌性おむつ皮膚炎、カンジダ外陰炎、カンジダ亀頭炎および外耳炎などの表皮、皮膚、皮下および全身の糸状菌感染などがある。上記化合物はまた、全身性および局所性の真菌感染を予防するための予防薬として使用することもできる。予防薬としての使用は、例えば、免疫無防備状態患者(例:AIDS患者、癌治療を受けている患者または移植患者)における感染予防での選択的腸除染法の一環として行うのが適切であると考えられる。一部の疾患症候群または医原性状態においては、抗生物質投与中に真菌の過剰成長を予防することが望ましい場合もある。

30

40

【0058】

式Iの化合物には、広範囲の作物抗真菌剤としての用途もあり、広範囲の植物病原性真菌、特に不完全菌類(例:ポトリティス属、Septoria属、Pyricularia属、Stagnospora属、ヘルミントスポリウム属、フザリウム属、セルコスボラ属、Rhynchosporium属、Pseudocecosporella属およびアルタナリア属);担子菌類(例:Puccinia属、リゾクトニア属およびHemileia);子囊菌類(例:Venturia属、Podosphearera属、Erysiphe属、Monilinia属およびUncinula属);ならびに卵菌類(例:フィトフトラ属、Pemospora属、Bremia属、Pythium属およびPlasmopara属)からなる群からのものに対して有効である。以上挙げたものは、上記の化合物が活性を示す植物病原性真菌を例示したものであり、いかなる形

50

でもそれらに限定されるものではない。上記化合物は、植物保護に関する非常に有利な治療・予防的な殺菌特性を有し、有用な植物の各種作物の植物または植物の一部（果実、花、葉、茎、塊茎または根）で発生する微生物を阻害または殺すのに使用することができ、同時に、後で成長する植物部分もそのような微生物に対して保護される。上記化合物はまた、植物繁殖物、特に種子（果実、塊茎、穀粒）および植物切り穂（例えばイネ）を処理して、真菌感染および土壌中で発生する植物病原性真菌に対する保護を行う上での散布薬（dressing）として用いることもできる、本発明の式Iの化合物は、植物によって特に良好に耐容され、環境に適合するという明瞭な特徴を有する。

【0059】

以下に記載の試験を用いて、式Iの化合物の農業的評価を行うことができる。

10

【0060】

1. 小麦での *Erysiphe graminis* に対する作用

a) 1週間の栽培後、小麦に噴霧混合液（200 ppmの有効成分 / 20%アセトン / 0.25% Triton X 155）を散布する。2時間後、処理した植物を、接種原植物から揺り落とした子嚢胞子で感染させる。50%相対湿度で22℃にて8日間インキュベーションした後に、真菌による攻撃を評価して、化合物によって得られた保護を確認する。

【0061】

b) 1週間の栽培後、小麦を接種原植物から揺り落とした子嚢胞子で感染させる。24時間後、小麦に噴霧混合液（200 ppmの有効成分 / 20%アセトン / 0.25% Triton X 155）を散布する。50%相対湿度で22℃にて8日間インキュベーションした後に、真菌による攻撃を評価して、化合物によって得られた治療活性の程度を確認する。

20

【0062】

c) 1週間の栽培後、小麦を接種原植物から揺り落とした子嚢胞子で感染させる。24時間後、小麦を栽培している土壌を、灌注混合液（200 ppmの有効成分 / 20%アセトン / 0.25% Triton X 155）で灌注する。50%相対湿度で22℃にて8日間インキュベーションした後に、真菌による攻撃を評価して、化合物によって得られた治療活性の程度を確認する。

【0063】

2. 小麦での *Puccinia recondita* に対する作用

30

a) 1週間の栽培後、小麦に噴霧混合液（200 ppmの有効成分 / 20%アセトン / 0.25% Triton X 155）を散布する。2時間後、処理した植物を胞子で感染させる。95~100%相対湿度および20℃で1日間、次に50%相対湿度および25℃で7日間インキュベーションした後に、真菌による攻撃を評価して、化合物によって得られた保護を確認する。

【0064】

b) 1週間の栽培後、小麦を胞子懸濁液で感染させる。24時間後、感染植物に噴霧混合液（200 ppmの有効成分 / 20%アセトン / 0.25% Triton X 155）を散布する。95~100%相対湿度および20℃で1日間、次に50%相対湿度および25℃で7日間インキュベーションした後に、真菌による攻撃を評価して、化合物によって得られた治療活性の程度を確認する。

40

【0065】

c) 1週間の栽培後、胞子懸濁液で感染させる。24時間後、小麦を栽培している土壌を、灌注混合液（200 ppmの有効成分 / 20%アセトン / 0.25% Triton X 155）で灌注する。95~100%相対湿度および20℃で1日間、次に50%相対湿度および25℃で7日間インキュベーションした後に、真菌による攻撃を評価して、化合物によって得られた治療活性の程度を確認する。

【0066】

活性のスペクトラムによれば、本発明の化合物は、各種有用な作物に影響を与える植物病原性真菌からの植物の保護または治療に用いることができる。上記化合物についての本発

50

明の範囲で記載されている使用に好適な植物としては、穀類（例：小麦、ライ麦、燕麦、大麦、イネ、モロコシおよび関連作物）；甜菜（砂糖大根および飼料ビート）；仁果類、ドロップ（dropes）および軟果実（例：リンゴ類、ナシ類、プラム類、桃類、アーモンド類、桜桃類、イチゴ類、ラズベリー類およびブラックベリー類）；マメ科植物（例：インゲン類、エンドウ豆類、レンズマメ類および大豆類）；油料植物（例：アブラナ、芥子、ケシ、オリーブ類、ひまわり類、ココナッツ、トウゴマ、カカオ豆および落花生類）；ウリ科植物（例：キュウリ、カボチャ類およびメロン）；繊維植物（例：棉、亜麻、大麻およびジュート）；柑橘類（例：オレンジ類、レモン類、マンダリン類およびグレープフルーツ）；野菜類（例：レタス、キャベツ、ほうれん草、人参、アスパラガス、パプリカ、玉葱類、トマト類およびイモ類）；クスノキ科（例：アボカド類、シナモンおよび樟脳）；あるいはトウモロコシ、タバコ、ナッツ類、コーヒー、サトウキビ、茶、ブドウの木、ホップ類、バナナ類および天然ゴムの木、ならびに装飾植物（花、低木、広葉樹および針葉樹のような常緑樹）がある。しかしながら、本発明の化合物によるスペクトラムに関しては、上記の植物種に限定されるものではない、

式 I の化合物は、特に、穀類における *Erysiphe graminis*、ウリ科植物における *Erysiphe cichoracearum* および *Sphaerotheca fuliginea*、リンゴ類における *Podosphaera leucotricha*、ブドウの木における *Uncinula necator*、穀類における *Puccinia* 属、棉における紋枯病菌、穀類およびサトウキビにおける担糸菌類、リンゴ類における *Venturia inaequalis*（そうか病）、穀類におけるヘルミントスポリウム属、小麦における *Septoria nodorum*、イチゴ類およびブドウ類における *Botrytis cinerea*（灰色かび病）、落花生類における *Cercospora arachidicola*、小麦および大麦における *Pseudocercospora herpotrichoides*、イネにおけるいもち病菌、ジャガイモ類およびトマト類における *Phytophthora infestans*、各種植物におけるフザリウム属およびパーティシリウム属、ブドウ類における *Plasmopara viticola*、果実および野菜におけるアルタナリア属という植物疾患の抑制において有用である。式 I の化合物はまた、材料の保護に使用することもできる（例：*Paecilomyces variotii* に対する材木の貯蔵）。

【 0 0 6 7 】

医薬組成物

治療での使用においては、本発明の化合物をそのままの化学物質として投与することも可能であるが、該有効成分を医薬組成物の形で提供することが好ましい。そこで本発明はさらに、1以上の医薬的に許容される担体および適宜に他の治療および/または予防成分とともに、式（I）の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩を含む医薬組成物を提供するものでもある。担体は、製剤中の他の成分と適合性であり、被投与者に対して有害性がないという意味において、「許容できる」ものでなければならない。

【 0 0 6 8 】

本発明の組成物には、特に経口投与、口腔内投与、非経口投与、埋込物投与、直腸投与、局所投与、眼球投与または性尿器投与用に製剤された形態あるいは吸入もしくは通気による投与に好適な形態のものなどがある。

【 0 0 6 9 】

経口投与用の錠剤およびカプセルには、シロップ、アカシア、ゼラチン、ソルビトール、トラガカント、デンプンの粘液もしくはポリビニルピロリドンなどの結合剤；ラクトース、糖、微結晶セルロース、トウモロコシデンプン、リン酸カルシウムもしくはソルビトールなどの充填剤；ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク、ポリエチレングリコールもしくはシリカなどの潤滑剤；ジャガイモデンプンまたはデンプングリコール酸ナトリウムまたはクロスカルメロース（crosscarmellose）ナトリウムなどの崩壊剤；あるいはラウリル硫酸ナトリウムなどの湿展剤のような従来の賦形剤を含有させることができる。咀嚼錠、分散錠または沸騰錠を含む錠剤は、当業界で公知の方法に従ってコーティングすることができる。経口液体製剤は、例えば水系もしくは油系の懸濁液、液剤、乳濁液、シロップもしくはエリキシル剤の形態とすることができるか、あるいは使用前に水その他の好適な媒体で再生する乾燥薬剤として提供することができる。そのような液体製剤に

10

20

30

40

50

は、ソルビトールシロップ、メチルセルロース、グルコース/糖シロップ、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲルまたは硬化食用脂などの懸濁剤；レシチン、モノオレイン酸ソルビタンまたはアカシアなどの乳化剤；アーモンド油、ヤシ油、油状エステル類、プロピレングリコールまたはエチルアルコールなどの非水系媒体（食用脂を含んでも良い）；p - ヒドロキシ安息香酸メチルもしくはプロピルまたはソルビン酸などの保存剤を含有させることができる。

【0070】

口腔内投与の場合、組成物は、従来の方法で製剤された錠剤またはロゼンジの形態とすることができる。

【0071】

本発明による組成物は、注射または連続注入による非経口投与用に製剤することができる。注射用製剤は、アンプルに入った単位用量製剤で、あるいは保存剤を加えた複数用量容器で提供することができる。該組成物は、油系または水系媒体中での懸濁液、液剤または乳濁液などの形態を取ることができ、懸濁剤、安定剤および/または分散剤などの製剤用剤を含有させることができる。別法として、有効成分を、使用前に無菌で発熱物質を含まない水などの好適な媒体で再生する粉剤の形とすることができる。

【0072】

吸入投与の場合、本発明による組成物は簡便には、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素その他の好適なガスなどの好適な推進剤を用いた加圧容器から、あるいは噴霧器からのエアロゾル噴霧の形で投与する。加圧エアロゾルの場合、所定量を投与するためのバルブを取り付けることで、単位用量を決定することができる。

【0073】

別法として、吸入による投与の場合、本発明による組成物は、該化合物とラクトースもしくはデンプンのような好適な粉末基剤の粉末混合物などの乾燥粉末組成物の形を取ることができ、あるいは薬剤物質のみの改良された物理的形態とすることができる。粉末組成物は、例えばゼラチンなどのカプセルもしくはカートリッジあるいは吸入器もしくは通気装置を利用して粉末を投与することができるプリスタパックに入った単位製剤で提供することができる。

【0074】

組成物は、例えば従来の坐剤基剤を含む坐剤あるいは例えば従来の腔坐剤基剤を含む腔坐剤の形態を取ることができる。

【0075】

組成物はまた、局所投与用に、軟膏、クリーム、ゲル、ローション、シャンプー、粉剤（噴霧用粉剤を含む）、腔坐剤、タンポン、噴霧剤、浸液、エアロゾル、滴剤（例：点眼剤、点耳剤または点鼻剤）またはポアオン（pour-ons）の形で製剤することもできる。軟膏およびクリームは例えば、好適な増粘剤および/またはゲル化剤を加え、水系または油系の基剤で製剤することができる。眼球投与用軟膏は、無菌成分を用いて無菌的に製造することができる。ポアオンは例えば、適宜に安定剤および可溶化剤などの製剤用剤を用いて、有機溶媒を含むオイルで、動物薬向けに製剤することができる。腔挿入用の腔坐剤およびタンポンは、従来の方法を用いて製剤することができ、適宜に、発泡性媒体を含有させることができる。そのような組成物には、適宜にコルチコステロイド類、抗生物質または駆虫剤などの他の有効成分を含有させることもできる。

【0076】

経鼻投与用液体製剤は、溶液または懸濁液の形態を取ることができ、塩化ナトリウム、ブドウ糖もしくはマニトールなどの張度調節剤；塩化ベンザルコニウム、チオメルサル、フェニルエチルアルコールなどの保存剤；ならびに懸濁剤、緩衝剤、安定剤、分散剤および/または香味剤などの他の製剤用剤等の従来の賦形剤を含有させることができる。

【0077】

経皮投与は、皮膚を通過しての活性化合物の吸収を促進し、代表的には支持材フィルム、膜

10

20

30

40

50

および剥離ライナーを有する粘着性裏糊膏薬内に封入された基礎製剤からなると考えられる好適な系の設計によって影響され得るものである。そのような系は、アルコール類などの吸収促進剤を含むことができるか、あるいはイオン泳動を促進することで効果を発揮し得るものである。

【0078】

本発明による組成物は、デポ製剤として製剤することもできる。そのような長期作用性製剤は、植え込み（例：皮下または筋肉）または筋肉注射によって投与することができる。そこで例えば、本発明の化合物は、好適な重合体材料もしくは疎水性材料（例えば、許容されるオイル中での乳濁液として）またはイオン交換樹脂を用いて製剤することができるか、あるいは例えば低溶解性塩などの低溶解性誘導体として製剤することができる。

10

【0079】

組成物が単位製剤を含有する場合、本発明の化合物を経口投与するのであれば、各単位には、好ましくは0.001mg~1000mg、有利には0.01mg~400mgの有効成分を含有させる。成人治療に用いる場合の1日用量は、好ましくは有効成分0.001mg~5000mg、最も好ましくは0.01mg~2000mgの範囲であり、それは例えば投与経路および患者の状態および治療対象の疾患に応じて、1日当たり1~4用量で投与することができる。

【0080】

本発明の化合物は、例えば成分を50mg/kg/日以下で用いる静脈注入によって投与することができる。投与期間は、任意の日数ではなく、応答速度によって予想する。

20

【0081】

本発明の化合物はまた、他の治療薬と併用することもできる。そこで本発明は、さらに別の態様において、本発明の化合物と別の治療上有効な薬剤とを含む組み合わせを提供するものである。

【0082】

そこで例えば、本発明の化合物を、ポリエーテル誘導体（例：アンホテリシンB、ナイスタチン、アンホテリシンBの脂質製剤）、アゾール誘導体（例：フルコナゾール、イントラコナゾール（Intraconazole）、ケトコナゾール、ミコナゾール、クロトリマゾール、ZD-08070、UK-109496、SCH56592）、5-フルオロシトシン、シロフンギン（Cilofungin）などのニューモカンジン（Pneumocandin）もしくはエキノカンジン（Echinocandin）誘導体、LY-303366、L-733560、L-743872またはニッコマイシンZなどの他の細胞壁活性化化合物などの1以上の他の抗真菌剤および/またはIFN-などのインターフェロン、IL-1、IL-2、IL-3およびIL-8などのインターロイキンおよびコロニー刺激因子（（G）-CSF、（M）-CSFおよび（GM）-CSF]およびデフェンシン類（defensins）などの1以上の免疫調節剤と併用することができる。本発明の化合物との併用に特に有利な化合物には、イントラコナゾール、フルシトシン、フルコナゾールまたはアンホテリシンBなどがある。

30

【0083】

本発明の化合物を別の抗真菌剤と組み合わせる場合、本発明の化合物および他の真菌剤は、推奨の最大臨床用量またはそれより低い用量で投与することができる。

40

【0084】

上記の組み合わせは簡便には、医薬製剤の形で使用に供することができ、従って医薬的に許容される担体とともに上記で定義の組み合わせを含む医薬製剤は、本発明のさらに別の態様を構成するものである。そのような組み合わせにおける個々の成分は、別個または混合した医薬製剤で、連続的もしくは同時に投与することができる。

【0085】

同じ状態に対する第2の治療薬と本発明の化合物とを併用する場合、各化合物の用量は、該化合物を単独で使用する場合とは異なっても良い。適切な用量は、当業者には容易にわかるであろう。

【0086】

50

農薬組成物

式Ⅰの化合物は、そのままの形で用いることができるか、あるいは好ましくは、農薬製剤の分野で従来用いられる補助剤とともに用いることができ、それに関しては、主に乳剤、コーティング可能ペースト、直接噴霧可能もしくは希釈可能な液剤、希釈溶液、懸濁液（高含有率の水系、油系その他の懸濁液）、分散液、油系分散液、全面処理剤、水和剤、可溶性粉剤、微粉剤、粒剤および封入剤として知られる形態とする。該製剤は、例えば有効成分と溶媒などの希釈剤、固体担体および適宜に表面活性化合物（界面活性剤）とを均一に混和および／または粉碎する等の公知の方法で調製する。粉剤、微粉剤および全面処理剤は、有効成分と固体担体とを混和もしくは粉碎することで得ることができる。例えばコーティング、含浸もしくは均一粒剤などの粒剤は、有効成分を固体担体に結合させることで製造することができる。

10

【0087】

好適な溶媒には、芳香族炭化水素、好ましくはキシレン混合物または置換ナフタレン類などの炭素数8～12の分画；クロロベンゼン類などの塩素化芳香族化合物；フタル酸ジブチルもしくはジオクチルなどのフタル酸エステル類；シクロヘキサンまたはパラフィン類などの脂肪族炭化水素；エタノール、エチレングリコール、エチレングリコールモノメチルもしくはモノエチルエーテルなどのアルコール類およびグリコール類ならびにそれらのエーテル類およびエステル類；シクロヘキサノンなどのケトン類；エタノールアミンなどのアミン類；N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシドもしくはジメチルホルムアミドなどの極性の高い溶媒；およびエポキシ化ヤシ油もしくは大豆油などの植物油もしくはエポキシ化植物油；ならびに水がある。

20

【0088】

界面活性剤の例としては、リグニンスルホン酸、フェノールスルホン酸、ナフタレンスルホン酸およびジブチルナフタレンスルホン酸などの芳香族スルホン酸ならびに脂肪酸のアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩およびアンモニウム塩；スルホン酸アルキルおよびスルホン酸アルキルアリアル；硫酸アルキル、ラウリル硫酸エーテルおよび硫酸脂肪族アルコールエステル；硫酸化ヘキサデカノール類、ヘプタデカノール類およびオクタデカノール類の塩；脂肪族アルコールグリコールエーテル類の塩；スルホン化ナフタレンおよびナフタレン誘導体とホルムアルデヒドとの縮合生成物；ナフタレンもしくはナフタレンスルホン酸とフェノールおよびホルムアルデヒドとの縮合生成物；ポリオキシエチレン-オクチルフェノールエーテル類；エトキシ化イソオクチルフェノール、エトキシ化オクチルフェノールおよびエトキシ化ノニルフェノール；アルキルフェノール-ポリグリコールエーテル類；トリブチルフェニル-ポリグリコールエーテル類；アルキルアリアル-ポリエーテルアルコール類；イソトリデシルアルコール；脂肪族アルコール-エチレンオキサイド縮合物；エトキシ化ひまし油；ポリオキシエチレン-アルキルエーテル類；エトキシ化ポリオキシプロピレン；ラウリルアルコール-ポリグリコールエーテルアセタール；ソルビトールエーテル類；リグニン-サルファイト廃液；およびメチルセルロースなどがある。

30

【0089】

固体担体の例としては、ケイ酸、シリカゲル、ケイ酸塩、タルク、カオリン、アタパルガスクレイ（attapulugus clay）、石灰石、消石灰、チョーク、膠灰粘土、黄土、粘土、ドロマイト、珪藻土などの無機土；アルミナ硫酸カルシウム；硫酸マグネシウム；酸化マグネシウム；粉碎プラスチック；肥料（例：硫酸アンモニウム、リン酸アンモニウム、硝酸アンモニウムおよび尿素）；ならびに植物産物（例：穀物粗挽き粉、樹皮粗挽き粉、木材粗挽き粉および木の実殻粗挽き粉、セルロース粉末）などがある。

40

【0090】

式Ⅰの化合物は、例えば除草剤、殺虫剤、殺細菌剤、殺線虫剤、軟体動物駆除剤、成長調節剤、微量養素および肥料などの他の有効成分とともに混和および施用することができる。他の成分は、カルボキサミド類、ベンズイミダゾール類、トリアゾール類、ヒドロキシピリジン類、ジカルボキサミド類、フェニルアミド類、チアジアゾール類、カーバメート類、シアノオキシム類、ケイ皮酸誘導体、モルホリン類、イミダゾール類、B-メトキシ

50

アクリレート類およびピリジン類/ピリミジン類などの種類の殺菌剤（これらに限定されるものではないが）に属する1以上の殺菌剤であることもできる。さらに、これらの別の有効成分は、所望に応じて、製剤業界で通常使用される他の施用促進補助剤とともに、いくつかの製剤の混合物として用いることができる。好適な担体および補助剤は固体もしくは液体であることができ、製剤法で通常使用される物質に相当するものとすることができる（例：天然または再生無機物質、溶媒、分散剤および湿展剤）。

【0091】

式Iの化合物と併用することができる以下の殺菌剤リストは、可能な組み合わせを例示することを目的としたものであって、本発明をいかなる形でも限定するものではない。式Iの化合物と組み合わせることができる殺菌剤の例としては、ジメチルジチオカーバメート第二鉄、ジメチルジチオカーバメート亜鉛、エチレンビスジチオカーバメート亜鉛、エチレンビスジチオカーバメートマンガン、エチレンジアミンジチオカーバメートマンガン亜鉛、テトラメチルチウラムジスルフィド類、N, N' - エチレンビスジチオカーバメート亜鉛のアンモニア錯体、N, N' - プロピレンビスジチオカーバメート亜鉛のアンモニア錯体、N, N' - プロピレンビスジチオカーバメート亜鉛およびN, N' - プロピレンビス（チオカルバモイル）ジスルフィドなどの硫黄、ジチオカーバメート類およびそれらの誘導体；クロトン酸ジニトロ（1 - メチルヘプチル） - フェニル、3, 3 - ジメチルアクリル酸2 - sec - ブチル - 4, 6 - ジニトロフェニル、イソプロピル炭酸2 - sec - ブチル - 4, 6 - ジニトロフェニルおよび5 - ニトロイソフタル酸ジイソプロピルなどのニトロ誘導体；酢酸2 - ヘプタデシルイミダゾール - 2 - イル、2, 4 - ジクロロ - 6 - (o - クロロアニリノ) - s - トリアジン、フタルイミドホスホンチオ酸O, O - ジエチル、5 - アミノ - 1 - [ビス - (ジメチルアミノ) - ホスフィニル] - 3 - フェニル - 1, 2, 4 - トリアゾール、2, 3 - ジシアノ - 1, 4 - ジチオアントラキノン、2 - チオ - 1, 3 - ジチオ[4, 5 - b]キノキサリン、1 - (ブチルカルバモイル) - 2 - ベンズイミダゾールカルバミン酸メチル、2 - メトキシカルボニルアミノベンズイミダゾール、2 - (フル - 2 - イル) - ベンズイミダゾール、2 - (チアゾール - 4 - イル) ベンズイミダゾール、N - (1, 1, 2, 2 - テトラクロロエチルチオ) - テトラヒドロフタルイミド、N - トリクロロメチルチオテトラヒドロフタルイミド、N - トリクロロメチルチオフタルイミド、N - ジクロロフルオロメチルチオ - N', N' - ジメチル - N - フェニル硫酸ジアミド、5 - エトキシ - 3 - トリクロロメチル - 1, 2, 3 - チアジアゾール、2 - チオシアナトメチルチオベンゾチアゾール、1, 4 - ジクロロ - 2, 5 - ジメトキシベンゼン、4 - (2 - クロロフェニルヒドラゾノ) - 3 - メチル - 5 - イソオキサゾロン、2 - チオピリジン1 - オキサイド、8 - ヒドロキシキノリンおよびその銅塩、2, 3 - ジヒドロ - 5 - カルボキシアニリド - 6 - メチル - 1, 4 - オキサチイン、2, 3 - ジヒドロ - 5 - カルボキシアニリド - 6 - メチル - 1, 4 - オキサチイン、4, 4 - ジオキシド、2 - メチル - 5, 6 - ジヒドロ - 4H - ピラン - 3 - カルボキシアニリド、2 - メチルフラン - 3 - カルボキシアニリド、2, 5 - ジメチルフラン - 3 - カルボキシアニリド、2, 4, 5 - トリメチルフラン - 3 - カルボキシアニリド、2, 5 - ジメチル - N - シクロヘキシルフラン - 3 - カルボキサミド、N - シクロヘキシル - N - メトキシ - 2, 5 - ジエチルフラン - 3 - カルボキサミド、2 - メチルベンズアニリド、2 - ヨードベンズアニリド、N - ホルミル - N - モルホリン - 2, 2, 2 - トリクロロエチルアセタール、ピペラジン - 1, 4 - ジイルビス - (1 - (2, 2, 2 - トリクロロエチル) - ホルムアミド)、1 - (3, 4 - ジクロロアニリノ) - 1 - ホルミルアミノ - 2, 2, 2 - トリクロロエタン、2, 6 - ジメチル - N - トリデシルモルホリンおよびその塩、2, 6 - ジメチル - N - シクロドデシルモルホリンおよびその塩、N[3 - (p - tert - ブチルフェニル) - 2 - メチルプロピル] - シス - 2, 6 - ジメチルモルホリン、N - 3 - (p - tert - ブチルフェニル) - 2 - メチルプロピル] - ピペリジン、1 - 2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - エチル - 1, 3 - ジオキサラン - 2 - イル - エチル] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール、1 - [2 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - n - プロピル - 1, 3 - ジオキサラン - 2 - イル - エチル] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール

10

20

30

40

50

、N - (n - プロピル) - N - (2 , 4 , 6 - トリクロロフェノキシエチル) - N] - イミダゾリル尿素、1 - (4 - クロロフェノキシ) - 3 , 3 - ジメチル - 1 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) - ブタン - 2 - オン、1 - (4 - クロロフェノキシ) - 3 , 3 - ジメチル - 1 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) - ブタン - 2 - オール、 - (2 - クロロフェニル) - - (4 - クロロフェニル) - 5 - ピリミジンメタノール、ビス - (p - クロロフェニル) - 3 - ピリジンメタノール、1 , 2 - ビス - (3 - エトキシカルボニル - 2 - チオウレイド) - ベンゼン、1 , 2 - ビス - (3 - メトキシカルボニル - 2 - チオウレイド) - ベンゼンなどの複素環物質 ; ならびに酢酸ドデシルグアニジン、3 - [3 - (3 , 5 - ジメチル - 2 - オキシシクロヘキシル) - 2 - ヒドロキシエチル] - グルタルアミド、ヘキサクロロベンゼン、DL - メチル - N - (2 , 6 - ジメチルフェニル) - N - フル - 2 - イルアラネート、メチルDL - N - (2 , 6 - ジメチルフェニル) - N - (2] - メトキシアセチル) - アラネート、N - (2 , 6 - ジメチルフェニル) - N - クロロアセチル - DL - 2 - アミノブチロラクトン、メチルDL - N - (2 , 6 - ジメチルフェニル) - N - (フェニルアセチル) - アラネート、5 - メチル - 5 - ビニル - 3 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 3 - オキサゾリジン、3 - [3 , 5 - ジクロロフェニル] - 5 - メチル - 5 - メトキシメチル - 1 , 3 - オキサゾリジン - 2 , 4 - ジオン、3 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 1 - イソプロピルカルバミルヒダントイン、N - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 1 , 2 - ジメチルシクロプロパン - 1 , 2 - ジカルボキシイミド、2 - シアノ - [N - (エチルアミノカルボニル) - 2 - メトキシイミノ] - アセトアミド、1 - [2 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - ペンチル] - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール、2 , 4 - ジフルオロ - a - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - ベンズヒドリルアルコール、N - (3 - クロロ - 2 , 6 - ジニトロ - 4 - トリフルオロメチルフェニル) - 5 - トリフルオロメチル - 3 - クロロ - 2 - アミノピリジンおよび 1 - ((ビス - (4 - フルオロフェニル) - メチルシリル) - メチル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾールなどの各種殺菌剤などがある。

10

20

【 0 0 9 2 】

組成物の性質に関しては、施用の所期の目的および支配的環境に従って、噴霧、霧化、散粉、散乱、塗布、散布および流し込みなどの施用方法を選択する。有効成分または1以上の上記化合物を含む農薬組成物を施用する方法の一つは、植物への施用である(すなわち、茎葉散布)。しかしながら有効成分は、土壌を介して根から植物内に進入することもできる(すなわち、土壌散布)。それは、土壌への液体散布(灌漑)または粒剤散布のいずれかの形態とすることができる。

30

【 0 0 9 3 】

有効成分は、液体(塗布)または固体(散布)のいずれかの形で、種子(果実、塊茎または穀粒)または植物切り穂などの植物繁殖物に施用することもできる。本発明の化合物は、穀粒の液体製剤による含浸または穀粒の固体製剤によるコーティングによって、穀粒に施用することもできる。例えば播種時のまき溝への繁殖物の種まきの際に、該組成物を種まき箇所(すなわち)に施用することもできる。

40

【 0 0 9 4 】

有利な施用量は通常、有効成分(a.i.) 10g ~ 50kg /ヘクタール、好ましくは100g ~ 2kg a.i. /ha、最も好ましくは100g ~ 600g a.i. /haである。上記化合物の有効成分は代表的には組成物の形で使用され、別の有効成分と同時にもしくは連続的に、植物または植物の部分に施用することができる。その別の有効成分としては、肥料、追加の微量養素その他の植物の成長に影響を与える化合物があり得る。しかしながらそれらは、選択的除草剤、殺虫剤、殺細菌剤、殺線虫剤、殺虫剤および軟体動物駆除剤、ならびに他の殺菌剤であっても良い。

【 0 0 9 5 】

原料の製造

発酵によるソルダリン製造

50

ソルダリン製造での *Rosellinia subiculata* (ATCC 74386) および ATCC 74387 の発酵では、以下の培地を用いる。

【0096】

シード培地 1

【0097】

【表 1】

成分	g/L
酵母抽出物	4.0
マルツエキス	8.0
グルコース	4.0
ジュンロン(Junlon)	1.5

10

【0098】

上記培地を pH 7.0 に調節した蒸留水で調製してから滅菌し、パップルのない 250 mL 三角フラスコに 50 mL ずつ分配した。綿栓を用いた。滅菌は 121 で 20 分間行った。

【0099】

シード培地 2

20

【0100】

【表 2】

		微量元素溶液	
成分	(g/L)	成分	(g/L)
コーンティープリカー(乾燥)	2.5	FeSO ₄ · 7H ₂ O	1.0
トマトペースト	40.0	MnSO ₄ · 4H ₂ O	1.0
エンバク粉	10.0	CuCl ₂ · 2H ₂ O	0.025
グルコース	10.0	CaCl ₂ · H ₂ O	0.1
微量元素溶液	10.0 mL/L	H ₃ BO ₃	0.056
		(NH ₄) ₆ MoO ₂₄ · 4H ₂ O	0.019
		ZnSO ₄ · 7H ₂ O	0.2
		0.6N HCl 中で調製した微量元素	

30

【0101】

上記培地を pH 6.8 に調節した蒸留水で調製してから滅菌し、パップルのない 250 mL 三角フラスコに 50 mL ずつ分配した。綿栓を用いた。滅菌は 121 で 20 分間行った。

【0102】

固体製造培地 1

1. 固体部分

40

2 リットルローラー瓶にパーミキュライト 675 cc を入れる。ラテックス栓で栓をする。60 分間と次に 30 分間オートクレーブ処理を行う。乾燥する。

【0103】

2. 液体部分

500 mL 瓶に、以下の液 220 mL を加える。

【0104】

【表 3】

成分	g/L
グルコース	150.0
グリセリン	20.0
酵母抽出物	4.0
NaNO ₃	1.0
グルタミン酸モノナトリウム	3.0
Na ₂ HPO ₄	0.5
MgSO ₄ ・7H ₂ O	1.0
K-要素	1.0 mL/L
CaCO ₃	8.0

10

K - 要素

【 0 1 0 5 】

【 表 4 】

成分	g/L
FeCl ₃ ・6H ₂ O	5.8
MnSO ₄ ・H ₂ O	0.1
CoCl ₂ ・6H ₂ O	0.02
CuSO ₄ ・5H ₂ O	0.015
Na ₂ MoO ₄ ・2H ₂ O	0.012
ZnCl ₂	0.02
SnCl ₂ ・2H ₂ O	0.005
H ₃ BO ₃	0.01
KCl	0.02
(濃) HCl	2.0 mL/L

20

【 0 1 0 6 】

上記培地を pH 7.0 に調節した蒸留水で調製してから滅菌した。別個にグルコースをオートクレーブ処理した。それを 500 mL 瓶に分配し、121 で15分間のオートクレーブ処理を行った。

30

【 0 1 0 7 】

液体製造培地 1

【 0 1 0 8 】

【 表 5 】

成分	g/L
グリセリン	75.0
グルコース	75.0
トマトペースト	5.0
NZアミン A 型	4.0
アルダミン (Ardamine) PH	5.0
K ₂ HPO ₄	0.5
MgSO ₄ ・7H ₂ O	0.25
KCl	0.25
ZnSO ₄ ・7H ₂ O	0.5
CaCO ₃	10.0

40

【 0 1 0 9 】

上記培地を pH 7.0 に調節した蒸留水で調製してから滅菌した。培地をバツフルのない 250 mL 三角フラスコに 50 mL ずつ分配した。フラスコに綿栓を施し、121 で20分間のオートクレーブ処理を行った。

50

【 0 1 1 0 】

固体製造培地 2

1. 固体部分

2 リットルローラー瓶にパーミキュライト 6 7 5 c c を入れる。ラテックス栓で栓をする。6 0 分間と次に 3 0 分間オートクレーブ処理を行う。乾燥する。

【 0 1 1 1 】

2. 液体部分

5 0 0 m L 瓶に、以下の液 2 2 0 m L を加える。

【 0 1 1 2 】

【表 6】

成分	g/L
シヨ糖	60.0
グルコース	80.0
グリセリン	60.0
クエン酸	15.0
NZ アミン A 型	5.0
NaNO ₃	1.0
KH ₂ PO ₄	0.5
MgSO ₄ · 7H ₂ O	0.5
CaCO ₃	0.5
K-要素	1 mL/L

10

K - 要素

【 0 1 1 3 】

【表 7】

成分	g/L
FeCl ₃ · 6H ₂ O	5.8
MnSO ₄ · H ₂ O	0.1
CoCl ₂ · 6H ₂ O	0.02
CuSO ₄ · 5H ₂ O	0.015
Na ₂ MoO ₄ · 2H ₂ O	0.012
ZnCl ₂	0.02
SnCl ₂ · 2H ₂ O	0.005
H ₃ BO ₃	0.01
KCl	0.02
(濃) HCl	2.0 mL/L

30

【 0 1 1 4 】

上記培地を pH 7 . 0 に調節した蒸留水で調製してから滅菌した。それを 5 0 0 m L 瓶に 2 2 0 m L ずつ分配し、1 2 1 で 1 5 分間のオートクレーブ処理を行った。

40

【 0 1 1 5 】

液体製造培地 2

組成は、固体製造培地 1 の液体部分と同一である。この培地を pH 7 . 0 に調節した蒸留水で調製してから滅菌した。別個にグルコースをオートクレーブ処理した。それをバツフルのない 2 5 0 m L 三角フラスコに 5 0 m L ずつ分配した。フラスコに綿栓を施し、1 2 1 で 1 5 分間のオートクレーブ処理を行った。

【 0 1 1 6 】

Rosellina subiculata (M F 6 2 3 9 、 A T C C 7 4 3 8 6) の発酵によるソルダリンの製造

1. 培養

50

培養物を含む寒天斜面培地の一部を無菌的にシード培地1（バツフルのない250 mL フラスコ当たり50 mL）に移し入れた。それを、25、85%相対湿度（rh）で5日間、220 rpmにて2インチ行程施回振盪機でインキュベートして、バイオマスを得た。該バイオマスの少量ずつを、グリセリンおよび冷凍物（frozen）（冷凍栄養菌体（FVM）として）の入った無菌瓶に移し入れた。それらを、-75で、最終グリセリン濃度10~15%に維持した。解凍した一次FVM1.0 mLをシード培地2に移し入れ、25および220 rpmで7日間インキュベートし、上記と同様にして冷凍することで、一次FVMから二次FVMを得た。

【0117】

2. シード

MF6239の冷凍瓶（FVM）を解凍して室温とし、それを用いてシード培地2 50 mL当たり1.0 mLにてシード培地に接種した。それを25および85% rhで7日間にわたり、施回振盪機（220 rpm）で成長させた。

【0118】

3. 製造

固体製造培地での製造：

少量（10~12 mL）のシードを固体製造培地1の液体部分220 mLに入れた。そのフラスコを激しく渦攪拌して、バイオマスを分散させた。内容物を、大粒子パーミキュライト675 cm³の入った2 Lローラー培養容器中に注入することで分配した。ローラー瓶の内容物を振盪/混和して、均一な接種・被覆が行われるようにした。22および70% rhで17日間にわたってウィートン（Wheaton）ローラー装置で約4 rpmにて回転させて、ローラー瓶を水平方向にインキュベートすることで、発酵培地中の二次代謝物を得た。

【0119】

液体製造培地での製造：

シード培地を、上記の方法に従って接種した。少量（1.5 mL）のシードを用いて、250 mLフラスコ当たり50 mLの液体製造培地1が入った各製造フラスコに接種した。フラスコを、25および50~85% rhで7~21日間にわたり、旋回振盪機（220 rpm）でインキュベートした。

【0120】

MF6232（ATCC74387）の発酵によるソルダリンの製造

1. 培養

MF6232を含む寒天斜面培地の一部を無菌的にシード培地1（バツフルのない250 mL フラスコ当たり50 mL）に移し入れた。それを、25、85%相対湿度（rh）で3日間、220 rpmにて2インチ行程施回振盪機でインキュベートして、バイオマスを得た。該バイオマスの少量ずつを、グリセリンおよび冷凍物（FVMとして）の入った無菌瓶に移し入れた。それらを、-75で、最終グリセリン濃度10~15%に維持した。解凍した一次FVM1.0 mLをシード培地2（組成は下記）に移し入れ、25および220 rpmで7日間インキュベートし、上記と同様にして冷凍することで、一次FVMから二次FVMを得た。

【0121】

2. シード

MF6232の冷凍瓶（FVM）を解凍して室温とし、それを用いてシード培地2 50 mL当たり1.0 mLにてシード培地に接種した。それを25および85% rhで7日間にわたり、施回振盪機（220 rpm）で成長させた。

【0122】

3. 製造

固体製造培地での製造：

少量（10~12 mL）のシードを固体製造培地2 220 mLに入れた。そのフラスコを激しく渦攪拌して、バイオマスを分散させた。内容物を、大粒子パーミキュライト67

10

20

30

40

50

5 cm³ の入った 2 L ローラー培養容器中に注入することで分配した。ローラー瓶の内容物を振盪 / 混和して、均一な接種・被覆が行われるようにした。22 および 70 % rh で 21 日間にわたってウィートンローラー装置で約 4 rpm にて回転させて、ローラー瓶を水平方向にインキュベートすることで、発酵培地中の二次代謝物を得た。

【0123】

液体製造培地での製造：

シード培地を、上記の方法に従って接種した。少量 (1.5 mL) のシードを用いて、250 mL フラスコ当たり 50 mL の液体製造培地 2 が入った各製造フラスコに接種した。フラスコを、25 および 50 ~ 85 % rh で 7 ~ 21 日間にわたり、巡回振盪機 (220 rpm) でインキュベートした。

10

【0124】

MF6232 (ATCC74387) によるソルダリンの大量製造

固体製造培地 1 の液体部分を、シード発酵槽および製造発酵槽の両方に用いた。セラロース (Cerelese) を 30 g / L でシード発酵槽培地に加えてから滅菌し、製造発酵槽培地には 150 g / L で加えた。シード発酵槽に、振盪機フラスコ中で成長させた培養物 2 リットルを接種した。これらの発酵槽を、酸素取り込み速度が約 3 mmol / L - 時になるまで、25 で 30 時間成長させた。30 時間後、発酵槽シード培養物 25 リットルを、製造発酵槽に移し入れた。

【0125】

50 時間後、製造発酵槽での成長は 8 ~ 10 mmol / L - 時に達し、培養終了までに 5 ~ 7 まで低下した。攪拌を高めることで、溶存酸素を制御した。液体培地 pH は制御せず、200 時間後に 5.3 まで低下した。温度は 25 とした。

20

【0126】

成長 280 時間後、発酵を停止し、回収の準備を開始した。水酸化ナトリウムで pH を約 12 に調節し、バッチを発酵温度で 20 時間熟成させた。次に、硫酸を用いて pH を 6.0 に調節してから、ドラム缶に移し入れ、以後の操作に供した。

【0127】

ソルダリンの単離

単離法 I

全液体培地 64 mL に相当する培養物 MF6232 (ATCC74387) の発酵のメチルエチルケトン抽出物を、減圧下に濃縮して乾固させた (365 mg)。この取得物をメタノール (2 部) / 塩化メチレン (98 部) に溶かして、最終容量 4.6 mL とした。4.3 mL (341 mg) を、2% メタノール / 塩化メチレンで平衡状態としてあるシリカゲル 60 (60 mL ; 0.040 ~ 0.0630 mm、230 ~ 400 メッシュ、E. Merck) フラッシュクロマトグラフィーカラムに負荷した。カラムを、2%、5%、10% および 30% メタノール / 塩化メチレン溶液各 240 mL と次にメタノール 120 mL という段階的勾配によって溶出した。各溶媒系から、15 mL 分画 16 個を回収した。生成物豊富分画 39 ~ 56 について、生物学的アッセイによる測定を行った。

30

【0128】

合わせた粗分画を減圧下に濃縮して乾固させた (103.1 mg)。このサンプル 34.4 mg を、HPLC 分離によってさらに精製した (Zorbax Rx-C8、5 μm、9.4 mm x 250 mm、濃 H₃PO₄ で pH 6.9 に調節した 20% アセトニトリル / 80% 0.01 M K₂HPO₄ 水溶液からなる移動相で溶出、流量 4 mL / 分、40、ダイオードアレイ検出法)。4 mL ずつの分画を採取した。生成物豊富分画 16 ~ 20 を合わせ、減圧下に濃縮して、最初の容量の約 25% とした。濃縮液を等容量の酢酸エチルで 2 回抽出し、酢酸エチル層を等容量のブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、減圧下に濃縮してソルダリン 3.7 mg を得た。

40

【0129】

単離法 II

全液体培地 980 mL に相当する培養物 MF6232 (ATCC4387) のバッチ - 0

50

04 Y発酵のメチルエチルケトン抽出物を減圧下に濃縮・乾固した(4.9g)。この取得物をメタノール(1部)/塩化メチレン(9部)に溶かして、最終容量21.5mLとした。21mL(4.8g)を、2%メタノール/塩化メチレンで平衡状態としてあるシリカゲル60(500mL; 0.040~0.0630mm、230~400メッシュ、E.Merck)フラッシュクロマトグラフィーカラムに負荷した。カラムを流量25mL/分で、2%および5%メタノール/塩化メチレン溶液各1リットルと次に15%メタノール2リットルという段階的勾配によって溶出した。カラム溶出は、30%および100%メタノール各1リットルで完了した。25mLずつの分画を回収した。生成物豊富分画75~85および111~121について生物学的アッセイによる測定を行ったところ、酸性条件下でのRP HPLC分析により、化合物Iが含まれていた。

10

【0130】

合わせた粗分画75~85および111~121について別個に減圧下での濃縮を行って乾固させた(それぞれ69.3mgおよび95.3mg)。75~85の回収物34mgずつ2個を、2回と同じHPLC分離によってさらに精製した(Zorbax Rx-C8、7 μ m、21.2mm \times 250mm、全体で0.1% H_3PO_4 を含む40%アセトニトリル/60% H_2O からなる移動相で溶出、流量20mL/分、25、220nm)。両方のクロマトグラフィーからの生成物豊富分画27~31を合わせ、減圧下に濃縮して、最初の容量の約40%とした。濃縮液を等容量の酢酸エチルで抽出し、等容量のブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、減圧下に濃縮してソルダリン27mgを得た。上記と同じHPLC条件下で回収分画111~121の46mgずつ2個もさらに精製した。両方のクロマトグラフィーからの分画25~28を合わせ、上記の方法に従って処理して、追加のソルダリン17mgを得た。

20

【0131】

ソルダリンベンジルエステルの製造

ソルダリン(2mg)をアセトン1mLに溶かした。濃HCl(0.2mL)を加えた。混合物を室温で1日間攪拌した。水による希釈および水系の後処理(CH_2Cl_2)後、有機相を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。混合物をDMF 2mLに溶かし、それに臭化ベンジル0.1mLと次に過剰の固体 $NaHCO_3$ を加えた。混合物を室温で終夜攪拌し、減圧下に濃縮した。混合物にクロロホルムを加え、それを濾過して、 $NaHCO_3$ を除去した。濾液を減圧下に濃縮し、分取薄層クロマトグラフィー(PTLC)によって精製して、ソルダリンベンジルエステル1.0mgを得た。

30

【0132】

1H NMR($CDCl_3$): 0.51(3H, d, $J=6.9$)、0.82(3H, d, $J=6.6$)、0.91(1H, m)、1.0(3H, d, $J=6.6$)、1.18(1H, d, $J=12.6$)、1.50~2.00(9H, m)、2.24(1H, m)、2.51(1H, m)、3.48(1H, d, $J=11.0$)、3.87(1H, d, $J=11.0$)、5.11(1H, d, $J=11.7$)、5.31(1H, d, $J=11.7$)、6.04(1H, d, $J=2.1$)、7.31~7.40(5H, m)、9.62(1H, s)。

【0133】

ソルダリンp-メトキシベンジルエステルの製造

臭化ベンジルに代えて4-メトキシベンジルクロライドを用い、ソルダリンベンジルエステルの製造と同様の手順を行った。

40

【0134】

1H NMR($CDCl_3$): 0.51(3H, d, $J=6.9$)、0.82(3H, d, $J=6.9$)、1.00(3H, d, $J=6.9$)、0.90~2.00(11H, m)、2.23(1H, m)、2.49(1H, t, $J=3.8$)、3.79(3H, s)、4.61(2H, s)、5.05(1H, d, $J=11.7$)、5.26(1H, d, $J=11.7$)、6.03(1H, d, $J=3.2$)、6.88(2H, d, $J=8.7$)、7.28(2H, d, $J=8.7$)、9.60(1H, s)。

50

【0135】

ソルダリシンアリルエステルの製造

臭化ベンジルに代えて臭化アリルを用い、ソルダリシンベンジルエステルの製造と同様の手順を行う。そのようにして、標題化合物を得ることができる。

【0136】

ソルダリシンの製造

ソルダリシンベンジルエステル(0.6mg)のMeOH溶液に、パールマン触媒を加えた。混合物を水素下(風船圧)に15分間攪拌した。脱脂綿濾過および減圧下での濃縮の後、ソルダリシン0.4mgを得た。

【0137】

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.82(3H, d, $J=6.8$)、0.98(3H, d, $J=6.6$)、1.01(3H, d, $J=6.9$)、1.23(1H, m)、1.25(1H, d, $J=12.6$)、1.58~2.10(9H, m)、2.34(1H, m)、2.41(1H, t, $J=3.6$)、3.45(1H, d, $J=11.0$)、4.14(1H, d, $J=11.0$)、6.05(1H, d, $J=3.0$)、9.75(1H, s)

【0138】

以下の実施例は、本発明をさらに詳細に説明するためのものであり、いかなる形でも本発明の範囲を限定するものと解釈すべきではない。

【0139】

実施例1

[1R-(1, 3a, 4, 4a, 7, 7a, 8a)]8a-(ヒドロキシメチル)-4-シアノ-4, 4a, 5, 6, 7, 7a, 8, 8a-オクタヒドロ-7-メチル-3-(1-メチルエチル)-1, 4-メタノ-s-インダセン-3a(1H)-カルボン酸ベンジル(方法A)

ソルダリン(50mg)をN, N-ジメチルホルムアミド3mLに溶かし、臭化ベンジル0.3mLを加え、次に水素化ナトリウム(60%鉱油中分散品)200mgを加えた。混合物を室温で終夜攪拌した。水系の後処理(ジエチルエーテル)およびPTLC精製後、2', 3'-ジ-O-ベンジルソルダリンベンジルエステルを得た。

【0140】

2', 3'-ジ-O-ベンジルソルダリンベンジルエステルのエタノール/ピリジン(2:1)溶液を調製した。混合物に過剰のヒドロキシカルボン塩酸塩を加え、それを加熱して70とし、2時間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮し、水系の後処理(塩化メチレン)を行った。PTLC精製によって、2', 3'-ジ-O-ベンジル-4-アルドキシムソルダリンベンジルエステルを得た。

【0141】

2', 3'-ジ-O-ベンジル-4-アルドキシムソルダリンベンジルエステルのトルエン溶液に、過剰量の(メトキシカルボニルスルファモイル)-トリエチルアンモニウムヒドロキシド分子内塩(パージェス試薬)を加えた。混合物を窒素雰囲気下に70で2時間攪拌した。減圧下での濃縮およびPTLC精製後、2', 3'-ジ-O-ベンジル-4-シアノ-4-デホルミルソルダリンベンジルエステルを得た。

【0142】

2', 3'-ジ-O-ベンジル-4-シアノ-4-デホルミルソルダリンベンジルエステルのアセトン溶液を調製する。濃塩酸を加え(アセトンの容量の20%)、混合物を約1日間または分析クロマトグラフィーによって反応が十分に完了したと判断されるまで、室温で攪拌する。水による希釈および水系の後処理(塩化メチレン)後、有機相をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。PTLC精製によって、標題化合物が得られる。

【0143】

(方法B)

10

20

30

40

50

ソルダリシンベンジルエステル (161.2 mg) を N, N - ジメチルホルムアミド 6 mL に溶かし、p - メトキシベンジルクロライド (1 mL) を加え、次に過剰の水素化ナトリウム (60% 鉱油中分散品 50 mg) を加えた。混合物を終夜攪拌した。混合物をエーテルで希釈し、水によって注意深く洗浄した。エーテル層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、揮発分を減圧下に除去した。残留物について、シリカゲルクロマトグラフィー精製を行って、p - メトキシベンジルーエテル 192.5 mg (93%) を得た。

【0144】

上記で得られたエーテル (150 mg) を脱水エタノール 5 mL に溶かし、脱水ピリジン 3 mL を加えた。ヒドロキシルアミン塩酸塩 (96 mg) を加え、混合物を加熱して 70 °C として、3 時間経過させた。反応混合物を冷却し、減圧下に濃縮した。残留物をエーテルに溶かし、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。エーテルの減圧除去後に得られた残留物を P T L C によって精製して、所望のアルドキシム 143.4 mg (93%) を得た。

10

【0145】

該オキシム (143 mg) をトルエン 5 mL に溶かし、それに過剰の (メトキシカルボニルスルファモイル) - トリエチルアンモニウムヒドロキシド分子内塩 (700 mg) を加えた。混合物を 70 °C で 2 時間攪拌した。減圧下での濃縮後、残留物を P T L C 精製することで、所望のニトリル 116.6 mg (84%) を得た。

【0146】

上記で得られたニトリル (67.5 mg) を塩化メチレン 5 mL に溶かし、それに D D Q (43 mg) および水 0.5 mL を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。水系の後処理および P T L C 精製後、標題化合物 47.6 mg (91%) を得た。

20

【0147】

実施例 2

[1R - (1, 3a, 4, 4a, 7, 7a, 8a)] 8a - [(アセチルオキシ)メチル] - 4 - シアノ - 4, 4a, 5, 6, 7, 7a, 8, 8a - オクタヒドロ - 7 - メチル - 3 - (1 - メチルエチル) - 1, 4 - メタノ - s - インダセン - 3a (1H) - カルボン酸

4 - シアノ - 4 - デホルミルソルダリシンベンジルエステル (1.0 mg) をピリジン 1 mL および無水酢酸 1 mL に溶かす。触媒量の 4 - (N, N - ジメチルアミノピリジン) (DMA P) を加え、混合物を室温で約 60 分間攪拌する。減圧下での濃縮および P T L C 精製後、標題化合物のベンジルエステルが得られる。

30

【0148】

ベンジルエステル化合物を MeOH 1 mL に溶かし、それにパールマン触媒を加える。混合物を水素下 (風船圧) で 15 分間攪拌する。脱脂綿濾過および減圧下での濃縮後、標題化合物が得られる。

【0149】

実施例 3

[1R - (1, 3a, 4, 4a, 7, 7a, 8a)] 8a - [(ウンデカノイルオキシ)メチル] - 4 - シアノ - 4, 4a, 5, 6, 7, 7a, 8, 8a - オクタヒドロ - 7 - メチル - 3 - (1 - メチルエチル) - 1, 4 - メタノ - s - インダセン - 3a (1H) - カルボン酸

40

ウンデカン酸 (30 mg) のテトラヒドロフラン (THF) 溶液に、トリエチルアミン (34 μL) と次に 2, 4, 6 - トリクロロベンゾイルクロライド (25 μL) を加える。混合物を室温で 15 分間攪拌する。次に、その混合物に 4 - シアノ - 4 - デホルミルソルダリシンベンジルエステル (1.0 mg) の THF (1 mL) 溶液を加え、次に N, N - ジメチルアミノピリジン (DMA P) (20 mg) を加える。その混合物を室温で約 1 時間攪拌する。P T L C 精製後、標題化合物のベンジルエステルが得られる。そのウンデカン酸エステルを MeOH 1 mL に溶かし、それにパールマン触媒を加える。混合物を水素下 (風船圧) で 15 分間攪拌する。脱脂綿濾過および減圧下での濃縮後、標題化合物が

50

得られる。

【0150】

実施例 4

[1R - (1, 3a, 4, 4a, 7, 7a, 8a)] 8a - [(プロパノイルオキシ)メチル] - 4 - シアノ - 4, 4a, 5, 6, 7, 7a, 8, 8a - オクタヒドロ - 7 - メチル - 3 - (1 - メチルエチル) - 1, 4 - メタノ - s - インダセン - 3a (1H) - カルボン酸

4 - シアノ - 4 - デホルミルソルダリシンベンジルエステル (0.5 mg) にトリエチルアミン (0.2 mL) と次に塩化プロピオニル (0.1 mL) を加える。触媒量の DMA P を加える。混合物を室温で約 18 時間または分析クロマトグラフィーによって反応が完了したと判断されるまで攪拌する。P T L C 精製後、標題化合物のベンジルエステルが得られる。該ベンジルエステルを Me O H 1 mL に溶かし、パールマン触媒を加える。混合物を水素下 (風船圧) で約 15 分間攪拌する。脱脂綿濾過および減圧下での濃縮後、標題化合物が得られる。

10

【0151】

実施例 5

[1R - (1, 3a, 4, 4a, 7, 7a, 8a)] 8a - [(メトキシカルボニルオキシ)メチル] - 4 - シアノ - 4, 4a, 5, 6, 7, 7a, 8, 8a - オクタヒドロ - 7 - メチル - 3 - (1 - メチルエチル) - 1, 4 - メタノ - s - インダセン - 3a (1H) - カルボン酸

塩化プロピオニルに代えてクロロギ酸メチルを用い、実施例 4 に記載の手順に従って、標題化合物が得られる。

20

【0152】

実施例 6

[1R - (1, 3a, 4, 4a, 7, 7a, 8a)] 8a - [(プロピルアミノカルボニルオキシ)メチル] - 4 - シアノ - 4, 4a, 5, 6, 7, 7a, 8, 8a - オクタヒドロ - 7 - メチル - 3 - (1 - メチルエチル) - 1, 4 - メタノ - s - インダセン - 3a (1H) - カルボン酸

4 - シアノ - 4 - デホルミルソルダリシンベンジルエステル (0.5 mg) の CHCl_3 溶液に n - プロピルイソシアネート (0.1 mL) と触媒量の DMA P を加える。混合物を 4 時間還流させる。減圧下での濃縮および P T L C 精製後、標題化合物のベンジルエステルが得られる。その誘導体をメタノール 1 mL に溶かし、パールマン触媒を加える。混合物を水素下 (風船圧) で約 15 分間攪拌する。減圧下での濃縮および P T L C 精製後、標題化合物が得られる。

30

【0153】

実施例 7

[1R - (1, 3a, 4, 4a, 7, 7a, 8a)] 8a - [(メトキシメトキシ)メチル] - 4 - シアノ - 4, 4a, 5, 6, 7, 7a, 8, 8a - オクタヒドロ - 7 - メチル - 3 - (1 - メチルエチル) - 1, 4 - メタノ - s - インダセン - 3a (1H) - カルボン酸

4 - シアノ - 4 - デホルミルソルダリシンベンジルエステル (0.5 mg) の CH_2Cl_2 溶液にジイソプロピルエチルアミン (0.2 mL) と次に 0 でメトキシメチルクロライド (M O M C l) (0.1 mL) を加える。混合物を室温で約 18 時間攪拌する。減圧下での濃縮および P T L C 精製後、標題化合物のベンジルエステルが得られる。該ベンジルエステルを Me O H に溶かし、パールマン触媒を加える。混合物を水素下 (風船圧) で、T L C によってベンジル基の脱離が完了したことがわかるまで攪拌する。減圧下での濃縮および P T L C 精製後、標題化合物が得られる。

40

【0154】

実施例 8

[1R - (1, 3a, 4, 4a, 7, 7a, 8a)] 8a - [(メトキ

50

シエトキシ)メトキシ)メチル] - 4 - シアノ - 4 , 4 a , 5 , 6 , 7 , 7 a , 8 , 8 a
- オクタヒドロ - 7 - メチル - 3 - (1 - メチルエチル) - 1 , 4 - メタノ - s - インダ
セン - 3 a (1 H) - カルボン酸

M O M C I に代えてメトキシエトキシメチルクロライドを用い、実施例 7 に記載の手順に従って、標題化合物が得られる。

【 0 1 5 5 】

実施例 9

[1 R - (1 , 3 a , 4 , 4 a , 7 , 7 a , 8 a)] 8 a - [(オクチル
オキシメトキシ)メチル] - 4 - シアノ - 4 , 4 a , 5 , 6 , 7 , 7 a , 8 , 8 a - オク
タヒドロ - 7 - メチル - 3 - (1 - メチルエチル) - 1 , 4 - メタノ - s - インダセン -
3 a (1 H) - カルボン酸

10

M O M C I に代えてクロロメチルオクチルエーテルを用い、実施例 7 に記載の手順に従って、標題化合物が得られる。

【 0 1 5 6 】

実施例 1 0

[1 R - (1 , 3 a , 4 , 4 a , 7 , 7 a , 8 a)] 8 a - [(メトキシ
)メチル] - 4 - シアノ - 4 , 4 a , 5 , 6 , 7 , 7 a , 8 , 8 a - オクタヒドロ - 7 -
メチル - 3 - (1 - メチルエチル) - 1 , 4 - メタノ - s - インダセン - 3 a (1 H) -
カルボン酸

20

ソルダリシンベンジルエステル (3 0 m g) の N , N - ジメチルホルムアミド (3 m L) 溶液に、ヨウ化メチル (0 . 5 m L) と次に水素化ナトリウム (6 0 % 鉱油中分散品 1 0 0 m g) を加えた。混合物を室温で終夜攪拌した。水系の後処理 (ジエチルエーテル) および P T L C 精製後、エーテル誘導体を得た。

【 0 1 5 7 】

上記からのエーテル誘導体 (2 0 m g) のエタノール (3 m L) およびピリジン (1 . 5 m L) 溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (1 0 0 m g) を加えた。混合物を加熱して 8 0 とし、2 時間攪拌した。減圧下での濃縮、水系の後処理 (塩化メチレン) および P T L C 精製後、アルドキシム誘導体を得た。

【 0 1 5 8 】

上記からのアルドキシム誘導体 (1 5 m g) のトルエン (3 m L) 溶液に、(メトキシカルボニルスルファモイル) - トリエチルアンモニウムヒドロキッド分子内塩 (2 0 0 m g) を加えた。混合物を 7 0 で 2 時間攪拌した。減圧下での濃縮および P T L C 精製後、標題化合物のベンジルエステルを得た。

30

【 0 1 5 9 】

上記で得られたベンジルエステル (1 2 m g) のメタノール (2 m L) 溶液にパールマン触媒 (2 0 m g) を加えた。混合物を水素雰囲気下 (風船圧) で 1 5 分間攪拌した。脱脂綿濾過および減圧下での濃縮後、標題化合物を得た。

【 0 1 6 0 】

M S (C I) : m / z = 3 6 1 (M + N H ₄) 。

【 0 1 6 1 】

40

実施例 1 1

[1 R - (1 , 3 a , 4 , 4 a , 7 , 7 a , 8 a)] 8 a - [(エトキシ
)メチル] - 4 - シアノ - 4 , 4 a , 5 , 6 , 7 , 7 a , 8 , 8 a - オクタヒドロ - 7 -
メチル - 3 - (1 - メチルエチル) - 1 , 4 - メタノ - s - インダセン - 3 a (1 H) -
カルボン酸

ヨウ化メチルに代えてヨウ化エチルを用い、実施例 1 0 に記載の手順に従って、標題化合物を得た。

【 0 1 6 2 】

M S (C I) : m / z = 3 7 5 (M + N H ₄) 。

【 0 1 6 3 】

50

実施例 1 2

[1 R - (1 , 3 a , 4 , 4 a , 7 , 7 a , 8 a)] 8 a - [(プロピル
オキシ) メチル] - 4 - シアノ - 4 , 4 a , 5 , 6 , 7 , 7 a , 8 , 8 a - オクタヒドロ
- 7 - メチル - 3 - (1 - メチルエチル) - 1 , 4 - メタノ - s - インダセン - 3 a (1
H) - カルボン酸

ヨウ化メチルに代えて臭化アリルを用い、実施例 1 0 に記載の手順に従って、標題化合物を得た。

【 0 1 6 4 】

MS (CI) : m / z = 3 8 9 (M + NH₄) 。

【 0 1 6 5 】

実施例 1 3

[1 R - (1 , 3 a , 4 , 4 a , 7 , 7 a , 8 a)] 8 a - [(2 - メチ
ルプロピルオキシ) メチル] - 4 - シアノ - 4 , 4 a , 5 , 6 , 7 , 7 a , 8 , 8 a - オ
クタヒドロ - 7 - メチル - 3 - (1 - メチルエチル) - 1 , 4 - メタノ - s - インダセン
- 3 a (1 H) - カルボン酸

ヨウ化メチルに代えて 2 - プロモメチル - 1 - プロペンを用い、実施例 1 0 に記載の手順に従って、標題化合物を得た。

【 0 1 6 6 】

MS (CI) : m / z = 4 0 3 (M + NH₄) 。

【 0 1 6 7 】

実施例 1 4

[1 R - (1 , 3 a , 4 , 4 a , 7 , 7 a , 8 a)] 8 a - [(ブチルオ
キシ) メチル] - 4 - シアノ - 4 , 4 a , 5 , 6 , 7 , 7 a , 8 , 8 a - オクタヒドロ -
7 - メチル - 3 - (1 - メチルエチル) - 1 , 4 - メタノ - s - インダセン - 3 a (1 H
) - カルボン酸

ヨウ化メチルに代えて 1 - ヨードブタンを用い、実施例 1 0 に記載の手順に従って、標題化合物を得た。

【 0 1 6 8 】

MS (CI) : m / z = 4 0 3 (M + NH₄) 。

【 0 1 6 9 】

実施例 1 5

[1 R - (1 , 3 a , 4 , 4 a , 7 , 7 a , 8 a)] 8 a - [(ペンチル
オキシ) メチル] - 4 - シアノ - 4 , 4 a , 5 , 6 , 7 , 7 a , 8 , 8 a - オクタヒドロ
- 7 - メチル - 3 - (1 - メチルエチル) - 1 , 4 - メタノ - s - インダセン - 3 a (1
H) - カルボン酸

ヨウ化メチルに代えて 1 - ヨードペンタンを用い、実施例 1 0 に記載の手順に従って、標題化合物を得た。

【 0 1 7 0 】

MS (CI) : m / z = 4 1 7 (M + NH₄) 。

【 0 1 7 1 】

実施例 1 6

[1 R - (1 , 3 a , 4 , 4 a , 7 , 7 a , 8 a)] 8 a - [(ヘキシル
オキシ) メチル] - 4 - シアノ - 4 , 4 a , 5 , 6 , 7 , 7 a , 8 , 8 a - オクタヒドロ
- 7 - メチル - 3 - (1 - メチルエチル) - 1 , 4 - メタノ - s - インダセン - 3 a (1
H) - カルボン酸

ヨウ化メチルに代えて 1 - ヨードヘキサンを用い、実施例 1 0 に記載の手順に従って、標題化合物を得た。

【 0 1 7 2 】

MS (CI) : m / z = 4 3 1 (M + NH₄) 。

【 0 1 7 3 】

10

20

30

40

50

実施例 17

[1 R - (1 , 3 a , 4 , 4 a , 7 , 7 a , 8 a)] 8 a - [(S - 2 -
ヒドロキシプロピルオキシ)メチル] - 4 - シアノ - 4 , 4 a , 5 , 6 , 7 , 7 a , 8 ,
8 a - オクタヒドロ - 7 - メチル - 3 - (1 - メチルエチル) - 1 , 4 - メタノ - s - イ
ンダセン - 3 a (1 H) - カルボン酸

ヨウ化メチルに代えて (R) - グリシドールのベンゼンスルホン酸エステルを用い、実施例 10 に記載の手順に従って、標題化合物が得られる。

【 0 1 7 4 】

実施例 18

[1 R - (1 , 3 a , 4 , 4 a , 7 , 7 a , 8 a)] 8 a - [(R - 2 -
ヒドロキシプロピルオキシ)メチル] - 4 - シアノ - 4 , 4 a , 5 , 6 , 7 , 7 a , 8 ,
8 a - オクタヒドロ - 7 - メチル - 3 - (1 - メチルエチル) - 1 , 4 - メタノ - s - イ
ンダセン - 3 a (1 H) - カルボン酸

ヨウ化メチルに代えて (S) - グリシドールのベンゼンスルホン酸エステルを用い、実施例 10 に記載の手順に従って、標題化合物が得られる。

【 0 1 7 5 】

実施例 19

[1 R - (1 , 3 a , 4 , 4 a , 7 , 7 a , 8 a)] 8 a - [n - ヘプチ
ルオキシメチル] - 4 - シアノ - 4 , 4 a , 5 , 6 , 7 , 7 a , 8 , 8 a - オクタヒドロ
- 7 - メチル - 3 - (1 - メチルエチル) - 1 , 4 - メタノ - s - インダセン - 3 a (1
H) - カルボン酸

ヨウ化メチルに代えてヘプト - 2 - イン - 1 - オールのベンゼンスルホン酸エステルを用い、実施例 10 に記載の手順に従って、標題化合物が得られる。

【 0 1 7 6 】

実施例 20

[1 R - (1 , 3 a , 4 , 4 a , 7 , 7 a , 8 a)] 8 a - [n - オクチ
ルオキシメチル] - 4 - シアノ - 4 , 4 a , 5 , 6 , 7 , 7 a , 8 , 8 a - オクタヒドロ
- 7 - メチル - 3 - (1 - メチルエチル) - 1 , 4 - メタノ - s - インダセン - 3 a (1
H) - カルボン酸

ヨウ化メチルに代えてオクト - 2 - イン - 1 - オールのベンゼンスルホン酸エステルを用い、実施例 10 に記載の手順に従って、標題化合物が得られる。

【 0 1 7 7 】

実施例 21

[1 R - (1 , 3 a , 4 , 4 a , 7 , 7 a , 8 a)] 8 a - [n - ノニル
オキシメチル] - 4 - シアノ - 4 , 4 a , 5 , 6 , 7 , 7 a , 8 , 8 a - オクタヒドロ
- 7 - メチル - 3 - (1 - メチルエチル) - 1 , 4 - メタノ - s - インダセン - 3 a (1 H
) - カルボン酸

ヨウ化メチルに代えてノン - 2 - イン - 1 - オールのベンゼンスルホン酸エステルを用い、実施例 10 に記載の手順に従って、標題化合物が得られる。

【 0 1 7 8 】

実施例 22

[1 R - (1 , 3 a , 4 , 4 a , 7 , 7 a , 8 a)] 8 a - [n - デシル
オキシメチル] - 4 - シアノ - 4 , 4 a , 5 , 6 , 7 , 7 a , 8 , 8 a - オクタヒドロ
- 7 - メチル - 3 - (1 - メチルエチル) - 1 , 4 - メタノ - s - インダセン - 3 a (1 H
) - カルボン酸

ヨウ化メチルに代えてデク - 2 - イン - 1 - オールのベンゼンスルホン酸エステルを用い、実施例 10 に記載の手順に従って、標題化合物が得られる。

【 0 1 7 9 】

実施例 23

[1 R - (1 , 3 a , 4 , 4 a , 7 , 7 a , 8 a)] 8 a - [3 - メチル

10

20

30

40

50

プト - 1 - オキシメチル] - 4 - シアノ - 4 , 4 a , 5 , 6 , 7 , 7 a , 8 , 8 a - オクタヒドロ - 7 - メチル - 3 - (1 - メチルエチル) - 1 , 4 - メタノ - s - インダセン - 3 a (1 H) - カルボン酸

ヨウ化メチルに代えて 1 - ヨード - 3 - メチルブタンを用いた以外、実施例 10 に記載の方法と全く同様にして、標題化合物を得た。

【 0 1 8 0 】

MS (CI) : m / z = 4 1 7 (M + N H ₄) 。

【 0 1 8 1 】

実施例 2 4

[1 R - (1 , 3 a , 4 , 4 a , 7 , 7 a , 8 a)] 8 a - [2 - プロボキシメチル] - 4 - シアノ - 4 , 4 a , 5 , 6 , 7 , 7 a , 8 , 8 a - オクタヒドロ - 7 - メチル - 3 - (1 - メチルエチル) - 1 , 4 - メタノ - s - インダセン - 3 a (1 H) - カルボン酸

ヨウ化メチルに代えて 2 - ヨードプロパンを用い、実施例 10 に記載の手順に従って、標題化合物が得られる。

【 0 1 8 2 】

実施例 2 5

[1 R - (1 , 3 a , 4 , 4 a , 7 , 7 a , 8 a)] 8 a - [2 - (テトラヒドロピラニルオキシ) メチル] - 4 - シアノ - 4 , 4 a , 5 , 6 , 7 , 7 a , 8 , 8 a - オクタヒドロ - 7 - メチル - 3 - (1 - メチルエチル) - 1 , 4 - メタノ - s - インダセン - 3 a (1 H) - カルボン酸

4 - シアノ - 4 - デホルミルソルダリシンベンジルエステル (1 0 m g) の塩化メチレン (3 m L) 溶液に、3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラン (5 0 μ L) および触媒量の P P T S を加える。混合物を室温で終夜攪拌する。トリエチルアミン (1 m L) を加え、混合物を減圧下に濃縮する。P T L C 精製後、標題化合物のベンジルエステルが得られる。そのベンジルエステルのメタノール溶液にパールマン触媒を加える。混合物を水素下 (風船圧) で約 1 5 分間攪拌する。混合物を綿濾過し、濾液を減圧下に濃縮して標題化合物が得られる。

【 0 1 8 3 】

実施例 2 6

[1 R - (1 , 3 a , 4 , 4 a , 7 , 7 a , 8 a)] 8 a - [(1 - エトキシエトキシ) メチル] - 4 - シアノ - 4 , 4 a , 5 , 6 , 7 , 7 a , 8 , 8 a - オクタヒドロ - 7 - メチル - 3 - (1 - メチルエチル) - 1 , 4 - メタノ - s - インダセン - 3 a (1 H) - カルボン酸

3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピランに代えてエチルビニルエーテルを用い、実施例 2 5 からの化合物の製造方法と同様の手順に従って標題化合物が得られる。

【 0 1 8 4 】

実施例 2 7

[1 R - (1 , 3 a , 4 , 4 a , 7 , 7 a , 8 a)] 8 a - (ヒドロキシメチル) - 4 - シアノ - 4 , 4 a , 5 , 6 , 7 , 7 a , 8 , 8 a - オクタヒドロ - 7 - メチル - 3 - (1 - メチルエチル) - 1 , 4 - メタノ - s - インダセン - 3 a (1 H) - カルボン酸 p - メトキシベンジル

臭化ベンジルに代えて p - メトキシベンジルクロライドを用いる以外、実施例 1 に記載の方法と同様の手順に従って、標題化合物が得られる。

【 0 1 8 5 】

実施例 2 8

[1 R - (1 , 3 a , 4 , 4 a , 7 , 7 a , 8 a)] 8 a - [(ベンジルオキシ) メチル] - 4 - シアノ - 4 , 4 a , 5 , 6 , 7 , 7 a , 8 , 8 a - オクタヒドロ - 7 - メチル - 3 - (1 - メチルエチル) - 1 , 4 - メタノ - s - インダセン - 3 a (1 H) - カルボン酸

4 - シアノ - 4 - デホルミルソルダリシン p - メトキシベンジルエステルの N , N - ジメチルホルムアミド溶液に過剰量の臭化ベンジルおよび水素化ナトリウムを加える。混合物を室温で終夜攪拌する。水系の後処理 (エーテル) および P T L C 精製後、標題化合物の 4 - メトキシベンジルエステルが得られる。得られたエステルを過剰のギ酸に溶かす。混合物を室温で約 3 時間攪拌する。減圧下での濃縮および P T L C 精製後、標題化合物が得られる。

【 0 1 8 6 】

実施例 2 9

[1 R - (1 , 3 a , 4 , 4 a , 7 , 7 a , 8 a)] 8 a - [(4 - プロモベンジルオキシ) メチル] - 4 - シアノ - 4 , 4 a , 5 , 6 , 7 , 7 a , 8 , 8 a - オクタヒドロ - 7 - メチル - 3 - (1 - メチルエチル) - 1 , 4 - メタノ - s - インダセン - 3 a (1 H) - カルボン酸

10

臭化ベンジルに代えて 4 - プロモベンジルプロマイドを用い、実施例 2 8 に記載の手順に従って、標題化合物が得られる。

【 0 1 8 7 】

実施例 3 0

[1 R - (1 , 3 a , 4 , 4 a , 7 , 7 a , 8 a)] 8 a - [(1 - ブト - 2 - エニルオキシ) メチル] - 4 - シアノ - 4 , 4 a , 5 , 6 , 7 , 7 a , 8 , 8 a - オクタヒドロ - 7 - メチル - 3 - (1 - メチルエチル) - 1 , 4 - メタノ - s - インダセン - 3 a (1 H) - カルボン酸

20

臭化ベンジルに代えてクロチルククロライドを用い、実施例 2 8 に記載の手順に従って、標題化合物が得られる。

【 0 1 8 8 】

実施例 3 1

[1 R - (1 , 3 a , 4 , 4 a , 7 , 7 a , 8 a)] 8 a - [(1 - ペント - 2 - エニルオキシ) メチル] - 4 - シアノ - 4 , 4 a , 5 , 6 , 7 , 7 a , 8 , 8 a - オクタヒドロ - 7 - メチル - 3 - (1 - メチルエチル) - 1 , 4 - メタノ - s - インダセン - 3 a (1 H) - カルボン酸

臭化ベンジルに代えてトランス - 1 - プロモ - 2 - ペンテンを用い、実施例 2 8 に記載の手順に従って、標題化合物が得られる。

30

【 0 1 8 9 】

実施例 3 2

[1 R - (1 , 3 a , 4 , 4 a , 7 , 7 a , 8 a)] 8 a - [(イソブテニルオキシ) メチル] - 4 - シアノ - 4 , 4 a , 5 , 6 , 7 , 7 a , 8 , 8 a - オクタヒドロ - 7 - メチル - 3 - (1 - メチルエチル) - 1 , 4 - メタノ - s - インダセン - 3 a (1 H) - カルボン酸

臭化ベンジルに代えて 2 - プロモメチルプロペンを用い、実施例 2 8 に記載の手順に従って、標題化合物が得られる。

【 0 1 9 0 】

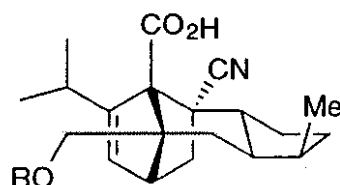
実施例 3 3 ~ 5 1

実施例 4 の手順に従って、以下のエステル類を製造することができる。

40

【 0 1 9 1 】

【 化 2 1 】



【 0 1 9 2 】

50

【表 8】

アシル化剤	生成物 (R)
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{COCl}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CO}-$
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{COCl}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CO}-$
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{COCl}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CO}-$
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{COCl}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CO}-$
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{COCl}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{CO}-$
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{COCl}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CO}-$
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{COCl}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{CO}-$
$(\text{CH}_3)_3\text{COCl}$	$(\text{CH}_3)_3\text{CCO}-$
$(\text{CH}_3)_2\text{CHCOCl}$	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCO}-$
$\text{C}_6\text{H}_5\text{COCl}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}-$
$m\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{COCl}$	$m\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}-$
$o\text{-FC}_6\text{H}_4\text{COCl}$	$o\text{-FC}_6\text{H}_4\text{CO}-$
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{COCl}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CO}-$
$\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_2\text{COCl}$	$\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_2\text{CO}-$
1-ナフトイルクロライド	1-ナフトイル
2-ナフトイルクロライド	2-ナフトイル
ニコチノイルクロライド	ニコチノイル
2-ピラジンカルボニルクロライド	2-ピラジンカルボニル
2-フロイルクロライド	2-フロイル

10

20

【0193】

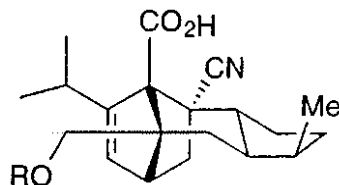
実施例 52 ~ 55

4-シアノ-4-デホルミルソルダリン p-メトキシベンジルエステル (0.5 mg) の塩化メチレン溶液に、 NEt_3 (0.2 mL) を加え、次に適切な酸塩化物 (10 ~ 100 mg) を加える。触媒量の DMAP を加える。混合物を室温で終夜攪拌する。PTLC 精製後、以下の生成物の p-メトキシベンジルエステルが得られる。該エステルを過剰のギ酸に溶かす。混合物を室温で 3 時間、または保護基が十分脱離するだけの時間にわたって攪拌する。減圧下での濃縮および PTLC 精製後、以下の生成物が得られる。

30

【0194】

【化 22】



【0195】

40

【表 9】

アシル化剤	生成物 (R)
$\text{CH}_2=\text{CHCOCl}$	$\text{CH}_2=\text{CHCO}-$
$\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{COCl}$	$\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{CO}-$
$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCOCl}$	$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCO}-$
$p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{COCl}$	$p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CO}-$

【0196】

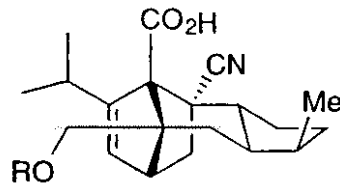
実施例 56 ~ 68

実施例 3 に記載の手順に従って、以下のエステルを製造することができる。

50

【 0 1 9 7 】

【 化 2 3 】



【 0 1 9 8 】

【 表 1 0 】

10

アシル化剤	生成物 (R)
シクロヘキサンカルボン酸	シクロヘキサンカルボニル
シクロペンタンカルボン酸	シクロペンタンカルボニル
シクロブタンカルボン酸	シクロブタンカルボニル
p-CH ₃ C ₆ H ₄ CO ₂ H	p-CH ₃ C ₆ H ₄ CO-
m-FC ₆ H ₄ CO ₂ H	m-FC ₆ H ₄ CO-
4-ビフェニルカルボン酸	4-ビフェニルカルボニル
3-ビフェニルカルボン酸	3-ビフェニルカルボニル
4,4'-テルフェニルカルボン酸	4,4'-テルフェニルカルボニル
9-アントラセンカルボン酸	9-アントラセンカルボニル
2-ピロールカルボン酸	2-ピロールカルボニル
(CH ₃) ₂ CH(CH ₂) ₂ CO ₂ H	(CH ₃) ₂ CH(CH ₂) ₂ CO-
HCO ₂ H	HCO-
2-チオフェンカルボン酸	2-チオフェンカルボニル

20

【 0 1 9 9 】

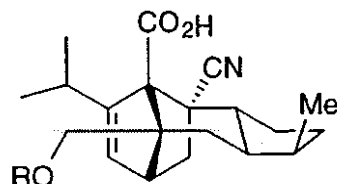
実施例 69 ~ 71

以下に挙げた酸 (0.16 mmol) のテトラヒドロフラン溶液にトリエチルアミン (34 μL) と次に 2, 4, 6-トリクロロベンゾイルクロライド (25 μL) を加える。混合物を室温で 15 分間攪拌する。4-シアノ-4-デホルミルソルダリン p-メトキシベンジルエステル (1.0 mg) の THF (1 mL) 溶液をその混合物に加え、次に DMA P (20 mg) を加える。その混合物を室温で約 1 時間攪拌する。PTLC 精製後、以下の生成物の p-メトキシベンジルエステルが得られる。次に、そのエステルを過剰のギ酸に溶かす。混合物を室温で 3 時間、または保護基が十分脱離するだけの時間にわたって攪拌する。減圧下での濃縮および PTLC 精製後、以下の生成物が得られる。

30

【 0 2 0 0 】

【 化 2 4 】



40

【 0 2 0 1 】

【 表 1 1 】

アシル化剤	生成物 (R)
o-ClC ₆ H ₄ CO ₂ H	o-ClC ₆ H ₄ CO-
3,5-ジプロモ安息香酸	3,5-ジプロモベンゾイル
シクロプロパンカルボン酸	シクロプロピルカルボニル

50

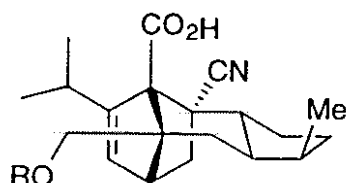
【 0 2 0 2 】

実施例 7 2 ~ 8 2

実施例 5 に記載の方法と同様にして、以下の炭酸エステルを製造することができる。

【 0 2 0 3 】

【 化 2 5 】



10

【 0 2 0 4 】

【 表 1 2 】

アシル化剤	生成物 (R)
クロロギ酸エチル	エトキシカルボニル
クロロギ酸フェニル	フェノキシカルボニル
クロロギ酸 tert-ブチル	tert-ブトキシカルボニル
クロロギ酸シクロプロピル	シクロプロポキシカルボニル
クロロギ酸 n-ブチル	n-ブトキシカルボニル
$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{OCOC}$	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{OCO}-$
クロロギ酸 sec-ブチル	sec-ブトキシカルボニル
クロロギ酸イソプロピル	イソプロポキシカルボニル
$\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_2\text{OCOC}$	$\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_2\text{OCO}-$
クロロギ酸 n-プロピル	n-プロポキシカルボニル
クロロギ酸シクロヘキシル	シクロヘキソキシカルボニル

20

【 0 2 0 5 】

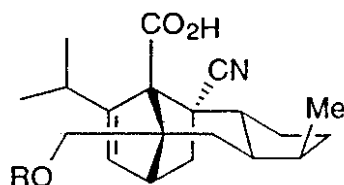
実施例 8 3 ~ 8 9

4-シアノ-4-デホルミルソルダリン p-メトキシベンジルエステル (0.5 mg) の塩化メチレン溶液に NEt_3 (0.2 mL) と次に適切な酸塩化物 (10 ~ 100 mg) を加える。触媒量の N, N-ジメチルアミノピリジンを加える。混合物を室温で約 18 時間攪拌する。PTLC 精製後、以下の生成物の p-メトキシベンジルエステルが得られる。該エステルを過剰のギ酸に溶かす。混合物を室温で 3 時間、または保護基が十分脱離するだけの時間にわたって攪拌する。減圧下での濃縮および PTLC 精製後、以下の生成物が得られる。

30

【 0 2 0 6 】

【 化 2 6 】



40

【 0 2 0 7 】

【 表 1 3 】

アシル化剤	生成物 (R)
クロロギ酸ベンジル	ベンジルオキシカルボニル
クロロギ酸 p-メチルベンジル	p-メチルベンジルオキシカルボニル
クロロギ酸 1-ナフチル	1-ナフチルオキシカルボニル
クロロギ酸 2-ナフタレン	2-ナフトキシカルボニル
クロロギ酸アリル	アリルオキシカルボニル
クロロギ酸クロチル	クロチルオキシカルボニル
$\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{OCOCl}$	$\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{OCO}-$

【 0 2 0 8 】

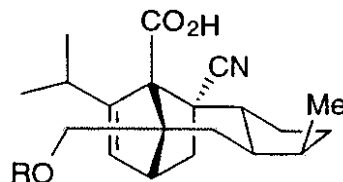
10

実施例 90 ~ 104

実施例 6 に記載の方法と同様にして、以下のカーバメート類を製造することができる。

【 0 2 0 9 】

【 化 2 7 】



【 0 2 1 0 】

20

【 表 1 4 】

アシル化剤	生成物 (R)
メチルイソシアネート	メチルアミノカルボニル
フェニルイソシアネート	アニリノカルボニル
Tert-ブチルイソシアネート	tert-ブチルアミノカルボニル
シクロブチルイソシアネート	シクロブチルアミノカルボニル
$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{NCO}$	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{NHCO}-$
p- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{NCO}$	p- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{NHCO}-$
イソプロピルイソシアネート	イソプロピルアミノカルボニル
シクロペンチルイソシアネート	シクロペンチルアミノカルボニル
ナフタレン-1-イソシアネート	1-ナフチルアミノカルボニル
ジメチルアミノカルボニルクロライド	ジメチルアミノカルボニル
N-メチル-N-ブチルアミノカルボニルクロライド	N-メチル-N-ブチルアミノカルボニル
N-エチル-N-ベンジルアミノカルボニルクロライド	エチルアミノカルボニル
N-フェニル-N-2-ナフチルアミノカルボニルクロライド	N-フェニル-N-2-ナフチルアミノカルボニル
N-メチル-N-フェニルアミノカルボニルクロライド	N-メチル-N-フェニルアミノカルボニル
N-メチル-N-シクロプロピルカルボニルクロライド	N-メチル-N-シクロプロピルカルボニル

30

【 0 2 1 1 】

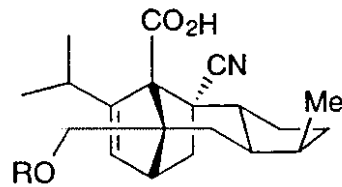
実施例 105 ~ 108

4-シアノ-4-デホルミルソルダリン p-メトキシベンジルエステル (0.5 mg) の CHCl_3 溶液に、適切なイソシアネート (10 ~ 100 mg) および触媒量の DMA P を加える。混合物を 4 時間または反応がそれ以上進行しなくなるまで還流させる。減圧下での濃縮および P T L C 精製後、標題化合物の p-メトキシベンジルエステルが得られる。次に、該エステルを過剰のギ酸に溶かす。混合物を室温で 3 時間または保護基を脱離させることができるだけの期間にわたって攪拌する。減圧下での濃縮および P T L C 精製後、標題化合物が得られる。

40

【 0 2 1 2 】

【 化 2 8 】



【0213】

【表15】

アシル化剤	生成物 (R)
ベンジルイソシアネート	ベンジルアミノカルボニル
アリルイソシアネート	アリルアミノカルボニル
o-ヨードフェニルイソシアネート	o-ヨードアニリノカルボニル
ジベンジルアミノカルボニルクロライド	ジベンジルアミノカルボニル

10

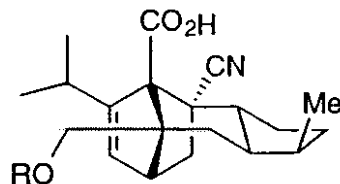
【0214】

実施例109~114

実施例28の手順に従って、以下の化合物を製造することができる。

【0215】

【化29】



20

【0216】

【表16】

アシル化剤	生成物 (R)
1-ブロモ-2-プロピン	HC≡CCH ₂ -
1-ヨード-5-ヘキシン	HC≡CCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
臭化アリル	H ₂ C=CHCH ₂ -
シス-1-ブロモ-2-ブテン	シス-CH ₃ CH=CHCH ₂ -
シス-1-ブロモ-2-ペンテン	シス-CH ₃ CH ₂ CH=CHCH ₂ -
シス-1-トリメチルシリルオキシ-4-ブロモ-2-ブテン	シス-4-ヒドロキシ-2-ブテニル

30

【0217】

実施例115

[1R-(1, 3a, 4, 4a, 7, 7a, 8a)] 8a - [(n-ヘプチルオキシ)メチル]-4-シアノ-4, 4a, 5, 6, 7, 7a, 8, 8a-オクタヒドロ-7-メチル-3-(1-メチルエチル)-1, 4-メタノ-s-インダセン-3a(1H)-カルボン酸

40

ヨウ化メチルに代えて1-ベンゼンスルホニルオキシ-2-ヘプチンを用い、実施例10に記載の手順と同様にして、標題化合物を得た。

【0218】

MS(CI): m/z 445 (M+NH₄)。

【0219】

実施例116

[1R-(1, 3a, 4, 4a, 7, 7a, 8a)] 8a - [(n-オクチルオキシ)メチル]-4-シアノ-4, 4a, 5, 6, 7, 7a, 8, 8a-オクタヒドロ-7-メチル-3-(1-メチルエチル)-1, 4-メタノ-s-インダセン-3a

50

(1H) - カルボン酸

ヨウ化メチルに代えて1 - ベンゼンスルホニルオキシ - 2 - オクチンを用い、実施例10に記載の手順と同様にして、標題化合物を得た。

【0220】

MS (CI) : m/z 459 (M + NH₄)。

【0221】

実施例117

[1R - (1, 3a, 4, 4a, 7, 7a, 8a)] 8a - [(n - ノニルオキシ)メチル] - 4 - シアノ - 4, 4a, 5, 6, 7, 7a, 8, 8a - オクタヒドロ - 7 - メチル - 3 - (1 - メチルエチル) - 1, 4 - メタノ - s - インダセン - 3a (1H) - カルボン酸

10

ヨウ化メチルに代えて1 - ベンゼンスルホニルオキシ - 2 - ノニンを用い、実施例10に記載の手順と同様にして、標題化合物を得た。

【0222】

MS (CI) : m/z 473 (M + NH₄)。

【0223】

実施例118

[1R - (1, 3a, 4, 4a, 7, 7a, 8a)] 8a - (ヒドロキシメチル) - 4 - シアノ - 4, 4a, 5, 6, 7, 7a, 8, 8a - オクタヒドロ - 7 - メチル - 3 - (1 - メチルエチル) - 1, 4 - メタノ - s - インダセン - 3a (1H) - カルボン酸

20

実施例1 (方法B) からの4 - シアノ - 4 - デホルミルソルダリシンベンジルエステルをメタノール2 mLに溶かし、水酸化パラジウム - 炭素 (パールマン触媒) 約20 mgを加えた。混合物を水素雰囲気下で15分間高攪拌した。反応液を綿濾過し、濾液を減圧下に濃縮して、標題化合物5.0 mg (94%)を得た。

【0224】

MS (ESI) : m/z = 347 (M + NH₄)。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
<i>C 0 7 D 213/80</i>	<i>(2006.01)</i>	C 0 7 D 213/80
<i>C 0 7 D 241/44</i>	<i>(2006.01)</i>	C 0 7 D 241/44
<i>C 0 7 D 307/20</i>	<i>(2006.01)</i>	C 0 7 D 307/20
<i>C 0 7 D 307/68</i>	<i>(2006.01)</i>	C 0 7 D 307/68
<i>C 0 7 D 309/12</i>	<i>(2006.01)</i>	C 0 7 D 309/12
<i>C 0 7 D 333/40</i>	<i>(2006.01)</i>	C 0 7 D 333/40

(72)発明者 ツエー, ブルーノ
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・0 7 0 6 5、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニ
ュー・1 2 6

審査官 福島 芳隆

(56)参考文献 特開平 0 6 - 1 5 7 5 8 2 (J P , A)
特表平 0 9 - 5 0 8 1 4 4 (J P , A)
特表平 1 1 - 5 0 2 1 8 8 (J P , A)
特表 2 0 0 1 - 5 1 3 5 5 3 (J P , A)
国際公開第 9 7 / 0 4 2 1 9 4 (W O , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B名)

C07C 255/47
C07C 271/08
CA(STN)
REGISTRY(STN)