

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4707393号
(P4707393)

(45) 発行日 平成23年6月22日(2011.6.22)

(24) 登録日 平成23年3月25日(2011.3.25)

(51) Int. Cl.

F 1

C 0 7 D 4 9 3 / 0 4	(2 0 0 6 . 0 1)	C O 7 D 4 9 3 / 0 4	I O 1 A
A 6 1 K 3 1 / 4 1 5 5	(2 0 0 6 . 0 1)	C O 7 D 4 9 3 / 0 4	C S P
A 6 1 K 3 1 / 4 2 2	(2 0 0 6 . 0 1)	A 6 1 K 3 1 / 4 1 5 5	
A 6 1 K 3 1 / 4 2 7	(2 0 0 6 . 0 1)	A 6 1 K 3 1 / 4 2 2	
A 6 1 P 3 5 / 0 0	(2 0 0 6 . 0 1)	A 6 1 K 3 1 / 4 2 7	

請求項の数 16 (全 48 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-543785 (P2004-543785)
 (86) (22) 出願日 平成15年10月14日(2003.10.14)
 (65) 公表番号 特表2006-503079 (P2006-503079A)
 (43) 公表日 平成18年1月26日(2006.1.26)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2003/032547
 (87) 国際公開番号 W02004/033423
 (87) 国際公開日 平成16年4月22日(2004.4.22)
 審査請求日 平成18年10月4日(2006.10.4)
 (31) 優先権主張番号 60/417,785
 (32) 優先日 平成14年10月11日(2002.10.11)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

前置審査

(73) 特許権者 505212094
 アンドロサイエンス コーポレイション
 アメリカ合衆国, カリフォルニア州 92
 121, サン ディエゴ, スイート エフ
 , フリントコート アヴェニュー 111
 75
 (74) 代理人 100072349
 弁理士 八田 幹雄
 (72) 発明者 シ, キアン
 アメリカ合衆国, 27514 ノースカロ
 ライナ州, チャペル ヒル, リバー パー
 チ レーン 210

最終頁に続く

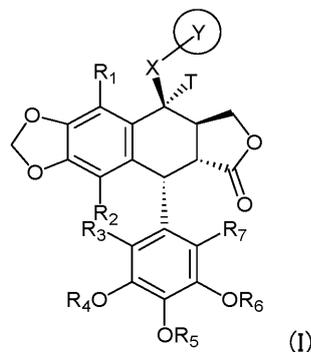
(54) 【発明の名称】 抗癌化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I):

【化1】



式中、R₁、R₂、R₃およびR₇は、それぞれ独立して、水素原子またはアルキルであり；

R₄およびR₆は、それぞれ独立して、アルキルであり；

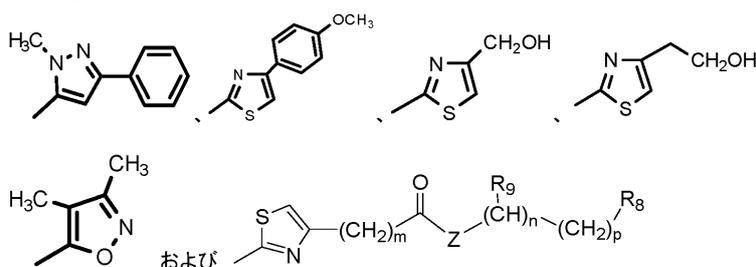
R₅は、水素原子またはP(O)(OR_a)₂であり、この際R_aは、水素原子またはアルキルであり；

Tは、水素原子であり；

Xは、 NR_b （この際 R_b は水素原子である）であり；かつ、

Yは、

【化2】



からなる群から選択される5員のヘテロアリールであり、この際Zは、OまたはNHであり；mおよびnは、それぞれ独立して、0または1であり；pは、0、1または2であり；qは、1、2、3または4であり；かつ、 R_8 および R_9 は、それぞれ独立して、水素原子、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-\text{OR}_d$ 、 $-\text{NR}_d\text{R}_d'$ 、 $-\text{SR}_d$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_d$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_d$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_d\text{R}_d'$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_d$ または $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}_d$ であり、この際 R_d および R_d' は、それぞれ独立して、水素原子またはアルキルであり、

上記のアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルは、置換体および非置換体の双方を含み、前記置換体は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、アミノ、メルカプト、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクリル、ヘテロシクリル、アルキルオキシ、アリールオキシ、アルクスルファニル、アリールスルファニル、アルキルアミノ、アリールアミノ、ジアルキルアミノ、ジアリールアミノ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アルキルカルボキシル、アリールカルボキシル、ヘテロアリールカルボキシル、アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、アルキルカルバミド、アリールカルバミド、ヘテロカルバミド、アルキルカルバミル、アリールカルバミル、およびヘテロカルバミルからなる群から選択される置換基により置換され、前記置換基としてのアルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、シクリルおよびヘテロシクリルは、それぞれ必要に応じて、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、アミノ、メルカプト、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルオキシ、アリールオキシ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルカルボキシル、アリールカルボキシル、アルキルオキシカルボニルまたはアリールオキシカルボニルにより置換されていてもよい、

の化合物。

【請求項2】

前記 R_1 、前記 R_2 、前記 R_3 および前記 R_7 が、それぞれ水素原子である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

前記 R_5 が水素原子である、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

前記 R_5 が $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ である、請求項2に記載の化合物。

【請求項5】

前記 R_4 および前記 R_6 がそれぞれメチルである、請求項2に記載の化合物。

【請求項6】

前記 R_5 が水素原子である、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

前記Yが：

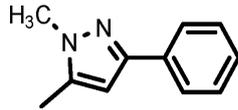
10

20

30

40

【化 3】

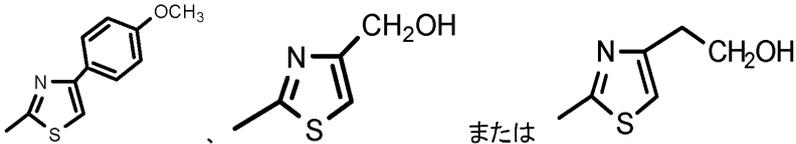


である、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

前記 Y が：

【化 4】

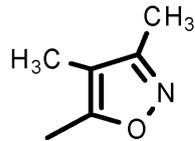


である、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 9】

前記 Y が：

【化 5】

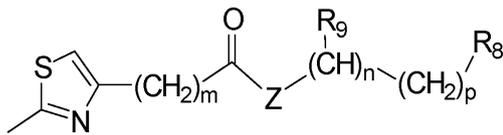


である、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 10】

前記 Y が：

【化 6】



である、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 11】

前記 m が 1 である、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

前記 n が 0 である、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

前記 n が 1 である、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 14】

前記 R₉ が C(O)OR_d である、請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 15】

前記 m が 0 である、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 16】

請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物の有効量、および製薬上許容しうる担体を含む、薬剤組成物。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

背景

ポドフィロトキシンは、植物のマンドレークから抽出される、天然に存在する化合物である。ポドフィロトキシンの誘導體（例えば、エトポシドやテニポシド）のいくつかは、癌の化学療法に用いるために研究されている（例えば、Jardine（1980）

Anticancer Agents Based on Natural Produ

10

20

30

40

50

cts Models; Academic Press: New York, p 319; Issell (1982) Cancer Chemother. Pharmacol. 7: 73; および、Lee et al. (1995) Food and Drug Analysis. 3: 209を参照)。これらの誘導体は、DNAが切断されてトポイソメラーゼIIに共有結合したままのトポイソメラーゼII-DNA複合体を安定化することによって、トポイソメラーゼIIを阻害する。かような阻害により、細胞は死滅する。例えば、Osheroff et al. (1991) BioEssays 13: 269; Alton & Harris (1993) Br. J. Haematol. 85: 241-245, Cho et al. (1996) J. Med. Chem. 39: 1383; MacDonal 10
d et al. (1991) DNA Topoisomerase in Cancer; Oxford University Press: New Yorkを参照。上述したポドフィロトキシン誘導体には、薬剤耐性の進行、骨髄抑制および低い経口バイオアベイラビリティなどのいくつかの制限が存在することが知られている。よって、同様にトポイソメラーゼIIを標的とする新規な化合物をの同定は、癌または癌に関連する症状を治療または予防するための新規な治療法につながる。

【発明の開示】

【0002】

概要

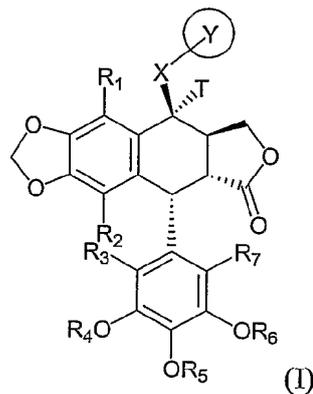
本発明は、部分的には、抗癌活性を有する新規なポドフィロトキシン誘導体の発見に基づくものである。 20

【0003】

一形態において、本発明は、4環状縮合環を含む式(I)：

【0004】

【化1】



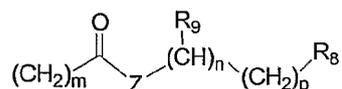
30

【0005】

式中、R₁、R₂、R₃およびR₇は、それぞれ独立して、水素原子またはアルキルであり；R₄およびR₆は、それぞれ独立して、アルキルであり；R₅は、水素原子またはP(O)(OR_a)₂であり、この際R_aは、水素原子またはアルキルであり；Tは、水素原子であるか、またはXと一緒に= Nであり；Xは、結合、O、S、またはNR_b（この際R_bは水素原子またはアルキルである）であるか；あるいはTと一緒に= Nであり；かつ、Yは、必要に応じて1以上のハロゲン、アルキル、シクリル、アリー 40
ル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-OR_c、-NR_cR_c'、-SR_c、-CN、-NO₂、-SO₂R_c、-C(O)OR_c、-C(O)NR_cR_c'、-NHC(O)R_c、-(CH₂)_qOPO₃H₂、-CH₂C(O)NOR_c”および：

【0006】

【化2】



【0007】

により置換されていてもよい、5員のヘテロアリアルまたはヘテロシクリルであり、この際 R_c および R_c' は、それぞれ独立して、水素原子またはアルキルであり； R_c'' は、水素原子、アルキルまたはシリルであり； Z は、O または NH であり； m および n は、それぞれ独立して、0 または 1 であり； p は、0、1 または 2 であり； q は、1、2、3 または 4 であり； かつ、R₈ および R₉ は、それぞれ独立して、水素原子、アルキル、アリール、ヘテロアリアル、ヘテロシクリル、-OR_d、-NR_dR_d'、-SR_d、-CN、-NO₂、-SO₂R_d、-C(O)OR_d、-C(O)NR_dR_d'、-NHC(O)R_d または -NHC(O)OR_d であり、この際 R_d および R_d' は、それぞれ独立して、水素原子またはアルキルである、
を有する化合物を特徴とする。

10

【0008】

上述した化合物について、これらの化合物のサブセットでは、X が NH であり、T が水素原子である。前記化合物の他のサブセットでは、R₁、R₂、R₃、および R₇ がそれぞれ水素原子であり；あるいは、R₄ および R₆ がそれぞれメチルであり；あるいは、R₅ が水素原子である。

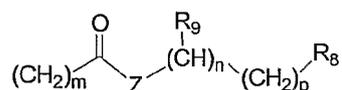
20

【0009】

さらに、前記化合物の他のサブセットでは、Y が、：

【0010】

【化3】



【0011】

で置換されたヘテロアリアルである。いくつかの実施形態においては、m が 1 である。これらの化合物では、前記ヘテロアリアルは：

30

【0012】

【化4】



【0013】

であってもよく； X は NH であってもよく； T は水素原子であってもよく； R₁、R₂、R₃、および R₇ はそれぞれ水素原子であってもよく； R₄ および R₆ はそれぞれメチルであってもよく；そして、R₅ は水素原子であってもよい。他の実施形態においては、m は 0 である。これらの化合物では、それぞれ、前記ヘテロアリアルは：

【0014】

40

【化5】



【0015】

であってもよく； X は NH であってもよく； T は水素原子であってもよく； R₁、R₂、R₃、および R₇ はそれぞれ水素原子であってもよく； R₄ および R₆ はそれぞれメチルであってもよく；そして、R₅ は水素原子であってもよい。

【0016】

特記しない限り、本明細書中に記載されるアルキル、アルケニル、アリール、ヘテロア

50

リール、シクリルおよびヘテロシクリルは、置換体および非置換体の双方を含む。「置換」の語は、それぞれが水素原子に置き換わる1以上の置換基(同一でも異なってもよい)を意味する。置換基の例としては、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、アミノ、メルカプト、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクリル、ヘテロシクリル、アルキルオキシ、アリールオキシ、アルクスルファニル、アリールスルファニル、アルキルアミノ、アリールアミノ、ジアルキルアミノ、ジアアリールアミノ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アルキルカルボキシル、アリールカルボキシル、ヘテロアリールカルボキシル、アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、アルキルカルバミド、アリールカルバミド、ヘテロカルバミド、アルキルカルバミル、アリールカルバミル、ヘテロカルバミルが挙げられ、アルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、シクリルおよびヘテロシクリルは、それぞれ必要に応じて、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、アミノ、メルカプト、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルオキシ、アリールオキシ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルカルボキシル、アリールカルボキシル、アルキルオキシカルボニルまたはアリールオキシカルボニルにより置換されていてもよい。

10

【0017】

本明細書中で用いられる場合、「アルキル」の語は、1~6個の炭素原子を含有する直鎖状または分枝状のアルキル基を意味する。アルキル基の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、tert-ブチルおよびn-ペンチルが挙げられる。

20

【0018】

「アルケニル」の語は、2~6個の炭素原子を含有する直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基を意味する。アルケニル基の例としては、ビニル、アリル(2-プロペニル)、ジメチルアリルおよびブテニルが挙げられる。

【0019】

「アリール」の語は、少なくとも1つの芳香族環を有する炭化水素環システム(単環~3環)を意味する。アリール基の例としては、以下に制限されないが、フェニル、ナフチルおよびアントラセニルが挙げられる。

【0020】

「ヘテロアリール」の語は、環の一部として炭素原子に代えて少なくとも1個のヘテロ原子(例えば、O、NまたはS)を含有する芳香族環を少なくとも1つ有する炭化水素環システム(単環~3環)を意味する。ヘテロアリール基の例としては、以下に制限されないが、フリル、ピロリル、ピラゾリル、チオフェニル、チアジアゾリル、テトラゾリル、トリアゾリル、トリアジニル、チエニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、キナゾリニル、インドリル、インジアゾリル、イソインドリル、ベンゾトリアゾリル、プリニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリルおよびベンゾチアジアゾリルが挙げられる。

30

【0021】

「5員のヘテロアリール」の語は、1以上のヘテロ原子(例えば、O、NまたはS)を含む5個の環原子を有する芳香族環を少なくとも1つ含有する環システム(単環~3環)を意味する。5員のヘテロアリールの例としては、以下に制限されないが、フリル、ピロリル、ピラゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、トリアゾリル、チエニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、プリニル、ベンゾチアゾリルおよびベンゾチアジアゾリルが挙げられる。

40

【0022】

「シクリル」の語は、3~8個の環員炭素を含有する炭化水素環システムを意味する。シクリルには、飽和および不飽和の環が含まれる。シクリル基の例としては、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、メチルシクロヘキシルおよびシ

50

クロヘブチルが挙げられる。

【0023】

「ヘテロシクリル」の語は、環の一部として炭素原子に代えて少なくとも1個のヘテロ原子（例えば、N、OまたはS）を含む3～8個の環員を含有する炭化水素環システムを意味する。ヘテロシクリルには、飽和および不飽和のヘテロ環が含まれる。ヘテロシクリル基の例としては、以下に制限されないが、ピペリジル、モルホリニル、ピラニル、ジオキサニルおよびピペラジニルが挙げられる。

【0024】

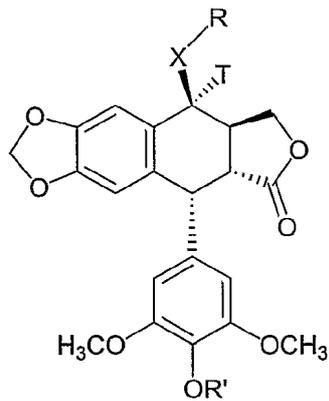
本発明の化合物の例を以下に記載する。

【0025】

下記式：

【0026】

【化6】



【0027】

を有する化合物 1 ~ 210。

【0028】

【表1-1】

化合物 ID	R	X	T	R'
1		NH	H	H
2		NH	H	H
3		NH	H	H
4		NH	H	H

【0029】

10

20

30

40

【表 1 - 2】

5		NH	H	H
6		NH	H	H
7		NH	H	H
8		NH	H	H
9		NH	H	H
10		NH	H	H
11		NH	H	H
12		NH	H	H
13		NH	H	H
14		NH	H	H
15		NH	H	H
16		NH	H	H
17		NH	H	H
18		NH	H	H

10

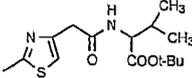
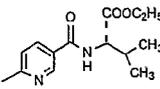
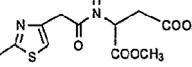
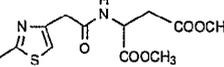
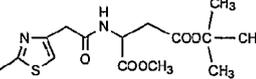
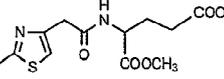
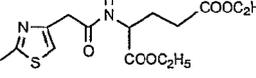
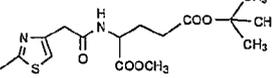
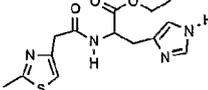
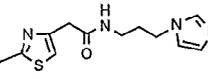
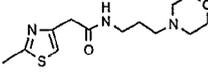
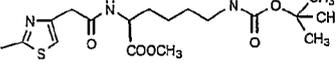
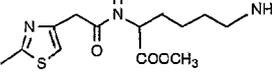
20

30

40

【 0 0 3 0 】

【表 1 - 3】

18a		NH	H	H
19		NH	H	H
20		NH	H	H
21		NH	H	H
22		NH	H	H
23		NH	H	H
24		NH	H	H
25		NH	H	H
26		NH	H	H
27		NH	H	H
28		NH	H	H
29		NH	H	H
29a		NH	H	H

10

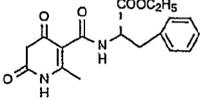
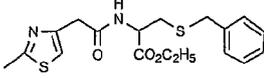
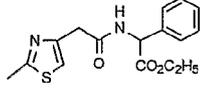
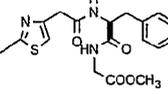
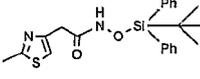
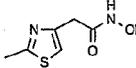
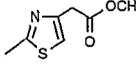
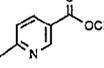
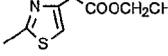
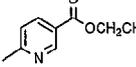
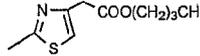
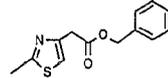
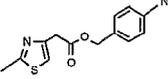
20

30

40

【 0 0 3 1 】

【表 1 - 4】

30		NH	H	H
31		NH	H	H
32		NH	H	H
33		NH	H	H
34		NH	H	H
35		NH	H	H
36		NH	H	H
37		NH	H	H
38		NH	H	H
39		NH	H	H
40		NH	H	H
41		NH	H	H
42		NH	H	H
43		NH	H	H

10

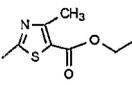
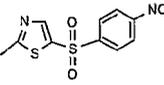
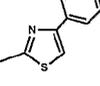
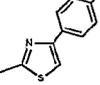
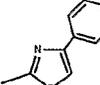
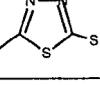
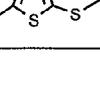
20

30

40

【 0 0 3 2 】

【表 1 - 5】

44		NH	H	H
45		NH	H	H
46		NH	H	H
47		NH	H	H
48		NH	H	H
49		NH	H	H
50		NH	H	H
51		NH	H	H
52		NH	H	H
53		NH	H	H
54		NH	H	H
55		NH	H	H
56		NH	H	H
57		NH	H	H
58		NH	H	H

10

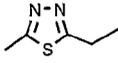
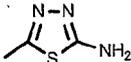
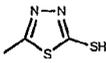
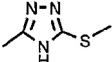
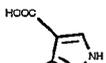
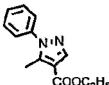
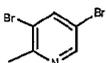
20

30

40

【 0 0 3 3 】

【表 1 - 6】

59		NH	H	H
60		NH	H	H
61		NH	H	H
62		S	H	H
63		NH	H	H
64		NH	H	H
65		NH	H	H
66		NH	H	H
67		NH	H	H
68		NH	H	H
69		NH	H	H
70		NH	H	H
71		S	H	H
72		NH	H	H
73		NH	H	H
74		NH	H	H

【 0 0 3 4 】

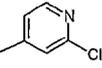
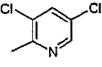
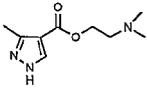
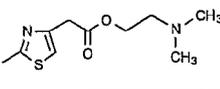
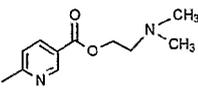
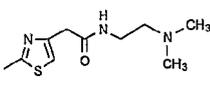
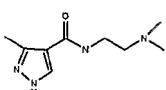
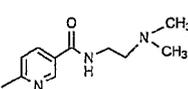
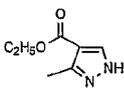
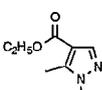
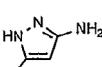
10

20

30

40

【表 1 - 7】

75		NH	H	H
76		NH	H	H
77		NH	H	H
78		NH	H	H
79		NH	H	H
80		NH	H	H
81		NH	H	H
82		NH	H	H
83		NH	H	H
84		NH	H	H
85		NH	H	H
86		NH	H	H
87		NH	H	H
88		O	H	H

10

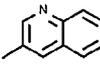
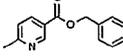
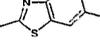
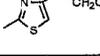
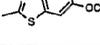
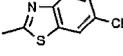
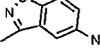
20

30

40

【 0 0 3 5 】

【表 1 - 8】

89		NH	H	H
90		O	H	H
91		NH	H	H
92		=N		H
93		NH	H	H
94		NH	H	H
95		NH	H	H
96		NH	H	H
97		NH	H	H
98		NH	H	H
99		NH	H	H
100		NH	H	H
101		NH	H	H
102		NH	H	H
103		NH	H	H
104		NH	H	H
105		NH	H	H
106		NH	H	H

10

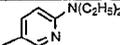
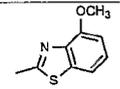
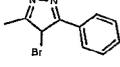
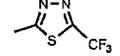
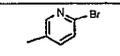
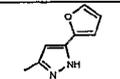
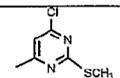
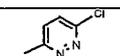
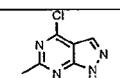
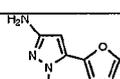
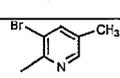
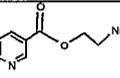
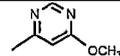
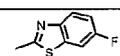
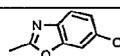
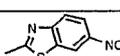
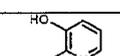
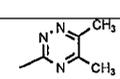
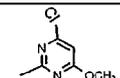
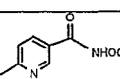
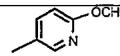
20

30

40

【 0 0 3 6 】

【表 1 - 9】

107		NH	H	H
108		NH	H	H
109		NH	H	H
110		NH	H	H
111		NH	H	H
112		NH	H	H
113		NH	H	H
114		NH	H	H
115		NH	H	H
116		NH	H	H
117		NH	H	H
118		NH	H	H
119		NH	H	H
120		NH	H	H
121		NH	H	H
122		NH	H	H
123		NH	H	H
124		NH	H	H
125		NH	H	H
126		NH	H	H
127		NH	H	H

【 0 0 3 7 】

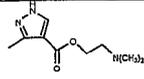
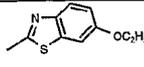
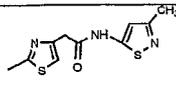
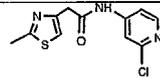
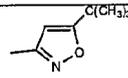
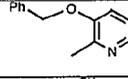
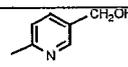
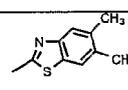
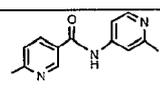
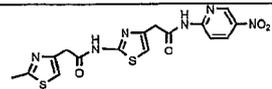
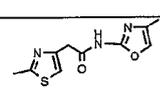
10

20

30

40

【表 1 - 10】

128		NH	H	H
129		NH	H	H
130		NH	H	H
131		NH	H	H
132		NH	H	H
133		NH	H	H
134		NH	H	H
135		NH	H	H
136		NH	H	H
137		NH	H	H
138		NH	H	H
139		NH	H	H
140		NH	H	H
141		NH	H	H
142		NH	H	H
143		NH	H	H
144		NH	H	H
145		NH	H	H
146		NH	H	H
147		NH	H	H

【 0 0 3 8 】

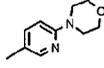
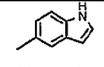
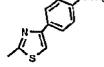
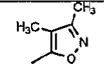
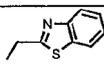
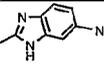
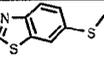
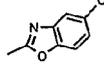
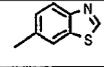
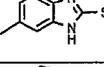
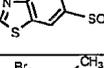
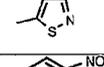
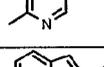
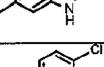
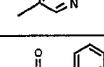
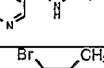
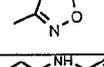
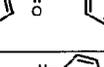
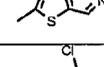
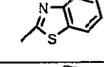
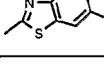
10

20

30

40

【表 1 - 1 1】

148		NH	H	H
149		NH	H	H
150		NH	H	H
151		NH	H	H
152		NH	H	H
153		S	H	H
154		NH	H	H
155		NH	H	H
156		NH	H	H
157		NH	H	H
158		NH	H	H
159		NH	H	H
160		O	H	H
161		NH	H	H
162		-	H	H
163		NH	H	H
164		NH	H	H
165		NH	H	H
166		S	H	H
167		NH	H	H
168		NH	H	H

10

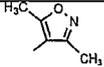
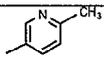
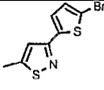
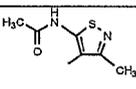
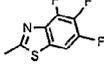
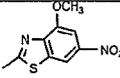
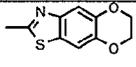
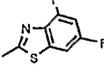
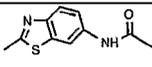
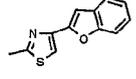
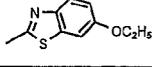
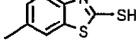
20

30

40

【 0 0 3 9 】

【表 1 - 1 2】

169		NH	H	H
170		NH	H	H
171		O	H	H
172		NH	H	H
173		NH	H	H
174		NH	H	H
175		NH	H	H
176		-	H	H
177		-	H	H
178		NH	H	H
179		NH	H	H
180		NH	H	H
181		NH	H	H
182		NH	H	H
183		NH	H	H
184		NH	H	H
185		NH	H	H
186		NH	H	H
187		NH	H	H
188		NH	H	H

【 0 0 4 0 】

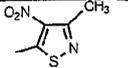
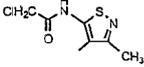
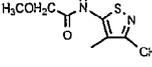
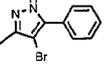
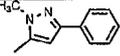
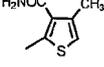
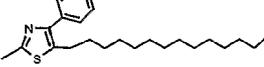
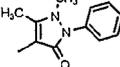
10

20

30

40

【表 1 - 1 3】

189		NH	H	H
190		NH	H	H
191		NH	H	H
192		NH	H	H
193		NH	H	H
194		NH	H	H
195		NH	H	H
196		NH	H	H
197		NH	H	H
198		NH	H	H
199		NH	H	H
200		NH	H	H
201		NH	H	H
202		NH	H	H
203		NH	H	H
204		NH	H	H
205		NH	H	H
206		NH	H	H
207		NH	H	OPO ₃ H ₂

10

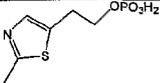
20

30

40

【 0 0 4 1 】

【表 1 - 1 4】

208		NH	H	OPO ₃ H ₂
209		NH	H	OPO ₃ H ₂
210		NH	H	OPO ₃ H ₂

10

【0042】

上記のポドフィロトキシン誘導体には、当該化合物自身のほか、適用可能であれば、その塩およびそのプロドラッグも含まれる。当該塩は、例えば、化合物上の正に荷電した置換基（例えば、アミノ）とアニオンとの間で形成される。適当なアニオンとしては、以下に制限されないが、クロライド、ブロマイド、イオダイド、サルフェート、ニトレート、ホスフェート、シトレート、メタンスルホネート、タートレート、トリフルオロアセテートおよびアセテートが挙げられる。同様に、化合物上の負に荷電した置換基（例えば、カルボキシレート）は、カチオンとともに塩を形成しうる。適当なカチオンとしては、以下に制限されないが、ナトリウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン、カルシウムイオン、および、テトラメチルアンモニウムイオンなどのアンモニウムカチオンが挙げられる。プロドラッグの例としては、患者への投与時に上記のポドフィロトキシシン誘導体を提供しうるエステルおよび他の製薬上許容しうる誘導体が挙げられる。

20

【0043】

加えて、上述したポドフィロトキシン誘導体は、1以上の二重結合または1以上のさらなる不斉中心を有してもよい。かような化合物は、ラセミ化合物、ラセミ混合物、単一のエナンチオマー、単一のジアステレオマーおよびジアステレオマー混合物として存在しうる。

【0044】

本発明の他の形態は、製薬上許容しうる担体および、少なくとも1つの上記のポドフィロトキシン化合物の有効量を含有する薬剤組成物に関する。

30

【0045】

本発明のさらなる形態は、癌（例えば、上皮性悪性腫瘍または非上皮性悪性腫瘍）の治療方法に関する。当該方法は、1以上の上記のポドフィロトキシン誘導体の有効量を、投与を必要とする患者に対して投与することを含む。

【0046】

本明細書中で用いられる場合、「癌」の語は、細胞性腫瘍を意味する。癌細胞は、自己増殖能、すなわち、細胞増殖の急激な増進によって特徴付けられる異常な状態または状況、を有する。癌の語は、組織病理学的タイプまたは侵襲の段階に関係なく、全てのタイプの癌性増殖または発癌プロセス、転移性組織または悪性形質転換した細胞、組織もしくは器官を含むものとする。癌の例としては、以下に制限されないが、白血病、肉腫、骨肉腫、リンパ腫、黒色腫、子宮癌、皮膚癌、精巣癌、胃癌、膵臓癌、腎臓癌、乳癌、前立腺癌、結腸直腸癌、頭頸部癌、脳腫瘍、食道癌、膀胱癌、副腎皮質癌、肺癌、気管支癌、子宮内膜癌、鼻咽頭癌、子宮頸部癌もしくは肝臓癌、または原発巣不明の癌のような上皮性悪性腫瘍および非上皮性悪性腫瘍が挙げられる。さらに、癌が薬剤耐性の表現型と関連していてもよい。

40

【0047】

上記の1以上のポドフィロトキシン誘導体を含むし、癌の治療に用いるための組成物、および、癌を治療するための医薬の製造のための当該組成物の使用もまた、本発明の技術的範囲に含まれる。

【0048】

50

本発明の他の特徴または利点は、以下のいくつかの実施形態の詳細な説明および添付の特許請求の範囲からも明らかであろう。

【0049】

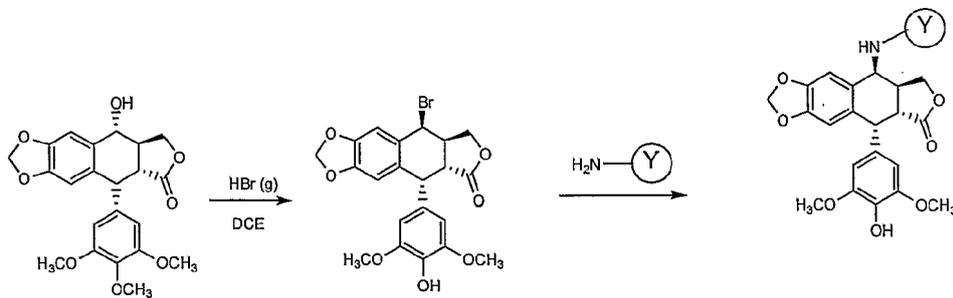
詳細な説明

上記のポドフィロトキシン誘導体は、本技術分野において周知の方法により、および本明細書に開示の合成経路により、調製されうる。例えば、Wang et al. (1992) Yaoxue Xuebao 27: 656; Lee et al. (1989) J. Nat. Prod. 52: 606; および、Chen et al. (2000) Chinese Chemical Letters 11: 505を参照。例えば、下記のスキームに示すように、出発物質としてポドフィロトキシンの用いてもよい。ポドフィロトキシンを臭素化することにより、中間体である4'-O-デメチル-4-ブromo-4-デスオキシポドフィロトキシンが得られる(Kuhn, et al. (1969) Helv. Chim. Acta 52: 944)。当該中間体は、下記のスキームに示すように、弱塩基(例えば、炭酸バリウム)の存在下でアミノ置換ヘテロアリアルまたはヘテロシクリル側鎖と反応し、本発明のポドフィロトキシン誘導体を生成する(スキーム中のYは、概要の欄で定義した通りである)。前記アミノ置換ヘテロアリアルまたはヘテロシクリル部分は、環化反応後にその置換基で修飾することにより合成されうる。

10

【0050】

【化7】



20

【0051】

あるいは、本発明の化合物は、上記の中間体をメルカプトまたはヒドロキシルで置換されたヘテロアリアルとカップリングさせることにより、合成されうる。

30

【0052】

上記の合成経路において用いられる化学物質としては、例えば、溶媒、試薬、触媒、保護基および脱保護基試薬が挙げられうる。上記の方法はまた、適当な保護基を付加または除去して最終的にポドフィロトキシン誘導体の合成を達成する目的で、本明細書中で具体的に説明する段階の前または後に、さらなる段階を含んでもよい。さらに、所望の化合物を得るためには、種々の合成段階が、異なる配列または順序で行われてもよい。適用可能なポドフィロトキシン誘導体の合成に有用な合成化学的変換および保護基の方法論(保護および脱保護)は本技術分野において周知であり、例えば、R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T.W. Greene and P.G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); および、L. Paquette, ea., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John 20 Wiley and Sons (1995)、並びにこれらの続版に記載のものが挙げられる。

40

50

【0053】

こうして合成されたポドフィロトキシン化合物は、カラムクロマトグラフィ、高速液体クロマトグラフィ（HPLC）、高速フラッシュクロマトグラフィ（HPFC）または再結晶化などの方法によりさらに精製されうる。

【0054】

本発明のポドフィロトキシン誘導体のリン酸プロドラッグは、米国特許第4,904,768号および米国特許第5,606,039号に記載の方法に従ってさらに調製される。当該プロドラッグは、適当な溶媒（例えば、アセトニトリル）中、有機塩基（例えば、N,N-ジイソプロピルエチルアミン）の存在下で、ポドフィロトキシン誘導体をオキシ塩化リンと反応させることにより合成される。

10

【0055】

本発明は、癌の治療方法を特徴とする。当該方法は、概要の欄に記載した1以上のポドフィロトキシン誘導体の有効量および製薬上許容しうる担体を、投与を必要とする患者に対して投与することを含む。「治療」の語は、癌、癌の症状、もしくは癌の素因を治療し、治癒し、軽減させ、緩和し、変化させ、修復し、改善し、またはそれに対して影響を及ぼす目的で、癌、癌の症状、もしくは癌の素因を有する患者に対して、前記ポドフィロトキシン誘導体を含む組成物を塗布または投与することとして定義される。「有効量」は、投与を必要とする患者に対する投与時に、当該患者に対して治療効果を与えるのに必要とされるポドフィロトキシン化合物の量として定義される。ポドフィロトキシン誘導体の有効量は、約0.2mg/Kg～約60mg/Kgの範囲で変動しうる。有効投与量はまた、当業者によっても理解されるように、投与経路、賦形剤の使用、および、他の抗癌剤の使用または放射線療法などの他の治療法の併用に依りて変動しうる。他の抗癌剤の例としては、パクリタキセル、ドシタキセル、ドキシソルピシン、ダウノルピシン、エピルピシン、フルオロウラシル、メルファラン、シスプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、マイトマイシンC、メトトレキサート、ミトキサントロン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、イフォスファミド、テニポシド、エトポシド、ブレオマイシン、ロイコボリン、シタラピン、ダクチノマイシン、インターフェロン、ストレプトゾシン、プレドニゾン、プロカルバジン、イリノテカン、トポテカン、コロニー刺激因子、顆粒球/単球コロニー刺激因子、およびメシル酸イマチニブが挙げられる。

20

【0056】

本発明の方法を実施するために、ポドフィロトキシン誘導体は、経口で、非経口で、吸入スプレーによって、または移植リザーバを介して投与されうる。本明細書中で用いられる場合、「非経口」の語は、皮下、皮内、静脈内、筋肉内、関節内、動脈内、滑液嚢内、胸骨内、クモ膜下内、病巣内および頭蓋内への注射または注入技術を含む。

30

【0057】

経口投与用の組成物は、経口投与可能な任意の剤形であればよく、以下に制限されないが、錠剤、カプセル、乳剤および水性懸濁液、分散液および溶液が挙げられる。錠剤用に一般的に用いられる担体としては、乳糖およびトウモロコシデンプンが挙げられる。錠剤には、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤もまた、一般的に添加される。カプセルとしての経口投与に有用な希釈剤としては、乳糖および乾燥トウモロコシデンプンが挙げられる。水性懸濁液または乳剤を経口投与する場合、活性成分は乳化剤または懸濁化剤と併せて油相中に懸濁または溶解されうる。必要であれば、ある種の甘味料、香料または着色料が添加されうる。

40

【0058】

適当な分散剤または湿潤剤（例えば、トゥイーン80など）および懸濁化剤を用い、本技術分野において周知の技術に従って、滅菌注射用組成物（例えば、水性または油性の懸濁液）も調製されうる。滅菌注射用製剤はまた、非毒性の非経口で適用可能な希釈剤または溶媒中での滅菌注射用の溶液または懸濁液（例えば、1,3-ブタンジオール溶液）であってもよい。用いられうる適当なベヒクルおよび溶媒としては、マンニトール、水、リンゲル溶液および等張食塩水が挙げられる。さらに、溶媒または懸濁化媒体としては、滅

50

菌された不揮発性油（例えば、合成モノ - または全グリセリド）が一般的に用いられる。注射剤の調製においては、オレイン酸およびそのグリセリド誘導体などの脂肪酸が有用であり、オリーブ油またはヒマシ油（特にこれらポリオキシエチレン化型）などの製薬上許容しうる天然油についても同様である。これらの油剤または懸濁液はまた、長鎖のアルコール希釈剤もしくは分散剤、またはカルボキシメチルセルロースもしくは同様の分散剤を含みうる。

【0059】

吸入組成物は、製剤の技術分野において周知の技術に従って調製され、ベンジルアルコールまたは他の適当な保存剤、バイオアベイラビリティを向上させるための吸収促進剤、フルオロカーボン、および/または本技術分野において周知の他の可溶化剤または分散剤を用いることによって、食塩水溶液として調製されてもよい。

10

【0060】

薬剤組成物中の担体は、製剤中の活性成分と適合性で（および好ましくは、当該製剤を安定化しうる）、かつ治療される患者に対して有害ではないという意味で「許容しうる」ものでなくてはならない。例えばシクロデキストリン（ポドフィロトキシン誘導体とともに、特定の、より溶解性の高い複合体を形成する）などの可溶化剤は、ポドフィロトキシン誘導体を輸送するための薬剤添加剤として用いられうる。他の担体の例としては、コロイド状二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、セルロース、ラウリル硫酸ナトリウムおよびディー アンド シー イエロー（D & C Yellow）# 10が挙げられる。

【0061】

20

本発明のポドフィロトキシン誘導体は、インビトロアッセイにより、その癌治療効果を予備的にスクリーニングすることができる。例えば、ポドフィロトキシン誘導体はKB細胞（鼻咽頭癌）に対してその細胞毒性を試験されてもよい。より詳細には、J. N. C. I. (1990) 82: 1107に記載されているように、試験化合物をKB細胞の培養物に対して添加し、スルホローダミンB（タンパク質結合色素の1種）アッセイを用いてそのIC₅₀（すなわち、細胞増殖の最大阻害の半分を達成する当該試験化合物の濃度）を決定すればよい。本発明のポドフィロトキシン誘導体はまた、Choe et al. (1996 J. Med. Chem. 39: 1396)に記載されているように、インビトロでDNAトポイソメラーゼIIの阻害能を試験されてもよいし、Rowe et al. (1986 Cancer Res. 46: 2021)に記載されているように、KB細胞におけるタンパク質結合DNA切断(PLDB)の刺激能を試験されてもよい。DNAトポイソメラーゼIIは、よく知られた癌治療薬の標的である。例えば、MacDonald et al. (1991) DNA Topoisomerase in Cancer; Oxford University Press: New Yorkを参照。

30

【0062】

本発明のポドフィロトキシン誘導体は、インビボアッセイにより、その癌治療効果をさらにスクリーニングされうる。例えば、試験化合物をある動物（例えば、マウスモデル）に注射し、次いでその治療効果を評価すればよい。その結果に基づき、適当な用量範囲および投与経路がまた決定されうる。

40

【0063】

さらなる労力を費やすことなく、本発明は上記の記載によって十分に実施可能である。従って、下記の具体的な実施形態は、単に例示のためのものであって、開示された残りの部分をいかにようにも制限するものではないと解釈されるべきである。特許を含め、本明細書中に引用された文献は全て、その全体が参照によりここに組み込まれる。

【実施例】

【0064】

化学合成

本明細書中で用いられる場合の融点は、フィッシャー - ジョン (Fisher - John) 融点装置によって決定され、校正されていないものである。プロトン核磁気共鳴 (¹

50

¹H NMR) スペクトルについては、テトラメチルシラン (TMS) を内部標準として、ヴァリアン (Varian) 300 またはブルッカー (Bruker) 400 (明示の場合) スペクトロメーターによって測定した。化学シフトは (ppm) として報告される。質量スペクトル (MS) については、API 3000 LC/MS/MS スペクトロメーターによって得た。フラッシュカラムクロマトグラフィについては、シリカゲル (100 ~ 200 メッシュ) を用いて行った。HPLC は、バイオテージ ホライズン システム (Biotage Horizon System) を用いて行った。薄層クロマトグラフィ (TLC) 分析には、予め被覆されたシリカゲルプレート (キーセルゲル (Kieselgel) 60 F₂₅₄, 0.25 mm) を用いた。

【0065】

化合物 1 ~ 2、7 ~ 9、12 ~ 13、15 ~ 18、20 ~ 26、29、29a、31 および 32 の合成

これらの化合物については、下記のスキーム 1 に示すように、ポドフィロトキシンから出発して合成した。ポドフィロトキシンを臭素化することにより、中間体である 4'-O-デメチル-4-ブロモ-4-デスオキシポドフィロトキシン (以下、「DBD」とも称する) を得た。2N HCl の THF 溶液を用いて化合物 7 中のメチルエステルを加水分解することにより、化合物 9 を得た。アニソールの存在下で、トリフルオロ酢酸 (TFA) を用いて化合物 22、25 および 29 中の tert-ブチル基および Boc 基を除去することにより、化合物 20、23 および 29a をそれぞれ得た。より詳細には、以下のように、4-N-結合-(置換ヘテロアリアル)-4'-O-デメチル-4-エピポドフィロトキシンを合成した。適当な溶媒混合物 (例えば、THF、および 1,2-ジクロロエタン (DCE) (1:1) / または アセトニトリル (1:1)) 中の DBD の溶液に、アミノ置換ヘテロアリアル (1.2 当量) および BaCO₃ (1.5 当量) を添加した。この混合物を、TLC または LC-MS でモニタリングしながら窒素雰囲気下で加熱して還流させた。この反応混合物を室温まで冷却し、固体を形成させ、濾過した。こうして得られた濾液を濃縮し、粗生成物を得た。CH₂Cl₂:EtOAc:アセトン、EtOAc:ヘキサン:MeOH、または CH₂Cl₂:MeOH を溶出液として用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィによって、この粗生成物を精製した。2つの化合物についての分析データを以下に示す。

【0066】

化合物 2、すなわち、4'-O-デメチル-4-[4''-(エチル-L-トリプトファン-N-アセチル)-2''-チアゾリルアミノ]-4-デスオキシポドフィロトキシン。

【0067】

【化 8】

ESI MS: 754 [M+H], 753 [M-H]; ¹H

NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 8.35 (br s, 1H, NH), 7.96 (d, J=8Hz, 1H, 7'''-H), 7.42 (d, J=8 Hz, 1H, 4'''-H), 7.05 (s, 1H, 3'''-H), 6.97 (m, 2H, 5'''', 6'''-H), 6.82 (s, 1H, H-5), 6.49 (s, 1H, 8-H), 6.30 (s, 2H, 2', 6'-H), 6.22 (s, 1H, 5''-H), 5.95 (2H, d, J=12 Hz, OCH₂O), 4.98 (m, 2H, 4, 9'''-H), 4.51 (d, J=5 Hz, 1H, 1-H), 4.12 (t, J=7 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3.82 (s, 6H, 3', 5'-OCH₃), 3.52 (d, J=7 Hz, 2H, 6''-H), 3.42 (m, 2H, 11, 8'''-H), 3.28 (dd, J=4, 15 Hz, 1H, 8'''-H), 3.16 (t, J=10 Hz, 1H, 11-H), 2.78 (dd, J=5, 14 Hz, 1H, 2-H), 2.58 (m, 1H, 3-H).

【0068】

化合物 32、すなわち、4'-O-デメチル-4-[4''-(エチル-L-フェニルグリシル-N-アセチル)-2''-チアゾリルアミノ]-4-デスオキシポドフィロトキシン。非晶質、融点 150 ~ 153 (dec.);

10

20

30

40

50

【 0 0 6 9 】

【 化 9 】

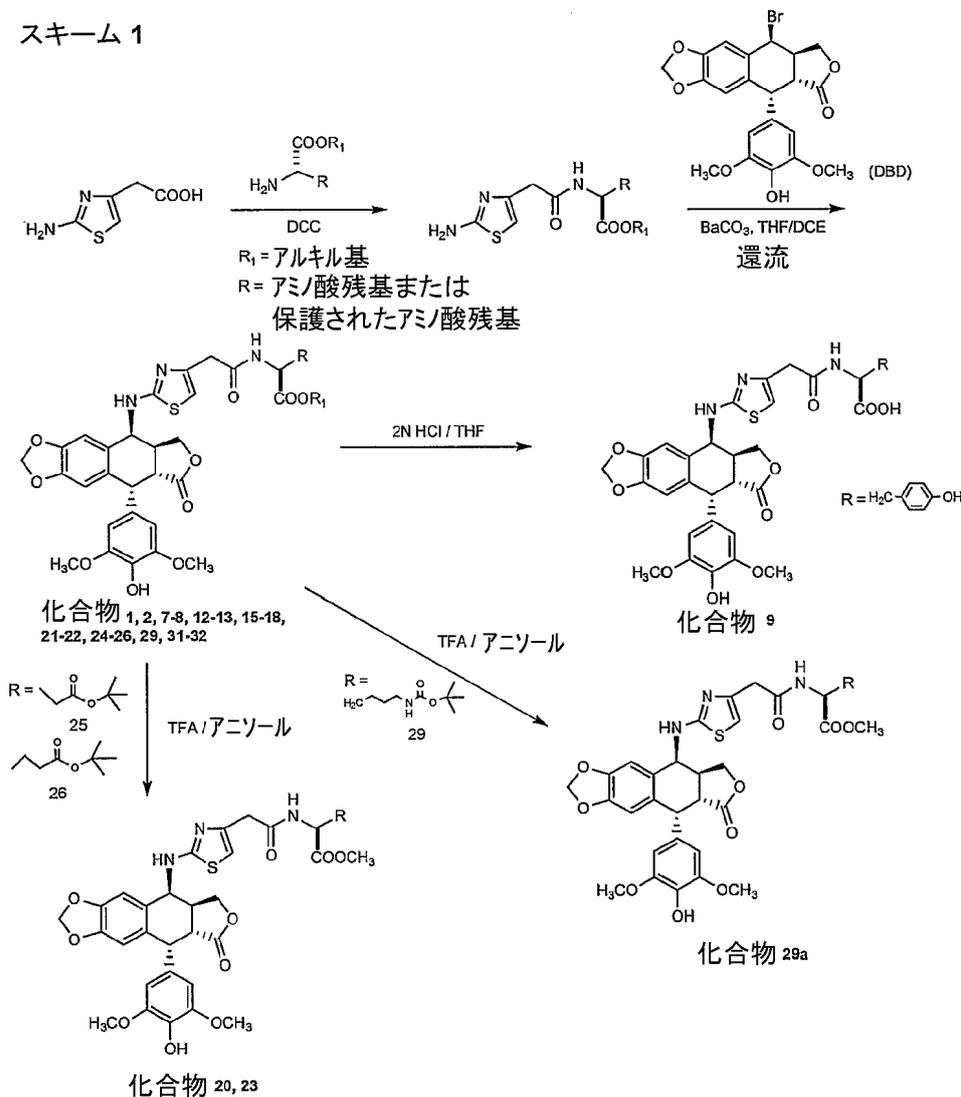
ESI MS: 700.4 [M-H]; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.21 (br. d, J = 7.1 Hz, 1H, NH of amino acid), 7.35-7.23 (m, 5H, Benzene ring of amino acid), 6.90 (s, 1H, 5-H), 6.52 (s, 1H, 8-H), 6.32 (s, 2H, 2'-H, 6'-H), 6.29 (s, 1H, S-CH-), 5.96 (d, 2H, J = 11.0 Hz, -OCH₂O-), 5.54 (d, J = 7.1 Hz, 1H, CONH-CH), 5.32 (br. s, 1H, 4-H), 4.57 (d, J = 4.4 Hz, 1H, 1-H), 4.25 (dd, J = 6.6, 8.8 Hz, 1H, 11β-H), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.92 (t, J = 9.6 Hz, 1H, 11α-H), 3.77 (s, 6H, 3',5'-OCH₃), 3.52 (s, 2H, CH₂CONH), 2.98 (m, 2H, 2-H, 3-H), 1.26, 1.18 (total 3H, both t, J = 7.1 Hz, CH₂CH₃, isomer ratio = 2 : 5).

10

【 0 0 7 0 】

【 化 1 0 】

スキーム 1



20

30

40

【 0 0 7 1 】

化合物 6、11、36 ~ 42、77 ~ 82、96、118、126、128、130、131、140、145、146、163 および 165 の合成

以下のように、化合物 36 および 37 をそれぞれ合成した。メタノールおよびベンゼンの溶媒中で、アミノ置換ヘテロアリアルを (トリメチルシリル) ジアゾメタン (2.0 M

50

へキサン溶液)と反応させることにより、中間体を得た。D B DのC - 4位で当該中間体を置換することにより、所望の生成物を得た。下記のスキーム2を参照。

【0072】

化合物36についての分析データを以下に示す。

【0073】

化合物36、すなわち、4'-O-デメチル-4-[4''-(メチル-O-アセチル)-2''-チアゾリルアミノ]-4-デスオキシポドフィロトキシン。収率59%；非晶質、融点116~120(dec.)；

【0074】

【化11】

ESI MS: 553 [M-H], 577 [M+Na]. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 6.85 (s, 1H, 5-H), 6.52 (s, 1H, 8-H), 6.38 (s, 1H, 5''-H), 6.30 (s, 2H, 2',6'-H), 5.98 and 5.96 (dd, 2H, -OCH₂O-), 5.16 (br, 1H, 4-H), 4.59 (br, 1H, 1-H), 4.40 (t, 1H, 11-H), 3.95 (t, 1H, 11-H), 3.79 (s, 6H, 3', 5'-OCH₃), 3.73 (s, 3H, -COOCH₃), 3.60 (s, 2H, -CH₂COOCH₃), 3.00 (m, 2H, 2-H, 2-H).

【0075】

化合物6、11、38~42、77~82、84、96、118、126、128、130~131、140、145、146、163および165については、アミノ置換ヘテロアールに適当なアルコールまたはアミンをカップリングさせた後、D B Dと結合させることにより、合成した。

【0076】

多くの化合物についての分析データを以下に示す。

【0077】

化合物39、すなわち、4'-O-デメチル-4-[5''-(エトキシカルボニル)-2''-ピリジルアミノ]-4-デスオキシポドフィロトキシン。収率35%；非晶質、融点164~168(dec.)；

【0078】

【化12】

ESI MS: 547 [M-H], 571 [M+Na]. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.78 (d, 1H, J=2.2 Hz, 6''-H), 8.04 and 8.01 (dd, J=2.2 Hz, 1H, 4''-H), 6.79 (s, 1H, 5-H), 6.55 (s, 1H, 8-H), 6.42 (d, J=8.8 Hz, 1H, 5''-H), 6.33 (s, 2H, 2',6'-H), 5.99, 5.96 (dd, J=1.6 Hz, 2H, -OCH₂O-), 5.46 (br, 2H, 4-H, NH), 4.88 (d, J=5.5 Hz, 1H, 1-H), 4.62 (br, 1H, 11-H), 4.40 (br, 1H, 11-H), 4.36 (q, J=7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.79 (s, 6H, 3', 5'-OCH₃), 3.03 (m, 2H, 2-H, 2-H), 1.36 (t, J=7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃).

【0079】

化合物84、すなわち、4'-O-デメチル-4-[4''-(エトキシカルボニル)-3''-ピラゾリルアミノ]-4-デスオキシポドフィロトキシン。収率40%；白色固体、融点152~155(dec.)；

【0080】

10

20

30

40

【化 1 3 - 1】

ESI MS: 536 [M-H]. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.32 (s, 1H, 5''-H), 6.66 (s, 1H, 5-H), 6.62 (s, 1H, 8-H), 6.31 (s, 2H, 2',6'-H), 6.01, 6.00 (dd, $J = 1.1$ Hz, 2H, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 5.45 (s, 1H, NH), 5.43 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, 4-H), 4.70 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, 1-H), 4.68

【 0 0 8 1】

【化 1 3 - 2】

(br, 1H, 11-H), 4.36 (br, 1H, 11-H), 4.25 (m, 2H, CH_2CH_3), 3.79 (s, 6H, 3', 5'- OCH_3), 3.55 (m, 1H, 3-H), 3.25 (dd, $J = 4.9$ Hz, 1H, 2-H), 1.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_2CH_3).

10

【 0 0 8 2】

化合物 1 4 0、すなわち、4'-O-デメチル-4-[2''-(3''-(2'''-クロロ-4'''-ピリジニルアミノ-カルボニル))ピリジニルアミノ]-4-デスオキシポドフィロトキシン。非晶質、融点 > 240 (dec) ;

【 0 0 8 3】

【化 1 4】

ESI MS: 630.0 (M-1); $^1\text{H NMR}$ δ (400 MHz, CDCl_3): 8.65 (1H, d, $J = 2.3$ Hz, 3'''-H of second pyridine), 8.32 (1H, d, $J = 5.5$ Hz, 6'''-H of second pyridine), 7.95 (1H, dd, $J = 2.3, 9.0$ Hz, 4''-H of first pyridine), 7.76 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, 6''-H of first pyridine), 7.48 (1H, dd, $J = 2.0, 5.9$ Hz, 5'''-H of second pyridine), 6.79 (1H, s, 5-H), 6.56 (1H, s, 8-H), 6.50 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, 3''-H of first pyridine), 6.34 (2H, s, 2'-H, 6'-H), 5.98 (2H, d d, $J = 1.2, 6.7$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 5.44 (1H, d, $J = 5.5$ Hz, 4-H), 4.63 (1H, d, $J = 3.9$ Hz, 1-H), 4.42 (1H, dd, $J = 7.0, 9.4$ Hz, 11 α -H), 3.80 (1H, d, $J = 2.2, 8.8$ Hz, 2-H), 3.80 (6H, s, 3',5'- OCH_3), 3.50 (1H, m, 3-H), 3.03 (1H, br. d, $J = 4.7$ Hz, 11 β -H).

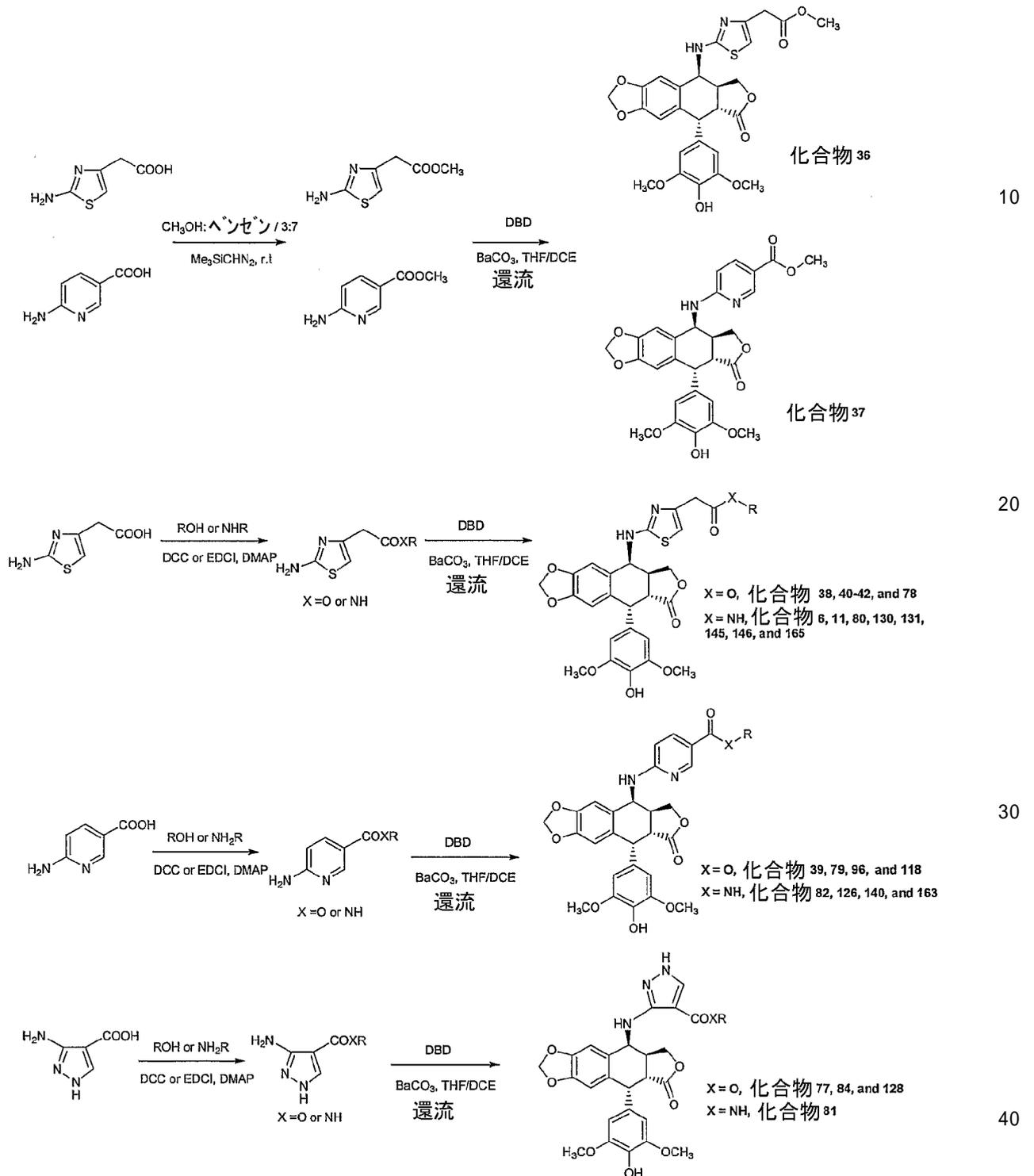
20

30

【 0 0 8 4】

【化15】

スキーム 2



【0085】

化合物 3 ~ 5、10、14、19 および 30 の合成

これらの化合物については、以下のスキーム 3 に示すように合成した。化合物 14 についての分析データを以下に示す。

【0086】

化合物 14、すなわち、4'-O-デメチル-4-[4''-(エチル-L-フェニルグリシル-N-アセチル)-2''-チアゾリルアミノ]-4-デスオキシポドフィロトキシ

ン。非晶質、融点 233 ~ 236 (dec.) ;

【0087】

【化16】

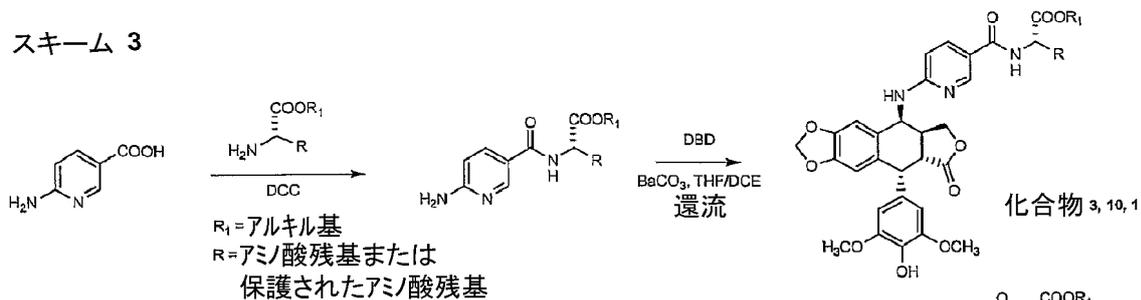
ESI MS: 694.4 [M-1]; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.48 (d, J = 3.3 Hz, 1H, 6''-H), 7.77 (dd, J = 2.7, 8.8 Hz, 1H, 4''-H), 7.34-7.21 (m, 3H, 3'''-H, 4'''-H, 5'''-H), 7.17 (dd, J = 1.6, 6.6 Hz, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 6.78 (s, 1H, 5-H), 6.52 (s, 1H, 8-H), 6.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H, 3''-H), 6.32 (s, 2H, 2'-H, 6'-H), 5.95 (dd, J = 1.6, 6.6 Hz, 2H, -OCH₂O-), 5.00 (t, J = 6.3 Hz, 1H, 4-H), 4.58 (d, J = 4.9 Hz, 1H, 1-H), 4.41 (br.d, J = 7.1 Hz, 1H, 11β-H), 4.21 (q, J = 7.4 Hz, 2H, -CH₂CH₃), 3.83 (dd-like, 1H, 11α-H), 3.77 (s, 6H, 3',5'-OCH₃), 3.22 (m, 2H, 2-H, 3-H), 3.20 (m, 2H, CH₂ of benzyl), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H, -CH₂CH₃).

10

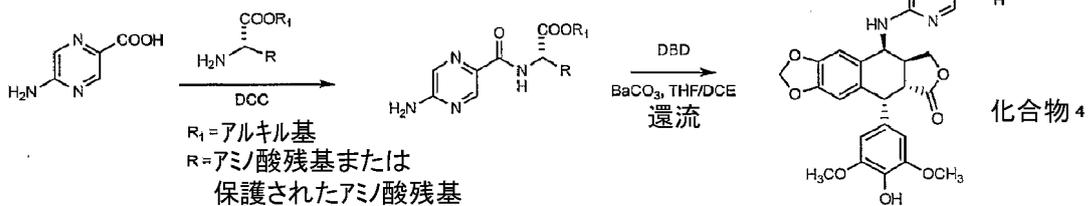
【0088】

【化17】

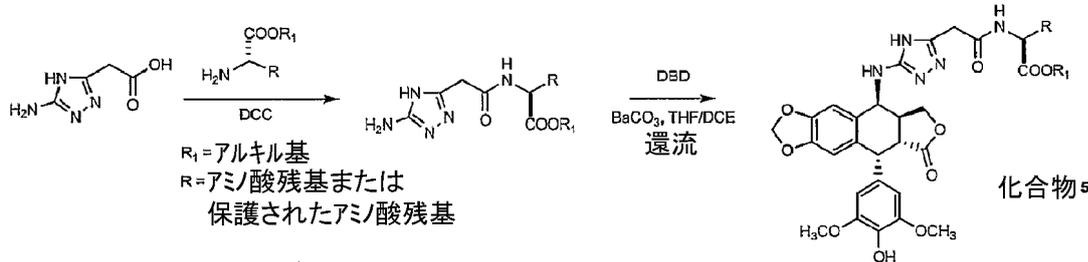
スキーム 3



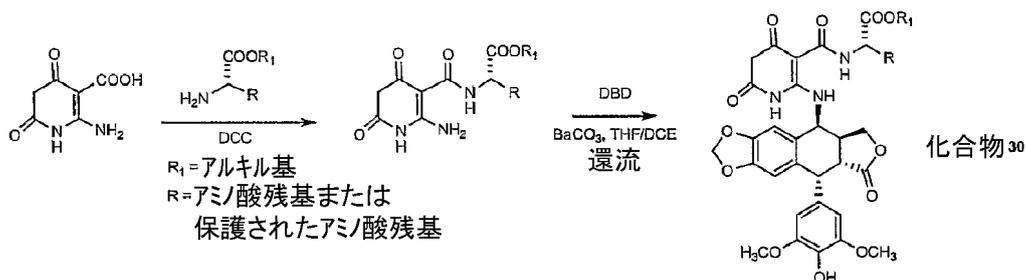
20



30



40



【0089】

化合物 27、28 および 33 ~ 35 の合成

化合物 27 および 28 については、スキーム 4 に示すように合成した。クロロギ酸イソ

50

ブチルおよびN-メチルモルホリンの存在下で、1-(3-アミノプロピル)-イミダゾールまたは4-(3-アミノプロピル)-モルホリンをアミノ置換ヘテロアリアルと反応させることによって、アミド化合物を得た。当該アミド化合物をDBDとさらに反応させて、所望の生成物を得た。

【0090】

化合物28についての分析データを以下に示す。

【0091】

化合物28：4'-O-デメチル-4-[4''-(4'''-(3'''-アミノプロピル)-モルホリン-N-アセチル)-2''-チアゾリルアミノ]-4-デスオキシポドフィロトキシン。非晶質、融点105~109 (dec.)；

10

【0092】

【化18-1】

ESI MS: 667 [M+H]. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.84 (s, 1H, 5-H), 6.54 (s, 1H, 8-H),

【0093】

【化18-2】

6.35 (s, 1H, 5''-H), 6.31 (s, 2H, 2',6'-H), 6.00 (m, 2H, -OCH₂O-), 5.08 (m, 1H, 4-H), 4.60 (d, J=2.7 Hz, 1H, 1-H), 4.25 (m, 2H, CH₂CH₃), 4.38 (m, 1H, 11-H), 3.88 (m, 1H, 11-H), 3.79 (s, 6H, 3', 5'-OCH₃), 3.66 (t, 4H, 2''',6'''-CH₂- on morpholine ring), 3.47 (s, 2H, CH₂CO on thiazole), 3.33 (m, 2H, CONHCH₂CH₂CH₂-), 3.02 (br, 2H, 2-H, 3-H), 2.38 (m, 6H, 3''',5'''-CH₂- on morpholine ring and CONHCH₂CH₂CH₂-), 1.70 (m, 2H, CONHCH₂CH₂CH₂-).

20

【0094】

化合物33については、スキーム4に示すように、ジペプチドから合成した。塩化アセチルおよびメタノール中で還流しながら当該ジペプチドをメチル化することにより、メチルエステルを得た。当該メチルエステルをアミノ置換ヘテロアリアルと反応させることにより、白色の結晶として、アミン化合物を得た。当該アミン化合物をさらにDBDと反応させることにより、所望の生成物を得た。

30

【0095】

化合物34および35については、アミノ置換ヘテロアリアルにtert-ブチルジフェニルシリルで保護されたヒドロキシルアミンをカップリングさせた後、DBDと結合させることにより、合成した(スキーム4)。シリカゲルカラムクロマトグラフィにより、化合物34および35を得た。

【0096】

これらの2つの化合物についての分析データを以下に示す。

【0097】

化合物34、すなわち、4'-O-デメチル-4-[4''-(O-tert-ブチルジフェニルシリルヒドロキシル)-N-アセチル)-2''-チアゾリルアミノ]-4-デスオキシポドフィロトキシン。非晶質、融点155~158 (dec.)；

40

【0098】

【化 1 9】

ESI MS: 792 [M-H]. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 9.10 (br, 1H, NH), 7.72 (m, 4H, 2''', 6'''-H- on *O*-tert-butyl diphenylsilylhydroxyl), 7.34 (m, 6H, 3''', 4''', 5'''-H- on *O*-tert-butyl diphenylsilylhydroxyl), 6.68 (s, 1H, 5-H), 6.56 (s, 1H, 8-H), 6.32 (s, 2H, 2', 6'-H), 6.17 (s, 1H, 5''-H), 6.00 (m, 2H, -OCH₂O-), 5.97 (m, 1H, 4-H), 4.70 (br, 1H, 11-H), 4.61 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, 1-H), 4.08 (br, 1H, NH), 3.88 (br, 1H, 11-H), 3.80 (s, 6H, 3', 5'-OCH₃), 3.35 (s, 2H, CH₂CO on thiazole), 3.02 (m, 1H, 3-H), 2.90 (m, 1H, 2-H), 1.11 (s, 9H, CH₃ on t-butyl).

10

【 0 0 9 9 】

化合物 35、すなわち、4'-*O*-デメチル-4-[4''-(*O*-ヒドロキシルアミン)-*N*-アセチル]-2''-チアゾリルアミノ]-4-デスオキシポドフィロトキシシン。非晶質、融点 165 ~ 168 (軟化)、210 ~ 213 (dec.) ;

【 0 1 0 0 】

【化 2 0】

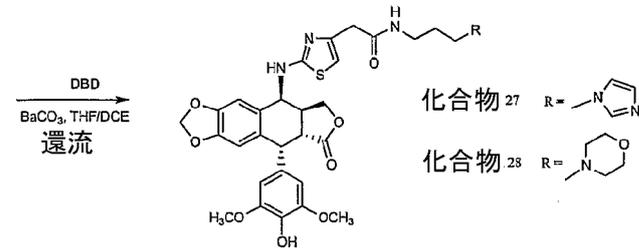
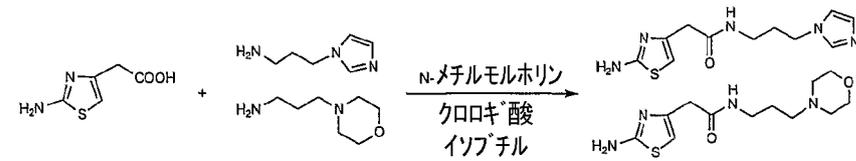
ESI MS m/e : 555 [M+H], 577 [M+Na]. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 6.63 (s, 1H, 5-H), 6.52 (s, 1H, 8-H), 6.34 (s, 1H, 5''-H), 6.31 (s, 2H, 2', 3'-H), 5.97 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, -OCH₂O-), 4.90 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, 4-H), 4.60 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, 1-H), 4.35 (m, 1H, 11-H), 3.84-3.90 (br, 1H, 11-H), 3.79 (s, 6H, 3', 5'-OCH₃), 3.44 (s, 2H, CH₂CO on thiazole), 3.25 (dd, $J = 5.5$ Hz, 1H, 2-H), 3.00 (m, 1H, 3-H).

20

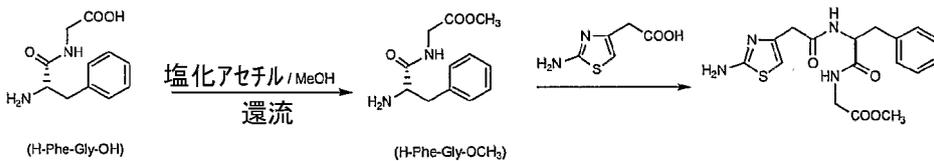
【 0 1 0 1 】

【化21】

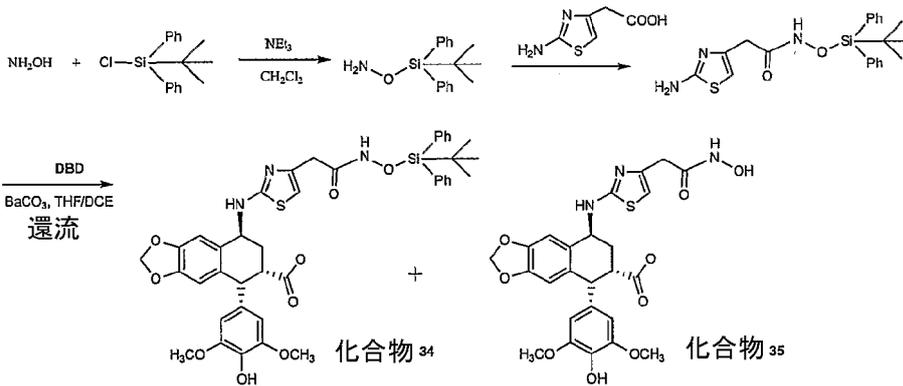
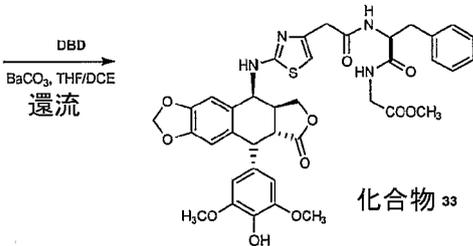
スキーム4



10



20



30

【0102】

40

化合物43～76、85～90、97～101、103～106、108～117、119～125、127、129、132～134、136～139、143～144、147、149～158、160～162、164、166～178、180～188、192～199および202～206の合成

これらの化合物については、炭酸バリウム存在下で、アミノ置換またはヒドロキシル置換されたヘテロアリアルをDBDと反応させることにより、合成した。

【0103】

多くの化合物についての分析データを以下に示す。

【0104】

化合物45、すなわち、4'-O-デメチル-4-(5"-エトキシカルボニル)-4

50

" - メチル - 2 " - チアゾリルアミノ) - 4 - デスオキシポドフィロトキシシ。非晶質、
融点 257 ~ 259 (d e c .) ;

【 0 1 0 5 】

【 化 2 2 】

ESI

MS: 495.2 (M-H); ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃ + CD₃OD): δ 7.37 (s, 1H, 4-H of
thiazole), 6.83 (s, 1H, 5-H), 6.53 (s, 1H, 8-H), 6.31 (s, 2H, 2'-H, 6'-H), 6.01 (br. d, J =
14.3 Hz, 2H, -OCH₂O-), 5.97 (s, 1H, OH), 4.59 (d, J = 4.9 Hz, 1H, 4-H), 4.47 (d, J =
4.4 Hz, 1H, 1-H), 4.39 (t, J = 8.8 Hz, 1H, 11β-H), 4.02 (t, J = 7.1 Hz, 1H, 3-H), 3.78
(s, 6H, 3',5'-OCH₃), 3.13 (dd-like, J = 4.9, 13.7 Hz, 1H, 11α-H), 3.03 (m, 1H, 2-H),
2.31 (s, 3H, -CH₃).

10

【 0 1 0 6 】

化合物 47、すなわち、4' - O - デメチル - 4 - (5 " - エトキシカルボニル - 4
" - メチル - 2 " - チアゾリルアミノ) - 4 - デスオキシポドフィロトキシシ。

【 0 1 0 7 】

【 化 2 3 】

ESI MS: 567.3 [M-H]; (300MHz,

CDCl₃) δ: 6.82 (s, 1H, 5-H), 6.53 (s, 1H, 8-H), 6.30 (s, 2H, 2', 6'-H), 5.98 (d, J = 7
Hz, 2H, OCH₂O), 5.39 (m, 1H, NH), 5.13 (d, J = 4 Hz, 4-H), 4.59 (d, J = 4 Hz, 1H, 1-
H), 4.43 (t, J = 8 Hz, 1H, 11-H), 4.28 (q, J = 7 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3.92 (m, 1H, 11-
H), 3.78 (s, 6H, 3', 5'-OCH₃), 2.98 (m, 2H, 2, 3-H), 2.55 (s, 3H, 4''-CH₃), 1.34 (t, J =
7 Hz, 3H, OCH₂CH₃).

20

【 0 1 0 8 】

化合物 49、すなわち、4' - O - デメチル - 4 - (5 " - ニトロ - 2 " - チアゾリ
ルアミノ) - 4 - デスオキシポドフィロトキシシ。非晶質、融点 201 ~ 203 (d e c .) ;

【 0 1 0 9 】

【 化 2 4 】

ESI MS: 526.3 (M-H);

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.05 (s, 1H, -H of thiazole), 6.81 (s, 1H, 5-H), 6.56 (s,
1H, 8-H), 6.29 (s, 2H, 2'-H, 6'-H), 5.99 (br. s, 2H, -OCH₂O-), 5.28 (br. s, 1H, 4-H),
4.61 (d, J = 5.0 Hz, 1H, 1-H), 4.44 (br. d, J = 7.4, 8.8 Hz, 1H, 11β-H), 3.89 (t, J = 9.8
Hz, 1H, 11α-H), 3.78 (s, 6H, 3',5'-OCH₃), 3.04 (m, 1H, 2-H), 2.95 (dd, J = 4.7, 14.0
Hz, 1H, 3-H).

30

40

【 0 1 1 0 】

化合物 50、すなわち、4' - O - デメチル - 4 - (5 " - ニトロ - 2 " - ピリジリ
アミノ) - 4 - デスオキシポドフィロトキシシ。黄色の結晶、融点 > 250 (d e c .) ;

【 0 1 1 1 】

【化25-1】

ESI MS: 520.3 (M-H);

 ^1H NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$): δ 9.03 (br. s, 1H, 6''-H), 8.16 (d, $J = 9.3$ Hz,

【0112】

【化25-2】

1H, 4''-H), 6.80 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, 5-H), 6.56 (dd, $J = 3.3, 8.8$ Hz, 1H, 4''-H), 6.55 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, 8-H), 6.35 (s, 2H, 2'-H, 6'-H), 5.98 (br. t, $J = 4.1$ Hz, 2H, -OCH₂O-), 5.62 (br. s, 1H, 4-H), 4.64 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, 1-H), 4.42 (br. dd, $J = 8.2, 14.8$ Hz, 11 β -H), 3.79 (s, 6H, 3',5'-OCH₃), 3.39 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, 11 α -H), 3.35 (m, 1H, 3-H), 3.15 (m, 1H, 2-H).

10

【0113】

化合物57、すなわち、4'-O-デメチル-4-[5''-メチルチオ-2''-(1'', 3'', 4''-チアジアゾリルアミノ)]-4-デスオキシポドフィロトキシン。非晶質、融点218~220 (dec.);

【0114】

【化26】

ESI MS: 528.3 (M-H); ^1H NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$): δ 6.76 (s, 1H, 5-H), 6.55 (s, 1H, 8-H), 6.33 (s, 2H, 2'-H, 6'-H), 5.98 (br. d, $J = 2.2$ Hz, 2H, -OCH₂O-), 5.84 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, 4-H), 4.68 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, 1-H), 4.44 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H, 11 β -H), 3.80 (d, $J = 2.2, 8.8$ Hz, 1H, 3-H), 3.78 (s, 6H, 3',5'-OCH₃), 3.67 (dd, $J = 4.6, 14.3$ Hz, 1H, 11 α -H), 3.12 (m, 1H, 2-H), 2.87 (s, 3H, SCH₃).

20

【0115】

化合物59、すなわち、4'-O-デメチル-4-[5''-エチル-2''-(1'', 3'', 4''-チアジアゾリルアミノ)]-4-デスオキシポドフィロトキシン。

30

【0116】

【化27】

ESI MS: 510.2 (M-H); ^1H NMR (300

MHz, CDCl_3): δ 6.77 (s, 1H, 5-H), 6.56 (s, 1H, 8-H), 6.34 (s, 2H, 2', 6'-H), 5.97 (d, $J = 5$ Hz, 2H, OCH₂O), 5.90 (d, $J = 6$ Hz, 1H, 4-H), 4.68 (d, $J = 5$ Hz, 1H, 1-H), 4.42 (t, $J = 8$ Hz, 1H, 11-H), 3.78 (s, 6H, 3', 5'-OCH₃), 3.68-3.83 (m, 2H, 2, 11-H), 3.09 (m, 1H, 3-H), 2.56 (q, $J = 7$ Hz, 2H, CH₂CH₃), 1.15 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH₂CH₃).

40

【0117】

化合物66、すなわち、4'-O-デメチル-4-[5''-メチルチオ-1''H-3''-(1'', 2'', 4''-チアゾリルアミノ)]-4-デスオキシポドフィロトキシン。非晶質、融点195~198 (dec.);

【0118】

【化 2 8】

ESI

MS: 511.2 (M-H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃ + CD₃OD): δ 6.60 (d, J = 4.4 Hz, 1H, NH of triazole), 6.61 (s, 1H, 5-H), 6.59 (s, 1H, 8-H), 6.34 (s, 2H, 2'-H, 6'-H), 5.97 (d, J = 16.5 Hz, 2H, -OCH₂O-), 5.47 (br. s, 1H, NH on C-4), 5.39 (d, J = 5.5 Hz, 1H, 4-H), 4.73 (d, J = 4.9 Hz, 1H, 1-H), 4.44 (t, J = 8.8 Hz, 1H, 11β-H), 4.27 (t, J = 7.9 Hz, 1H, 3-H), 3.80 (s, 6H, 3',5'-OCH₃), 3.45 (dd, J = 8.8, 10.4 Hz, 1H, 11α-H), 3.05 (m, 1H, 2-H), 2.72 (s, 3H, SCH₃).

10

【 0 1 1 9 】

化合物 7 2、すなわち、4'-O-デメチル-4-(3",5"-ジブromo-2"-ピリジルアミノ)-4-デスオキシポドフィロトキシン。

【 0 1 2 0 】

【化 2 9 - 1】

ESI MS: 633.3 (M-H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.11

(d, J = 2 Hz, 1H, 6''-H), 7.81 (d, J = 2 Hz, 1H, 4''-H), 6.76 (s, 1H, 5-H), 6.56 (s, 1H, 8-H), 6.34 (s, 2H, 2', 6'-H), 5.99, 5.98 (each d, J = 1 Hz, OCH₂O), 5.34 (m, 1H, NH),

20

【 0 1 2 1 】

【化 2 9 - 2】

5.11 (d, J = 6 Hz, 1H, 4-H), 4.63 (d, J = 4 Hz, 1H, 1-H), 4.37 (m, 1H, 11-H), 3.79 (s, 6H, 3', 5'-OCH₃), 3.71 (m, 1H, 11-H), 3.03 (m, 2H, 2, 3-H).

【 0 1 2 2 】

化合物 7 3、すなわち、4'-O-デメチル-4-(1"H-5"-テトラゾリルアミノ)-4-デスオキシポドフィロトキシン。非晶質、融点 237 ~ 240 (dec.) ;

30

【 0 1 2 3 】

【化 3 0】

ESI MS: 466.2 (M-H);

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃ + CD₃OD): δ 6.63 (s, 1H, 5-H), 6.60 (s, 1H, 8-H), 6.35 (s, 2H, 2'-H, 6'-H), 6.02 (s, 1H, NH of tetraazole), 5.97 (br. s, 2H, -OCH₂O-), 5.77 (d, J = 5.5 Hz, 1H, 4-H), 4.77 (d, J = 5.5 Hz, 1H, 1-H), 4.37 (t, J = 7.9 Hz, 1H, 11β-H), 4.11 (t, J = 7.1 Hz, 1H, 3-H), 3.78 (s, 6H, 3',5'-OCH₃), 3.68 (dd-like, J = 4.9, 13.7 Hz, 1H, 11α-H), 3.30 (m, 1H, 2-H).

40

【 0 1 2 4 】

化合物 8 3、すなわち、4'-O-デメチル-4-(1"-メチル-2"-ベンズイミダゾリルアミノ)-4-デスオキシポドフィロトキシン。白色の針状結晶、融点 227 ~ 230 (dec.) ;

【 0 1 2 5 】

【化 3 1】

ESI MS: 530 [M+H].

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.49, 7.18 (m, 1H each, H-4'', 7''), 7.14 (m, 2H, H-5'', 6''), 6.89 (s, 1H, 5-H), 6.57 (s, 1H, 8-H), 6.32 (s, 2H, 2', 6'-H), 6.00 (dd, $J = 1.1$ Hz, 2H, - OCH_2O -), 5.52 (d, $J = 3.3$, 1H, 4-H), 4.65 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, 1-H), 4.51 (m, 1H, 11-H), 3.88 (m, 1H, 11-H), 3.79 (s, 6H, 3', 5'- OCH_3), 3.52 (s, 3H, NCH_3), 3.09 (m, 2H, 2-H, 3-H).

10

【 0 1 2 6 】

化合物 8 5、すなわち、4' - O - デメチル - 4 - [(1'' - メチル - 4'' - エトキシカルボニル) - 5'' - ピラゾリルアミノ] - 4 - デスオキシポドフィロトキシシ。非晶質、融点 1 4 0 ~ 1 4 3 (d e c .) ;

【 0 1 2 7 】

【化 3 2】

ESI

MS: 550.2 (M-H); ^1H NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$): δ 7.71 (s, 1H, 3''-H of pyrazole), 6.52 (s, 1H, 5-H), 6.50 (s, 1H, 8-H), 6.30 (s, 2H, 2'-H, 6'-H), 5.95 (dd, $J = 1.1, 7.1$ Hz, - OCH_2O -), 5.50 (s, 1H, 4'-OH), 4.92 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, 4-H), 4.89 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, 1-H), 4.64 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, 3-H), 4.37 (dd, $J = 8.8, 15.9$ Hz, 1H, 11-H), 4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 3.78 (s, 6H, 3', 5'- OCH_3), 3.74 (s, 1H, NCH_3), 3.16 (dd, $J = 4.9, 14.3$ Hz, 1H, 11-H), 3.05 (m, 1H, 2-H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3).

20

【 0 1 2 8 】

化合物 8 8、すなわち、4' - O - デメチル - 4 - (3'' - アミノ - 5'' - ピラゾリルオキシ) - 4 - デスオキシポドフィロトキシシ。非晶質、融点 2 5 0 ~ 2 5 3 (d e c .) ;

30

【 0 1 2 9 】

【化 3 3】

ESI MS: 480.1 (M-H);

^1H NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$): δ 6.85 (s, 1H, 5-H), 6.50 (s, 1H, 8-H), 6.30 (s, 2H, 2'-H, 6'-H), 5.96 (br. s, 2H, - OCH_2O -), 4.99 (br. s, 1H, 4-H), 4.56 (br. s, 1H, 1-H), 4.40 (br. d, 1H, $J = 8.8$ Hz, 11 β -H), 4.12 (m, 1H, 3-H), 3.97 (t, 1H, $J = 9.3$ Hz, 11 α -H), 3.75 (s, 6H, 3', 5'- OCH_3), 3.05 (m, 1H, 2-H).

40

【 0 1 3 0 】

化合物 9 0、すなわち、4' - O - デメチル - 4 - (1'' - ベンゾトリアゾリルオキシ) - 4 - デスオキシポドフィロトキシシ。

【 0 1 3 1 】

【化 3 4】

ESI MS: 516.4 (M-H); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.07 (d, $J=9$ Hz, 7''-H), 7.56 (m, 2H, 5'', 6''-H), 7.44 (s, 1H, 5-H), 6.63 (s, 1H, 8-H), 6.46 (s, 2H, 2', 6'-H), 6.07 (d, $J=4$ Hz, 2H, OCH_2O), 5.96 (d, $J=9$ Hz, 1H, 4''-H), 4.65 (d, $J=2$ Hz, 1H, 1-H), 3.82 (s, 6H, 3', 5'- OCH_3), 3.77 (m, 1H, 4-H), 3.69, 3.61 (each t, $J=9$ Hz, 11-H), 3.22 (m, 1H, 3-H), 2.88 (dd, $J=15, 4$ Hz, 1H, 2-H).

【 0 1 3 2】

化合物 9 1、すなわち、4'-O-デメチル-4-[3''-(1'', 2'', 4''-トリアゾリルアミノ)]-4-デオキシポドフィロトキシン。非晶質、融点 245 ~ 248 (dec.) ;

10

【 0 1 3 3】

【化 3 5】

ESI MS: 465.2 (M-H);
 ^1H NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$): δ 7.74 (br. s, 1H, NH of triazole), 7.38 (s, 1H, 5-H on triazole), 6.86 (s, 1H, 5-H), 6.53 (s, 1H, 8-H), 6.34 (s, 2H, 2'-H, 6'-H), 5.96 (d, $J=3.3$ Hz, 2H, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 5.03 (d, $J=3.8$ Hz, 1H, 4-H), 4.60 (d, $J=4.9$ Hz, 1H, 1-H), 4.43 (t, $J=7.1$ Hz, 1H, 11-H), 3.94 (t, $J=9.1$ Hz, 1H, 11-H), 3.79 (s, 6H, 3', 5'- OCH_3), 3.19 (dd, $J=4.9, 14.2$ Hz, 1H, 3-H), 3.05 (m, 1H, 2-H).

20

【 0 1 3 4】

化合物 9 4、すなわち、4'-O-デメチル-4-(3''-キノリニルアミノ)-4-デオキシポドフィロトキシン。

【 0 1 3 5】

【化 3 6】

ESI MS: 525.3 (M-H); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.43 (d, $J=3$ Hz, 1H, 2''-H), 7.96 (m, 1H, 8''-H), 7.63 (m, 1H, 5''-H), 7.47 (m, 2H, 6'', 7''-H), 6.99 (d, $J=3$ Hz, 1H, 4''-H), 6.77 (s, 1H, 5-H), 6.54 (s, 1H, 8-H), 6.35 (s, 2H, 2', 6'-H), 5.96 (d, $J=7$ Hz, OCH_2O), 5.70 (br s, 1H, 4'-OH), 4.78 (m, 1H, NH), 4.60 (d, $J=4$ Hz, 1H, 4-H), 4.46 (d, $J=6$ Hz, 1H, 1-H), 4.44 (m, 1H, 11-H), 3.96 (t, $J=9$ Hz, 1H, 11-H), 3.79 (s, 6H, 3', 5'- OCH_3), 3.14 (m, 2H, 2, 3-H).

30

【 0 1 3 6】

化合物 9 8、すなわち、4'-O-デメチル-4-[5''-(3''-メチル)-イソキサゾリルアミノ]-4-デオキシポドフィロトキシン。非晶質、融点 227 ~ 229 (dec.) ;

40

【 0 1 3 7】

【化 3 7】

ESI MS: 479.1 (M-H);

$^1\text{H NMR } \delta$ (Bruker 400 MHz, CDCl_3): 6.80 (s, 1H, 5-H), 6.54 (s, 1H, 8-H), 6.30 (s, 2H, 2'-H, 6'-H), 5.98 (dd, 2H, $J = 1.2, 9.0$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 5.43 (s, 1H, 4''-H of isoxazole), 4.74 (d, $J = 3.5$, 1H, 4-H), 4.60 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H, 1-H), 4.40 (dd, $J = 7.0, 8.2$ Hz, 1H, 11 β -H), 4.00 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H, 2-H), 3.79 (s, 6H, 3', 5'-OCH₃), 3.03 (dd, $J = 4.7, 14.1$ Hz, 11 α -H), 2.98 (1H, m, 3-H), 2.20 (3H, s, CH₃ of isoxazole).

10

【 0 1 3 8 】

化合物 1 0 5、すなわち、4'-O-デメチル-4-[2''-(5''-メチル)-ベンゾチアゾリルアミノ]-4-デスオキシポドフィロトキシシン。非晶質、融点 245 ~ 248 (dec.);

【 0 1 3 9 】

【化 3 8 - 1】

ESI MS: 545.2 (M-1); $^1\text{H NMR } \delta$ (Bruker 400 MHz, CDCl_3): 7.45 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, 4''-H), 7.41 (1H, br. s, 7''-H), 7.15 (1H, br. d, $J = 8.2$ Hz, 5''-H), 6.89, 6.54 (1H each,

20

【 0 1 4 0 】

【化 3 8 - 2】

both s, 5-H, 8-H). 6.32 (2H, s, 2'-H, 6'-H), 5.98 (2H, dd, $J = 1.2, 7.8$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 5.42 (1H, d, $J = 3.9$ Hz, 4-H), 4.61 (1H, d, $J = 4.3$ Hz, 1-H), 4.50 (1H, dd, $J = 6.7, 9.0$ Hz, 2-H), 3.98 (1H, dd, $J = 9.8, 20.0$ Hz, 11 α -H), 3.79 (6H, s, 3', 5'-OCH₃), 3.08 (1H, m, 3-H), 3.01 (1H, dd, $J = 4.3, 13.7$ Hz, 11 β -H), 2.42 (3H, s, CH₃).

【 0 1 4 1 】

化合物 1 0 6、すなわち、4'-O-デメチル-4-[3''-(5''-ニトロ)ベンゾチアゾリルアミノ]-4-デスオキシポドフィロトキシシン。非晶質、融点 114 ~ 117 ;

【 0 1 4 2 】

【化 3 9】

ESI

MS: 576.3 (M-H); $^1\text{H NMR}$ (Bruker 400 MHz, CDCl_3): δ 8.72 (s, 1H, 4''-H), 8.09 (dd, $J = 2.3, 12.1$ Hz, 1H, 6''-H), 7.51 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H, 7''-H), 6.77 (s, 1H, 5-H), 6.62 (s, 1H, 8-H), 6.35 (s, 2H, 2', 6'-H), 5.99 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H, OCH₂O), 5.46 (br s, 1H, 4'-OH), 4.73 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H, 1-H), 4.46 (m, 1H, 4-H), 4.48 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, 11-H), 3.95 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H, 11-H), 3.81 (s, 6H, 3', 5'-OCH₃), 3.22 (m, 2H, 2, 3-H).

40

【 0 1 4 3 】

化合物 1 1 0、すなわち、4'-O-デメチル-4-[2''-(5''-トリフルオロメチル-1'', 3'', 4''-チアジアゾリルアミノ)]-4-デスオキシポドフィロトキシシン。非晶質、融点 225 ~ 227 (dec.);

50

【 0 1 4 4 】

【 化 4 0 】

ESI MS: 550.4 (M-H); $^1\text{H NMR}$ (Bruker 400 MHz, CDCl_3): δ 6.70 (1H, s, 5-H), 6.57 (1H, s, 8-H), 6.32 (2H, s, 2'-H, 6'-H), 6.00, (2H, dd, $J = 1.2, 4.3$ Hz, -OCH₂O-), 5.97 (1H, d, $J = 5.5$ Hz, 4-H), 4.71 (1H, d, $J = 4.7$ Hz, 1-H), 4.42 (1H, dd, $J = 7.4, 8.8$ Hz, 11 β -H), 3.79 (6H, s, 3', 5'-OCH₃), 3.70 (1H, dd, $J = 9.0, 11.0$ Hz, 11 α -H), 3.47 (1H, dd, $J = 4.7, 5.1$ Hz, 2-H), 3.14 (1H, m, 3-H).

10

【 0 1 4 5 】

化合物 1 4 4、すなわち、4'-O-デメチル-4-[4''-(2''-, 1''-, 3''-ベンゾチアジアゾリルアミノ)]-デスオキシポドフィロトキシシ。非晶質、融点 1 6 8 ~ 1 7 2 ;

【 0 1 4 6 】

【 化 4 1 】

ESI

MS: 532.0 (M-H); $^1\text{H NMR}$ (Bruker 400 MHz, CDCl_3): δ 7.48 (m, 1H, 6''-H), 7.36 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, 7''-H), 6.77 (s, 1H, 5-H), 6.58 (s, 1H, 8-H), 6.36 (s, 2H, 2', 6'-H), 6.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, 5''-H), 5.98 (dd, $J = 1.2, 8.6$ Hz, 2H, OCH₂O), 5.43 (br s, 1H, 4'-OH), 4.88 (t, $J = 4.3$ Hz, 1H, 4-H), 4.46 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H, 1-H), 4.44 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H, 11-H), 3.98 (t, $J = 10.6$ Hz, 1H, 11-H), 3.81 (s, 6H, 3', 5'-OCH₃), 3.24 (dd, $J = 4.7$ Hz, 1H, 2-H), 3.13 (m, 1H, 3-H).

20

【 0 1 4 7 】

化合物 1 5 5、すなわち、4'-O-デメチル-4-[2''-(5''-クロロベンゾキサゾリルアミノ)]-デスオキシポドフィロトキシシ。非晶質、融点 2 1 5 ~ 2 1 7 (dec.);

【 0 1 4 8 】

【 化 4 2 - 1 】

ESI MS: 549.2 (M-H);

$^1\text{H NMR}$ (Bruker 400 MHz, CDCl_3): δ 6.95 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, 7''-H), 6.88 (1H, dd, $J = 2.0, 8.2$ Hz, 6''-H), 6.72, 6.71 (1H each, both s, 5-H, 8-H), 6.37 (2H, s, 2'-H, 6'-H),

【 0 1 4 9 】

【 化 4 2 - 2 】

6.02 (2H, dd, $J = 1.2, 7.8$ Hz, -OCH₂O-), 5.71 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, 4''-H), 5.67 (1H, d, $J = 5.1$ Hz, 4-H), 4.81 (1H, d, $J = 5.1$ Hz, 1-H), 4.58 (1H, dd, $J = 7.0, 9.4$ Hz, 2-H), 3.87 (1H, dd, $J = 10.6, 18.8$ Hz, 11 α -H), 3.80 (6H, s, 3', 5'-OCH₃), 3.18 (1H, m, 3-H), 3.01 (1H, dd, $J = 5.1, 14.5$ Hz, 11 β -H).

40

【 0 1 5 0 】

化合物 1 6 0、すなわち、4'-O-デメチル-4-[2''-(5''-クロロピリジニルオキシ)]-デスオキシポドフィロトキシシ。非晶質、融点 2 0 5 ~ 2 0 8 (dec.);

50

c .) ;
 【 0 1 5 1 】
 【 化 4 3 】

ESI MS: 521.2 (M-H);

¹H NMR (Bruker 400 MHz, CDCl₃): δ 8.16 (1H, dd, J = 3.1, 9.8 Hz, 4''-H of pyridine), 8.02 (1H, d, J = 3.1 Hz, 6''-H of pyridine), 6.70 (1H, s, 5-H), 6.67 (1H, d, J = 9.8 Hz, 3''-H of pyridine), 6.49 (1H, s, 8-H), 6.32 (2H, s, 2'-H, 6'-H), 6.24 (1H, d, J = 5.1 Hz, 4-H), 6.06 (2H, br. dd, J = 1.2, 2.3 Hz, -OCH₂O-), 4.79 (1H, d, J = 5.1 Hz, 1-H), 4.48 (1H, dd, J = 7.0, 9.4 Hz, 2-H), 3.81 (6H, s, 3',5'-OCH₃), 3.38 (1H, dd, J = 9.4, 11.0 Hz, 11α-H), 3.28 (1H, m, 3-H), 2.75 (1H, dd, J = 5.1, 14.1 Hz, 11β-H).

10

【 0 1 5 2 】

化合物 1 8 8、4'-O-デメチル-4-[6''-(2''-メルカプトベンゾチアゾリルアミノ)]-デスオキシポドフィロトキシン。無色の針状結晶、融点 2 1 9 ~ 2 2 1 (dec.);

【 0 1 5 3 】

【 化 4 4 】

ESI MS: 563.4

20

(M-H); ¹H NMR (Bruker 400 MHz, CDCl₃): δ 7.62 (1H, d, J = 8.6 Hz, 4''-H of benzothiazole), 7.03 (1H, d, J = 2.0 Hz, 7''-H of benzothiazole), 7.01 (1H, s, 5-H), 6.79 (1H, dd, J = 2.0, 8.6 Hz, 5''-H of benzothiazole), 6.49 (1H, s, 8-H), 6.33 (2H, s, 2'-H, 6'-H), 5.97 (2H, dd, J = 1.2, 9.4 Hz, -OCH₂O-), 5.66 (1H, d, J = 3.9 Hz, 4-H), 4.60 (1H, d, J = 5.1 Hz, 1-H), 4.42 (1H, dd, J = 7.4, 9.0 Hz, 2-H), 4.01 (1H, dd, J = 9.0, 10.6 Hz, 11α-H), 3.80 (6H, s, 3',5'-OCH₃), 3.33 (1H, m, 3-H), 3.20 (1H, dd, J = 8.6, 13.7 Hz, 11β-H).

30

【 0 1 5 4 】

化合物 1 0 2 および 1 3 5 の合成

以下のように、これらの2つの化合物をそれぞれ合成した。スキーム5に示すように、エーテルおよびテトラヒドロフラン(3:1)の溶媒中で、アミノ置換ヘテロアリアルカルボキシレート還元剤(例えば、水素化リチウムアルミニウム(1.3~2.0当量))と反応させることによって、アルコールを得た。次いで、得られたアルコールをDBDと反応させることによって、所望の化合物を得た。

【 0 1 5 5 】

化合物 1 0 2 についての分析データを以下に示す。

40

【 0 1 5 6 】

化合物 1 0 2、すなわち、4'-O-デメチル-4-[2''-(4''-ヒドロキシルエチル)チアゾリルアミノ]-デスオキシポドフィロトキシン。非晶質、融点 1 2 8 (軟化)、1 5 5 ~ 8 (dec.);

【 0 1 5 7 】

【化45】

ESI MS: 526.2 (M-H); ^1H NMR (Bruker 400 MHz, CD_3OD): δ 6.82 (s, 1H, 5-H), 6.49 (s, 1H, 8-H), 6.32 (s, 2H, 2', 6'-H), 6.24 (s, 1H, 5''-H), 5.92 (d, $J=2.0$ Hz, 2H, OCH_2O), 5.20 (d, $J=4.3$ Hz, 1H, 4-H), 4.56 (d, $J=5.1$ Hz, 1H, 1-H), 4.39 (t, $J=7.4$ Hz, 1H, 11-H), 3.89 (t, $J=8.9$ Hz, 1H, 11-H), 3.80 (t, $J=6.6$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.71 (s, 6H, 3', 5'- OCH_3), 3.15 (dd, $J=5.1, 14.5$ Hz, 1H, 2-H), 3.04 (m, 1H, 3-H), 2.74 (t, $J=6.6$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$).

10

【0158】

化合物107、141、142および148の合成

スキーム6に示すように、化合物107および148をそれぞれ合成した。四塩化炭素中で、クロロおよびニトロ置換ヘテロアリアルを置換アミン(2当量)で処理した。この反応溶液を24時間加熱還流させた。黄色の結晶として得られた化合物を、鉄粉末の存在下、10%氷酢酸を含むメタノールおよび水の混合物中で1~2時間さらに還流させて、アミノ置換ヘテロアリアル中間体を得た。当該中間体をDBDと反応させることにより、所望の生成物を得た。

【0159】

以下のように、化合物141および142をそれぞれ合成した。クロロ置換およびニトロ置換ヘテロアリアルを、ナトリウムの存在下でアルコールと反応させて、エーテルを得た。得られたエーテルのニトロ基を、鉄粉末を用いて還元させることにより、アミン化合物を得て、これをさらにDBDと反応させて、所望の生成物を得た。

20

【0160】

化合物107についての分析データを以下に示す。

【0161】

化合物107、すなわち、4'-O-デメチル-4-[4''-(2''-N,N-ジエチル)-ピリジリアミノ]-デスオキシポドフィロトキシン。非晶質、融点92(収縮)、140~142(溶融)；

【0162】

【化46】

ESI

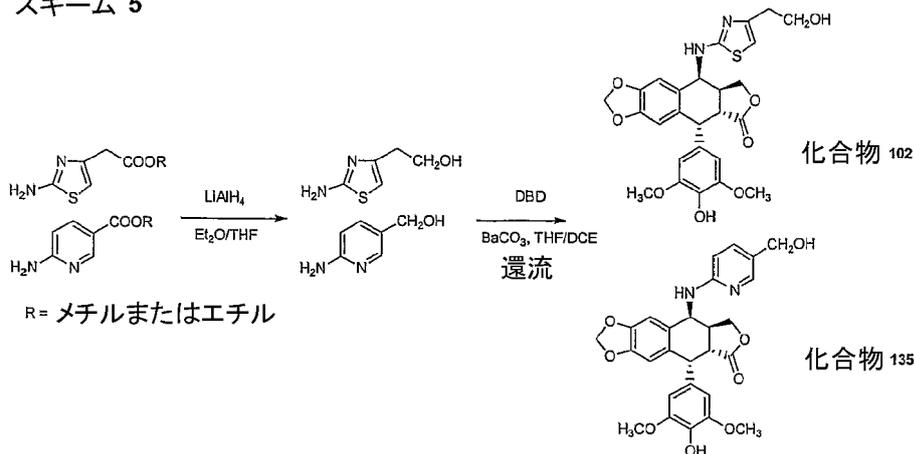
MS: 546.4 (M-H); ^1H NMR (Bruker 400 MHz, CDCl_3): δ 7.61 (s, 1H, 6''-H), 6.71 (s, 1H, 4''-H), 6.52 (s, 2H, 3''-H, 5-H), 6.39 (s, 1H, 8-H), 6.34 (s, 2H, 2', 6'-H), 5.96 (dd, $J=1.2, 6.7$ Hz, 2H, OCH_2O), 4.59 (d, $J=5.1$ Hz, 1H, 1-H), 4.51 (t, $J=7.4$ Hz, 1H, 11-H), 4.42 (t, $J=8.6$ Hz, 1H, 4-H), 4.05 (t, $J=8.9$ Hz, 1H, 11-H), 3.80 (s, 6H, 3', 5'- OCH_3), 3.46 (m, 4H, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 3.16 (m, 1H, 2-H), 2.99 (m, 1H, 3-H), 1.18 (m, 6H, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$).

40

【0163】

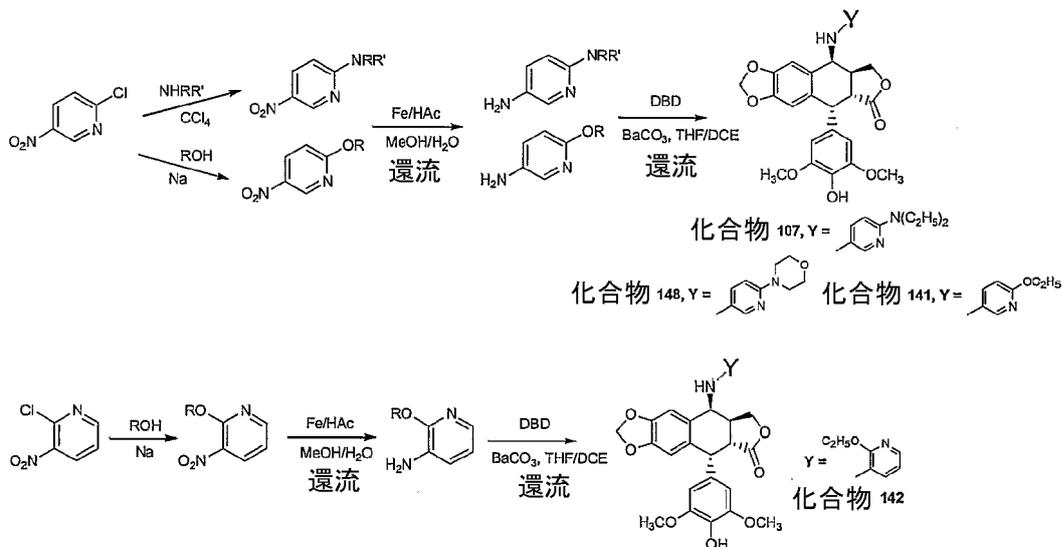
【化47】

スキーム 5



10

スキーム 6



20

30

【0164】

化合物 159、179、189、190 および 191 の合成

スキーム 7 に示すように、化合物 159 を合成した。5% 水酢酸のベンゼン溶液 (5 mL) 中、10 にて 5-アミノ-3-メチルイソチアゾール塩酸塩 (2 ミリモル) を臭素 (2 ミリモル) と反応させることによって、臭化水素酸塩として固体状の生成物を得た。この固体状の生成物を、2 N 炭酸ナトリウムとともに撹拌することにより、遊離塩基生成物へと変換した (D. Buttimore et al. (1963) JACS 2032-2039)。得られた化合物を N_2 下で還流しながら DBD と反応させることにより、所望の化合物を得た。

40

【0165】

スキーム 7 に示すように、化合物 179 および 189 を合成した。ピリジン中で 5-アミノ-3-メチルイソチアゾール塩酸塩を塩化酢酸と反応させ、次いでニトロ化および還元することによって、中間体である 4-アミノ-5-アセトアミド-3-メチルイソチアゾールを得た。この中間体 (1.2 当量) を、 N_2 下で DBD と反応させることにより、化合物 179 を得た。4-ニトロ-5-アセトアミド-3-メチルイソチアゾールを 4 N HCl 水溶液中で還流させ、さらに N_2 下で還流しながら DBD と反応させることによって、化合物 189 を得た。

50

【 0 1 6 6 】

スキーム 7 に示すように、化合物 190 および 191 をそれぞれ合成した。5 - アミノ - 3 - メチルイソチアゾール塩酸塩を、室温にてピリジン中で置換塩化酢酸 (2 当量) と反応させ、得られた化合物 (5 - ジクロロアセトアミド - 3 - メチルイソチアゾール) を発煙硝酸 (1.1 当量) および濃硫酸中で 0 にてさらにニトロ化することにより、ニトロ化合物を得た。鉄粉末を用いて当該ニトロ化合物を還元することにより、アミノ化合物を得た。得られたアミノ化合物を D B D と反応させることにより、所望の生成物を得た。

【 0 1 6 7 】

化合物 190 についての分析データを以下に示す。

【 0 1 6 8 】

化合物 190、すなわち、4' - O - デメチル - 4 - [4'' - (5'' - クロロアセトアミド - 3'' - メチル) - イソチアゾリルアミノ] - デスオキシポドフィロトキシシン。非晶質、融点 178 ~ 180 (d e c .) ;

【 0 1 6 9 】

【 化 4 8 】

ESI

MS: 586.2 (M-H); ¹H NMR (Bruker 400 MHz, CD₃OD): δ 6.54 (s, 1H, 5-H), 6.25 (s, 2H, 2', 6'-H), 6.12 (d, J = 5.9 Hz, 1H, 8-H), 5.91 (m, 2H, OCH₂O), 4.68 (d, J = 5.5 Hz, 1H, 1-H), 4.63 (m, 1H, 4-H), 4.47 (t, J = 8.2 Hz, 1H, 11-H), 4.21 (t, J = 3.9 Hz, 1H, 11-H), 3.76 (s, 6H, 3', 5'-OCH₃), 3.45 (m, 2H, -CH₂Cl), 3.40 (m, 1H, 2-H), 3.08 (m, 1H, 3-H), 2.31 (s, 3H, 3''-H).

【 0 1 7 0 】

化合物 200 および 201 の合成

スキーム 8 に示すように、化合物 200 を合成した。乾燥アセトン (8 mL) 中で、5 - ジクロロアセトン (15.9 ミリモル) をチオ尿素 (15.9 ミリモル) と反応させることにより、白色固体を得た。当該白色固体を回収し、無水エタノール中で攪拌して、不溶性のイソチオ尿素を除去した。このエタノール濾液に、25 ~ 30 mL のヘキサンを攪拌しながら添加して、白色の結晶固体として 2 - アミノ - 4 - クロロメチルチアゾール塩酸塩を得た。得られた化合物を、エタノール中で N, N - ジエチルアミンとさらに反応させ、20% 水酸化ナトリウムを用いて中和して、中間体を得た。当該中間体を D B D と反応させることにより、所望の生成物を得た。

【 0 1 7 1 】

化合物 201 (すなわち、4' - O - デメチル - 4 - [2'' - (4'' - ヒドロキシルメチル) - チアゾリルアミノ] - デスオキシポドフィロトキシシン) を以下のように合成した。16 mL の水中の 2 - アミノ - 4 - クロロメチルチアゾール塩酸塩 (42.0 ミリモル) を、15 分間加熱還流させた。この反応溶液をエバポレーションにより乾燥させ、残渣を水中に再溶解させて、エバポレーションした。この残渣をエタノールから再結晶して、アルコール中間体を得た。当該中間体を還流条件下で D B D とさらに反応させることにより、標記の化合物を 35% の収率で得た。非晶質、融点 185 ~ 189 ;

【 0 1 7 2 】

10

20

30

40

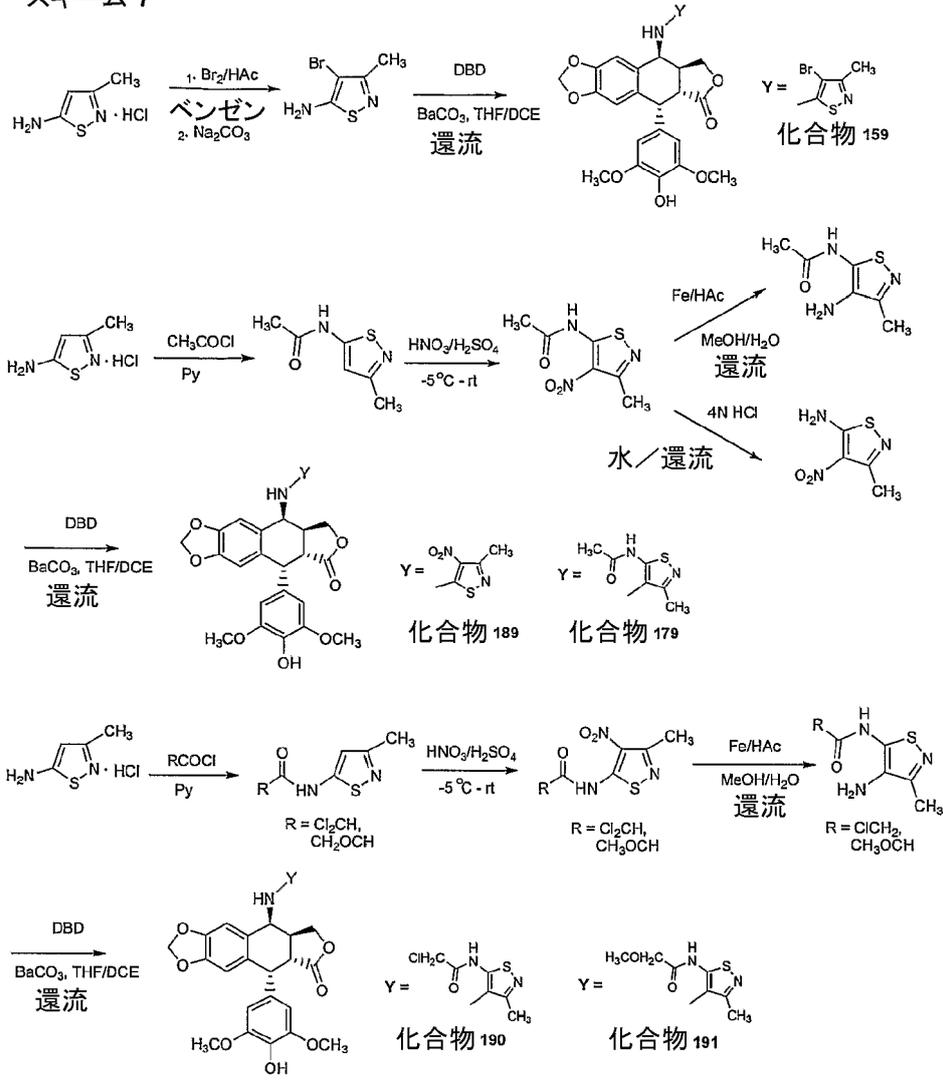
【化 4 9】

ESI MS: 511.2 (M-H); ^1H NMR (Bruker 400 MHz, CD_3OD): δ 6.82 (s, 1H, 5-H), 6.49 (s, 1H, 8-H), 6.43 (s, 1H, 5''-H), 6.32 (s, 2H, 2', 6'-H), 5.92 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H, OCH_2O), 5.24 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H, 4-H), 4.56 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, 1-H), 4.45 (s, 2H, - CH_2OH), 4.41 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, 11-H), 3.88 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H, 11-H), 3.71 (s, 6H, 3', 5'- OCH_3), 3.15 (dd, $J = 5.1, 14.5$ Hz, 1H, 2-H), 3.04 (m, 1H, 3-H).

【 0 1 7 3 】

【化50】

スキーム7

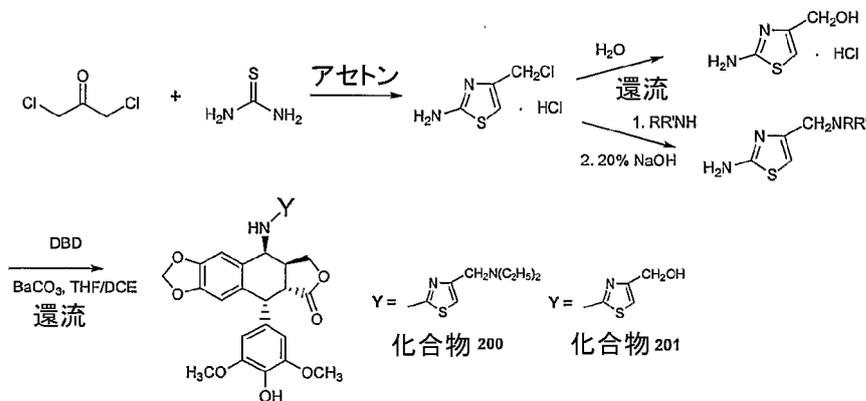


10

20

30

スキーム8



40

【0174】

化合物207～210の合成

以下のように、これらの化合物をそれぞれ合成した。ポドフィロトキシン誘導体の反応を、オキシ塩化リン（化合物207～209については2当量、化合物210については4当量）を用い、N, N - ジイソプロピルエチルアミン（それぞれ、5当量および10当量）の存在下、-20～-15にて処理した。得られた生成物を、ピリジンの存在下、

50

水中で - 5 ~ 0 にて加水分解して、所望の生成物を得た。

【 0 1 7 5 】

化合物 2 1 0 についての分析データを以下に示す。

【 0 1 7 6 】

化合物 2 1 0、すなわち、4'-O-デメチル-4-[2''-(4''-ヒドロキシルエチル)-チアゾリルアミノ]-デスオキシポドフィロトキシン-4'-O, 4''-O-ジホスフェート。非晶質、融点 1 7 6 (dec) ;

【 0 1 7 7 】

【 化 5 1 】

ESI MS: 685.2 (M-H); ¹H NMR (Bruker 400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.88

(s, 1H, 5-H), 6.52 (s, 1H, 8-H), 6.32 (s, 1H, 5''-H), 6.22 (s, 2H, 2', 6'-H), 5.98 (d, *J*=4.70 Hz, 2H, OCH₂O), 5.28 (d, *J*=4.7 Hz, 1H, 4-H), 4.52 (d, *J*=5.1 Hz, 1H, 1-H), 4.34 (t, *J*=7.4 Hz, 1H, 11-H), 3.92 (m, 2H, -CH₂CH₂OPO₃H₂), 3.78 (t, *J*=8.6 Hz, 1H, 11-H), 3.58 (s, 6H, 3', 5'-OCH₃), 2.72 (m, 1H, 2-H), 2.67 (m, 1H, 3-H), 2.33 (t, *J*=2.0 Hz, 2H, -CH₂CH₂OPO₃H₂).

10

【 0 1 7 8 】

生物学的アッセイ

本発明の多くの化合物について、鼻咽頭癌細胞である K B 細胞に対する細胞毒性を評価した。また、当該化合物については、エトポシドをポジティブコントロールとして用いて、細胞でのタンパク質結合 DNA 切断 (P L D B) の刺激をも試験した。エトポシドは、広く用いられている抗癌剤であり、例えば、Zhang et al. (1994) J. Med. Chem. 37: 446 を参照。

20

【 0 1 7 9 】

試験した化合物のうち、化合物 1、15、36、39、45 および 49 が K B 細胞に対して予期せぬほど低い IC₅₀ 値を示した。従って、これらの化合物は癌細胞に対する強い細胞毒性剤である。実際、化合物 1、36、39 および 49 は、5 μg / mL で試験した場合に、K B 細胞において予期せぬほど高いレベルで P L D B の誘導を示した。

30

【 0 1 8 0 】

また、3つの化合物、すなわち、化合物 1、12 および 38 については、インビトロでチューブリンの重合の阻害を評価した。この結果によれば、40 μM もの高濃度まで、チューブリンの重合を阻害した化合物はなく、これにより、これらの化合物の増殖阻害活性はチューブリンの重合の阻害に起因するものではないことが示された。

【 0 1 8 1 】

他の実施形態

本明細書に開示した全ての特徴は、任意に組み合わせて用いられうる。本明細書に開示したそれぞれの特徴は、同一の、均等な、または類似の目的を達成する他の特徴により置換されうる。よって、そうでないと明確に特記しない限り、開示したそれぞれの特徴は、均等な、または類似の一連の一般的な特徴の単なる例に過ぎない。

40

【 0 1 8 2 】

上記の記載から、当業者であれば容易に本発明の本質的な特徴を確定することができ、本発明の思想および範囲から逸脱することなく、本発明を様々に変更および修飾して、種々の用途および条件に適應させうる。例えば、本発明のポドフィロトキシン誘導体に構造が類似した化合物もまた合成され、その抗癌活性をスクリーニングされ、そして本発明の実施に用いられうる。よって、他の実施形態もまた、特許請求の範囲に含まれる。

フロントページの続き

- (51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 35/00
- (72)発明者 ワン, フイ - カン
アメリカ合衆国, 2 7 5 1 6 ノースカロライナ州, チャペル ヒル, ケニルワース ブレイス
1 0 6
- (72)発明者 大山 雅義
アメリカ合衆国, 2 7 5 1 7 ノースカロライナ州, チャペル ヒル, ビレッジ クロッシング ド
ライブ 1 4 1 7
- (72)発明者 ヴァンス, ジョン ロバート
アメリカ合衆国, 2 7 5 1 7 ノースカロライナ州, チャペル ヒル, キャリッジ ウェイ 2 0
5 3
- (72)発明者 チェン, ミン エス.
アメリカ合衆国, 9 5 0 1 4 カリフォルニア州, クパチーノ, オレンジ アベニュー 1 0 0 2
5

審査官 三上 晶子

- (56)参考文献 特許第3 0 4 3 8 0 2 (J P , B 2)
米国特許第 0 5 3 0 0 5 0 0 (U S , A)
特開平 0 5 - 0 9 2 9 8 7 (J P , A)
特表 2 0 0 0 - 5 0 5 0 5 3 (J P , A)
特開平 0 2 - 1 9 1 2 7 9 (J P , A)
特開平 0 4 - 3 1 6 5 9 6 (J P , A)
Xiao, Zhiyan; Xiao, Yun-De; Feng, Jun; Golbraikh, Alexander; Tropsha, Alexander; Lee,
Kuo-Hsiung, Antitumor Agents. 213. Modeling of Epipodophyllotoxin Derivatives Using V
ariable Selection k Nearest Neighbor QSAR Method, Journal of Medicinal Chemistry, 2 0
0 2 年, 45(11), 2294-2309
Cao, Chang Nian; Chen, Yu Yin; Wang, Yan Guang; Chen, Yao Zu, Synthesis and antitumor
activity of 4 -(1,2,3-triazol-1-yl)podophyllotoxins, Chinese Chemical Letters, 1 9
9 9 年, 10(12), 1003-1006
Nudelman, Abraham; Ruse, Margaretta; Gottlieb, Hugo E.; Fairchild, Craig, Studies in s
ugar chemistry. Part 8. Glucuronides of podophyllum derivatives, Archiv der Pharmazie
(Weinheim, Germany), 1 9 9 7 年, 330(9-10), 285-289
Wang, Yan-guang; Pan, Jian-lin; Shi, Jian-feng; Chen, Yao-zu, New spin labeled analogs
of podophyllotoxin as potential antitumor agents, Life Sciences, 1 9 9 7 年, 61(5), 5
37-542
Pan, Jian-Lin; Wang, Yan-Guang; Chen, Yao-Zu, Synthesis and antitumor activity of new
derivatives of podophyllotoxin, Current Science, 1 9 9 7 年, 72(4), 268-271
Liu, Fang Min; Lu, Kuan Ke; Chen, Yao Zu, Synthesis of 4-S-(4'',5''-diaryl-1'',2'',4''
-triazol-3''-yl)-4-deoxy-4'-demethylepipodophyllotoxin analogs, Chinese Chemical Lette
rs, 1 9 9 5 年, 6(6), 455-6
Lu, Kuan Ke; Liu, Fang Min; Chen, Yao Zu, Synthesis of 4-S-(5''-alkyl-4''-amino-1'',2''
,4''-triazol-3''-yl)-4-deoxy-4'-demethylepipodophyllotoxin analogs, Chinese Chemical
Letters, 1 9 9 5 年, 6(5), 361-2
Lu, Kuan Ke; Liu, Fang Min; Chen, Yao Zu, Synthesis of 4-S-(1''-aryl-tetrazole-5''-yl)-
4-deoxy-4'-demethylepipodophyllotoxin analogs, Chinese Chemical Letters, 1 9 9 5 年,
6(3), 197-8

Yin, S. F.; Zhuang, W.; Ma, W. Y.; Wang, Z. G.; Wang, T. D.; Chen, X. H.; Zhang, C. N . , Synthesis and antitumor activity of 4-S-(5-amido-1,3,4-thiodiazol-2-yl)-4-deoxy-4'-demethylepipodophyllotoxin analogs , Yaoxue Xuebao , 1993年 , 28(10) , 762-5
Thurston, Lee S.; Imakura, Yasuhiro; Haruna, Mitsumasa; Li, De Hua; Liu, Zong Chao; Liu, Su Ying; Cheng, Yung Chi; Lee, Kuo Hsiung , Antitumor agents. 100. Inhibition of human DNA topoisomerase II by cytotoxic ether and ester derivatives of podophyllotoxin and -peltatin , Journal of Medicinal Chemistry , 1989年 , 32(3) , 604-8
Yin, Shufan; Ma, Weiyong; Wang, Zhiguang; Chen, Xiuhua; Zhang, Chunnian; Wang, Tiandu , Synthesis and antitumor activity of podophyllotoxinone and its hydroxyimino analogs , Zhongguo Yiyao Gongye Zazhi , 1993年 , 24(9) , 391-3

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C07D493/00-497/22

A61K 31/33- 33/44

A61P 1/00- 43/00

CAplus/REGISTRY(STN)