

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4267702号
(P4267702)

(45) 発行日 平成21年5月27日(2009.5.27)

(24) 登録日 平成21年2月27日(2009.2.27)

(51) Int. Cl.		F I
C07C 49/737	(2006.01)	C07C 49/737
C07D 493/02	(2006.01)	C07D 493/02
C07C 45/29	(2006.01)	C07C 45/29
A61K 31/335	(2006.01)	A61K 31/335
A61P 35/00	(2006.01)	A61P 35/00

請求項の数 13 (全 22 頁)

(21) 出願番号	特願平10-508128
(86) (22) 出願日	平成9年8月5日(1997.8.5)
(65) 公表番号	特表2000-515552(P2000-515552A)
(43) 公表日	平成12年11月21日(2000.11.21)
(86) 国際出願番号	PCT/US1997/013644
(87) 国際公開番号	W01998/005669
(87) 国際公開日	平成10年2月12日(1998.2.12)
審査請求日	平成16年6月9日(2004.6.9)
(31) 優先権主張番号	08/689,461
(32) 優先日	平成8年8月8日(1996.8.8)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	ザ リージェンツ オブ ザ ユニバーシ ティ オブ カリフォルニア アメリカ合衆国, カリフォルニア 946 07-5200, オークランド, フィフス フロア, フランクリン ストリート 1 111
(74) 代理人	弁理士 石田 敬
(74) 代理人	弁理士 吉田 維夫
(74) 代理人	弁理士 戸田 利雄
(74) 代理人	弁理士 西山 雅也

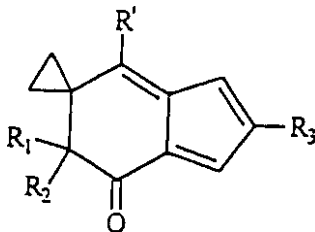
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗腫瘍アシルフルベンの全合成

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下式：



(I)

〔上式 I 中、

(2) R が (C₁ ~ C₄) アルキルであり、R₁ が OH であり、そして R₂ と R₃ が H であるか；または(3) R が (C₁ ~ C₄) アルキルであり、R₁ と R₂ が一緒になってエチレンジオキシであり、そして R₃ が H である〕

により表される、化合物および医薬上許容されるその塩。

【請求項2】

R が (C₁ ~ C₄) アルキルであり、R₁ が OH であり、そして R₂ と R₃ が H である、請求項1に記載の式 I の化合物。

【請求項3】

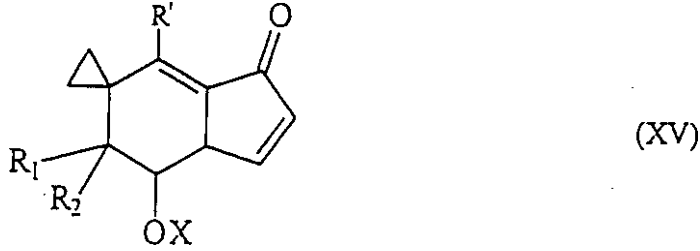
R が (C₁ ~ C₄) アルキルであり、R₁ と R₂ が一緒になってエチレンジオキシであり、

そして R_3 がHである、請求項1に記載の式Iの化合物。

【請求項4】

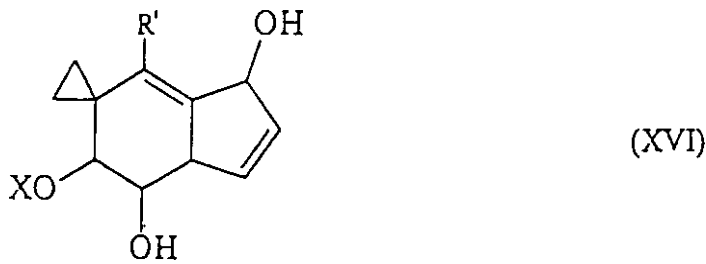
R が ($C_1 \sim C_4$) アルキルであり、 R_1 がOHであり、そして R_2 と R_3 がHである、請求項1に記載の式Iの化合物の合成方法であって、

(a) 式XVの化合物：



10

〔上式中、R は ($C_1 \sim C_4$) アルキルであり、 R_1 と R_2 は一緒になってケト基であり、そしてXは除去可能な保護基である〕の2つのケト基を、式XVIの化合物：



20

〔上式中、R は ($C_1 \sim C_4$) アルキルであり、そしてXは除去可能な保護基である〕を生成する条件下でヒドロキシル基に還元する段階；

(b) シクロペンテノールヒドロキシル基を脱離せしめる段階；そして

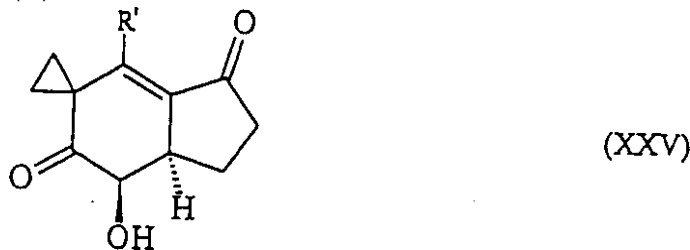
(c) シクロヘキサノールヒドロキシル基を酸化しそしてヒドロキシル保護基Xを除去する段階

を含んで成る方法。

【請求項5】

前記式XVの化合物が、

(a) 式XXVの化合物：



30

〔上式中、R は ($C_1 \sim C_4$) アルキルである〕中のヒドロキシル基を除去可能なヒドロキシル保護基Xで保護し；そして

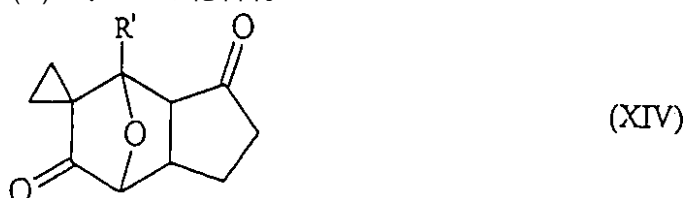
(b) 五員環中に1つの二重結合を導入して式XVの化合物を生成することにより製造される、請求項4に記載の方法。

40

【請求項6】

前記式XXVの化合物が、

(a) 式XIVの化合物：



〔上式中、R は ($C_1 \sim C_4$) アルキルである〕中の酸素ブリッジを開裂せしめて式XX

50

Vのジケトンを生成することにより製造される、請求項5に記載の方法。

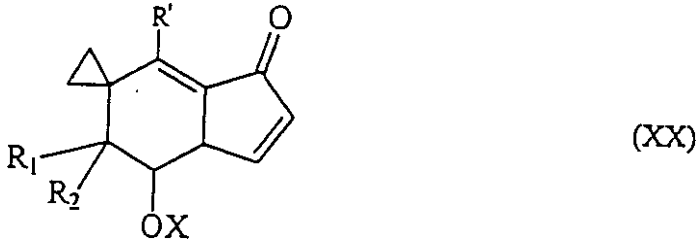
【請求項7】

Xが $(C_1 \sim C_4)$ アルキル $_3Si-$ である、請求項4~6のいずれか一項に記載の方法。

【請求項8】

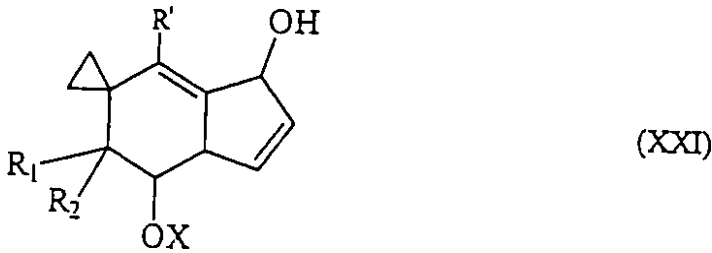
Rが $(C_1 \sim C_4)$ アルキルであり、 R_1 と R_2 が一緒になってエチレンジオキシであり、そして R_3 がHである、請求項1に記載の式Iの化合物の合成方法であって、

(a) 式XXの化合物：



10

〔上式中、Rは $(C_1 \sim C_4)$ アルキルであり、そして R_1 と R_2 は一緒になってエチレンジオキシである〕中のケト基を、式XXIの化合物：

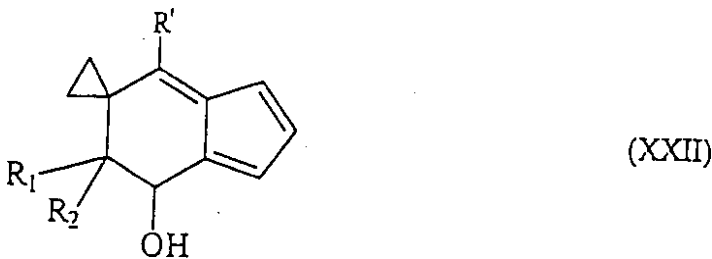


20

〔上式中、Rは $(C_1 \sim C_4)$ アルキルであり、 R_1 と R_2 は一緒になってエチレンジオキシであり、そしてXは除去可能なヒドロキシル保護基である〕を生成する条件下で、ヒドロキシル基に還元する段階；

(b) シクロペンテノールヒドロキシル基を脱離せしめる段階；

(c) ヒドロキシル保護基Xを除去して式XXIIの化合物：



30

〔上式中、Rは $(C_1 \sim C_4)$ アルキルであり、そして R_1 と R_2 は一緒になってエチレンジオキシである〕を生成する段階；そして

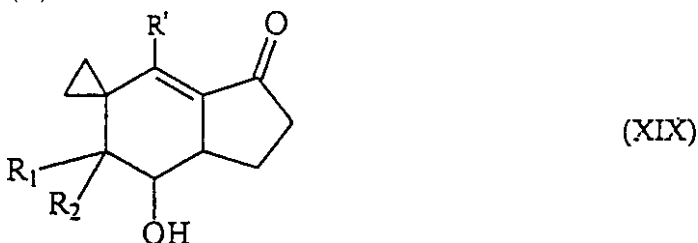
(d) シクロヘキサノールヒドロキシル基を酸化する段階を含んで成る方法。

40

【請求項9】

前記式XXの化合物が、

(a) 式XIXの化合物：



50

〔上式中、R は (C₁~C₄) アルキルであり、そしてR₁とR₂は一緒になってエチレンジオキシである〕のヒドロキシル基を、除去可能なヒドロキシル基Xで保護し；そして (b) 五員環中に1つの二重結合を導入して式XXの化合物を生成することにより製造される、請求項8に記載の方法。

【請求項10】

前記式XIXの化合物が、請求項5に記載の式XXVの化合物のカルボニル基をアセタール基に変換して式XIXの化合物を生成することにより製造される、請求項9に記載の方法。

【請求項11】

Xが((C₁~C₄)アルキル)₃Si-である、請求項8~10のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項12】

請求項4, 5または7に記載される式XV, XVIまたはXXVの化合物。

【請求項13】

請求項8, 9または11に記載される式XIX, XX, XXIまたはXXIIの化合物。

【発明の詳細な説明】

発明の背景

植物や微生物からの天然産物が有効な抗癌剤の主要な源であり、癌治療用の化合物を導くことは証明されている。担子菌綱のキノコは例外である。それらは広範囲に存在しており且つ或るものは様々な猛毒物質を含むことが周知であるけれども、有望な抗癌化合物を生産することが知られているのはキシメジ科カヤタケ属のキノコ*Omphalotus illudens* (jack o' lantern) だけである。それらの化合物はセスキテルペン類のイルジンSとイルジンMである。イルジンは高度に細胞毒性化合物であるが、特に固形腫瘍系では低い治療指数を有する。しかしながら、それらの構造の修飾により、大幅に改善された治療指数を有する幾つかの類似体が生成された。白血病および様々な固形腫瘍のマウス異種移植片での試験において顕著な効果が観察されている。

20

第一および第二世代類似体、例えばデヒドロイルジンMおよびアシルフルベンが記載されている(WO 91/04754)。有望な化合物は第三世代類似体のヒドロキシメチルアシルフルベン(HMAF)である。ヌードマウスにおいてMV 522転移性肺癌異種移植片を使った試験では、全てのマウスにおいて完全な腫瘍後退が観察された。HMAFは乳癌(MX-1)、結腸癌(HT-29)および皮膚癌に対しても著しい活性を示した。

30

イルジンSとイルジンMの構造は1963年に初めて発表された〔McMorris他, J. Am. Chem. Soc. 85:831 (1963)〕。最近まで、それらの化合物の全合成は1例しか報告されていない〔Matsumoto他, Tetrahedron Lett. 1171 (1970)〕。この合成は、適当に置換されたシクロペンテノンへのシクロプロパン中間体のマイケル付加を含んだ。次いで得られた生成物が、アルコール縮合を受けてイルジンの六員環を形成することができる中間体へと変換された。合成を完結するには更に多数の反応が必要であった。

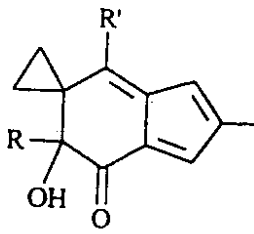
Padwa他〔J. Am. Chem. Soc. 116:2667 (1994)〕は、環状カルボニルイリド双極子とシクロペンテノンとの双極子環付加反応を使って六員環を作製するイルジン骨格の合成アプローチを発表した。KinderおよびBair〔J. Org. Chem. 59:6955 (1994)〕も、イルジンMを合成するのにPadwa方法論を使用した。しかしながら、これらの合成は長いので、アシルフルベンを大規模生産するにはあまり適していなかった。

40

従って、アシルフルベンを合成するための改良方法が引き続き必要とされている。

発明の要約

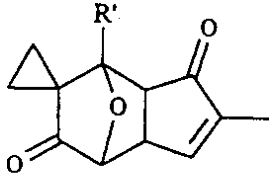
本発明は、式(I)の化合物：



(I)

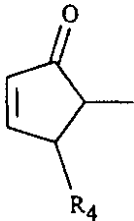
〔上式中、RおよびR'は独立に(C₁~C₄)アルキル、好ましくはメチルである〕の合成方法を提供する。本発明によれば、式(I)の化合物の合成の際の好ましい中間体である式(V)の化合物：

10



(V)

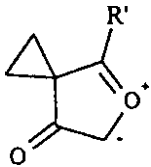
を合成する方法であって、式(II)のシクロペンテノン：



(II)

20

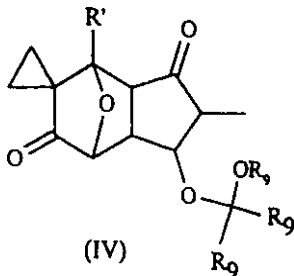
〔上式中、R₄は-O-C(R₉)₂O(R₉)であり、ここでR₉は(C₁~C₄)アルキル、好ましくはメチルである〕を、式(III)の環状カルボニリド双極子：



(III)

30

とカップリングせしめて、式(IV)の化合物：



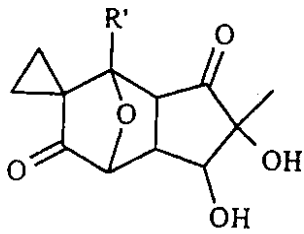
(IV)

40

を生成する段階、そして

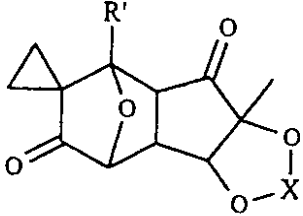
化合物(IV)を塩基で処理して式(V)のケトンを生成する段階を含んで成る。

本発明の方法は更に、前記ケトンを経ヒドロキシル化して、式(VI)の化合物：



(VI)

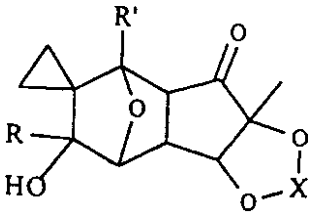
を生成する段階、そして式 (VI) の化合物を除去可能な 1, 2 - ジオール保護試薬で処理して式 (VII) の中間体:



(VII)

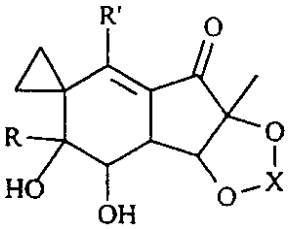
(上式中 X は除去可能な 1, 2 - ジオール保護基である) を生成する段階を更に含んでもよい。保護基は、アルデヒドまたはケトン、例えばアセトン、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒドまたはベンズアルデヒドでの処理により環状アセタールを形成させることによって導入することができる。例えば、アセトンとの反応によりイソプロピリデン誘導体 (アセトニド) を導入することができる。好ましくは、2, 2 - ジメトキシプロパンとの酸触媒型交換反応によりイソプロピリデン基が導入される。

上記方法は更に、化合物 (VII) を RMgCl [ここで R は $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$) アルキルである] で処理して式 VIII のグリニャール生成物:



(VIII)

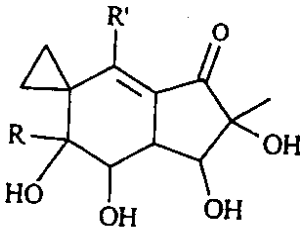
を生成する段階、そしてその酸素ブリッジを開裂せしめて式 (IX) のジオール:



(IX)

を生成する段階を更に含んで成る。

上記方法は、ジオール保護基を除去して式 (X) のテトラオール



(X)

10

20

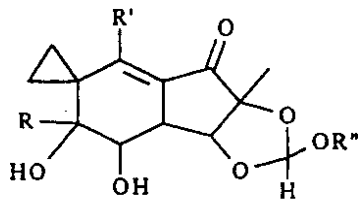
30

40

50

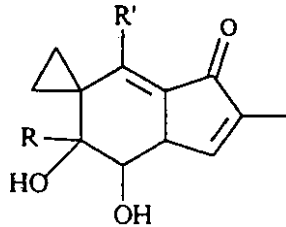
を生成する段階を更に含んで成る。

次いで前記テトラオールを式 (X I) のオルトエステル：



(XI)

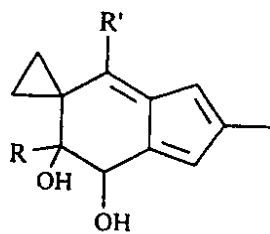
〔上式中、R は (C₁ ~ C₃) アルキルである〕に変換し、そしてシス - ヒドロキシルを脱離せしめて、式 (X II) のジエノン：



(XII)

を生成する。

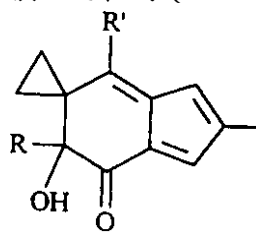
上記方法は、生成するアルコールを脱水する条件下で式 (X II) の化合物を還元してケトンアルコールに変換して、式 (X III) のフルベン：



(XIII)

を生成する段階を更に含んで成る。

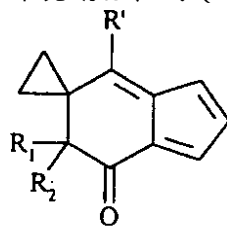
次いで、式 (X III) のフルベンを酸化して式 (I) の化合物：



(I)

を与える。

本発明は、式 (X VII) の化合物の合成方法も提供する：



(XVII)

10

20

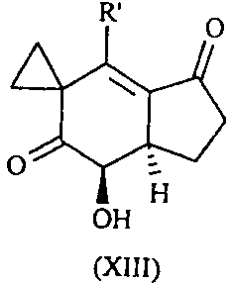
30

40

50

〔上式中、 R_1 はOHであり、 R_2 はHであり、そしてR は ($C_1 \sim C_4$) アルキル、好ましくはメチルである〕。

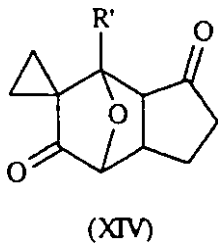
本発明によれば、式 (XVII) の化合物の合成の際の好ましい中間体である式 (XIII) のジケトン：



10

を合成する方法が提供され、該方法は、

(a) 式 (XIV) の化合物中の酸素ブリッジを開裂せしめて



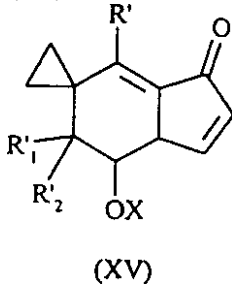
20

式 (XIII) のジケトンを生成する段階を含んで成る。

上記方法は、

(b) 式 (XIII) の化合物中のヒドロキシル基を除去可能なヒドロキシル保護基 X で保護する段階；そして

(c) 五員環中に1つの二重結合を導入して式 (XV) の化合物：



30

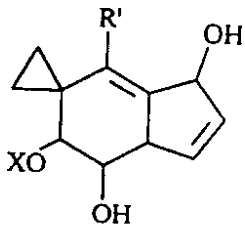
(上式中 R_1 と R_2 は一緒になってケトであり、そして X は除去可能なヒドロキシル保護基である) を生成する段階

を更に含んで成る。除去可能なヒドロキシル保護基は、適当な試薬、例えば式 ($C_1 \sim C_4$) アルキル)₃SiCl の試薬、例えばトリエチルシリル (TES) クロリド、トリメチルシリル (TMS) クロリド、t-ブチルジメチルシリル (TBDMs) クロリド、ジメチル (1, 2, 2-トリメチルプロピル) シリルクロリド、またはトリス (イソプロピル) シリル；並びにメトキシメチルクロリド、-メトキシエトキシメチルクロリドおよびイソブチレンとの反応により導入することができる。

40

上記方法は、

(d) 式 (XVI) の化合物を生成する条件下で両方のケト基を還元してヒドロキシ基を生成する段階；

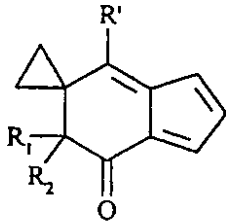


(XVI)

(e) シクロペンテノールヒドロキシル基を脱離せしめる段階；そして

(f) シクロヘキサノールヒドロキシル基を酸化しそしてヒドロキシル保護基 X を除去して、式 (XVII) の化合物：

10



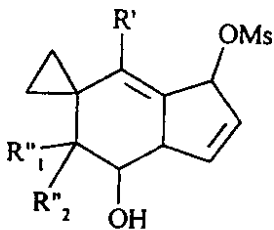
(XVII)

(上式中 R₁はOHでありそしてR₂はHである)を生成する段階を更に含んで成る。

20

上記方法は付加的に、

(g) 段階(d)の後に、前記アルコールを塩基の存在下で塩化メシルで処理して、式 (XVIII) のメシレート：

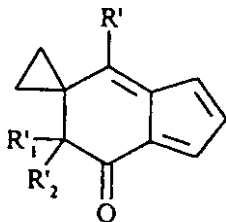


(XVIII)

30

(上式中、R₁は-OXであり、R₂は存在せず、そしてRはHである)を生成する段階を含んで成る。

本発明は更に、式 (XXIII) の化合物の合成方法を提供する：

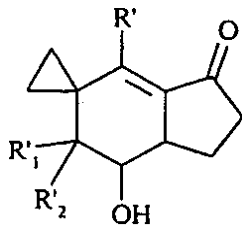


(XXIII)

40

[上式中、R₁とR₂は一緒になってエチレンジオキシであり、そしてRは(C₁~C₄)アルキル、好ましくはメチルである]。

本発明方法によれば、式 (XIII) の化合物のカルボニル基をアセタール基に変換して、式 (XIX) の化合物を得る。

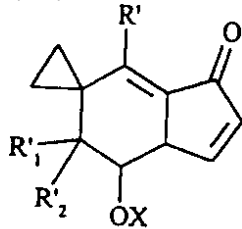


(XIX)

上記方法は、

(b) 式(XIX)の化合物中のヒドロキシル基を除去可能なヒドロキシル基Xで保護する段階；そして 10

(c) 五員環中に1つの二重結合を導入して、式(XX)の化合物：

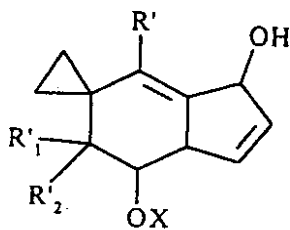


(XX)

(上式中、Xは除去可能なヒドロキシル基である)を生成する段階を更に含んで成る。

上記方法は、

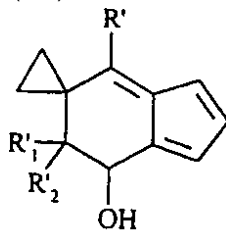
(d) 式(XXI)の化合物を生成する条件下でケト基を還元してヒドロキシル基にする段階；



(XXI)

(e) シクロペンテノールヒドロキシル基を脱離せしめる段階；

(f) ヒドロキシル保護基Xを除去して式(XXII)の化合物を生成する段階；



(XXII)

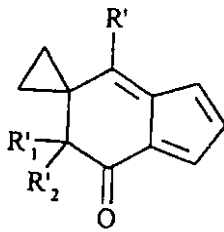
そして

(g) シクロヘキサノールヒドロキシル基を酸化して式(XXIII)の化合物を生成する段階；

20

30

40

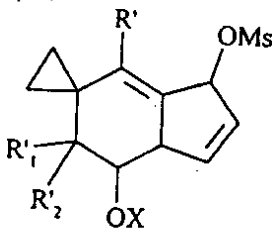


(XXIII)

を更に含んで成る。

上記方法は、

(h) 段階(d)の後で、前記アルコールを塩化メシルで処理して式(X XIV)のメシレート：



(XXIV)

を生成する段階を更に含んで成る。

式(X VIII)および式(X XIV)の両メシレートに関しては、これらメシレートは比較的不安定であるので、放置しておくとうフルベンになる。保護基Xの除去と酸化により、それぞれ式(X VII)および式(X XIII)の化合物が得られる。

本発明は更に式I ~ X XIVの新規化合物も提供し、これらの化合物は全て、例えばKelner他の米国特許第5,523,490号明細書に開示されているような6-置換アシルフルベン類似体(6-置換アシルフルベン)の合成において中間体として有用であるか、またはそれ自体抗腫瘍活性もしくは細胞毒性活性を有する。

【図面の簡単な説明】

図1は、式(I)の化合物、特に化合物26の合成を表す略図である。

図2は、式(X V)の化合物、特に化合物35の合成を表す略図である。

図3は、式(X V)の化合物、特に化合物42の合成を表す略図である。

発明の詳細な説明

RおよびR'がメチルである式(I)のイルジン類似体(化合物26)は、図1を利用することによって合成することができる。指摘した化合物の後の数字は、スキームI, IIおよびIIIの中の番号を付けた化合物を指す。出発化合物(14)は、フルフラールと塩化メチルマグネシウムから出発した後、酸で触媒される転位反応により容易に調製される〔Piancatelli他, Tetrahedron Lett. 3555 (1976)〕。アセタール誘導体15を形成させた後、例えばイリド5と反応させることによる14中のヒドロキシルの保護は、付加物16を与える(収率84%)。16の穏和な塩基処理(KOH-MeOH, 室温, 1時間)により不飽和ケトン17を得る(95%)。THF中でOsO₄, NMOを使って17をジヒドロキシル化して(室温, 24時間)シス-ジヒドロキシ生成物18を与え、次いでジメトキシプロパンとp-TsOHを使ってそれをアセトニド19に変換する(2段階で87%)。塩化メチルマグネシウムと19とのレギオ選択的反応(THF中, -78)はグリニャール生成物20を与える。10%KOH-MeOHによる80で2時間の20の処理は酸素ブリッジを開裂させてジオール21を与える(2段階で75%)。X線結晶学分析により構造(21)を確かめると、2個のヒドロキシルがトランス関係であることを示す。

室温で12時間MeOH中でDowex樹脂(H⁺型)を使って前記アセトニドを加水分解することにより、収率95%でテトラオール22を得る。オルト蟻酸トリメチルとp-TsOHを使った室温での処理により22をオルトエステル23に変換した後、23を減圧下で190で加熱することに

10

20

30

40

50

より、シス - ヒドロキシルの脱離が起こってジエノンを与える。この反応の収率は低いけれども、無水酢酸を添加することによって改善することができる。良好な収率でモノアセテートとジアセテート (24 a , b) が得られる。NaBH₄-CeCl₃を使って前記ケトン還元すると対応するアルコールが生じるが、それは不安定であり、放置しておくともフルベンになる。水素化リチウムアルミニウムでの処理によりアセテート基を除去し、そして生じたフルベン25をデス - マーチン試薬を使って α アシルフルベン26に酸化する。最後の4段階の総収率は約30%である。

R₁とR₂が一緒になってエチレンジオキシである式 (X V) のアシルフルベン類似体 (化合物35) は、図 2 に示されるように合成することができる。イソプロパノール中のK₂CO₃を使って室温で中間体 7 中の酸素ブリッジを開裂せしめて、ジケトン27を得る (収率87%) 。レギオ選択的アセタール形成 (エチレングリコール , p-TsOH , C₆H₆ , 室温) は定量的収率でモノアセタール28を与える。トリエチルシリルエーテルとしてのヒドロキシルの保護 (トリエチルシリルクロリド , ピリジン , 60) は定量的である。95 でクロロベンゼン中のベンゼンセレン酸無水物での処理により化合物29に二重結合を導入して、相互共役ケトン30を得る (78%) 。30の還元 (NaBH₄ , CeCl₃ · 7H₂O , MeOH中) はアルコール31を与える。この化合物をメタンスルホニルクロリドとトリエチルアミンで処理するとフルベン33が得られる (不安定なメシレート32を経由して) 。シリル保護基の除去 (p-TsOH , アセトン - 水1:1) によりアルコール34を与え、それをジクロロメタン中で二クロム酸ピリジニウムで酸化するとアシルフルベン35が得られる (4段階で収率60%) 。

R₁がOHでありそしてR₂がHである別の式 (X V I I) の類似体 (化合物42) が中間体27から合成できる。図 3 に示されるように、化合物27をトリエチルシリル (T E S) エーテル36に変換する。次いでフェニルセレン酸無水物との反応により五員環に1つの二重結合を導入すると、良好な収率で37が得られる。このジケトン水を水素化ホウ素ナトリウム - 塩化セリウムで還元すると対応するアルコールを与え、それと同時にT E S基の転位が起こって化合物38を生じる。後者の化合物をトリエチルアミンと塩化メシルで処理すると不安定なメシレート39を与え、それはすぐにフルベン40になる。デス - マーチン (Dess - Martin) 試薬での40の酸化とシリル保護基の除去により、 α アシルフルベン類似体42が得られる。

式 (I) , (X V I I) および (X X I I I) の化合物並びにそれらの中間体は抗腫瘍剤として有用であり、即ち哺乳動物宿主 (例えばヒトおよび家畜) において試験管内でまたは生体内で腫瘍細胞の増殖を抑制するのに有用であり、そして特に固形腫瘍および多剤耐性腫瘍に対して効果的である。それらの化合物は、比較的少数の治療法しか利用できない固形腫瘍の治療に特に有用であるだろう。そのような腫瘍としては、類表皮腫および骨髄腫、急性 (A M L) または慢性 (C M L) 骨髄性白血病、並びに肺癌、卵巣癌、乳癌および結腸癌が挙げられる。それらの化合物は子宮内膜腫、膀胱癌、膵臓癌、リンパ腫、ホジキン病、前立腺癌、肉腫および精巣癌、並びに中枢神経系の腫瘍、例えば脳腫瘍、神経芽細胞腫および造血細胞癌、例えばB細胞性白血病 / リンパ腫、骨髄腫、T細胞性白血病 / リンパ腫および小細胞性白血病 / リンパ腫が挙げられる。それらの白血病 / リンパ腫は急性 (A L L) または慢性 (C L L) のいずれでもよい。

前記化合物は、医薬上許容される担体と共に抗腫瘍活性有効量の1または複数のイルジン類似体を含んで成る医薬組成物、例えば医薬の単位投与形 (剤形) に配合してもよい。本発明の方法は、式 (I) , (X V I I) または (X X I I I) の化合物の医薬上許容される塩を製造するためにも適用できる。医薬上許容される塩としては、適用可能な場合には、アミン酸付加塩並びに遊離ヒドロキシル基の一、二および三リン酸塩が挙げられる。アミン塩としては、無機および有機酸の塩、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、炭酸水素塩などが挙げられる。アルカリ金属アミンまたはアンモニウム塩は、ヒドロキシアリール基を金属水酸化物、アミンまたはアンモニウムと反応させることにより形成することができる。

上記化合物は医薬組成物として製剤化して哺乳動物宿主、例えばヒト癌患者に、特定の投与経路に適応した様々な形態で、すなわち経口的にまたは静脈内、腹腔内、筋肉内もしくは

10

20

30

40

50

は皮下経路により非経口的に、投与することができる。

被検者は感受性の癌腫、すなわち悪性細胞集団または腫瘍を有する任意の哺乳類であることができる。前記類似体は生体内でヒト腫瘍に対して効果的であり、且つ試験管内でヒト腫瘍細胞系に対して効果的である。

よって、上記化合物は、例えば医薬上許容される賦形剤、例えば不活性希釈剤または同化できる食用担体と共に、経口投与することができる。それらは硬質または軟質ゼラチンカプセル中に封入してもよく、錠剤に圧縮してもよく、または患者の治療食の食物中に直接配合してもよい。経口治療用投与には、活性化化合物を1または複数の賦形剤と組み合わせることができ、そして摂取可能な錠剤、パッカル錠、トローチ剤、カプセル剤、エリキシル剤、懸濁液剤、シロップ剤、カシェ剤、などの形で使用することができる。そのような組成物および製剤は活性化化合物を少なくとも0.1%含むべきである。もちろん、該組成物および製剤の比率は異なることができ、便利には与えられた単位投与形の重量の2%~約60%であることができる。そのような治療上有用な組成物中の活性化化合物の量は、有効な投与レベルが得られるような量である。

錠剤、トローチ剤、丸剤、カプセル剤などは次のものを含んでもよい：結合剤、例えばトラガカントガム、アラビアガム、コーンスターチまたはゼラチン；賦形剤、例えばリン酸二カルシウム；崩壊剤、例えばコーンスターチ、ポテトスターチ、アルギン酸など；滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム；並びに甘味剤、例えばショ糖、乳糖もしくはサッカリン、または矯味矯臭剤、例えばペパーミント、ウインターグリーン油もしくはチェリーフレーバリングを添加してもよい。単位投与形がカプセル剤である時は、上記種類の物質に加えて、液体担体、例えば植物油またはポリエチレングリコールを含んでもよい。様々な他の物質がコーティングとして存在してもよく、または固形の単位投与形の物理的形態を別の方法で修飾するために存在してもよい。例えば、錠剤、ピル剤またはカプセル剤は、ゼラチン、ワックス、シェラックまたは糖などでコーティングすることができる。シロップ剤またはエリキシル剤は活性化化合物、甘味剤としてショ糖、保存剤としてメチルおよびプロピルパラベン、色素および矯味矯臭剤、例えばチェリーまたはオレンジフレーバリングを含むことができる。もちろん、どんな単位投与形を調製するのに使用される材料でも医薬上許容されるものであるべきであり、且つ使用量で実質的に非毒性であるべきである。加えて、活性化化合物は徐放性製剤や装置に組み込んでよい。

活性化化合物は注入または注射により静脈内にまたは腹腔内に投与することもできる。活性化化合物の溶液は、場合により非毒性界面活性剤と混合した、水溶液として調製することができる。グリセロール、液体ポリエチレングリコール、トリアセチンおよびそれらの混合物中並びに油中の懸濁液を調製することもできる。通常の貯蔵および使用条件下では、それらの製剤は微生物の増殖を防ぐために保存剤を含有する。

注射または注入用に適した医薬剤形としては、無菌注射可能なもしくは注入可能な溶液もしくは分散液の即席調製に適合した活性成分を含んで成る、無菌水性液剤もしくは懸濁液剤または無菌粉剤を挙げることができる。どの場合でも、最終的な剤形は製造および貯蔵条件下で無菌で、液状で且つ安定でなければならない。液体担体または賦形剤は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えばグリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコールなど）、植物油、非毒性グリセリルエステルおよびそれらの適当な混合物を含んで成る、溶媒または液体分散媒であることができる。適切な流動性は、例えば、リポソームの形成により、分散液の場合には必要な粒子サイズの維持により、または界面活性剤の使用により、維持することができる。微生物の作用の予防は、様々な抗菌剤および抗真菌剤により、または例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサルなどにより行うことができる。多くの場合、等張化剤、例えば糖、緩衝剤または塩化ナトリウムを含むのが好ましいだろう。注射用組成物の持続性吸収は、吸収を遅らせる剤、例えばモノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンの組成物中での使用により達成することができる。無菌注射用溶液は、必要量の活性化化合物を上記に例示した様々な他の成分と共に適当な溶剤中に混和し、必要ならばその後で濾過滅菌することにより調製される。無菌注射用溶液の調製に用いる無菌粉剤の場合、好ましい調製方法は、事

10

20

30

40

50

前に滅菌濾過した溶液中に存在する任意の追加の所望の成分と活性製剤の粉末を与える、真空乾燥および凍結乾燥技術である。

本発明の方法に従って製造された化合物の有用な投与量は、その化合物の試験管内活性および動物モデル（例えばイリジン類似体について教示されているようなマウスまたはイヌモデル、例えば米国特許第5,439,936号および同第5,523,490号明細書のもの）での生体内活性を、例えばBorch他（米国特許第4,938,949号明細書）により教示されているような高等動物（例えば子供および成人）での活性に関連づけることにより決定することができる。

類似体の治療有効量は、処置すべき被検者および腫瘍によって必然的に異なる。しかしながら、イルジンSやMに比較して減少した毒性を有するため、比較的高用量の当該類似体を投与することができる。静脈内投与には30~112,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重の治療量が特に有効であり、そして腹腔内に投与するならば300~112,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重の量が有効である。当業者は、その量が投与方法によって異なり得ることを理解している。

本発明を下記の具体例により更に説明することにする。

実施例

実施例 I - 化合物36の合成

一般法。使用前に溶媒を乾燥しそして蒸留した。THFとジエチルエーテルはナトリウム-ベンゾフェノンから蒸留し、 CH_2Cl_2 とトリエチルアミンは CaH_2 から蒸留した。融点は未補正の値である。

^1H -および ^{13}C -NMRスペクトルはそれぞれ300MHzおよび75MHzで測定した。高分解能質量スペクトルは、ミネソタ大学の質量分析サービス研究所（Mass Spectrometry Service Laboratory）により70eV（EI）で測定した。カラムクロマトグラフィーはシリカゲル（Davisil 230-425メッシュ、Fisher Scientific）上で行った。場合により、シリカゲルを中和するために少量のトリエチルアミンを使用した。

化合物15。2-メトキシプロペン（1.55ml, 16.2ミリモル）中の14（0.448g, 4ミリモル）の溶液に、アルゴン下で1滴の POCl_3 を加えた。生じた溶液を25℃で12時間攪拌し、次いで3滴の Et_3N によりクエンチングした。揮発性成分を真空中で留去した後、0℃以下で結晶化する褐色液体として生成物15が得られた（0.69g, 94.3%）。 ^1H -NMR（ CDCl_3 ）：7.43（dd, 1H）, 6.17（d, 1H）, 4.58（br s, 1H）, 3.26（s, 3H）, 2.26（m, 1H）, 1.41（s, 3H）, 1.40（s, 3H）, 1.22（d, 3H）。

化合物16。 CH_2Cl_2 （50ml）中の15（5.02g, 27.3ミリモル）、酢酸ロジウム（145mg, 0.33ミリモル）およびDMF（500 μl ）の混合物に、 CH_2Cl_2 （50ml）中の4（6.0g, 39.5ミリモル）の溶液を40℃で10分以内で滴下添加した。橙赤色溶液を40℃で1.5時間還流させ、そして真空中で溶媒を除去した。クロマトグラフィー（ヘキサン/EtOAc, 10:2）により、白色結晶として生成物16が得られた（7.10g, 84.5%）。m.p. : 142-144℃； ^1H -NMR（ CDCl_3 ）：4.98（s, 1H）, 4.13（dd, 1H）, 3.28（s, 3H）, 2.82（t, 1H）, 2.63（d, 1H）, 2.54（m, 1H）, 1.43（s, 3H）, 1.42（s, 3H）, 1.18（s, 3H）, 1.08（d, 3H）, 1.29（m, 1H）, 1.03-1.16（m, 2H）, 0.72（m, 1H）； ^{13}C -NMR（ CDCl_3 ）：213.3, 212.1, 101.2, 87.4, 81.8, 73.8, 59.4, 50.4, 49.7, 45.8, 39.0, 26.0, 25.1, 14.1, 13.7, 12.4, 11.4。IR（薄膜, cm^{-1} ）：2985, 1738, 1389, 1339, 1173, 1080, 1052, 991, 859, 827；HRMS： $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_5$ についての計算値：308.1624, 実測値：308.1625。

化合物17。5% KOH-MeOH（35ml）中の16（594.3mg, 1.93ミリモル）の溶液を室温で1時間攪拌した。生じた赤色溶液を次いで中和し、EtOHで抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水（20ml \times 2）で洗浄し、そして Na_2SO_4 上で乾燥した。クロマトグラフィー（ヘキサン/EtOAc, 10:3）により、白色結晶として生成物17が得られた（390.9mg, 93%）。m.p. : 108.5-109.4℃； ^1H -NMR（ CDCl_3 ）：7.15（d, 1H）, 4.24（s, 1H）, 3.21（br s, 1H）, 2.55（d, 1H）, 1.75（s, 3H）, 1.23（s, 3H）, 1.25（m, 1H）, 1.10（m, 1H）, 0.97（m, 1H）, 0.74（m, 1H）； ^{13}C -NMR（ CDCl_3 ）：211.77, 205.86, 154.23, 145.86, 86.05, 80.93, 54.68, 45.82, 37.56, 14.05, 13.22, 11.58, 10.22；IR（薄膜, cm^{-1} ）：1754, 1703, 1639, 1389, 1339, 997；HRMS： $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3$ についての計算値：218.0943,

10

20

30

40

50

実測値：218.0941。

化合物19。THF (17.7ml) とH₂O (0.5ml) の中の17 (349.4mg, 1.60ミリモル) とNMO (355 mg) の溶液に、OsO₄ - THF溶液 (2.5重量%, 3.5ml) を加えた。25 °Cで21時間攪拌した後、水性Na₂SO₃溶液により反応をクエンチングした。反応混合物をEtOAcで抽出した。有機相を飽和NaCl溶液で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥しそして濃縮した。粗製ジオール生成物18を更に精製せずに次の段階に使用した。少量の18をクロマトグラフィーにより精製した。¹H-NMR (CDCl₃) : 4.60 (s, 1H), 3.95 (t, 1H), 3.01 (d, 1H), 2.94 (d, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.81 (dd, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.33 (m, 1H), 1.18 (m, 1H), 1.06 (m, 1H), 0.75 (m, 1H)。

粗製ジオール18を、微量のp-TsOHの存在下でCH₃CN (8.0ml) 中で2, 2 - ジメトキシプロパン (0.8ml, 4当量) と反応させた。25 °Cで10時間攪拌した後、混合物をCH₂Cl₂で希釈し、そして飽和NaHCO₃溶液とブラインで洗浄した。クロマトグラフィー (ヘキサン / EtOAc, 10:2) により、白色結晶として生成物19が得られた (308.5mg, 87.3%)。m.p. : 178.5-179.5 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) : 4.58 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 2.89 (q, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.28 (m, 1H), 1.16 (m, 1H), 1.05 (m, 1H), 0.69-0.76 (m, 1H); ¹³C-NMR (CDCl₃) : 215.53, 210.05, 110.66, 87.96, 86.44, 85.03, 83.34, 57.36, 45.37, 38.49, 27.17, 25.96, 16.92, 14.19, 13.57, 12.32; IR (薄膜, cm⁻¹) : 2986, 1746, 1372, 1338, 1247, 1216, 1158, 1082; HRMS : C₁₆H₂₀O₅ についての計算値 : 292.1311, 実測値 : 292.1315。

化合物21。-78 °CにおいてTHF (25ml) 中の19 (289.5mg, 0.99ミリモル) の溶液に、MeMgCl - THF溶液 (3.0M, 830 μl, 2.5当量) をゆっくり加えた。2.5時間後、その溶液を0 °Cに温め、飽和NH₄Cl溶液でクエンチングした。その溶液をEtOAcで抽出し、そして有機相をブライン溶液で洗浄した。乾燥した有機溶液を濃縮すると、粗製化合物20が得られた。¹H-NMR (CDCl₃) : 4.29 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.45 (d, 1H), 2.78 (d, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.77 (m, 1H), 0.67 (m, 1H), 0.52 (m, 1H), 0.20 (m, 1H); IR (薄膜, cm⁻¹) : 3492, 2984, 2934, 1743, 1454, 1373, 1257, 1210, 1159, 1082; HRMS : C₁₇H₂₄O₅ についての計算値 : 308.1624, 実測値 : 308.1629。

粗製化合物20を10% KOH - MeOH溶液に溶かした。赤色混合物を80 °Cで2時間加熱し、次いでH₂OとCH₂Cl₂の間に分配させた。有機相をブラインで洗浄し、次いでNa₂SO₄上で乾燥した。クロマトグラフィー (ヘキサン / EtOAc, 10:15) により、白色結晶として生成物21が得られた (228.0mg, 75%) (¹H-NMRによると分離できない異性体混合物を示した)。m.p. : 162.0-164.0 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) : 4.52 (d, 1H), 3.88 (dd, 1H), 3.38 (m, 1H), 2.33 (d, 1H), 2.18 (s, 1H), 1.81 (d, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.97-1.18 (m, 4H); ¹³C-NMR (CDCl₃) : 201.52, 152.89, 126.44, 112.96, 85.95, 81.34, 73.14, 72.31, 44.44, 29.41, 28.71, 28.22, 22.82, 21.07, 14.11, 12.58, 7.58; IR (薄膜, cm⁻¹) : 3455, 2987, 2935, 1694, 1599, 1445, 1373, 1240, 1212, 1092, 1048; HRMS : C₁₇H₂₄O₅ についての計算値 : 308.1624, 実測値 : 308.1624。

化合物22。化合物21 (60.9mg, 0.20ミリモル) をMeOH (5.0ml) 中でDowex 50w-x16樹脂 (2.96g) と共に室温で22時間攪拌した。濾過して樹脂を除去し、濾液を飽和NaHCO₃と飽和NaClで洗浄し、次いでNa₂SO₄上で乾燥した。クロマトグラフィー (CH₂Cl₂ / MeOH, 10:1) により、白色結晶として生成物が得られた (49.5mg, 93%)。m.p. : 149.0-151.0 °C; ¹H-NMR (CD₃OD) : 3.83 (d, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.25 (m, 1H), 1.90 (d, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.99-1.11 (m, 4H); ¹³C-NMR (CD₃OD) : 202.95, 156.24, 127.16, 76.44, 74.38, 74.12, 71.69, 44.52, 30.07, 23.14, 20.03, 14.56, 13.30, 8.20; HRMS : C₁₄H₂₀O₅ についての計算値 : 268.1311, 実測値 : 268.1312。

化合物24 a および24 b。THF (3.0ml) 中の22 (40.2mg, 0.15ミリモル) とp-TsOH (3.0mg) の溶液に、25 °CでHC (OCH₃)₃ (130 μl, 8当量) を添加した。2時間後、飽和NaHCO₃溶液を加え、混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で洗浄した。濾液を濃縮して、次の反応のための中間体としてオルトエステル23 (46.3mg

10

20

30

40

50

, 100%)を得た。

Ac₂O (2.0ml) 中のオルトエステル23 (35.7mg, 0.12ミリモル) を150 で1時間加熱した。冷やした反応溶液に、飽和NaHCO₃溶液を加え、そしてEtOAcで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥した。クロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc, 10:3 10:7) により、白色結晶としてそれぞれ57.3% (18.2mg) と9.8% (3.6mg) の収率で生成物24 a と24 b が得られた。

生成物24 a : m.p. : 119-121 ; ¹H-NMR (CDCl₃) : 6.98 (s, 1H) , 5.25 (d, 1H) , 3.92 (br s, 1H) , 1.95 (s, 3H) , 1.92 (s, 3H) , 1.80 (t, 3H) , 0.94-1.42 (m, 4H) ; ¹³C-NMR (CDCl₃) : 195.59, 170.87, 147.53, 145.85, 145.25, 128.16, 74.16, 72.64, 41.02, 30.30, 22.93, 20.89, 13.48, 11.19, 11.00, 7.70 ; IR (薄膜, cm⁻¹) : 3431, 2982, 2914, 1735, 1671, 1613, 1437, 1374, 1237, 1222, 1086, 1027 ; HRMS : C₁₆H₂₀O₄ についての計算値 : 276.1362, 実測値 : 276.1363。

生成物24 b : m.p. : 189.3-191.2 ; ¹H-NMR (CDCl₃) : 6.95 (s, 1H) , 6.12 (d, 1H) , 3.49 (br s, 1H) , 2.00 (s, 3H) , 1.97 (s, 3H) , 1.92 (s, 3H) , 1.79 (s, 3H) , 1.30 (s, 3H) , 0.92-1.27 (m, 4H) ; ¹³C-NMR (CDCl₃) : 195.35, 170.17, 170.35, 146.76, 146.00, 145.47, 127.95, 83.75, 70.53, 41.12, 29.27, 22.38, 20.78, 17.23, 12.35, 11.39, 10.95, 9.11。

24 a からのアシルフルベン化合物26。メタノール (78 μ l) とTHF (155 μ l) 中の24 a (2.3mg, 8.8 μ モル) とCeCl₃ · 7H₂O (24.9mg, 8.0当量) の透明溶液に、0 において過剰のNaBH₄ を1度に添加した。0 で15分後、懸濁液を25 で30分間攪拌した。0 において、混合物を5% HCl 溶液と飽和NH₄Cl でクエンチングし、そしてCH₂Cl₂ で抽出した。有機相をH₂O で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥した。濃縮とクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc, 10:5) により、黄色固体として生成物が得られた (1.8mg, 84%) 。¹H-NMR (CDCl₃) : 6.06 (s, 1H) , 6.01 (s, 1H) , 5.84 (s, 1H) , 2.21 (s, 3H) , 2.04 (s, 3H) , 1.81 (s, 3H) , 1.15 (s, 3H) , 0.62-1.44 (m, 4H) 。

次いでこの黄色化合物を無水エタノール (100 μ l) に溶かし、そこに微量のKCNを加えた。その溶液を25 で一晩攪拌すると、TLC は化合物25 が排他的生成物であることを示した。この溶液をエーテルで希釈し、飽和食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥した。

濃縮後、得られた粗製ジオール25を、CH₂Cl₂ 溶液 (1.2ml) 中のデス - マーチン試薬 (11.8mg) により酸化した。25 で1時間攪拌した後、反応溶液をエーテルで希釈し、水性炭酸水素ナトリウムと亜硫酸水素ナトリウムの混合物でクエンチングした。有機相を飽和NaHCO₃ 溶液と飽和NaCl 溶液で洗浄し、そしてNa₂SO₄ 上で乾燥した。濃縮とクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc, 10:1) により、黄色ガムとして生成物26のアシルフルベンが得られた (1.1mg, 24 a から47%) 。¹H-NMR (CDCl₃) : 7.16 (s, 1H) , 6.43 (t, 1H) , 2.15 (s, 3H) , 2.00 (s, 3H) , 1.38 (s, 3H) , 0.70-1.55 (m, 4H) ; IR (薄膜, cm⁻¹) : 3464, 2922, 2851, 1723, 1664, 1610, 1487, 1441, 1355, 1327, 1264, 1095, 1031 ; HRMS : C₁₄H₁₆O₂ についての計算値 : 217.1229 (M+H⁺) , 実測値 : 217.1224 (M+H⁺) 。

24 b からのアシルフルベン化合物26。メタノール (100 μ l) とTHF (200 μ l) 中の24 b (4.1mg, 0.013ミリモル) およびCeCl₃ · 7H₂O (39.5mg, 0.11ミリモル) の透明溶液に、0 において過剰のNaBH₄ を1度に添加した。0 で1時間後、懸濁液を25 で15分間攪拌した。0 において、混合物を5% HCl 溶液と飽和NH₄Cl 溶液でクエンチングし、そしてCH₂Cl₂ で抽出した。有機相をH₂O で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥した。濃縮とクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc, 10:3) により、黄色固体として生成物が得られた (3.9mg, 100%) 。¹H-NMR (CDCl₃) : 6.24 (s, 1H) , 6.18 (s, 1H) , 6.02 (d, 1H) , 2.06 (s, 3H) , 2.03 (s, 3H) , 1.89 (s, 3H) , 1.82 (s, 3H) , 1.50 (s, 3H) , 1.39 (m, 1H) , 0.99-1.07 (m, 3H) 。

次いでこの黄色固体 (3.0mg, 0.01ミリモル) をエーテル (0.6ml) に再溶解し、そしてエーテル (0.4ml) 中のLiAlH₄ (12mg, 0.31ミリモル) を入れた反応容器に0 で添加した。得られた懸濁液を0 で30分間攪拌し、次いで20分間に渡り25 にまで温めた。アセトンで反応液をクエンチングした後、5% HCl 溶液と飽和NH₄Cl 溶液を加えた。この混合物を

10

20

30

40

50

エーテルで抽出した。合わせたエーテル相を飽和NaCl溶液で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥した。溶媒を除去して粗製ジオール25を得た。

粗製ジオール25を、CH₂Cl₂溶液(1.5ml)中のデス-マーチン試薬(70mg)により酸化した。25で1時間攪拌した後、反応溶液をエーテルで希釈し、水性炭酸水素ナトリウムと亜硫酸水素ナトリウムの混合物でクエンチングした。有機相を飽和NaCO₃溶液と飽和NaCl溶液で洗浄し、そしてNa₂SO₄上で乾燥した。濃縮とクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc, 10:1)により、黄色ガムとして生成物アシルフルベン26が得られた(0.7mg, 24bから33%)。¹H-NMR(CDCl₃): 7.16(s, 1H), 6.43(t, 1H), 2.15(s, 3H), 2.00(s, 3H), 1.38(s, 3H), 0.70-1.55(m, 4H); IR(薄膜, cm⁻¹): 3464, 2922, 2851, 1723, 1664, 1610, 1487, 1441, 1355, 1327, 1264, 1095, 1031; HRMS: C₁₄H₁₆O₂についての計算値: 217.1229(M+H⁺), 実測値: 217.1224(M+H⁺)。 10

実施例II - 化合物35の合成

一般法。融点は未補正の値である。¹H-および¹³C-NMRスペクトルはそれぞれ300MHzおよび75MHzで測定した。高分解能質量スペクトルは、ミネソタ大学の質量分析サービス研究所(Mass Spectrometry Service Laboratory)により測定した。全てのクロマトグラフィーはシリカゲル(Davisil 230-425メッシュ, Fisher Scientific)を使用し、溶媒は酢酸エチルとヘキサンであった。分析用TLCはWhatman 4420 222シリカゲルプレート上で行った。反応は通常TLCによりモニタリングした。収率は出発物質を再使用した後で計算した。

化合物7。化合物7は文献に従って白色固体として合成した。m.p.134-6; IR(KBr): 2993, 2952, 1757, 1743, 1454cm⁻¹; ¹H-NMR(CDCl₃): 0.74(m, 1H), 1.03(m, 1H), 1.13(m, 1H), 1.25(s, 3H), 1.32(m, 1H), 2.08(m, 2H), 2.27(m, 2H), 2.54(d, J=7.5Hz, 1H), 2.92(m, 1H), 4.45(s, 1H); ¹³C-NMR(CDCl₃): 216.6, 211.4, 87.7, 87.4, 57.6, 41.3, 39.2, 38.3, 25.1, 14.1, 13.4, 11.9; MS m/z 206(M⁺), 177, 149, 124; HRMS: C₁₂H₁₄O₃についての計算値: 206.0943, 実測値: 206.0941。 20

化合物27。7(2.83g, 13.7ミリモル)と2-プロパノール(500ml)の攪拌溶液に25でK₂CO₃(8g, 58.0ミリモル)を添加した。混合物を7日間攪拌し、次いでEtOAcとH₂Oの間に分配させた。有機抽出液を飽和MH₄Clで洗浄し、そしてMgSO₄上で乾燥した。次いで粗生成物を濃縮し、クロマトグラフィーにかけると、1.88gの7および0.78gの27(82.1%) 30
が得られた。27は白色固体である: mp 183-5; IR(KBr): 3369, 2995, 1696, 1616, 1407, 1367, 1226cm⁻¹; ¹H-NMR(CDCl₃): 1.24(m, 1H), 1.38(m, 1H), 1.68(m, 1H), 1.88(m, 1H), 2.00(s, 3H), 2.16(m, 2H), 2.46(m, 2H), 3.21(m, 1H), 4.06(d, J=2.7Hz, 1H); ¹³C-NMR(CDCl₃): 206.1, 204.8, 147.5, 128.0, 72.0, 42.2, 39.5, 32.1, 21.7, 19.4, 18.6, 11.7; MS m/z 206(M⁺), 177, 150, 147; HRMS: C₁₂H₁₄O₃についての計算値: 206.0943, 実測値: 206.0944。

化合物28。ベンゼン(10ml)中の27(107mg, 0.519ミリモル)とエチレングリコール(3.04g, 49ミリモル)の攪拌溶液に、25においてp-トルエンスルホン酸(12mg, 0.063ミリモル)を加え、次いでそれを24時間攪拌した。混合物をEtOAcと飽和NaHCO₃の間に分配させた。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、油状物に濃縮し、それを 40
クロマトグラフィーにかけると、無色油状物として5mgの27と118mgの28(95.3%)が得られた。IR(KBr): 3469, 2952, 2892, 1757, 1690, 1616, 1374, 1159, 1085cm⁻¹; ¹H-NMR(CDCl₃): 1.00(m, 3H), 1.36(m, 1H), 1.88(d, J=2.7Hz, 3H), 1.96(m, 2H), 2.36(m, 2H), 3.19(t, J=3.9Hz, 1H), 3.78(t, J=3.9Hz, 1H), 4.00(m, 4H); ¹³C-NMR(CDCl₃): 205.4, 148.3, 128.3, 108.9, 67.9, 65.6, 64.5, 41.9, 39.3, 26.8, 20.8, 12.8, 11.5, 6.22; MS m/z 250(M⁺), 221, 193, 177; HRMS: C₁₄H₁₈O₄についての計算値: 250.1205, 実測値: 250.1201。

化合物29。28(8.0mg, 0.032ミリモル)とピリジン(0.5ml)の攪拌溶液に、N₂下でTESC I(0.1ml, 0.25ミリモル)を加えた。反応混合物を60で30分間攪拌し、次いで油状物に濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーにより精製すると無色油状物として13mgの29(50

定量的)が得られた。IR (KBr) : 2959, 2885, 1710, 1610, 1454, 1414, 1381, 1219 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.62 (q, $J=7.8\text{Hz}$, 6H), 0.94 (m, 11H), 1.28 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.87 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 3H), 2.35 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 3.75 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 4.01 (m, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) : 205.6, 148.8, 128.8, 109.5, 69.1, 65.3, 64.7, 43.3, 39.5, 27.4, 21.5, 12.9, 11.6, 6.8, 6.5, 4.8; MS m/z 364 (M^+), 336, 291, 219, 161; HRMS: $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Si}$ についての計算値: 364.2070, 実測値: 364.2070。

化合物30。クロロベンゼン (0.5ml) 中の29 (13mg, 0.0357ミリモル) とフェニルセレン酸無水物 (13mg, 0.0361ミリモル) の溶液を N_2 下で95 で0.5時間攪拌した。この溶液を次いで濃縮しそしてクロマトグラフィーにより処理すると、無色油状物として4.9mgの29と7.0mgの30 (78.2%) が得られた。IR (KBr) : 2959, 2878, 1716, 1683, 1622, 1454, 1381, 1213 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.54 (q, $J=6.3\text{Hz}$, 6H), 0.89 (m, 10H), 1.27 (m, 2H), 1.57 (m, 1H), 1.93 (m, 3H), 3.79 (s, 1H), 4.00 (m, 4H), 6.30 (dd, $J=2.4, 6\text{Hz}$, 1H), 7.28 (dd, $J=2.1, 6\text{Hz}$, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) : 195.9, 154.7, 146.9, 137.7, 127.5, 109.5, 69.2, 65.5, 64.6, 47.4, 28.0, 12.8, 11.1, 7.1, 6.7, 5.0; MS m/z 362 (M^+), 333, 289, 187, 159, 87; HRMS: $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Si}$ についての計算値: 362.1913, 実測値: 362.1919。

化合物34。MeOH (1 ml) 中の30 (20mg, 0.055ミリモル) と $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (35mg, 0.094ミリモル) の溶液に NaBH_4 (過剰) を加えた。生じた混合物を25 で15分間攪拌し、次いで更に NaBH_4 を追加した。15分間攪拌した後、混合物を Et_2O と飽和 MH_4Cl の間に分配させた。エーテル抽出液を MgSO_4 上で乾燥しそして濃縮すると、淡黄色油状物として生成物31が得られた。

CH_2Cl_2 (1 ml) 中の上記粗生成物31の溶液に、 Et_3N (20ml, 0.143ミリモル) と MsCl (20ml, 0.258ミリモル) をそれぞれ25 で添加した。それを5分間攪拌した。次いで該混合物を Et_2O と飽和 NaHCO_3 の間に分配させた。エーテル抽出液を食塩水で洗浄し、そして MgSO_4 上で乾燥した。濃縮後、それをクロマトグラフィーにより処理すると、黄色ガムとして33と34が得られた。

アセトン (2 ml) と水 (1 ml) に溶かした上記化合物33の溶液に、室温で幾らかのp-TsOHを加えた。その混合物を5分間置いておいた後、 Et_2O と飽和 NaHCO_3 の間に分配させた。次いでエーテル抽出液を食塩水で洗浄しそして MgSO_4 で乾燥した。濃縮とクロマトグラフィーの後、それを上記生成物34と合わせて黄色ガムとして10.5mgの34が得られた。IR (KBr) : 3456, 2912, 2885, 1730, 1636, 1441, 1367 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.75 (m, 1H), 1.10 (m, 2H), 1.24 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 2.34 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 3.95 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 4.68 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 6.34 (m, 1H), 6.42 (m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) : 152.0, 139.8, 134.6, 130.5, 125.3, 117.9, 111.9, 71.3, 67.0, 66.1, 31.5, 16.4, 9.5, 6.6; MS m/z 232 (M^+), 215, 189, 160, 145; HRMS: $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3$ についての計算値: 232.1099, 実測値: 232.1093。

化合物35。 CH_2Cl_2 (1 ml) 中の34 (7.3mg, 31ミリモル) とニクロム酸ピリジニウム (26mg, 69ミリモル) の溶液を25 で1時間攪拌した。この混合物を Et_2O により希釈し、次いで濾過した。濃縮した粗生成物をクロマトグラフィーにかけると、黄色結晶として5.2mgの35 (71.9%) が得られた。mp 138-140 ; IR (KBr) : 2959, 2892, 1683, 1616, 1549, 1441, 1360 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.14 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 4.02 (m, 2H), 4.16 (m, 2H), 6.63 (dd, $J=2.4, 4.8\text{Hz}$, 1H), 6.76 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 7.39 (s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) : 187.6, 159.6, 140.3, 135.4, 131.0, 127.9, 124.8, 106.2, 66.0, 33.4, 16.9, 12.9; MS m/z 230 (M^+), 202, 158; HRMS: $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3$ についての計算値: 230.0942, 実測値: 230.0948; UV max (メタノール) 230nm (e 543), 330 (e 3484)。

実施例III - 化合物42の合成

化合物36。ピリジン (3 ml) 中の27 (実施例II) (37mg, 0.18ミリモル) の溶液にTESCl (0.25ml, 0.624ミリモル) を加えた。この混合物を N_2 下で60 にて0.5時間攪拌した。

濃縮とクロマトグラフィーにより、無色油状物として50mgの36 (87%) が得られた。IR (KBr) : 2952, 2872, 1703, 1622, 1461, 1414, 1226 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.58 (q, $J=7.8\text{Hz}$, 6H), 0.97 (m, 10H), 1.25 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 2.42 (m, 2H), 3.09 (b, 1H), 4.01 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) : 206.0, 205.0, 147.0, 128.6, 72.6, 43.0, 39.6, 32.1, 21.4, 19.6, 18.0, 11.5, 6.5, 4.5; MS m/z 320 (M^+), 291, 259; HRMS: $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Si}$ についての計算値: 320.1808, 実測値: 320.1803。

化合物37。クロロベンゼン (2.5ml) 中の36 (278mg, 0.869ミリモル) とフェニルセレン酸無水物 (320mg, 0.889ミリモル) の溶液を、 N_2 下で95 で0.5時間攪拌した。次いで混合物を濃縮しそしてクロマトグラフィーにより処理すると、無色ガムとして58.7mgの36と131.2mgの37 (60.2%) が得られた。IR (KBr) : 2952, 2878, 1730, 1690, 1636, 1454, 1240 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.52 (q, $J=7.8\text{Hz}$, 6H), 0.85 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 9H), 1.20 (m, 1H), 1.36 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 3.58 (s, 1H), 4.26 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 6.45 (dd, $J=2.1, 6\text{Hz}$, 1H), 7.33 (dd, $J=2.1, 6\text{Hz}$, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) : 205.9, 195.3, 153.2, 144.3, 139.4, 127.7, 72.1, 47.3, 32.4, 20.1, 19.7, 11.4, 6.4, 4.4; MS m/z 318 (M^+), 289, 261; HRMS: $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Si}$ についての計算値: 318.1651, 実測値: 318.1658。

化合物40。MeOH (0.3ml) 中の37 (9.5mg, 0.0299ミリモル) と $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (58.5mg, 0.157ミリモル) の溶液に25 で NaBH_4 (過剰) を加えた。それを30分間攪拌した。次いでその混合物を Et_2O と飽和 MH_4Cl の間に分配させた。エーテル抽出液を MgSO_4 で乾燥しそして濃縮すると、淡黄色油状物として生成物38が得られた。

CH_2Cl_2 (0.2ml) 中の上記生成物38の溶液に、 Et_3N (5 ml, 0.036ミリモル) と MsCl (5 ml, 0.965ミリモル) を25 で添加した。次いでその混合物を5分攪拌した後、 Et_2O と飽和 NaHCO_3 の間に分配させた。エーテル抽出液を食塩水で洗浄し、そして MgSO_4 で乾燥した。濃縮後、それをクロマトグラフィーにより処理すると、黄色ガムとして8.2mgの40 (90.3%) が得られた。IR (KBr) : 3557, 3449, 2946, 2878, 1716, 1643, 1461, 1112 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.66 (q, $J=7.8\text{Hz}$, 6H), 0.87 (m, 2H), 0.98 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 9H), 1.26 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 2.55 (d, $J=3.9\text{Hz}$, 1H), 3.24 (s, 1H), 4.94 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 6.35 (m, 2H), 6.46 (m, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) : 148.9, 140.0, 130.4, 117.8, 117.5, 77.0, 68.6, 61.9, 16.1, 11.6, 7.8, 6.8, 5.0; MS m/z 304 (M^+), 287, 175; HRMS: $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Si}$ についての計算値: 304.1859, 実測値: 304.1860。

化合物41。 CH_2Cl_2 (0.2ml) 中の40 (1.2mg, 3.95ミリモル) とデス - マーチン試薬 (2.2mg, 5.19ミリモル) の溶液を25 で30分間攪拌した。この混合物を Et_2O と10% Na_2SO_3 の間に分配させた。次いでエーテル抽出液を食塩水で洗浄し、そして MgSO_4 で乾燥した。濃縮後、それをクロマトグラフィーにより処理すると、黄色ガムとして1.1mgの41 (92.3%) が得られた。IR (KBr) : 2952, 2872, 1690, 1610, 1549, 1354, 1132 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.71 (q, $J=7.8\text{Hz}$, 6H), 0.85 (m, 1H), 0.97 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 9H), 1.21 (m, 2H), 1.45 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 4.50 (s, 1H), 6.66 (dd, $J=2.4, 4.8\text{Hz}$, 1H), 6.72 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.25 (s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) : 193.3, 161.2, 140.7, 131.8, 131.2, 128.3, 122.8, 32.9, 17.1, 12.5, 10.3, 6.9, 5.2; MS m/z 302 (M^+), 273, 245; HRMS: $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}$ についての計算値: 302.1702, 実測値: 302.1710; UV_{max} 227nm (e 15612), 323nm (e 10720)。

化合物42。アセトン (0.8ml) と H_2O (0.4ml) 中の41 (9.0mg, 0.0298ミリモル) の溶液に少量のp-TsOHを添加した。この混合物を30分間攪拌した。次いでそれを Et_2O と飽和 NaHCO_3 の間に分配させた。エーテル抽出液を食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した。濃縮後、それをクロマトグラフィーにより処理すると、黄色ガムとして定量的に42が得られた。IR (KBr) : 3449, 3013, 2925, 1663, 1609, 1441, 1367, 1260 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.81 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 1.36 (m, 1H), 1.44 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 3.82 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 4.55 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 6.70 (dd, $J=2.7, 5.1\text{Hz}$, 1H), 6.81 (t, 1H), 7.32 (s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) : 194.2, 162.2, 140.9, 132.7, 131.4, 126.5

10

20

30

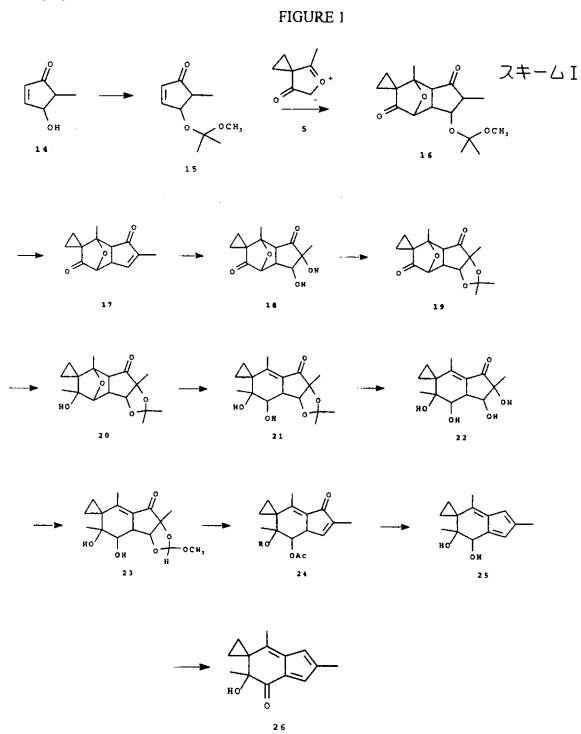
40

50

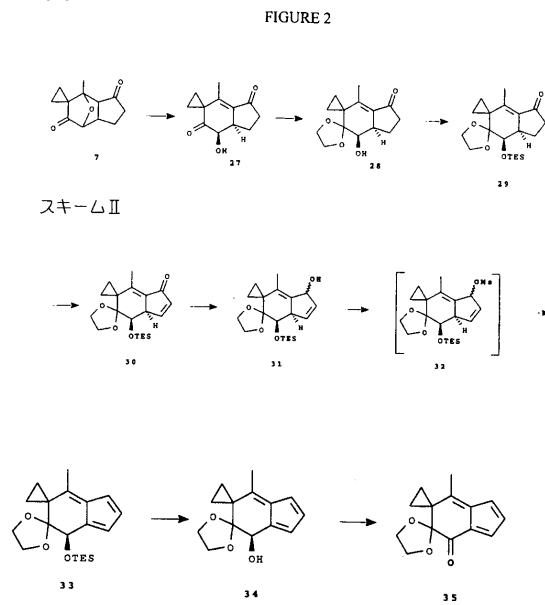
, 124.1, 74.6, 32.8, 17.0, 12.7, 10.3; MS m/z 188 (M^+), 160, 145; HRMS: $C_{12}H_{12}O_2$ についての計算値: 188.0837, 実測値: 188.0840; UV $_{max}$ (メタノール) 227nm (e 13626), 323nm (e 7474)。

本発明を様々な特定の好ましい態様および技術に関して記載してきたが、本発明の精神および範囲を保持しながら多数の変更および修正を行い得ることは理解すべきである。

【図1】

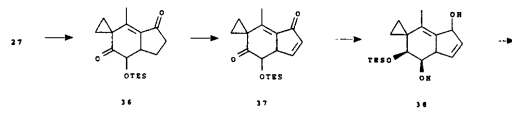


【図2】

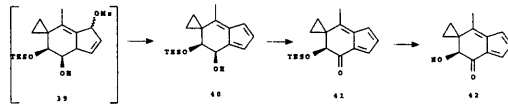


【 図 3 】

FIGURE 3



スキーム III



フロントページの続き

(74)代理人

弁理士 樋口 外治

(72)発明者 マクモリス, トレバー シー.

アメリカ合衆国, カリフォルニア 92037, ラジョラ, ノッティンガムプレイス 8911

審査官 松本 直子

(56)参考文献 特表平05-503077(JP, A)

特表平08-506812(JP, A)

J. Am. Chem. Soc., 1994年, Vol.116, p.2667-2668

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 49/737

C07C 49/633

C07C 49/733

C07D493/02

C07D493/08

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)