

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(10) 国際公開番号

WO 2010/047126 A1

PCT

(43) 国際公開日
2010 年 4 月 29 日(29.04.2010)

(51) 国際特許分類:

C07D 471/04 (2006.01)	A61P 19/02 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)	A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)	A61P 29/00 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)	A61P 31/04 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)	A61P 31/12 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)	A61P 35/00 (2006.01)
A61P 9/08 (2006.01)	A61P 35/04 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)	A61P 37/02 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)	A61P 37/06 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)	A61P 37/08 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)	A61P 43/00 (2006.01)

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 池田 隆史 (IKEDA, Takashi) [JP/JP]; 〒1058660 東京都港区東新橋 1 丁目 1 番 1 9 号 株式会社ヤクルト本社内 Tokyo (JP). 沢田 誠吾 (SAWADA, Seigo) [JP/JP]; 〒1058660 東京都港区東新橋 1 丁目 1 番 1 9 号 株式会社ヤクルト本社内 Tokyo (JP). 八重樫 隆 (YAEGASHI, Takashi) [JP/JP]; 〒1058660 東京都港区東新橋 1 丁目 1 番 1 9 号 株式会社ヤクルト本社内 Tokyo (JP). 松崎 健 (MAT-SUZAKI, Takeshi) [JP/JP]; 〒1058660 東京都港区東新橋 1 丁目 1 番 1 9 号 株式会社ヤクルト本社内 Tokyo (JP). 橋本 秀介 (HASHIMOTO, Shusuke) [JP/JP]; 〒1058660 東京都港区東新橋 1 丁目 1 番 1 9 号 株式会社ヤクルト本社内 Tokyo (JP). 山崎 竜太 (YAMAZAKI, Ryuta) [JP/JP]; 〒1058660 東京都港区東新橋 1 丁目 1 番 1 9 号 株式会社ヤクルト本社内 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2009/005593

(22) 国際出願日: 2009 年 10 月 23 日(23.10.2009)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願 2008-273556 2008 年 10 月 23 日(23.10.2008) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社ヤクルト本社 (KABUSHIKI KAISHA YAKULT HONSHA) [JP/JP]; 〒1058660 東京都港区東新橋 1 丁目 1 番 1 9 号 Tokyo (JP).

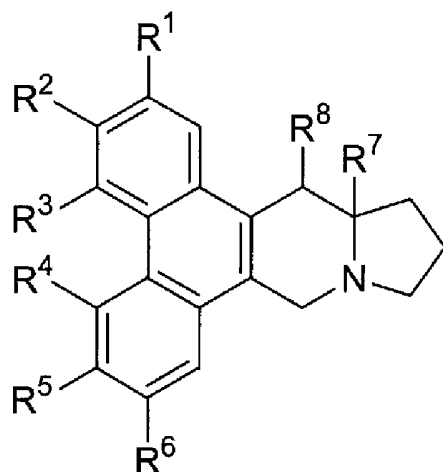
(74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所 (THE PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT OFFICE); 〒1030013 東京都中央区日本橋人形町 1 丁目 3 番 8 号 沢の鶴人形町ビル Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA,

[続葉有]

(54) Title: PHENANTHROINDOLIZIDINE DERIVATIVE AND NFκB INHIBITOR CONTAINING SAME AS ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称: フェナンスロインドリジジン誘導体及びこれを有効成分とする NF κ B 阻害剤



(1)

(57) Abstract: A novel compound having an excellent NFκB inhibitory effect. Specifically disclosed is a compound represented by formula (1) or a salt thereof. (In the formula, R¹ represents a hydrogen atom, a lower alkyl group or the like; R² represents a hydrogen atom, a lower alkyl group, a halogen atom or the like; R³ represents a hydrogen atom, a lower alkyl group, a hydroxy group or a halogen atom; R⁴ represents a hydrogen atom or a lower alkyloxy group; R⁵ represents a hydrogen atom, a lower alkyloxy group, a halogen atom or a hydroxy group, or alternatively forms a methylenedioxy group or an isopropylidenedioxy group together with R⁶; R⁶ represents a hydrogen atom or a lower alkyloxy group, or alternatively forms a methylenedioxy group or an isopropylidenedioxy group together with R⁵; R⁷ represents a hydrogen atom or a lower alkyl group; and R⁸ represents a hydrogen atom, a hydroxy group, an amino group, a lower alkylcarbonyloxy group or a halogen atom.)

(57) 要約:

[続葉有]

WO 2010/047126 A1



BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア

(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第 21 条(3))
- 補正された請求の範囲 (条約第 19 条(1))

優れたNFκB阻害作用を有する新規化合物の提供。 下記式(1) [式中、R¹は水素原子、低級アルキル基等を示し； R²は水素原子、低級アルキル基、ハロゲン原子等を示し； R³は水素原子、低級アルキル基、水酸基又はハロゲン原子を示し； R⁴は水素原子又は低級アルキルオキシ基を示し； R⁵は水素原子、低級アルキルオキシ基、ハロゲン原子、水酸基、R⁶とともに形成するメチレンジオキシ基又はR⁶とともに形成するイソプロピリデンジオキシ基を示し； R⁶は水素原子、低級アルキルオキシ基、R⁵とともに形成するメチレンジオキシ基又はR⁵とともに形成するイソプロピリデンジオキシ基を示し； R⁷は水素原子又は低級アルキル基を示し； R⁸は水素原子、水酸基、アミノ基、低級アルキルカルボニルオキシ基又はハロゲン原子を示す。] で表される化合物又はその塩。

明 細 書

発明の名称：

フェナンスロインドリジジン誘導体及びこれを有効成分とするNF κ B阻害剤

技術分野

[0001] 本発明は、Nuclear Factor- κ B（以下、NF κ Bということもある。）阻害剤に関する。より詳細には、NF κ Bを阻害する新規なフェナンスロインドリジジンアルカロイド化合物又はその塩、及びこれを含む医薬に関する。

背景技術

[0002] NF κ Bは、NF κ Bファミリーのメンバーであるp50、p65/RelA、c-Rel、Rel-B及びp52の種々の組み合わせから形成される二量体として存在する。このうち、最もよく知られている二量体は、50 kDaサブユニット（p50）および65 kDaサブユニット（p65）から成るヘテロダイマーである。

当該ヘテロダイマーは、通常は細胞質内においてinhibitor of NF κ B（I κ B）と結合して不活性な状態で存在しているが、炎症性サイトカインや細胞増殖因子等により細胞が刺激されると、AKTシグナル伝達経路などを介してI κ Bキナーゼが活性化され、これがI κ Bのリン酸化を引き起こし、リン酸化されたI κ Bは、ユビキチン化を受けてプロテアソームにより分解され、その結果、NF κ BはI κ Bから離れて核内に移行し、NF κ B応答配列に結合して様々な標的遺伝子の転写を活性化する。

[0003] 当該標的遺伝子には、炎症や免疫反応に関わるものが多く含まれており（非特許文献1）、NF κ Bの活性化は、関節リウマチ、変形性関節症、炎症性腸疾患、アトピー性皮膚炎、喘息などの疾患に関与することが知られている（非特許文献2）。

また、HIVなどの種々のウイルスが宿主細胞においてNF κ Bを活性化

することが知られており、NF κ Bがウイルスの感染に寄与していると考えられている（非特許文献3及び4）。

[0004] さらに近年では、種々の腫瘍において、NF κ Bが恒常的に活性化されている場合が多いことが知られており、NF κ Bが、発がん、転移、アポトーシス抵抗性や細胞増殖など、がんの進展や抗がん剤治療に対する抵抗性に関わる種々の遺伝子の発現誘導にも関与している可能性があると考えられている（非特許文献5及び6）。

[0005] また、NF κ Bが、虚血性心疾患（非特許文献7）、アルツハイマー病（非特許文献8）、敗血症（非特許文献9）やメタボリックシンドローム（非特許文献10）などの疾患にも関与していることが知られている。

[0006] 従って、NF κ Bを阻害する化合物は、慢性炎症性疾患、自己免疫疾患、ウイルス性疾患、免疫性疾患、新規がん治療及びその他NF κ B活性化に起因する疾患の予防または治療薬として有用であり、盛んに開発がされている。

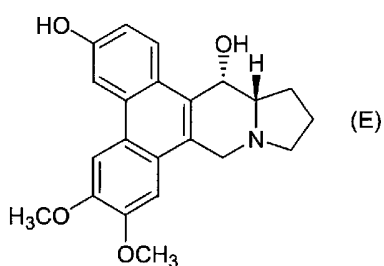
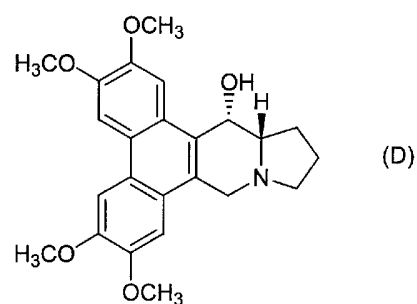
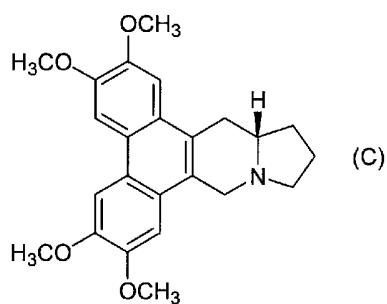
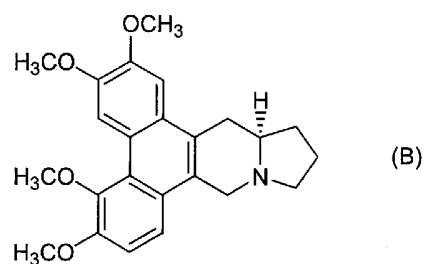
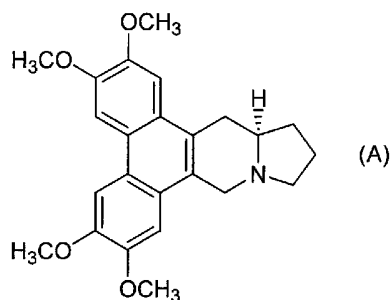
[0007] 一方、下記式（A）で表されるチロフォリンやそのアナログは、フェナンスロインドリジジンアルカロイドと呼ばれ、主にAsclepiadaceae科の植物(Tylophora属、Vincetoxicum属、Pergularia属、Cynanchum属)から得られる化合物である（非特許文献11）。

[0008] また、上記Tylophora属のいくつかの植物が、抗炎症薬、抗喘息薬、抗アメーバ薬の原料として知られている（非特許文献12）。また、チロフォリンは強力な細胞障害活性を示すことが知られており、合成法に関する研究も精力的に展開されている（非特許文献13）。また、当該フェナンスロインドリジジンアルカロイドのうち、下記式（B）で表されるチロクレブリンは、中枢毒性を有することが知られている（非特許文献14）。また、近年では、下記式（C）及び（D）で表されるチロフォリンアナログが、NCI60癌種パネル試験において一貫して強力な細胞障害活性を発揮すること及びその作用機序が既存の抗腫瘍剤とは異なることが知られている（非特許文献15）。また、昆虫由来のフェナンスロインドリジジンアルカロイドである下記式（E

）で表される化合物は、強力な細胞傷害活性を有することが知られている（非特許文献 1 6）。

[0009] また、フェナンスロインドリジジンアルカロイドは、転写因子である NF κ B が介する転写を抑制することが知られている（非特許文献 1 5）。

[0010] [化1]



先行技術文献

非特許文献

[0011] 非特許文献1: Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 1997, 17, 3-9

非特許文献2: N. Engl. J. Med. 1997, 336, 1066-1071

非特許文献3: Nature 1987, 326, 711-713

- 非特許文献4 : Semin. Cancer Biol. 1997, 8, 121-129
- 非特許文献5 : Oncogene 1999, 18, 6938-6947
- 非特許文献6 : Cell Death Differ. 2006, 13, 738-747
- 非特許文献7 : Nat Med. 1997, 3, 894-899
- 非特許文献8 : J. Neural Transm. Suppl. 1997, 49, 125-134
- 非特許文献9 : J Crit Care. 1995, 10, 198-212
- 非特許文献10 : Obes Res. 2004, 12, 180-186.
- 非特許文献11 : The Alkaloids, Chemistry and Biological Perspectives 1987, pp55-132
- 非特許文献12 : Phytochemistry 1990, 3327-3330
- 非特許文献13 : Synthesis 2001, 2365-2378
- 非特許文献14 : Anticancer Agents Based on Natural Product Models 1980, pp465-487
- 非特許文献15 : Cancer Research 2004, 678-688
- 非特許文献16 : J. Med. Chem. 2001, 1833-1836
- 非特許文献17 : Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007, 4338-4342

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0012] 従って、本発明の課題は、優れたNF κ B阻害作用を有する新規化合物を提供することである。

課題を解決するための手段

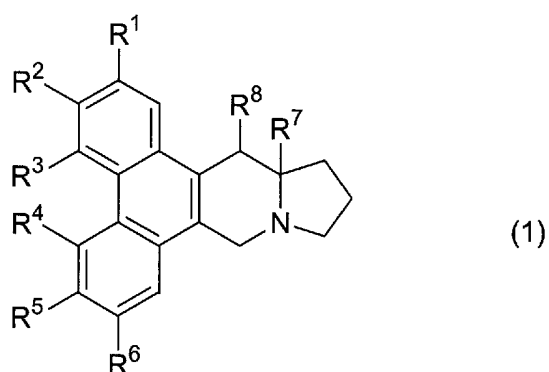
- [0013] 上記のとおり、フェナンスロインドリジジンアルカロイドは、強力な細胞障害活性や興味深い作用機序を有するにもかかわらず、これらのアルカロイドを用いた系統的且つ包括的な生物活性の評価、特にin vivoにおける抗腫瘍活性の評価に関する報告はほとんど存在しない(非特許文献15、非特許文献17)。

そこで、本発明者は、前記課題を解決すべく鋭意検討した結果、下記式(1)で表される化合物又はその塩が、優れたNF κ B阻害作用、抗腫瘍作用

、抗炎症作用を有し、さらに副作用が少なく、かつ溶解性に優れることから抗がん剤等の医薬として有用であることを見出し、本発明を完成した。

[0014] すなわち、本発明は、下記式（１）

[0015] [化2]



[0016] [式中、R¹は水素原子、低級アルキル基、水酸基、低級アルキルオキシ基又はハロゲン原子を示し；

R²は水素原子、低級アルキル基、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキルカルボニルオキシ基、複素環カルボニルオキシ基、低級アルキルオキシカルボニルオキシ基、低級アルキル置換アミノカルボニルオキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい低級アルキル置換アミノ基、複素環基、置換基を有していてもよい低級アルキルオキシカルボニルアミノ基、低級アルキルカルボニルアミノ基、ホルムアミド基又はヒドロキシ低級アルキル基を示し；

R³は水素原子、低級アルキル基、水酸基又はハロゲン原子を示し；

R⁴は水素原子又は低級アルキルオキシ基を示し；

R⁵は水素原子、低級アルキルオキシ基、ハロゲン原子、水酸基、R⁶とともに形成するメチレンジオキシ基又はR⁶とともに形成するイソプロピリレンジオキシ基を示し；

R⁶は水素原子、低級アルキルオキシ基、R⁵とともに形成するメチレンジオキシ基又はR⁵とともに形成するイソプロピリレンジオキシ基を示し；

R⁷は水素原子又は低級アルキル基を示し；

R⁰は水素原子、水酸基、アミノ基、低級アルキルカルボニルオキシ基又はハロゲン原子を示す。]

で表される化合物又はその塩を提供するものである。

[0017] また、本発明は、上記式（１）で表される化合物又はその塩を有効成分とする医薬を提供するものである。

また、本発明は、上記式（１）で表される化合物又はその塩、及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物を提供するものである。

さらに、本発明は、上記式（１）で表される化合物又はその塩の医薬製造のための使用を提供するものである。

さらに、本発明は、上記式（１）で表される化合物又はその塩を投与することを特徴とするNFκB亢進性疾患又はがんの予防治療方法を提供するものである。

発明の効果

[0018] 本発明の式（１）で表される化合物又はその塩は、優れたNFκB阻害作用、抗がん作用、抗炎症作用を有し、副作用が少なく、溶解性に優れるため、医薬、NFκB阻害剤、がんの増殖又は転移、抗癌剤耐性、炎症性疾患（関節リウマチ、変形性関節症、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、乾癬、炎症性腸疾患等）、心血管系疾患（虚血性疾患、PTCA（percutaneous transluminal coronary angioplasty：経皮的冠動脈形成術）後の血管再狭窄等）、肺線維症、糖尿病、自己免疫疾患、ウイルス性疾患、アルツハイマー病、敗血症及びメタボリックシンドローム等のNFκB亢進性疾患の予防・治療剤として有用である。

発明を実施するための形態

[0019] 一般式（１）中、R¹としては、水素原子、低級アルキル基、水酸基、低級アルキルオキシ基及びハロゲン原子が挙げられ、水素原子、水酸基又は以下の官能基が特に好ましい。

[0020] 当該低級アルキル基としては、炭素数１～６のアルキル基が挙げられるが、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、

ヘキシル基等が挙げられ、特にメチル基が好ましい。

[0021] また、当該低級アルキルオキシ基としては、炭素数 1～6 のアルキルオキシ基が挙げられるが、具体的には、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられ、特にメトキシ基が好ましい。

また、当該ハロゲン原子としては、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヨウ素原子等が挙げられ、特に塩素原子、フッ素原子が好ましい。

すなわち、一般式 (1) 中、 R^1 としては、水素原子、メチル基、水酸基、メトキシ基、塩素原子又はフッ素原子が特に好ましい。

[0022] 一般式 (1) 中、 R^2 としては、水素原子、低級アルキル基、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキルカルボニルオキシ基、複素環カルボニルオキシ基、低級アルキルオキシカルボニルオキシ基、低級アルキル置換アミノカルボニルオキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい低級アルキル置換アミノ基、複素環基、置換基を有していてもよい低級アルキルオキシカルボニルアミノ基、低級アルキルカルボニルアミノ基、ホルムアミド基及びヒドロキシ低級アルキル基が挙げられ、水素原子、ホルムアミド基又は以下の官能基が特に好ましい。

[0023] 当該低級アルキル基としては、炭素数 1～6 のアルキル基が挙げられるが、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられ、特にエチル基が好ましい。

また、当該ハロゲン原子としては、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヨウ素原子等が挙げられ、特にフッ素原子が好ましい。

[0024] また、当該置換基を有していてもよい低級アルキルカルボニルオキシ基としては、置換基を有していてもよい炭素数 1～6 のアルキルカルボニルオキシ基が挙げられるが、特にアセトキシ基、プロピオニルオキシ基、イソブチリルオキシ基、バレロイルオキシ基、3-メトキシカルボニルプロピオニルオキシ基、ピバロイルオキシ基、ブチリルオキシ基、6-カルボ[(12aS, 13S)-13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シク

ロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルオキシ]ヘプタノイルオキシ基が好ましい。

また、当該複素環カルボニルオキシ基としては、特にニコチノイルオキシ基、イソニコチノイルオキシ基、ピペリジノピペリジニルカルボニルオキシ基、2-チオフェンカルボニルオキシ基、3-チオフェンカルボニルオキシ基、2-フロイルオキシ基、3-フロイルオキシ基が好ましい。

[0025] また、当該低級アルキルオキシカルボニルオキシ基としては、炭素数 1 ～ 6 のアルキルオキシカルボニルオキシ基が挙げられるが、具体的には、メトキシカルボニルオキシ基、2-プロピニルオキシカルボニルオキシ基、エトキシカルボニルオキシ基、プロピオニルオキシカルボニルオキシ基、ビニルオキシカルボニルオキシ基、プロペニルオキシカルボニルオキシ基、エチニルオキシカルボニルオキシ基等が挙げられ、特にメトキシカルボニルオキシ基、2-プロピニルオキシカルボニルオキシ基、エトキシカルボニルオキシ基が好ましい。

[0026] また、当該低級アルキル置換アミノカルボニルオキシ基としては、炭素数 1 ～ 6 のアルキル置換アミノカルボニルオキシ基が挙げられるが、具体的には、ジメチルアミノカルボニルオキシ基、ジエチルアミノカルボニルオキシ基等が挙げられ、特にジメチルアミノカルボニルオキシ基が好ましい。

また、当該置換基を有していてもよいアミノ基としては、特にアミノ基、メタンスルホンアミド基が好ましい。

また、当該置換基を有していてもよい低級アルキル置換アミノ基としては、置換基を有していてもよい炭素数 1 ～ 6 のアルキル置換アミノ基、芳香族基を有していてもよい炭素数 1 ～ 6 のアルキル置換アミノ基が挙げられるが、具体的には、ジフェニルメチルアミノ基、エチルアミノ基、メチルアミノ基等が挙げられ、特にジフェニルメチルアミノ基、エチルアミノ基が好ましい。

また、当該複素環基としては、ピロリジニル基、ピペリジノ基等が挙げられ、特にピロリジニル基が好ましい。

[0027] また、当該置換基を有していてもよい低級アルキルオキシカルボニルアミノ基としては、置換基を有していてもよい炭素数 1～6 のアルキルオキシカルボニルアミノ基、芳香族基を有していてもよい炭素数 1～6 のアルキルオキシカルボニルアミノ基が挙げられるが、具体的には、イソブチルオキシカルボニルアミノ基、ベンジルオキシカルボニルアミノ基、メトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基等が挙げられ、特にイソブチルオキシカルボニルアミノ基、ベンジルオキシカルボニルアミノ基、メトキシカルボニルアミノ基が好ましい。

[0028] また、当該低級アルキルカルボニルアミノ基としては、炭素数 1～6 のアルキルカルボニルアミノ基が挙げられるが、具体的には、アセトアミド基、プロピオニルアミド基、ブチリルアミド基、トリフルオロアセトアミド基、ベンズアミド基等が挙げられ、特にアセトアミド基、トリフルオロアセトアミド基、ベンズアミド基が好ましい。

また、当該ヒドロキシ低級アルキル基としては、炭素数 1～6 のヒドロキシアルキル基が挙げられるが、具体的には、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基等が挙げられ、特にヒドロキシメチル基が好ましい。

すなわち、一般式 (1) 中、 R^2 としては、水素原子、エチル基、フッ素原子、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基、イソブチリルオキシ基、バレロイルオキシ基、3-メトキシカルボニルプロピオニルオキシ基、ピバロイルオキシ基、ブチリルオキシ基、6-カルボ[(12a*S*, 13*S*)-13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12*a*, 13-ヘキサヒドロ-9*a*-アザ-シクロペンタ[b]トリフェニレン-3-イルオキシ]ヘプタノイルオキシ基、ニコチノイルオキシ基、イソニコチノイルオキシ基、ピペリジノピペリジニルカルボニルオキシ基、2-チオフェンカルボニルオキシ基、3-チオフェンカルボニルオキシ基、2-フロイルオキシ基、3-フロイルオキシ基、メトキシカルボニルオキシ基、2-プロピニルオキシカルボニルオキシ基、エトキシカルボニルオキシ基、ジメチルアミノカルボニルオキシ基、アミノ基、メタンスルホンアミド基、ジフェニルメチルアミノ基、エチルアミノ基、ピロリジニル基、イソブチルオキシカル

ボニルアミノ基、ベンジルオキシカルボニルアミノ基、メトキシカルボニルアミノ基、アセトアミド基、トリフルオロアセトアミド基、ベンズアミド基、ホルムアミド基又はヒドロキシメチル基が特に好ましい。

[0029] 一般式(1)中、 R^3 としては、水素原子、低級アルキル基、水酸基、ハロゲン原子が挙げられ、水素原子、水酸基又は以下の官能基が特に好ましい。

[0030] 当該低級アルキル基としては、炭素数1～6のアルキル基が挙げられるが、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられ、特にメチル基が好ましい。

また、当該ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられ、特にフッ素原子、塩素原子が好ましい。

すなわち、一般式(1)中、 R^3 としては、水素原子、メチル基、水酸基、フッ素原子又は塩素原子が特に好ましい。

[0031] 一般式(1)中、 R^4 としては、水素原子、低級アルキルオキシ基が挙げられ、水素原子又は以下の官能基が特に好ましい。

当該低級アルキルオキシ基としては、炭素数1～6のアルキルオキシ基が挙げられるが、具体的には、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられ、特にメトキシ基が好ましい。

すなわち、一般式(1)中、 R^4 としては、水素原子又はメトキシ基が特に好ましい。

[0032] 一般式(1)中、 R^5 としては、水素原子、低級アルキルオキシ基、ハロゲン原子、水酸基、 R^6 とともに形成するメチレンジオキシ基及び R^6 とともに形成するイソプロピリレンジオキシ基が挙げられ、水素原子、水酸基、 R^6 とともに形成するメチレンジオキシ基、 R^6 とともに形成するイソプロピリレンジオキシ基又は以下の官能基が特に好ましい。

当該低級アルキルオキシ基としては、炭素数1～6のアルキルオキシ基が挙げられるが、具体的には、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられ、特にメトキシ

基、エトキシ基が好ましい。

また、当該ハロゲン原子としては、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヨウ素原子等が挙げられ、特にフッ素原子が好ましい。

すなわち、一般式（１）中、 R^5 としては、水素原子、メトキシ基、エトキシ基、フッ素原子、水酸基、 R^6 とともに形成するメチレンジオキシ基又は R^6 とともに形成するイソプロピリレンジオキシ基が特に好ましい。

[0033] 一般式（１）中、 R^6 としては、水素原子、低級アルキルオキシ基、 R^5 とともに形成するメチレンジオキシ基又は R^5 とともに形成するイソプロピリレンジオキシ基が挙げられ、水素原子、 R^5 とともに形成するメチレンジオキシ基、 R^5 とともに形成するイソプロピリレンジオキシ基又は以下の官能基が特に好ましい。

当該低級アルキルオキシ基としては、炭素数１～６のアルキルオキシ基が挙げられるが、具体的には、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられ、特にメトキシ基、エトキシ基が好ましい。

すなわち、一般式（１）中、 R^6 としては、水素原子、メトキシ基、エトキシ基、 R^5 とともに形成するメチレンジオキシ基又は R^5 とともに形成するイソプロピリレンジオキシ基が特に好ましい。

[0034] 一般式（１）中、 R^7 としては、水素原子、低級アルキル基が挙げられ、水素原子又は以下の官能基が特に好ましい。

当該低級アルキル基としては、炭素数１～６のアルキル基が挙げられるが、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられ、特にメチル基が好ましい。

すなわち、一般式（１）中、 R^7 としては、水素原子又はメチル基が特に好ましい。

[0035] 一般式（１）中、 R^8 としては、水素原子、水酸基、アミノ基、低級アルキルカルボニルオキシ基、ハロゲン原子が挙げられ、水素原子、水酸基、アミノ基又は以下の官能基が特に好ましい。

当該低級アルキルカルボニルオキシ基としては、炭素数 1 ～ 6 のアルキルカルボニルオキシ基が挙げられるが、具体的には、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基等が挙げられ、特にアセトキシ基が好ましい。

また、当該ハロゲン原子としては、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヨウ素原子等が挙げられ、特にフッ素原子が好ましい。

すなわち、一般式 (1) 中、 R^8 としては、水素原子、水酸基、アミノ基、アセトキシ基又はフッ素原子が特に好ましい。

[0036] 一般式 (1) 中、 R^1 が水素原子であり；

R^2 がアセトキシ基又は 3-メトキシカルボニルプロピオニルオキシ基であり； R^3 が水素原子であり； R^4 が水素原子であり； R^5 がメトキシ基であり； R^6 がメトキシ基であり； R^7 が水素原子であり； R^8 が水素原子又は水酸基である化合物がより好ましい。

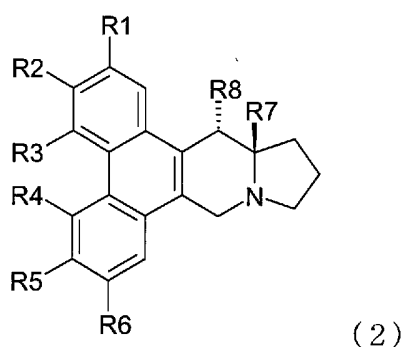
[0037] 本発明において、上記式 (1) の化合物は 2 個 (R^7 及び R^8 が置換する炭素原子) の立体中心を有する。これらの立体中心は R 型、S 型のいずれの立体もととり得るため、4 種類の立体異性体が存在し得る。しかし、全ての立体異性体、及び立体異性体の様々な組み合わせの混合物は本発明の範囲に包含される。

異性体としては、例えば、($R^7=S$, $R^8=S$ -体)、($R^7=R$, $R^8=R$ -体)、($R^7=S$, $R^8=R$ -体)、($R^7=R$, $R^8=S$ -体)が挙げられるが、NFκB を強く阻害し、好ましくない副作用を誘導しない点で、($R^7=S$, $R^8=S$ -体)が特に好ましい。

[0038] 本発明において、NFκB を強く阻害し、望ましくない副作用を誘導しない点で、下記式 (2) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩がより好ましい。

[0039]

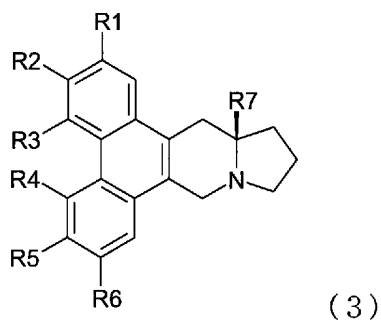
[化3]



[0040] [式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 は前記と同じ。]

[0041] 本発明において、NF κ Bを強く阻害し、望ましくない副作用を誘導しない点で、下記式(3)の化合物又はその薬学的に許容し得る塩がさらに好ましい。

[0042] [化4]



[0043] [式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^7 は前記と同じ。]

[0044] 本発明においては、(12aS, 13S)-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ[b]トリフェニレン-13-オール；
 (12aR, 13R)-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ[b]トリフェニレン-13-オール；
 (12aS, 13S)-3-エチル-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ[b]トリフェニレン-13-オール；
 (12aR, 13R)-3-エチル-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ[b]トリフェニレン-13-オール；

(12aS, 13S)-3-フルオロ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-13-オール ;

(12aR, 13R)-3-フルオロ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-13-オール ;

アセティックアシッド (12aS, 13S)-13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル ;

アセティックアシッド (12aS, 13S)-3-アセトキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-13-イルエステル ;

イソブチリックアシッド (12aS, 13S)-13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル ;

2, 2-ジメチル-プロピオニックアシッド (12aS, 13S)-13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル ;

ニコチニックアシッド (12aS, 13S)-13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル ;

イソニコチニックアシッド (12aS, 13S)-13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル ;

[1, 4'] ビピペリジニル-1'-カルボキシリックアシッド (12aS, 13S)-13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル ;

アセティックアシッド (S)-13-フルオロ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル ;

プロピオニックアシッド (12aS, 13S)-13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11

, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b]トリフェニレン-3-イル
エステル ;

サクシニクアシッド (12aS, 13S)-13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 1
2, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b]トリフェニレン-3-イルエ
ステルメチルエステル ;

カルボニクアシッド (12aS, 13S)-13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 1
2, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b]トリフェニレン-3-イルエ
ステルメチルエステル ;

((12aS, 13S)-13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒド
ロ-9a-アザ-シクロペンタ [b]トリフェニレン-3-イル)-カルバミックアシッド
イソブチルエステル ;

チオフェン-2-カルボキシリクアシッド (12aS, 13S)-13-ヒドロキシ-6, 7-ジ
メトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b]トリフ
ェニレン-3-イルエステル ;

フラン-2-カルボキシリクアシッド (12aS, 13S)-13-ヒドロキシ-6, 7-ジメト
キシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b]トリフェニ
レン-3-イルエステル ;

ジメチル-カルバミックアシッド (12aS, 13S)-13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-
9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b]トリフェニレン-
3-イルエステル ;

フラン-3-カルボキシリクアシッド (12aS, 13S)-13-ヒドロキシ-6, 7-ジメト
キシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b]トリフェニ
レン-3-イルエステル ;

チオフェン-3-カルボキシリクアシッド (12aS, 13S)-13-ヒドロキシ-6, 7-ジ
メトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b]トリフ
ェニレン-3-イルエステル ;

オクタンジオニクアシッド (9S, 12S)-13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10,
11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b]トリフェニレン-3-イ

ルエステル (12aS, 13S)-13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル ;
(12aS, 13S)-3-アミノ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-13-オール ;
((12aS, 13S)-13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イル)-カルバミックアシッドベンジルエステル ;
カルボニックアシッド (12aS, 13S)-13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル-プロペン-2-イルエステル ;
カルボニックアシッドエチルエステル (12aS, 13S)-13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル ;
(12aS, 13S)-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-2, 13-ジオール ;
(12aS, 13S)-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-4, 13-ジオール ;
(S)-3-フルオロ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン ;
(S)-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン ;
(S)-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-2-オール ;
アセティックアシッド (S)-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル ;
2, 2-ジメチル-プロピオニックアシッド (S)-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル ;

スクシニクアシッド(S)-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステルメチルエステル ;

カルボニクアシッド(S)-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステルメチルエステル ;

フラン-2-カルボキシリクアシッド(S)-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル ;

ニコチンクアシッド(S)-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル ;

(S)-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-4-オール ;

(S)-3-エチル-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン ;

((S)-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イル)-カルバミックアシッドイソブチルエステル ;

ペンタノイックアシッド(S)-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル ;

ブチリクアシッド(S)-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル ;

プロピオニクアシッド(S)-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル ;

(S)-3-アミノ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン ;

N-((S)-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イル)-アセトアミド ;

(S)-6, 7-ジメトキシ-3-ピロリジン-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン ;

ベンズヒドリル-((S)-6, 7-ジメトキシ-3-ピロリジン-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イル)-アミン ;

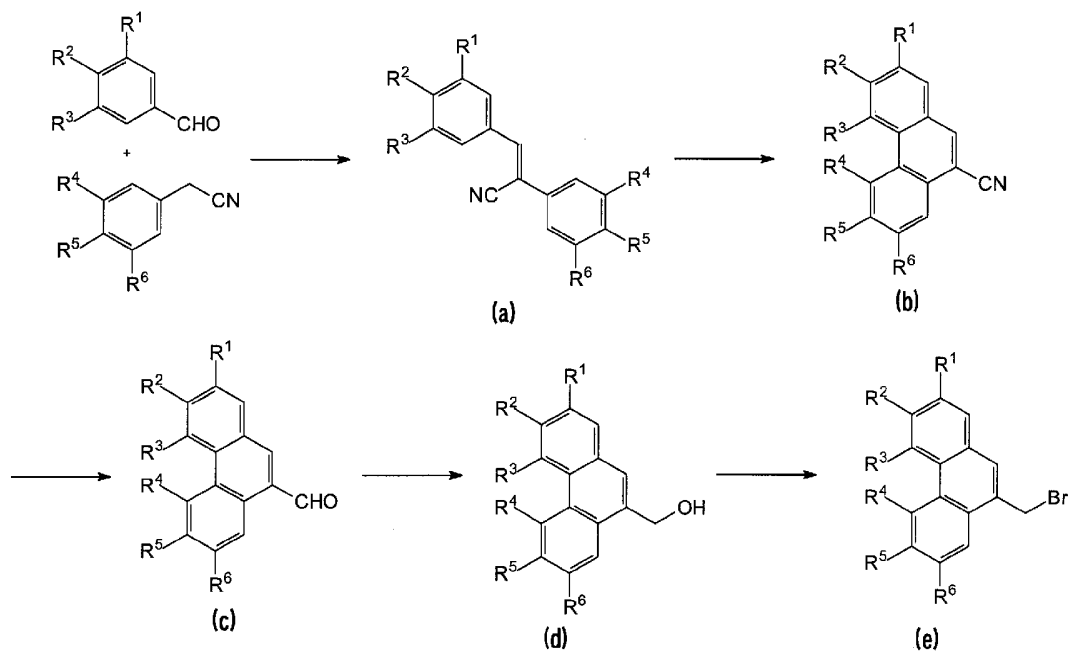
((S)-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イル)-メタノール ;
N-((S)-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イル)-2, 2, 2-トリフルオロ-アセトアミド ;
((S)-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イル)-エチル-アミン ;
((S)-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イル)-カルバミックアシッドメチルエステル ;
N-((S)-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イル)-メタンスルホンアミド ;
N-((S)-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イル)-ホルムアミド ;
N-((S)-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イル)-ベンズアミドから選ばれる化合物又はその塩が特に好適な具体例として挙げられる。

[0045] 本発明において、一般式 (1) ~ (3) で表される化合物の塩としては、薬学的に許容し得る塩であればよく、例えば、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、ピロ硫酸塩、メタリン酸塩等の無機酸塩 ; クエン酸塩、シュウ酸塩、安息香酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、グルタル酸塩、クエン酸塩、スルホン酸塩 (例えば、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩) 等の有機酸塩 ; リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等の金属塩等が挙げられる。

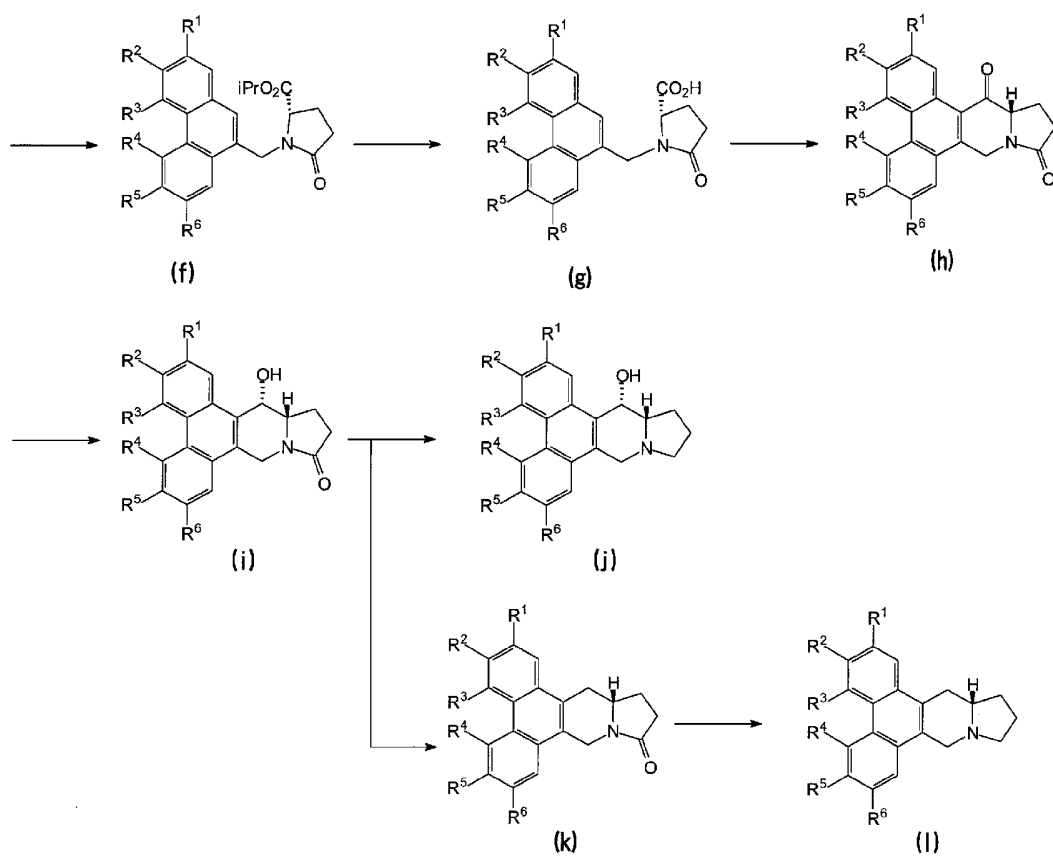
[0046] 本発明の化合物は、例えば次の反応式に従って製造することができる (一般式 (1) 又は (2) において、 $R^7=H$, $R^8=OH$ である化合物 (化合物 j)、 $R^7=R^8=H$ である化合物 (化合物 l) を例示する)。

[0047]

[化5]



[0048] [化6]



- [0049] (式中、 $R^1 \sim R^6$ は前記と同じ基を示すか、反応に関与する官能基が存在する場合は適宜保護されていてもよい。)
- [0050] すなわち、ベンズアルデヒドとベンジルシアニドとを反応させて化合物 (a) を得、これを環化して化合物 (b) とし、次いでシアノ基の還元によりアルデヒド (c) とした。カルボニル基の還元によりアルコール (d) とし、臭素化することで (e) を得た。(e) とグルタミン酸エステルを反応させ、続く環化により (f) とした。(f) を加水分解し (g)、分子内アシル化により (h) とした。カルボニル基の還元により (i) とし、続くラクタムの還元により R^8 に水酸基を有するフェナンスロインドリジジン (j) が得られる。化合物 (i) の R^8 の水酸基を還元的に除去することで (k) とし、続くラクタムの還元により R^8 が水素原子であるフェナンスロインドリジジン (l) が得られる。
- [0051] ベンズアルデヒドとベンジルシアニドとの反応は、塩基存在下、アルコール中で行うのが好ましい。ここで塩基の具体例としては、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等が挙げられる。
- [0052] 化合物 (a) の環化はヨウ素、酸化プロピレンの存在下、光照射により行うのが好ましい。また、バナジウム (V)、又はタリウム (I I I) で処理する環化反応を用いても良い。
- [0053] 化合物 (b) の還元はジイソブチルアルミニウムハイドライドを反応させることにより行うのが好ましい。また、化合物 (c) の還元は水素化ほう素ナトリウムを反応させることにより行うのが好ましい。
- [0054] 化合物 (d) の臭素化はトリエチルアミン存在下、3 臭化リンを反応させることにより行うのが好ましい。またトリフェニルホスフィン存在下、四臭化炭素を作用させても良い。
- [0055] 化合物 (e) の L-グルタミン酸ジイソプロピルエステルとのアミノ化-ラクタム化は炭酸カリウムなどの塩基存在下、ジメチルホルムアミド等の溶媒中で行い、得られたアミノ化物をメタノール等のアルコール中、酢酸等の酸を作用させることで行うのが好ましい。ここで D-グルタミン酸ジイソプ

ロピルエステルを用いた場合、対応する鏡像異性体が得られる。

- [0056] 化合物（f）の加水分解はメタノール等の溶媒中、塩基を用いて行うのが好ましい。ここで塩基の具体例としては、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等が挙げられる。
- [0057] 化合物（g）の分子内Friedel-Crafts反応は塩化メチレン等の溶媒中、塩化オキサリルにより系中で酸塩化物へと導き、次いでルイス酸で処理することで行うのが好ましい。ここでルイス酸の具体例としては、塩化すず、塩化アルミニウム等が挙げられる。
- [0058] 化合物（h）の還元は水素化ほう素ナトリウム、水素化ほう素トリセカンダリーブチルリチウム等の還元剤を用いて行うのが好ましい。立体選択的な還元を行うためには水素化ほう素トリセカンダリーブチルリチウム等の還元剤を用いて行うのが好ましい。
- [0059] 化合物（i）のラクタムの還元はボラン、水素化アルミニウムリチウム等の還元剤を用いて行うのが好ましい。
- [0060] 化合物（i）の水酸基の還元は酸と還元剤の組み合わせにより行うのが好ましい。酸としてはトリフルオロ酢酸、ボロントリフルオライド-ジエチルエーテル錯体などが好ましい。還元剤としてはトリエチルシランが好ましい。
- [0061] 化合物（k）のラクタムの還元はボラン、水素化アルミニウムリチウム等の還元剤を用いて行うのが好ましい。
- [0062] 式（1）で表される化合物又はその塩は、後記実施例に示すとおり、優れたNF κ B阻害作用及び抗腫瘍作用を有する。

従って、本発明の化合物又はその塩は、医薬、NF κ B阻害剤、抗がん剤（がんの増殖又は転移）、抗癌剤耐性、炎症性疾患（関節リウマチ、変形性関節症、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、乾癬、炎症性腸疾患等）、心血管系疾患（虚血性疾患、PTCA（percutaneous transluminal coronary angioplasty：経皮的冠動脈形成術）後の血管再狭窄等）、肺線維症、糖尿病、自己免疫疾患、ウイルス性疾患、アルツハイマー病、敗血症及びメタボリックシンドローム等のNF κ B亢進性疾患の予防・治療剤として有用である。

[0063] 本発明において、「NF κ B阻害剤」とは、NF κ Bに対する阻害作用を有するものであれば特に限定されるものではないが、より具体的には、後述の実施例1の方法により求められるNF κ B活性に対する阻害作用のIC₅₀値が2000ng/mL以下であるものが好ましく、500ng/mL以下のものがさらに好ましく、100ng/mL以下であるものが特に好ましい。

また、後述の実施例2の方法により求められるがん細胞の増殖に対する抑制作用のIC₅₀値が2000ng/mL以下であるものが好ましく、500ng/mL以下のものがさらに好ましく、100ng/mL以下であるものが特に好ましい。

[0064] 式(1)で表される化合物又はその塩を医薬として用いる場合は、当該化合物又はその塩は、1種を単独で使用しても、あるいは複数を組み合わせて使用してもよい。さらには、治療上有利となる他の化合物と併用してもよく、当該他の化合物の作用機作は本発明の化合物と同一であっても、また異なってもよい。

[0065] 本発明の化合物を医薬として用いる場合は、任意の投与の形態で投与できる。例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、糖衣錠、丸剤、細粒剤、散剤、粉剤、徐放性製剤、懸濁液、エマルジョン剤、シロップ剤、乳剤、凍結乾燥剤、液剤及びエリキシル剤等の経口剤；静脈内注射用、筋肉内注射用、皮下注射用若しくは点滴注射用等の注射剤、塗布剤若しくは貼付剤等の外用剤、坐剤、輸液、経皮、経粘膜、経鼻、吸入及びボース等の非経口剤が挙げられる。

[0066] また、医薬として使用する場合の製剤は、常法によって製造でき、本発明の式(1)で表される化合物又はその塩を単独で使用してもよく、薬学的に許容される担体と組み合わせて使用してもよい。当該薬学的に許容される担体としては、例えば、賦形剤、結合剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、流動性促進剤、矯味剤、着色剤、香料、希釈剤、殺菌剤、浸透圧調整剤、pH調整剤、乳化剤、防腐剤、安定化剤、吸収助剤、酸化防止剤、紫外線吸収剤、湿潤剤、増粘剤、光沢剤、活性増強剤、抗炎症剤、等張化剤、無痛化剤、矯臭剤等が挙げられる。

- [0067] 結合剤としては、例えば、デンプン、デキストリン、アラビアゴム末、ゼラチン、ヒドロキシプロピルスターチ、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、エチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴールが挙げられる。
- [0068] 崩壊剤としては、例えば、デンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロース、低置換ヒドロキシプロピルセルロースが挙げられる。
- [0069] 界面活性剤としては、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、大豆レシチン、ショ糖脂肪酸エステル、ポリソルベート 80 が挙げられる。
- 滑沢剤としては、例えば、タルク、ロウ類、水素添加植物油、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸アルミニウム、ポリエチレングリコールが挙げられる。
- 流動性促進剤としては、例えば、軽質無水ケイ酸、乾燥水酸化アルミニウムゲル、合成ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウムが挙げられる。
- [0070] 希釈剤としては、例えば、注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、オリーブ油、ゴマ油、ラッカセイ油、ダイズ油、トウモロコシ油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールが挙げられる。
- [0071] また、式（１）で表される化合物又はその塩を有効成分とする医薬を全身投与する場合は、投与形態としては、注射剤又は経口剤が好ましく、注射剤としては特に静脈内注射が好ましい。この場合、皮下、筋肉内又は腹腔内のような他の注射経路を用いること、胆汁酸塩又はフクジン酸又は他の界面活性剤のような浸透剤を用いる経粘膜又は経皮投与をすることができる。これらの医薬品組成物の投与は局所的なものであってもよく、膏薬、パスタ、ゲル等の形態であってもよい。
- [0072] また、本発明の NF- κ B 阻害剤は、上記のような医薬品として用いるだけでなく、飲食品等として用いることもできる。この場合には、本発明フェナンスロインドリジジンアルカロイド化合物又はその塩をそのまま、又は種々

の栄養成分を加えて、飲食品中に含有せしめればよい。この飲食品は、がんの増殖又は転移、抗癌剤耐性、炎症性疾患（関節リウマチ、変形性関節症、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、乾癬、炎症性腸疾患等）、心血管系疾患（虚血性疾患、PTCA（percutaneous transluminal coronary angioplasty：経皮的冠動脈形成術）後の血管再狭窄等）、肺線維症、糖尿病、自己免疫疾患、ウイルス性疾患、アルツハイマー病、敗血症及びメタボリックシンドローム等の改善、予防等に有用な保健用食品又は食品素材として利用でき、これらの飲食品又はその容器には、前記の効果を有する旨の表示を付してもよい。具体的に本発明のNF κ B阻害剤を飲食品に配合する場合は、飲食品として使用可能な添加剤を適宜使用し、慣用の手段を用いて食用に適した形態、例えば、顆粒状、粒状、錠剤、カプセル、ペースト等に成形してもよく、また種々の食品、例えば、ハム、ソーセージ等の食肉加工品、かまぼこ、ちくわ等の水産加工品、パン、菓子、バター、粉乳、発酵飲食品に添加して使用したり、水、果汁、牛乳、清涼飲料、茶飲料等の飲料に添加して使用してもよい。なお、飲食品には動物の飼料も含まれる。

[0073] さらに飲食品としては、有効成分であるフェナンスロインドリジジナルカロイド化合物又はその塩を含有する発酵乳、乳酸菌飲料、発酵豆乳、発酵果汁、発酵植物液等の発酵乳製品が好適に用いられる。これら発酵乳飲食品の製造は定法に従って製造することができる。例えば発酵乳は、殺菌した乳培地に乳酸菌やビフィズス菌を接種培養し、これを均質化処理して発酵乳ベースを得る。次いで別途調製したシロップ溶液及びフェナンスロインドリジジナルカロイド化合物又はその塩を添加混合し、ホモゲナイザー等で均質化し、さらにフレーバーを添加して最終製品とすることができる。このようにして得られる発酵乳は、プレーンタイプ、ソフトタイプ、フルーツフレーバータイプ、固形状、液状等のいずれの形態の製品とすることもできる。

[0074] 本発明のNF κ B阻害剤の有効成分であるフェナンスロインドリジジナルカロイド化合物又はその塩を使用する際の投与量に厳格な制限はない。対象者や適用疾患等の様々な使用態様によって得られる効果が異なるため、適

宜投与量を設定することが望ましいが、その好適な投与量は1日当たり1mg～10g、より好ましくは10mg～1gである。

[0075] また、本発明のNF κ B阻害剤は、ヒトを含むあらゆる哺乳動物に適用できる。

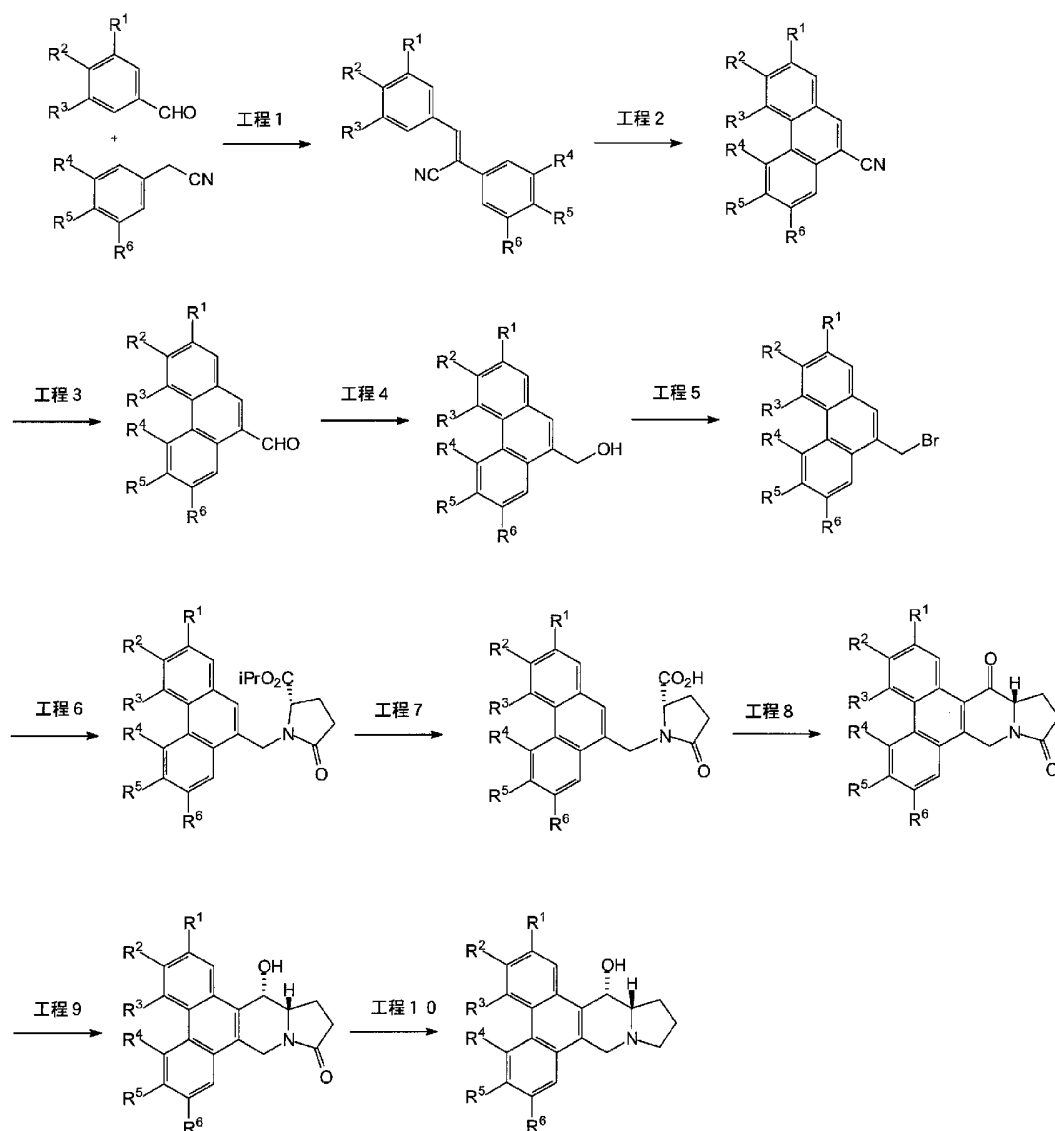
実施例

[0076] 以下に、実施例を示し、本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに制限されるものではない。

本発明のフェナンスロインドリジジンアルカロイドは、下記工程1～10の反応経路に従って合成した。Rで示した置換基のうち反応を行う上で保護が必要な場合は、適切な保護基を用いて反応を行った（図1）。

[0077]

[化7]



[0078] 合成例 1

$R^1 \sim R^6$ が以下の基で示される化合物を合成した。工程 1 ～ 10 の操作を以下に示す。

[0079] [表1]

化合物1

R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6
H	H	H	H	OCH ₃	OCH ₃

[0080] 工程 1 : スチルベンの合成

ナス型フラスコ中、3, 4-ジメトキシベンジルシアニド10. 0g (56. 43mmol) とベンズアルデヒド5. 99g (56. 43mmol, 1. 0eq.) のエタノール150mL懸濁液に、アルゴン雰囲気下、室温攪拌下ナトリウムエトキシド380mg (5. 64mmol, 0. 1eq.) を加え、加熱還流した(油浴温度: 85°C)。3時間後、原料の消失を確認し、反応液を氷冷した。析出した固体をブフナーロート及び吸引ビンにて吸引ろ過し、メタノール100mL(2回)にて洗浄した。60°Cにて減圧下乾燥し淡黄色粉末として13. 70g (92%) を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3. 94 (s, 3H), 3. 97 (s, 3H), 6. 93 (d, $J=8. 8\text{Hz}$, 1H), 7. 16 (d, $J=2. 4\text{Hz}$, 1H), 7. 27 (dd, $J=8. 8, 2. 4\text{Hz}$, 1H), 7. 39–7. 49 (m, 3H), 7. 44 (s, 1H), 7. 83–7. 92 (m, 2H)

[0081] 工程2: 光誘起電子環状反応によるフェナンスレンの合成

光反応容器中、スチルベン5. 5g (20. 75mmol) のアセトニトリル7L溶液に室温攪拌下アルゴンを約10分間吹き込んだ。10分後ヨウ素5. 27g (20. 75mmol, 1. 0eq.)、プロピレンオキシド58mL (830mmol, 40eq.) を加え、室温攪拌下光照射した。72時間照射後、原料の消失を確認し、反応溶液を濃縮した。残留物をクロロホルム500mLに溶かし、飽和チオ硫酸ナトリウム1L、飽和食塩水500mLにて洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた固体をブフナーロート及び吸引ビンにて吸引ろ過し、メタノール50mL(2回)にて洗浄した。60°Cにて減圧下乾燥し淡褐色粉末として4. 70g (86. 0%) を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4. 11 (s, 3H), 4. 14 (s, 3H), 7. 56–7. 66 (m, 2H), 7. 72–7. 82 (m, 1H), 7. 92 (d, $J=8. 3\text{Hz}$, 1H), 8. 01 (s, 1H), 8. 17 (s, 1H), 8. 54 (d, $J=8. 3\text{Hz}$, 1H)

[0082] 工程3: ジイソブチルアルミニウムハイドライドによるシアノ基の還元

ナス型フラスコ中、シアニド3. 0g (11. 41mmol) の塩化メチレン200mL溶液に、アルゴン雰囲気下氷冷攪拌下、ジイソブチルアルミニウムハイドライドの1. 0M塩化メチレン溶液14. 8mL (14. 8mmol, 1. 3eq.) を滴下した。滴下中に黄色懸濁液となった。氷冷のまま1時間、室温で3時間攪拌の後、原料の消失を確認し、反応液を氷冷し、10%塩酸100mLをゆっくり加えた。懸濁状態となるので

クロロホルム-メタノール=4:1溶液で溶解させ、有機層を分離後、水層をクロロホルム-メタノール=4:1溶液で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧下留去することで黄色固体として2.38g (78%)を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4.12 (s, 3H), 4.14 (s, 3H), 7.60–7.66 (m, 1H), 7.76–7.84 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.02–8.07 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.54–8.57 (m, 1H), 8.98 (s, 1H), 10.33 (s, 1H)

[0083] 工程4：水素化ほう素ナトリウムによるアルデヒドの還元

ナス型フラスコ中、アルデヒド2.2g (8.27mmol) のメタノール40mL、1,4-ジオキサン80mL懸濁液に、アルゴン雰囲気下氷冷撹拌下、水素化ほう素ナトリウム344mg (9.10mmol, 1.1eq.)を加えた。1時間後原料の消失を確認し、反応液に飽和食塩水100mLを加えた。更にクロロホルム-メタノール=4:1溶液を加え完全な溶液とした後、有機層を分離し、水層をクロロホルム-メタノール=4:1溶液で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧下留去することで淡褐色固体として2.04g (92%)を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4.07 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 5.14–5.16 (m, 2H), 7.52–7.65 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.87 (dJ=7.8Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.51 (d, J=8.3Hz, 1H)

[0084] 工程5：水酸基の臭素化

ナス型フラスコ中、アルゴン雰囲気下、アルコール1g (3.73mmol) のクロロホルム50mL懸濁液にトリエチルアミン521 μL (3.73mmol, 1eq.)を加え、氷冷撹拌下三臭化リン356 μL (3.73mmol, 1.0eq.)を加えた。2時間後原料の消失を確認し、水30mLをゆっくり滴下した。30分後析出した固体をクロロホルム-メタノール=4:1溶液で溶かし、有機層を分離後、水層をクロロホルム-メタノール=4:1溶液で抽出した。集めた有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧下留去することで1.09g (88%)を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4.11 (s, 3H), 4.14 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 7.50–7.56 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.60–7.66 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.82–7.86 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.49

-8.52 (m, 1H)

[0085] 工程 6 : グルタミン酸単位の導入

ナス型フラスコ中、ブロミド543mg (1.9mmol) のDMF20mL、ベンゼン20mL溶液に、L-グルタミン酸ジイソプロピルエステル550mg (2.38mmol, 1.25eq.)、炭酸カリウム657mg (4.75mmol, 2.5eq.)を加え、80°Cで加熱撹拌した。2時間後原料の消失を確認し、反応液を氷冷後、水100mL、飽和食塩水100mLを加えた。更に酢酸エチル200mLを加えた後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去することでアミノ化された粗生成物を得た。

この粗生成物のメタノール16mL、1,4-ジオキサン16mL、酢酸8mL溶液を45°Cで撹拌した。16時間後原料の消失を確認し、反応液を放冷後、飽和食塩水100mLを加えた。更に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を少しずつ加え、水層を弱塩基性とした。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィにて精製した(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)。白色固体として532mg (77%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.19 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.20 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.92-2.01 (m, 1H), 2.06-2.16 (m, 1H), 2.34-2.44 (m, 1H), 2.54-2.66 (m, 1H), 3.70-3.75 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 4.35 (d, $J=14.6\text{Hz}$, 1H), 5.02 (heptet, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 5.64 (d, $J=14.6\text{Hz}$, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.52-7.56 (m, 1H), 7.61-7.66 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.50-8.53 (m, 1H)

90.8%ee (HPLC条件A), $[\alpha]_D^{24}+98.34$ (c=0.10, CH_3Cl)

また、同様の操作でL-グルタミン酸ジイソプロピルエステルに代えて、D-グルタミン酸ジイソプロピルエステルと反応させることで鏡像異性体の合成も達成できる。その後の工程については、工程7~10と同様にして反応を行い、化合物1の鏡像異性体(化合物2)を得た。以下の鏡像異性体も同様に製造した。

yield: 83%, 97.5%ee, $[\alpha]_D^{26}-98.17$ (c=0.11, CH_3Cl)

[0086] 工程 7 : ピログルタミン酸エステルの加水分解

ナス型フラスコ中、エステル500mg (1.2mmol) のメタノール10mL、1,4-ジオキサン20mL溶液に、室温攪拌下水酸化カリウム水溶液 (KOH : 303mg (5.4mmol, 4.5eq.)、H₂O : 5mL) を加えた。1時間後、原料の消失を確認し、溶媒を減圧下留去した。残留水溶液に、氷冷攪拌下1mol/L塩酸を少量ずつ加えpH=2~3とした。析出した白色固体をブフナーロート及び吸引ビンにて吸引ろ過し、精製水50mL (2回) で洗浄した。受器を別の吸引ビンに替え、クロロホルム-メタノール=4:1溶液で溶解させた。得られた溶液を分液ロートに移し、有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去することで淡桃色~白色固体として416mg (92%) を得た。

¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.82-1.94 (m, 1H), 2.08-2.20 (m, 1H), 2.26-2.48 (m, 2H), 3.64-3.72 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.28 (d, J=14.9Hz, 1H), 5.42 (d, J=14.9Hz, 1H), 7.52-7.57 (m, 3H), 7.60-7.65 (m, 1H), 7.88-7.91 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.73-8.76 (m, 1H)

[0087] 工程 8 : 分子内Friedel-Craftsアシル化反応

ナス型フラスコ中、カルボン酸416mg (1.2mmol) の塩化メチレン200mL懸濁液に、アルゴン雰囲気下室温攪拌下、オキサリルクロリド210μL (2.4mmol, 2.0eq.)、DMF1滴を加えた。1時間後、塩化すず(IV)の1.0M塩化メチレン溶液3.6mL (3.6mmol, 3.0eq.) をゆっくり加えた。滴下後、加熱還流し、4時間後原料の消失を確認した。反応混合物(褐色~橙色懸濁液)を氷冷し、1mol/L塩酸50mLを加え30分間攪拌した。クロロホルム-メタノール=4:1溶液を加え溶液とした後、有機層を1mol/L塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィにて精製した(クロロホルム-メタノール=50:1)。黄色固体として274mg (63%) を得た。

99.9%ee (HPLC条件B)

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.25-2.68 (m, 4H), 4.10 (s, 3H), 4.17 (s, 3H), 4.44-4.48 (m, 1H), 4.73 (d, J=18.2Hz, 1H), 5.77 (d, J=18.2Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.63-7.70 (m, 2

H), 8.03 (s, 1H), 8.52–8.56 (m, 1H), 9.35–9.41 (m, 1H)

<鏡像異性体>

yield: 60%, 99.9%ee

[0088] 工程 9 : 水素化ほう素トリセカンダリーブチルリチウムによるケトンのジアステレオ選択的還元

ナス型フラスコ中、ケトン240mg (0.67mmol) のTHF20ml 溶液に -78°C 、アルゴン雰囲気下、水素化ほう素トリセカンダリーブチルリチウムの1.0MTHF溶液1.35ml (1.35mmol, 2.0eq.) を加えた。1時間後、原料の消失を確認し、反応液に飽和塩化アンモニウム水を加えクエンチした。水層を酢酸エチルで抽出後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィにて精製した(クロロホルム-メタノール=100 : 1)。黄色固体として145mg (63%) を得た。

99.9%ee (HPLC条件A), $[\alpha]_{\text{D}}^{22}+163.20$ (c=0.10, CH_3Cl)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.30–2.41 (m, 1H), 2.52–2.66 (m, 1H), 2.72–2.82 (m, 1H), 3.97–4.02 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 4.55 (d, J=17.8Hz, 1H), 5.32 (d, J=2.2Hz, 1H), 5.43 (d, J=17.8Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.62–7.70 (m, 1H), 8.02 (s, 2H), 8.27–8.32 (m, 1H), 8.54–8.60 (m, 1H)

<鏡像異性体>

yield: 78%, 97.6%ee, $[\alpha]_{\text{D}}^{24}-153.09$ (c=0.03, CH_3Cl)

[0089] 工程 10 : ラクタムの還元

ナス型フラスコ中、ラクタム135mg (0.38mmol) のTHF30mL 溶液に、アルゴン雰囲気下氷冷撹拌下 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ の1.0MTHF溶液1.6mL (1.6mmol, 4.0eq.) を滴下した。2時間後に原料の消失を確認し、反応溶液を氷冷しN, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン242 μL (1.6mmol, 4.0eq.) を撹拌下加えた。16時間後、アミン-ボラン錯体の消失を確認後、溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィにて精製した(クロロホルム-メタノール=50 : 1)。白色固体として88mg (74%) を得た。

yield: 49%, 99.9%ee (HPLC条件B), $[\alpha]_{\text{D}}^{28}+115.11$ (c=0.10, CH_3Cl)

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.76–1.90 (m, 3H), 2.14–2.24 (m, 1H), 2.32–2.48 (m, 2H), 3.28–3.36 (m, 1H), 3.51 (d, $J=15.4\text{Hz}$, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.61 (d, $J=15.4\text{Hz}$, 1H), 4.66–4.67 (m, 1H), 4.96–5.01 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.55–7.60 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.26–8.32 (m, 1H), 8.72–8.76 (m, 1H)

化合物2の収率及び比旋光度を以下に示す。

<鏡像異性体> (化合物2)

yield: 60%, 99.7% ee, $[\alpha]_D^{28} -114.13$ ($c=0.05$, CH_3Cl)

[0090] 同様の反応条件下、出発原料を変更することでフェナンスレン環上の置換基が異なる誘導体を合成することができる。以下に各誘導体について記載するが、反応操作が同じ場合は記載を割愛した。

[0091] 合成例2

$\text{R}^1 \sim \text{R}^6$ が以下の基で示される化合物を合成した。操作と各操作の収率を以下に示す。

[0092] [表2]

化合物29

R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6
OH	H	H	H	OCH_3	OCH_3

[0093] 工程1

yield: quant

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 3.93 (3H, s), 3.96 (3H, s), 5.14 (2H, s), 6.92 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}$), 7.01–7.07 (1H, m), 7.14 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.26 (1H, dd, $J=2.4, 8.5\text{Hz}$), 7.31–7.48 (8H, m), 7.53–7.56 (1H, m)

[0094] 工程2

yield: 88.7%

芳香環上のベンジルオキシ基に関する位置異性体の混合物 (異性体比66:34) として単離

[0095] 工程3

yield: 97.6%

芳香環上のベンジルオキシ基に関する位置異性体の混合物（異性体比66:34）
として単離

[0096] 工程 4

yield: quant

芳香環上のベンジルオキシ基に関する位置異性体の混合物（異性体比66:34）
として単離

[0097] 工程 5

yield: 87.8%

芳香環上のベンジルオキシ基に関する位置異性体の混合物（異性体比66:34）
として単離

[0098] 工程 6

yield: 38.9%、 $[\alpha]_D^{29} +96.37$ (c=0.18, CHCl₃)

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.18 (6H, d, J=6.2Hz), 1.90–1.99 (1H, m), 2.07–2.17 (1H, m), 2.34–2.44 (1H, m), 2.54–2.65 (1H, m), 3.74 (1H, dd, J=3.7, 9.3Hz), 4.03 (3H, s), 4.10 (3H, s), 4.32 (1H, d, J=14.4Hz), 5.01 (1H, heptet, J=6.2Hz), 5.21 (2H, s), 5.62 (1H, d, J=14.4Hz), 7.25 (1H, d, J=2.7Hz), 7.35 (1H, dd, J=2.7, 9.0Hz), 7.34–7.38 (1H, m), 7.39–7.45 (3H, m), 7.48–7.53 (2H, m), 7.60 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.43 (1H, d, J=9.0Hz)

[0099] 工程 7

yield: 72.2%

¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1.84–1.95 (1H, m), 2.02–2.20 (1H, m), 2.27–2.44 (2H, m), 3.62–3.70 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.99 (3H, s), 4.24 (1H, d, J=14.6Hz), 5.41 (1H, d, J=14.6Hz), 5.24 (2H, s), 7.31 (1H, dd, J=2.4, 9.0Hz), 7.32–7.38 (1H, m), 7.39–7.55 (7H, m), 8.09 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=9.0Hz)

[0100] 工程 8

yield: 75.9%、 $[\alpha]_D^{29} +97.90$ (c=0.1, CHCl₃)

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 2.52–2.68 (4H, m), 4.09 (3H, s), 4.15 (3H, s), 4.42–4.48 (1H, m), 4.74 (1H, d, J=18.1Hz), 5.27 (2H, s), 5.78 (1H, d, J=18.1Hz), 7.31–7.46 (

5H, m), 7.38 (1H, dd, J=2.7, 9.0Hz), 7.53–7.59 (2H, m), 7.93 (1H, s), 8.46 (1H, d, J=9.0Hz), 9.17 (1H, d, J=2.7Hz)

[0101] 工程 9

yield: 54.9%, $[\alpha]_D^{29} +111.51$ (c=0.11, CHCl₃)

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 2.20–2.37 (1H, m), 2.48–2.67 (2H, m), 2.70–2.81 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.85–3.93 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.85–3.93 (1H, m), 4.07 (3H, s), 4.35 (1H, d, J=17.6Hz), 5.08 (1H, d, J=17.6Hz), 5.12 (1H, s), 5.22–5.32 (2H, m), 6.70–6.75 (1H, m), 7.31–7.38 (2H, m), 7.39–7.45 (2H, m), 7.51–7.57 (2H, m), 7.76–7.79 (2H, m), 8.41 (1H, dd, J=9.3Hz)

[0102] 工程 10

yield: 66.9%, $[\alpha]_D^{29} +104.86$ (c=0.3, CHCl₃)

¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1.75–1.93 (3H, m), 2.11–2.28 (1H, m), 2.30–2.46 (2H, m), 3.92 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.20–3.35 (1H, m), 3.49 (1H, d, J=15.9Hz), 4.60 (1H, d, J=15.9Hz), 4.73 (1H, d, J=9.8Hz), 4.95 (1H, d, J=9.8Hz), 5.21–5.31 (2H, m), 7.23 (1H, s), 7.29 (1H, dd, J=2.4, 9.0Hz), 7.31–7.37 (1H, m), 7.38–7.45 (2H, m), 7.49–7.58 (2H, m), 7.84 (1H, d, J=2.4Hz), 8.07 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=9.0Hz)

フェノール性水酸基はベンジルエーテルとして保護しておいた。最終段階で水素化分解による脱保護を行った。

[0103] 工程 11 : ベンジルエーテルの水素化分解

工程 10 で得られた化合物 53mg (0.12mmol) のメタノール 10mL 懸濁液に 10% パラジウム炭素 5mg を加え、水素雰囲気下撹拌した。3 時間後に原料の消失を確認し、セライトろ過によりパラジウム炭素を除去した。ろ液を減圧留去し、残留物をカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 40 : 1) にて精製した。白色固体として 32mg (75.3%) を得た。

$[\alpha]_D^{28} +137.83$ (c=0.11, CHCl₃:CH₃OH=1:1)

¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1.78–1.91 (3H, m), 2.10–2.26 (1H, m), 2.28–2.45 (2H, m), 3.47 (1H, d, J=15.6Hz), 3.90 (3H, s), 3.98 (3H, s), 3.20–3.35 (1H, m), 4.52 (1H, d, J=10.0Hz), 4.57 (1H, d, J=15.6Hz), 4.80 (1H, dd, J=2.0, 10.0Hz), 7.09 (1H, dd,

J=2. 6, 8. 9Hz), 7. 19 (1H, s), 7. 62 (1H, d, J=2. 6Hz), 8. 0 (1H, s), 8. 55 (1H, d, J=8. 9Hz), 9. 62 (1H, brs)

[0104] 合成例 3

R¹~R⁶が以下の基で示される化合物を合成した。操作と各操作の収率を以下に示す。

[0105] [表3]

化合物30

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
H	H	OH	H	OCH ₃	OCH ₃

[0106] 工程 1

yield: quant

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 3. 93 (3H, s), 3. 96 (3H, s), 5. 14 (2H, s), 6. 92 (1H, dd, J=8. 5Hz), 7. 01–7. 07 (1H, m), 7. 14 (1H, d, J=2. 4Hz), 7. 26 (1H, dd, J=2. 4, 8. 5Hz), 7. 31–7. 48 (8H, m), 7. 53–7. 56 (1H, m)

[0107] 工程 2

yield: 88. 7%

芳香環上のベンジルオキシ基に関する位置異性体の混合物（異性体比 66:34）として単離

[0108] 工程 3

yield: 97. 6%

芳香環上のベンジルオキシ基に関する位置異性体の混合物（異性体比 66:34）として単離

[0109] 工程 4

yield: quant

芳香環上のベンジルオキシ基に関する位置異性体の混合物（異性体比 66:34）として単離

[0110] 工程 5

yield: 87. 8%

芳香環上のベンジルオキシ基に関する位置異性体の混合物（異性体比 66:34）として単離

[0111] 工程 6

yield: 53.0%、 $[\alpha]_D^{23} + 54.73$ (c=0.11, CHCl₃)

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.20 (3H, d, J=6.2Hz), 1.21 (3H, d, J=6.2Hz), 1.90–1.99 (1H, m), 2.01–2.12 (1H, m), 2.28–2.44 (1H, m), 2.54–2.65 (1H, m), 3.26 (3H, s), 3.62–3.70 (1H, m), 3.99 (3H, s), 4.30 (1H, d, J=14.6Hz), 5.04 (1H, heptet, J=6.2Hz), 5.26 (2H, s), 5.68 (1H, d, J=14.4Hz), 7.22–7.26 (1H, m), 7.39–7.50 (6H, m), 7.55 (1H, s), 7.52–7.62 (2H, m), 9.12 (1H, s)

[0112] 工程 7

yield: 90.7%

¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1.80–1.95 (1H, m), 2.02–2.20 (1H, m), 2.24–2.44 (2H, m), 3.14 (3H, s), 3.57–3.66 (1H, m), 3.82 (3H, s), 4.26 (1H, d, J=14.6Hz), 5.27–5.35 (2H, m), 5.39 (1H, d, J=14.6Hz), 7.36–7.56 (8H, m), 7.62–7.70 (2H, m), 9.03 (1H, s)

[0113] 工程 8

yield: 44.5%、 $[\alpha]_D^{29} + 226.62$ (c=0.1, CHCl₃)

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 2.52–2.68 (4H, m), 3.24 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.42–4.50 (1H, m), 4.70 (1H, d, J=17.9Hz), 5.20–5.30 (2H, m), 5.75 (1H, d, J=17.9Hz), 7.28–7.36 (2H, m), 7.40–7.49 (3H, m), 7.55–7.64 (3H, m), 8.90–8.98 (1H, m), 9.14 (1H, s)

[0114] 工程 9

yield: 43.1%、 $[\alpha]_D^{28} + 205.68$ (c=0.10, CHCl₃)

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 2.27–2.41 (1H, m), 2.52–2.64 (2H, m), 2.70–2.81 (1H, m), 3.24 (3H, s), 3.95–4.04 (2H, m), 4.01 (3H, s), 4.57 (1H, d, J=17.5Hz), 5.27 (2H, s), 5.30 (1H, d, J=2.2Hz), 5.47 (1H, d, J=17.5Hz), 7.21 (1H, s), 7.30 (1H, d, J=8.1Hz), 7.41–7.48 (3H, m), 7.55–7.64 (3H, m), 8.00 (1H, d, J=8.1Hz), 9.17 (1H, s)

[0115] 工程 10

yield: 55.9%、 $[\alpha]_D^{29} + 84.08$ (c=0.11, CHCl₃)

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.75–1.93 (3H, m), 2.11–2.28 (1H, m), 2.30–2.46 (2H, m), 3.13 (3H, s), 3.20–3.35 (1H, m), 3.50 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$) 3.88 (3H, s), 4.58 (1H, d, $J=17.5\text{Hz}$), 4.60–4.66 (1H, m), 4.94 (1H, dd, $J=2.1, 9.6\text{Hz}$), 7.22 (1H, s), 7.37 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.40–7.49 (4H, m), 7.51–7.58 (1H, m), 7.62–7.68 (1H, m), 8.02 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 9.07 (1H, s)

[0116] 工程 1 1

yield: 61.2%, $[\alpha]_D^{28} + 88.17$ ($c=0.11$, $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}=1:1$)

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.75–1.91 (3H, m), 2.10–2.26 (1H, m), 2.28–2.45 (2H, m), 3.50 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 3.91 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.10–4.15 (1H, m), 4.52–4.58 (1H, m), 4.59 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 4.89 (1H, dd, $J=2.0, 10.0\text{Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.24 (1H, s), 7.36 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.64–7.75 (1H, m), 7.84 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 9.48 (1H, s), 10.45 (1H, brs)

[0117] 合成例 5

$\text{R}^1 \sim \text{R}^6$ が以下の基で示される化合物を合成した。操作と各操作の収率を以下に示す。

[0118] [表4]

化合物3

R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6
H	CH_3CH_2	H	H	OCH_3	OCH_3

[0119] 工程 1

yield: 92%

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 1.27 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.71 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 3.93 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.92 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.15 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.26 (1H, dd, $J=8.8\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 7.29 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.41 (1H, s), 7.81 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$)

[0120] 工程 2

yield: 71%

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 1.40 (3H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 2.95 (2H, q, $J=7.8\text{Hz}$), 4.11 (3H, s), 4.16 (3H, s), 7.49 (1H, dd, $J=1.5\text{Hz}, 7.8\text{Hz}$), 7.60 (1H, s), 7.84 (1H, d, $J=8.3$),

8.00 (1H, s), 7.14 (1H, s), 8.30 (1H, s)

[0121] 工程 3

yield: quant

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (3H, t, $J=7.58\text{Hz}$), 2.96 (2H, q, $J=7.58\text{Hz}$), 4.12 (3H, s), 4.16 (3H, s), 7.49 (1H, dd, $J=8.28\text{Hz}$, 1.48Hz), 7.96 (1H, d, $J=8.28\text{Hz}$), 8.02 (1H, s), 8.15 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.98 (1H, s), 10.30 (1H, s)

[0122] 工程 4

yield: 97.0%

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.38 (3H, t, $J=7.60$), 2.92 (2H, q, $J=7.60\text{Hz}$), 4.08 (3H, s), 4.15 (3H, s), 5.14–5.16 (2H, m), 7.41 (1H, dd, $J=8.18\text{Hz}$, 1.34Hz), 7.57 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.79 (1H, d, $J=8.18\text{Hz}$), 8.05 (1H, s), 8.275–8.30 (1H, m)

[0123] 工程 5

yield: 91.8%

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.38 (3H, t, $J=7.56\text{Hz}$), 2.91 (2H, q, $J=7.56\text{Hz}$), 4.11 (3H, s), 4.15 (3H, s), 4.99 (2H, s), 7.41 (1H, dd, $J=8.04\text{Hz}$, 1.48Hz), 7.55 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.77 (1H, d, $J=8.04\text{Hz}$), 8.04 (1H, s), 8.27 (1H, s)

[0124] 工程 6

yield: 79.3%, 98.83% ee (HPLC条件A), $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +95.37$ ($c=0.10$, CHCl_3)

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.19 (3H, d, $J=6.36\text{Hz}$), 1.21 (3H, d, $J=6.36\text{Hz}$), 1.39 (3H, t, $J=7.56\text{Hz}$), 1.90–2.65 (4H, m), 2.92 (2H, q, $J=7.56\text{Hz}$), 3.71 (1H, dd, $J=3.64\text{Hz}$, 9.24Hz), 4.04 (3H, s), 4.14 (3H, s), 4.42 (1H, d, $J=14.4\text{Hz}$), 5.02 (1H, heptet, $J=6.36\text{Hz}$), 5.64 (1H, d, $J=14.4\text{Hz}$), 7.40 (1H, dd, $J=8.08\text{Hz}$, 1.44Hz), 7.46 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.73 (1H, d, $J=8.08\text{Hz}$), 8.02 (1H, s), 8.28 (1H, s)

<鏡像異性体>

yield: 88.1%, 99.64% ee, $[\alpha]_{\text{D}}^{28} -86.07$ ($c=0.12$, CHCl_3)

[0125] 工程 7

yield: 81.4%

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.39 (3H, t, $J=7.56\text{Hz}$), 2.00–2.68 (4H, m), 2.92 (2H,

q, J=7.56Hz), 3.86 (1H, dd, J=3.44Hz, 9.04Hz), 4.05 (3H, s), 4.14 (3H, s), 4.34 (1H, d, J=14.4Hz), 5.69 (1H, d, J=14.4Hz, 7.42 (1H, dd, J=1.44Hz, 8.08Hz), 7.52 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.77 (1H, d, J=8.08Hz), 8.03 (1H, s)

[0126] 工程 8

yield: 64.1%, 99.12%ee (HPLC分析条件B), $[\alpha]_D^{28} + 147.10$ (c=0.09, CHCl₃)

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.39 (3H, t, J=7.56Hz), 2.52–2.66 (4H, m), 2.92 (2H, q, J=7.56Hz), 4.09 (3H, s), 4.18 (3H, s), 4.42–4.47 (1H, m), 4.71 (1H, d, J=18.08Hz), 5.75 (1H, d, J=18.08Hz), 7.34 (1H, s), 7.52 (1H, dd, J=1.82Hz, 8.80Hz), 8.02 (1H, s), 8.30 (1H, s), 9.29 (1H, d, J=8.80Hz)

<鏡像異性体>

yield: 68.6%, 91.12%ee, $[\alpha]_D^{28} - 122.46$ (c=0.086, CHCl₃)

[0127] 工程 9

yield: 26.4%, 98.2%ee (HPLC分析条件 A), $[\alpha]_D^{27} + 177.18$ (c=0.06, CHCl₃)

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.38 (3H, t, J=7.6Hz), 2.26–2.78 (4H, m), 2.91 (2H, q, J=7.6Hz), 3.95–3.99 (1H, m), 4.02 (3H, s), 4.13 (3H, s), 4.54 (1H, d, J=17.6Hz), 5.29 (1H, d, J=2.4Hz), 5.43 (1H, d, J=17.6Hz), 7.50 (1H, dd, J=1.7Hz, 8.8Hz), 7.18 (1H, s), 8.01 (1H, s), 8.19 (1H, d, J=8.8Hz), 8.31 (1H, s)

<鏡像異性体>

yield: 26.7%, 96.4%ee, $[\alpha]_D^{28} - 172.91$ (c=0.06, CHCl₃)

[0128] 工程 10

yield: 22.4%, 99.9%ee (HPLC条件B), $[\alpha]_D^{29} + 91.29$ (c=0.02, CHCl₃)

¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1.32 (3H, t, J=7.8Hz), 1.80–1.88 (3H, brs), 2.10–2.46 (3H, m), 2.86 (2H, q, J=7.8Hz), 3.29–3.38 (1H, m), 3.49 (1H, d, J=15.64Hz), 3.93 (3H, s), 4.02 (3H, s), 4.58 (1H, d, J=15.64Hz), 4.62 (1H, d, J=10.24Hz), 4.91–4.99 (1H, m), 7.23 (1H, s), 7.40–7.48 (1H, m), 8.15 (1H, s), 8.32 (1H, d, J=8.8Hz), 8.52 (1H, s)

化合物 4 の収率及び比旋光度を以下に示す。

<鏡像異性体> (化合物 4)

yield: 33.6%, 98.62% ee, $[\alpha]_D^{29} -89.30$ (c=0.07, CHCl₃)

[0129] 合成例 6

R¹~R⁶が以下の基で示される化合物を合成した。操作と各操作の収率を以下に示す。

[0130] [表5]

化合物5

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
H	F	H	H	OCH ₃	OCH ₃

[0131] 工程 1

yield: 95%

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 3.94 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.93 (1H, d, J=8.4Hz), 7.14 (1H, d, J=2.4Hz), 7.11–7.20 (1H, m), 7.26 (1H, dd, J=2.4Hz, 8.4Hz), 7.82–7.92 (2H, m)

[0132] 工程 2

yield: 69%

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 4.12 (3H, s), 4.14 (3H, s), 7.33–7.42 (1H, m), 7.60 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.88–7.96 (1H, m), 8.09–8.16 (1H, m), 8.14 (1H, s)

[0133] 工程 3

yield: 81%

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 4.12 (3H, s), 4.14 (3H, s), 7.32–7.42 (1H, m), 7.85 (1H, s), 8.00–8.08 (1H, m), 8.11–8.18 (1H, m), 8.15 (1H, s), 8.97 (1H, s), 10.30 (1H, s)

[0134] 工程 4

yield: 93%

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 4.08 (3H, s), 4.13 (3H, s), 5.15 (2H, s), 7.25–7.30 (1H, m), 7.56 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.81–7.87 (1H, m), 7.88 (1H, s), 8.08–8.14 (1H, m)

[0135] 工程 5

yield: 89.3%

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 4.12 (3H, s), 4.13 (3H, s), 4.98 (2H, s), 7.26–7.32 (1H, m), 7.55 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.80–7.86 (1H, m), 7.88 (1H, s), 8.05–8.15 (1H, m)

[0136] 工程 6

yield: 70.5%, 99.2%ee (HPLC条件A), $[\alpha]_{\text{D}}^{27} + 83.31$ (c=0.12, CHCl_3)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 1.17 (3H, d, J=6.36Hz), 1.18 (3H, d, J=6.36Hz), 1.90–2.64 (4H, m), 3.70–3.75 (1H, m), 4.05 (3H, s), 4.12 (3H, s), 4.37 (1H, d, J=14.52Hz), 5.00 (1H, heptet, V6.36Hz), 5.59 (1H, d, J=14.52Hz), 7.26–7.32 (1H, m), 7.47 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.75–7.80 (1H, m), 7.86 (1H, s), 8.05–8.15 (1H, m)

<鏡像異性体>

yield: 66.5%, 99.6%ee, $[\alpha]_{\text{D}}^{29} - 80.38$ (c=0.11, CHCl_3)

[0137] 工程 7

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.85–2.44 (4H, m), 3.65–3.73 (1H, m), 3.88 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.28 (1H, d, J=14.52Hz), 5.39 (1H, d, J=14.52Hz), 7.40–7.46 (1H, m), 7.55 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.95–8.00 (1H, m), 8.14 (1H, s), 8.50–8.65 (1H, m)

yield: 89.0%

[0138] 工程 8

yield: 60.0%, 99.9%ee (HPLC条件B), $[\alpha]_{\text{D}}^{27} + 187.74$ (c=0.10, CHCl_3)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 2.50–2.68 (4H, m), 4.11 (3H, s), 4.17 (3H, s), 4.41–4.48 (1H, m), 4.72 (1H, d, J=18.04Hz), 5.76 (1H, d, J=18.04Hz), 7.35 (1H, s), 7.36–7.42 (1H, m), 7.86 (1H, s), 8.10–8.15 (1H, m), 9.40–9.46 (1H, m)

<鏡像異性体>

yield: 57.4%, 99.9%ee, $[\alpha]_{\text{D}}^{28} - 187.93$ (c=0.10, CHCl_3)

[0139] 工程 9

yield: 94.9%, 100%ee (HPLC条件A), $[\alpha]_{\text{D}}^{27} + 214.61$ (c=0.10, CHCl_3)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 2.30–2.80 (4H, m), 3.75–4.00 (1H, m), 4.00 (3H, s), 4.13 (3H, s), 4.52 (1H, d, J=17.56Hz), 5.26 (1H, d, J=1.76Hz), 5.39 (1H, d, J=17.56Hz), 7.14 (1H, s), 7.35–7.42 (1H, m), 7.84 (1H, s), 8.13–8.17 (1H, m), 8.25–8.31 (1H, m)

<鏡像異性体>

yield: 86.1%, 99.62%ee, $[\alpha]_D^{27} - 210.93$ (c=0.11, CHCl_3)

[0140] 工程 1 O

yield: 79.8%, 100%ee (HPLC条件B), $[\alpha]_D^{27} + 159.42$ (c=0.34, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 1.84 (3H, brs), 2.10–2.52 (3H, m), 3.30–3.33 (1H, m), 3.50 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 3.94 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.61 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 4.75 (1H, d, $J=9.76\text{Hz}$), 4.93–4.99 (1H, m), 7.27 (1H, s), 7.41–7.48 (1H, m), 8.11 (1H, s), 8.30–8.37 (1H, m), 8.55–8.61 (1H, m)

化合物 6 の収率及び比旋光度を以下に示す。

<鏡像異性体> (化合物 6)

yield: 64.8%, 100%ee, $[\alpha]_D^{28} - 154.04$ (c=0.21, CHCl_3)

[0141] 参考例 1

アシル前駆体として $\text{R}^1 \sim \text{R}^6$ が以下の基で示される化合物を合成した。操作と各操作の収率を以下に示す。

[0142] [表6]

既知化合物1				アシル前駆体として	
R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6
H	OH	H	H	OCH_3	OCH_3

[0143] 工程 1

yield: 93%

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.93 (3H, s), 3.96 (3H, s), 5.14 (2H, s), 6.92 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.03–7.06 (1H, m), 7.13 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.24 (1H, dd, $J=2.2, 8.3\text{Hz}$), 7.35–7.47 (5H, m), 7.36 (1H, s), 7.85–7.88 (1H, m)

[0144] 工程 2

yield: 69.0%

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 4.10 (3H, s), 4.11 (3H, s), 5.32 (2H, s), 7.28–7.55 (6H, m), 7.58 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.85 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.91–7.92 (1H, m), 8.10 (1H, s)

[0145] 工程 3

yield: 86%

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 4.11 (6H, s), 5.34 (2H, s), 7.34 (1H, dd, $J=2.3, 8.8\text{Hz}$), 7.38–7.46 (3H, m), 7.54–7.56 (2H, m), 7.81 (1H, s), 7.94 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.96 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.99 (1H, s), 10.26 (1H, s)

[0146] 工程 4

yield: 96%

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 4.07 (3H, s), 4.10 (3H, s), 5.12 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 5.29 (2H, s), 7.25–7.29 (1H, m), 7.36–7.38 (1H, m), 7.41–7.45 (2H, m), 7.52–7.55 (2H, m), 7.57 (1H, m), 7.62 (1H, s), 7.79 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.86 (1H, s), 7.94 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$)

[0147] 工程 5, 6

yield: 79%, 99.6% ee (HPLC条件A)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.19 (6H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 1.92–2.64 (4H, m), 3.72 (1H, dd, $J=3.7, 9.0\text{Hz}$), 4.04 (3H, s), 4.09 (3H, s), 4.31 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 4.98–5.04 (1H, m), 5.29 (2H, s), 5.60 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 7.25–7.28 (1H, m), 7.34–7.45 (4H, m), 7.53–7.55 (2H, m), 7.60 (1H, s), 7.72 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.83 (1H, s), 7.92–7.93 (1H, m)

<鏡像異性体>

yield: 99%, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -55.2^\circ$ ($c=0.1$, CHCl_3)

[0148] 工程 7

yield: 99%

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.00–2.65 (4H, m), 3.84–3.88 (1H, m), 4.04 (3H, s), 4.09 (3H, s), 4.33 (1H, d, $J=14.4\text{Hz}$), 5.27 (2H, s), 5.64 (1H, d, $J=14.4\text{Hz}$), 7.24–7.54 (7H, m), 7.61 (1H, s), 7.76 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.83 (1H, s), 7.92–7.93 (1H, m)

[0149] 工程 8

yield: 60%, 100% ee (HPLC条件B)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.52–2.63 (4H, m), 4.08 (3H, s), 4.12 (3H, s), 4.41–4.44 (1H, m), 4.67 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 5.30 (2H, s), 5.71 (1H, d, $J=18.1\text{Hz}$), 7.30 (1H, s),

7.35–7.45 (4H, m), 7.53–7.55 (2H, m), 7.80 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=2.4Hz), 9.35 (1H, d, J=9.3Hz)

<鏡像異性体>

yield: 39%, $[\alpha]_D^{32}$ –94.0° (c=0.06, CHCl₃)

[0150] 工程 9

yield: 74%

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 2.30–2.76 (4H, m), 3.97–4.02 (1H, m), 4.02 (3H, s), 4.10 (3H, s), 4.52 (1H, d, J=17.6Hz), 5.25–5.27 (1H, m), 5.31 (2H, s), 5.41 (1H, d, J=17.6Hz), 7.35–7.45 (5H, m), 7.52–7.55 (2H, m), 7.82 (1H, s), 7.98 (1H, d, J=2.4Hz), 8.21 (1H, d, J=9.3Hz)

<鏡像異性体>

yield: 48%, $[\alpha]_D^{32}$ –94.0° (c=0.1, CHCl₃)

[0151] 工程 10

yield: 93%

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1.80–1.85 (3H, br), 2.12–2.14 (1H, m), 2.33–2.43 (2H, m), 3.28–3.30 (1H, m), 3.48 (1H, d, J=15.1Hz), 3.93 (3H, s), 4.02 (3H, s), 4.57 (1H, d, J=15.1Hz), 4.61–4.63 (1H, m), 4.92–4.94 (1H, m), 5.36 (2H, s), 7.23 (1H, s), 7.31 (1H, dd, J=2.6, 9.2Hz), 7.33–7.35 (1H, m), 7.40–7.43 (2H, m), 7.56–7.58 (2H, m), 8.03 (1H, s), 8.15 (1H, d=2.6Hz), 8.22 (1H, d=9.2Hz)

<鏡像異性体>

yield: quant, $[\alpha]_D^{32}$ –40.0° (c=0.06, CHCl₃)

[0152] 工程 11

yield: 74%, 99.2% ee (HPLC条件B), $[\alpha]_D^{25}$ +102.3 (c=0.12, CHCl₃:MeOH=1:1)

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1.75–1.88 (3H, br), 2.12–2.20 (1H, m), 2.30–2.42 (2H, m), 3.40–3.49 (2H, m), 3.92 (3H, m), 3.99 (3H, m), 4.53 (1H, d, J=16.1Hz), 4.58–4.61 (1H, m), 4.90–4.92 (1H, m), 7.09 (1H, d, J=2.2, 9.0Hz), 7.19 (1H, s), 7.91 (1H, s), 7.91 (1H, s), 8.12 (1H, d, J=9.0Hz), 9.63 (1H, brs)

<鏡像異性体>

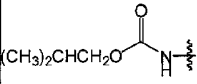
yield: 52%, $[\alpha]_D^{31} -66.0^\circ$ (c=0.1, $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$ (1 : 1))

[0153] 合成例 7

$\text{R}^1 \sim \text{R}^6$ が以下の基で示される化合物を合成した。操作と各操作の収率を以下に示す。

[0154] [表7]

化合物18

R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6
H		H	H	OCH_3	OCH_3

[0155] 工程 1

yield: 77.8%

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.93 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.79 (1H, brs), 6.87–7.89 (1H, m)

[0156] 工程 2

yield: 36.9%

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 4.10 (3H, s), 4.12 (3H, s), 5.29 (2H, s), 7.05 (1H, brs), 7.35–7.53 (6H, m), 7.57 (1H, s), 7.84 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.91 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.70–8.80 (1H, m)

[0157] 工程 3

yield: 85.9%

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.02 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 2.04 (1H, heptet, $J=6.8\text{Hz}$), 4.05 (2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 4.10 (3H, s), 4.13 (3H, s), 7.02 (1H, brs), 7.28–9.00 (6H, m), 10.26 (1H, s)

[0158] 工程 4

yield: 54.3%

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.01 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 2.03 (1H, heptet, $J=6.8\text{Hz}$), 4.03 (2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 4.05 (3H, s), 4.11 (3H, s), 5.10 (2H, s), 6.89 (1H, brs), 7.32–8.

69 (6H, m)

[0159] 工程 5

yield: 100%

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.01 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 2.03 (1H, heptet, $J=6.8\text{Hz}$), 4.03 (2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 4.08–4.23 (6H, m), 4.97 (2H, s), 6.94 (1H, brs), 7.30–8.74 (6H, m)

[0160] 工程 6

yield: 53.3%

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.01 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.17 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.19 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.90–2.18 (3H, m), 2.32–2.46 (1H, m), 2.52–2.68 (1H, m), 3.73 (1H, dd, $J=3.9, 9.3\text{Hz}$), 4.03 (2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 4.04 (3H, s), 4.12 (3H, s), 4.34 (1H, d, $J=14.4\text{Hz}$), 5.00 (1H, heptet, $J=6.3\text{Hz}$), 5.60 (1H, d, $J=14.4\text{Hz}$), 6.87–7.04 (1H, m), 7.34–8.75 (6H, m)

[0161] 工程 7

yield: 92.0%

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.96 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.80–1.94 (1H, m), 1.96 (1H, heptet, $J=6.8\text{Hz}$), 2.06–2.21 (1H, m), 2.27–2.47 (2H, m), 3.67 (1H, dd, $J=3.4, 9.3\text{Hz}$), 3.87 (3H, s), 3.93 (2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 3.98 (3H, s), 4.23 (1H, d, $J=14.9\text{Hz}$), 5.38 (1H, d, $J=14.9\text{Hz}$), 7.35–8.75 (6H, m), 9.80–10.10 (1H, m)

[0162] 工程 8

yield: 35.5%, 98.9% ee (HPLC条件B), $[\alpha]_D^{27} +151.489$ ($c=0.1$, CHCl_3)

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.01 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.04 (1H, heptet, $J=6.6\text{Hz}$), 2.48–2.68 (4H, m), 4.03 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 4.09 (3H, s), 4.17 (3H, s), 4.40–4.49 (1H, m), 4.68 (1H, d, $J=17.8\text{Hz}$), 5.73 (1H, d, $J=17.8\text{Hz}$), 6.91 (1H, brs), 7.31 (1H, s), 7.41 (1H, dd, $J=2.2, 9.3\text{Hz}$), 7.96 (1H, s), 8.80–8.96 (1H, m), 9.34 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$),

[0163] 工程 9

yield: 88.1%, 99.9% ee (HPLC条件A), $[\alpha]_D^{26} +158.238$ ($c=0.11$, CHCl_3)

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.02 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.04 (1H, heptet, $J=6.6\text{Hz}$), 2.2

5-2. 41 (1H, m), 2. 54-2. 65 (2H, m), 2. 67-2. 82 (1H, m), 3. 90-4. 04 (1H, m), 4. 01 (3H, s), 4. 04 (2H, d, J=6. 6Hz), 4. 08 (3H, s), 4. 49 (1H, d, J=17. 8Hz), 5. 23 (1H, d, J=2. 2Hz), 5. 36 (1H, d, J=17. 8Hz), 7. 03 (1H, brs), 7. 11 (1H, s), 7. 59 (1H, dd, J=2. 2, 9. 0Hz), 7. 84 (1H, s), 8. 19 (1H, d, J=9. 0Hz), 8. 65-8. 76 (1H, m)

[0164] 工程 1 O

yield: 93%, 99. 9%ee (HPLC条件B), $[\alpha]_D^{26} + 83. 565$ (c=0. 1, CHCl₃)

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1. 80-1. 85 (3H, m), 2. 12-2. 14 (1H, m), 2. 33-2. 43 (2H, m), 3. 28-3. 30 (1H, m), 3. 48 (1H, d, J=15. 1Hz), 3. 93 (3H, s), 4. 02 (3H, s), 4. 57 (1H, d, J=15. 1Hz), 4. 61-4. 63 (1H, m), 4. 92-4. 94 (1H, m), 5. 36 (2H, s), 7. 23 (1H, s), 7. 31 (1H, dd, J=2. 6, 9. 2Hz), 7. 33-7. 35 (1H, m), 7. 40-7. 43 (2H, m), 7. 56-7. 58 (2H, m), 8. 03 (1H, s), 8. 15 (1H, d=2. 6 Hz), 8. 22 (1H, d=9. 2Hz)

[0165] 合成例 8

R¹~R⁶が以下の基で示される化合物を合成した。操作と各操作の収率を以下に示す。

[0166] [表8]

化合物26

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
H	NH ₂	H	H	OCH ₃	OCH ₃

[0167] 工程 3

yield: 72. 2%

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 4. 10 (3H, s), 4. 12 (3H, s), 5. 30 (2H, s), 7. 09 (1H, brs), 7. 32-7. 48 (4H, m), 4. 53 (1H, dd, J=2. 0, 8. 8Hz), 7. 92 (1H, s), 7. 95 (1H, d, J=8. 8Hz), 8. 09 (1H, s), 8. 68-8. 74 (1H, m), 8. 96 (1H, s), 10. 26 (1H, s)

[0168] 工程 4

yield: 74. 1%

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 4. 05 (3H, s), 4. 08-4. 13 (3H, m), 5. 11 (2H, s), 5. 28 (2H, s), 6. 97 (1H, brs), 7. 31-7. 49 (6H, m), 7. 52 (1H, s), 7. 59 (1H, s), 7. 76 (1H, J=8. 5Hz), 7. 88-7. 95 (1H, m), 8. 58-8. 67 (1H, m)

[0169] 工程 5

yield: quant

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 4.10 (6H, s), 4.98 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.97 (1H, brs), 7.35–7.48 (6H, m), 7.53 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.77 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.92–7.98 (1H, m), 8.62–8.71 (1H, m)

[0170] 工程 6

yield: 40.4%

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 1.17 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.19 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.90–2.01 (1H, m), 2.08–2.16 (1H, m), 2.32–2.46 (1H, m), 2.52–2.65 (1H, m), 3.73 (1H, dd, $J=3.7, 9.0\text{Hz}$), 4.04 (3H, s), 4.11 (3H, s), 4.34 (1H, d, $J=14.4\text{Hz}$), 5.00 (1H, heptet, $J=5.5\text{Hz}$), 5.28 (2H, s), 5.60 (1H, d, $J=14.4\text{Hz}$), 6.97 (1H, brs), 7.32–7.49 (7H, m), 7.61 (1H, s), 7.79 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.94 (1H, s), 8.63–8.69 (1H, m)

[0171] 工程 7

yield: 91.6%

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.82–1.92 (1H, m), 2.06–2.18 (1H, m), 2.28–2.45 (2H, m), 3.66 (1H, dd, $J=3.4, 9.0\text{Hz}$), 3.87 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.23 (1H, d, $J=14.4\text{Hz}$), 5.22 (2H, s), 5.39 (1H, d, $J=14.4\text{Hz}$), 7.32–7.37 (1H, m), 7.38–7.43 (2H, m), 7.44–7.49 (3H, m), 7.54 (1H, s), 7.82 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.89 (1H, s), 8.71–8.72 (1H, m), 10.03 (1H, brs)

[0172] 工程 8

yield: 80.6%

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 2.50–2.67 (4H, m), 4.10 (3H, s), 4.12–4.18 (3H, m), 4.40–4.47 (1H, m), 4.69 (1H, d, $J=18.1\text{Hz}$), 5.29 (2H, s), 5.74 (1H, d, $J=18.1\text{Hz}$), 6.99 (1H, brs), 7.30–7.48 (7H, m), 7.92–7.98 (1H, m), 8.81–8.89 (1H, m), 9.34 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$)

[0173] 工程 9

yield: 47.6%

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 2.26–2.39 (1H, m), 2.53–2.64 (2H, m), 2.70–2.81 (1H, m)

, 3. 97–4. 04 (1H, m), 3. 98 (6H, s), 4. 47 (1H, d, J=18. 1Hz), 5. 21 (1H, d, J=2. 2Hz), 5. 29 (2H, s), 5. 33 (1H, d, J=18. 1Hz), 7. 03–7. 09 (1H, m), 7. 15–7. 23 (1H, m), 7. 33–7. 48 (5H, m), 7. 52 (1H, dd, J=2. 2, 9. 0Hz), 7. 70–7. 77 (1H, m), 8. 17 (1H, d, J=9. 0Hz), 8. 60–8. 70 (1H, m)

[0174] 工程 1 O

yield: 56. 2%

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1. 75–1. 90 (3H, m), 2. 09–2. 26 (1H, m), 2. 28–2. 46 (2H, m), 3. 25–3. 35 (1H, m), 3. 48 (1H, d, J=14. 9Hz), 3. 94 (3H, s), 3. 97 (3H, s), 4. 58 (1H, d, J=14. 9Hz), 4. 63–4. 70 (1H, m), 4. 91–4. 97 (1H, m), 5. 22 (2H, s), 7. 20–7. 26 (1H, m), 7. 32–7. 49 (5H, m), 7. 66–7. 74 (1H, m), 7. 88 (1H, s), 8. 21 (1H, d, J=9. 0Hz), 8. 69–8. 76 (1H, m), 9. 91–10. 02 (1H, m)

[0175] 合成例 9

$R^1 \sim R^6$ が以下の基で示される化合物を合成した。操作と各操作の収率を以下に示す。

[0176] [表9]

化合物25

R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6
H	NH_2	H	H	OCH_3	OCH_3

[0177] 本化合物は上記工程 1 O で得られるベンジルカルバメートを水素化分解 (反応条件は工程 1 1 と同じ) することにより得られる。

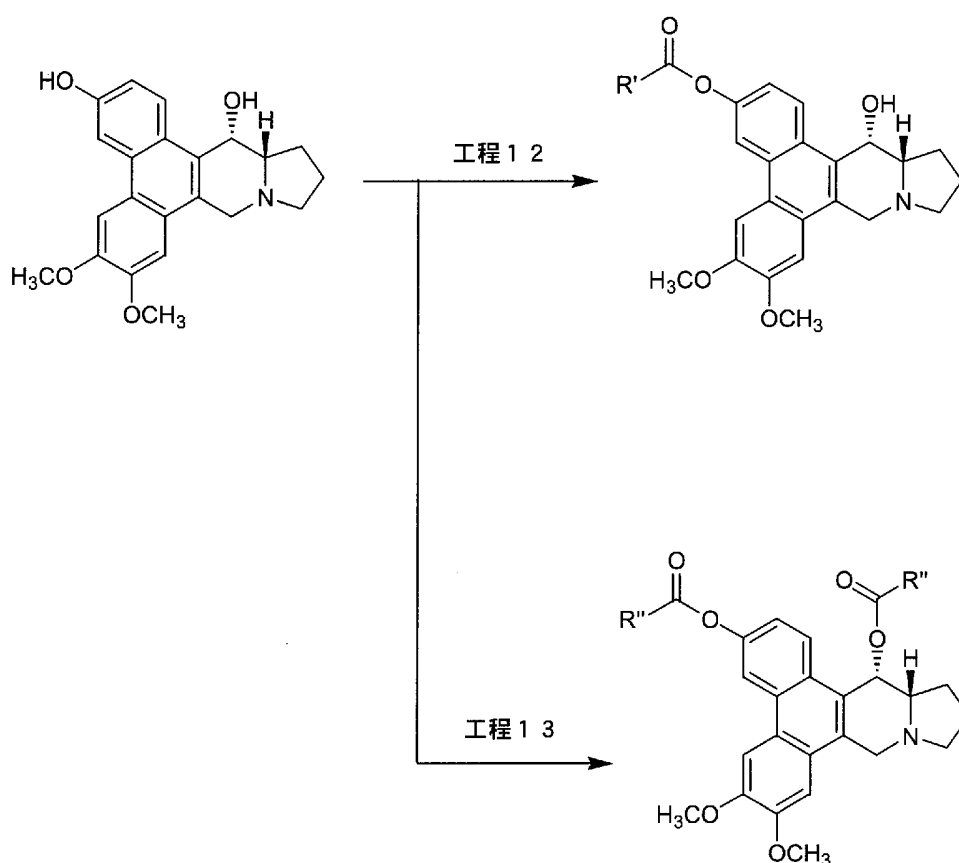
yield: 46. 5%

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1. 75–1. 88 (3H, m), 2. 10–2. 24 (1H, m), 2. 29–2. 42 (2H, m), 3. 25–3. 35 (1H, m), 3. 42 (1H, d, J=14. 9Hz), 3. 91 (3H, s), 3. 96 (3H, s), 4. 46 (1H, d, J=10. 0Hz), 4. 52 (1H, d, J=14. 9Hz), 4. 87 (1H, dd, J=2. 5, 10. 0Hz), 5. 29 (2H, s), 6. 93 (1H, dd, J=2. 0, 8. 8Hz), 7. 16 (1H, s), 7. 68 (1H, d, J=2. 0Hz), 7. 86 (1H, s), 7. 98 (1H, d, J=8. 8Hz)

[0178] R^2 又は R^8 にアルキルカルボニルオキシ基を有するフェナンスロインドリ

ジジンアルカロイドは、対応する水酸基を有するフェナンスロインドリジジンアルカロイドをアシル化することにより合成した。合成経路を下記工程 1 2 又は工程 1 3 に示す。

[0179] [化8]



[0180] 合成例 10

R' が CH_3 で示される上記工程 1 2 を経て得られる化合物を合成した。操作と各操作の収率を以下に示す（化合物 7）。

工程 1 2：フェノール性水酸基のアシル化

ナス型フラスコ中、原料 (52mg, 0.12mmol) の塩化メチレン (1mL) 懸濁液にアルゴン雰囲気下氷冷攪拌下、トリエチルアミン (35 μL , 3.0eq.)、無水酢酸 (36 μL , 2.2eq.) を加え、さらにジメチルアミノピリジン (1.5mg, 0.1eq.) を加え 6 時間攪拌した。原料の消失を確認後、反応液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}=300:1$) にて精製した。黄色固体として 12mg (21.0%) を得た。

。

$[\alpha]_D^{27} + 102.72$ (c=0.016, CHCl_3)

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.78–1.92 (3H, m), 2.15–2.25 (1H, m), 2.30–3.05 (2H, m), 2.36 (3H, s), 3.25–3.40 (1H, m), 3.48–3.63 (1H, m), 3.94 (3H, m), 4.01 (3H, m), 4.59–5.05 (3H, m), 7.26 (1H, s), 7.35 (1H, dd, $J=2.20\text{Hz}$, 9.03Hz), 8.08 (1H, s), 8.32 (1H, d, $J=9.03\text{Hz}$), 8.48 (1H, d, $J=2.20\text{Hz}$)

[0181] 以下、対応する酸塩化物を用いて、合成例 18 と同様にして化合物を合成した。

[0182] 合成例 11

R' が CH_3CH_2 で示される上記工程 12 を経て得られる化合物を合成した。操作と各操作の収率を以下に示す (化合物 15)。

yield: 90.2%、99.6%ee (HPLC条件 B), $[\alpha]_D^{27} + 113.479$ (c=0.12, CHCl_3)

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.20 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.78–1.92 (3H, m), 2.15–2.25 (1H, m), 2.30–2.45 (2H, m), 2.70 (2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 3.33–3.40 (1H, m), 3.48 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 3.93 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.57 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 4.75 (1H, d, $J=9.8\text{Hz}$), 4.96 (1H, dd, $J=2.0$, 9.8Hz), 7.34 (1H, dd, $J=2.4$, 9.2Hz), 7.23 (1H, s), 8.01 (1H, s), 8.32 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 8.45 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$)

[0183] 合成例 12

R' が $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ で示される上記工程 12 を経て得られる化合物を合成した。操作と各操作の収率を以下に示す (化合物 9)。

yield: 93.1%、99.3%ee (HPLC条件 B), $[\alpha]_D^{29} + 92.777$ (c=0.1, CHCl_3)

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.32 (6H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.75–1.92 (3H, m), 2.10–2.26 (1H, m), 2.32–2.49 (2H, m), 2.91 (1H, heptet, $J=7.0\text{Hz}$), 3.33–3.40 (1H, m), 3.50 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 3.93 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.59 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 4.75 (1H, d, $J=9.8\text{Hz}$), 4.97 (1H, dd, $J=2.1$, 9.8Hz), 7.25 (1H, s), 7.32 (1H, dd, $J=2.2$, 9.0Hz), 8.08 (1H, s), 8.33 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.43 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$)

[0184] 合成例 13

R' が $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ で示される上記工程 12 を経て得られる化合物を合成

した。操作と各操作の収率を以下に示す（化合物 10）。

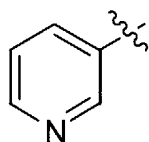
yield: 80.6%、99.3%ee (HPLC条件B), $[\alpha]_D^{30} +89.723$ (c=0.1, CHCl₃)

¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1.39 (9H, s), 1.75–1.88 (3H, m), 2.10–2.26 (1H, m), 2.32–2.49 (2H, m), 3.33–3.40 (1H, m), 3.50 (1H, d, J=15.6Hz), 3.94 (3H, s), 4.02 (3H, s), 4.59 (1H, d, J=15.6Hz), 4.75 (1H, d, J=9.8Hz), 4.97 (1H, dd, J=2.1, 9.8Hz), 7.25 (1H, s), 7.30 (1H, dd, J=2.2, 9.0Hz), 8.08 (1H, s), 8.33 (1H, d, J=9.0Hz), 8.39 (1H, d, J=2.2Hz)

[0185] 合成例 14

R' が

[0186] [化9]



[0187] で示される上記工程 12 を経て得られる化合物を合成した。操作と各操作の収率を以下に示す（化合物 11）。

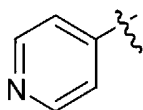
yield: 85.0%、99.9%ee (HPLC条件B), $[\alpha]_D^{29} +64.279$ (c=0.1, CHCl₃)

¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1.80–1.92 (3H, m), 2.14–2.29 (1H, m), 2.32–2.49 (2H, m), 3.33–3.40 (1H, m), 3.50 (1H, d, J=15.6Hz), 3.94 (3H, s), 3.99 (3H, s), 4.60 (1H, d, J=15.6Hz), 4.80 (1H, d, J=10.0Hz), 5.00 (1H, dd, J=2.2, 10.0Hz), 7.26 (1H, s), 7.54 (1H, dd, J=2.4, 9.0Hz), 7.70 (1H, ddd, J=1.0, 4.9, 8.2Hz), 8.11 (1H, s), 8.39 (1H, d, J=9.0Hz), 8.57 (1H, ddd, J=1.7, 2.2, 7.8Hz), 8.71 (1H, d, J=2.4Hz), 8.93 (1H, dd, J=1.7, 4.9Hz), 9.36 (1H, dd, J=1.0, 2.2Hz)

[0188] 合成例 15

R' が

[0189] [化10]



[0190] で示される上記工程 1 2 を経て得られる化合物を合成した。操作と各操作の収率を以下に示す（化合物 1 2）。

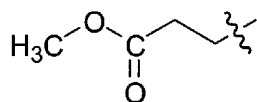
yield: 82. 9%、99. 9%ee (HPLC条件B), $[\alpha]_D^{27} + 68. 677$ (c=0. 1, CHCl₃)

¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1. 80–1. 92 (3H, m), 2. 14–2. 29 (1H, m), 2. 32–2. 49 (2H, m), 3. 33–3. 40 (1H, m), 3. 52 (1H, d, J=15. 6Hz), 3. 95 (3H, s), 3. 98 (3H, s), 4. 61 (1H, d, J=15. 6Hz), 4. 91 (1H, d, J=10. 0Hz), 5. 00 (1H, dd, J=2. 1, 10. 0Hz), 7. 27 (1H, s), 7. 55 (1H, dd, J=2. 2, 9. 0Hz), 8. 04–8. 14 (3H, m), 8. 50 (1H, d, J=9. 0Hz), 8. 71 (1H, d, J=2. 2Hz), 8. 90–8. 97 (2H, m)

[0191] 合成例 1 6

R' が

[0192] [化11]



[0193] で示される上記工程 1 2 を経て得られる化合物を合成した。操作と各操作の収率を以下に示す（化合物 1 6）。

yield: 81. 4%、99. 2%ee (HPLC条件B), $[\alpha]_D^{30} + 77. 88$ (c=0. 1, CHCl₃)

¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1. 80–1. 92 (3H, m), 2. 14–2. 29 (1H, m), 2. 32–2. 49 (2H, m), 2. 74 (2H, t, J=6. 6Hz), 2. 95 (2H, t, J=6. 6Hz), 3. 33–3. 40 (1H, m), 3. 49 (1H, d, J=16. 1Hz), 3. 65 (3H, s), 3. 94 (3H, s), 4. 01 (3H, s), 4. 58 (1H, d, J=16. 1Hz), 4. 76 (1H, d, J=9. 5Hz), 4. 97 (1H, d, J=9. 5Hz), 7. 24 (1H, s), 7. 32 (1H, dd, J=2. 0, 9. 3Hz), 8. 33 (1H, d, J=9. 3Hz), 8. 44 (1H, d, J=2. 0Hz)

[0194] 合成例 1 7

R' が CH₃O で示される上記工程 1 2 を経て得られる化合物を合成した。操作と各操作の収率を以下に示す（化合物 1 7）。

yield: 79. 2%、99. 4%ee (HPLC条件B), $[\alpha]_D^{26} + 118. 53$ (c=0. 1, CHCl₃)

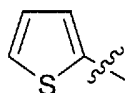
¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1. 80–1. 92 (3H, m), 2. 14–2. 29 (1H, m), 2. 32–2. 49 (2H, m), 3. 33–3. 40 (1H, m), 3. 50 (1H, d, J=16. 1Hz), 3. 88 (3H, s), 3. 94 (3H, s), 4. 01 (3H, s), 4. 58 (1H, d, J=16. 1Hz), 4. 80 (1H, d, J=9. 5Hz), 4. 97 (1H, d, J=9. 5Hz), 7. 24 (1H, s)

, s), 7.45 (1H, dd, J=2.0, 9.3Hz), 8.11 (1H, s), 8.34 (1H, d, J=9.3Hz), 8.63 (1H, d, J=2.0Hz)

[0195] 合成例 18

R' が

[0196] [化12]



[0197] で示される上記工程 12 を経て得られる化合物を合成した。操作と各操作の収率を以下に示す（化合物 19）。

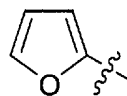
yield: 79.2%、92.9%ee (HPLC条件B), $[\alpha]_D^{28} +52.894$ (c=0.1, CHCl₃)

¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1.80–1.92 (3H, m), 2.14–2.29 (1H, m), 2.32–2.49 (2H, m), 3.33–3.40 (1H, m), 3.52 (1H, d, J=15.9Hz), 3.94 (3H, s), 3.99 (3H, s), 4.61 (1H, d, J=15.9Hz), 4.79 (1H, d, J=9.8Hz), 5.00 (1H, d, J=9.8Hz), 7.26 (1H, s), 7.35 (1H, dd, J=3.7, 4.9Hz), 7.49 (1H, dd, J=2.2, 9.0Hz), 8.11 (1H, dd, J=1.2, 3.7Hz), 8.13 (1H, s), 8.13 (1H, dd, J=1.2, 3.7Hz), 8.37 (1H, d, J=9.0Hz), 8.67 (1H, d, J=2.2Hz)

[0198] 合成例 19

R' が

[0199] [化13]



[0200] で示される上記工程 12 を経て得られる化合物を合成した。操作と各操作の収率を以下に示す（化合物 20）。

yield: 66.5%、94.4%ee (HPLC条件B), $[\alpha]_D^{26} +46.929$ (c=0.1, CHCl₃)

¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1.76–1.91 (3H, m), 2.10–2.29 (1H, m), 2.32–2.49 (2H, m), 3.33–3.40 (1H, m), 3.49 (1H, d, J=16.0Hz), 3.94 (3H, s), 3.99 (3H, s), 4.57 (1H, d, J=15.9Hz), 4.81 (1H, d, J=9.8Hz), 4.98 (1H, dd, J=2.0, 9.8Hz), 7.24 (1H, s), 7.48 (1H, dd, J=2.4, 9.0Hz), 7.65 (1H, dd, J=0.7, 3.7Hz), 8.11 (1H, s), 8.15 (1H, dd, J=

=0.7, 2.0Hz), 8.37 (1H, d, J=9.0Hz), 8.66 (1H, d, J=2.4Hz)

[0201] 合成例 20

R' が (CH₃)₂N で示される上記工程 12 を経て得られる化合物を合成した。操作と各操作の収率を以下に示す (化合物 21)。

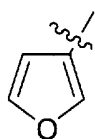
yield: 86.8%、86.0%ee (HPLC 条件 B), $[\alpha]_D^{27} + 74.724$ (c=0.1 CHCl₃)

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1.75–1.92 (3H, m), 2.14–2.29 (1H, m), 2.32–2.49 (2H, m), 2.96 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.33–3.40 (1H, m), 3.51 (1H, d, J=15.6Hz), 3.94 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.62 (1H, d, J=15.6Hz), 4.72 (1H, d, J=9.8Hz), 4.97 (1H, dd, J=2.0, 9.8Hz), 7.27 (1H, s), 7.33 (1H, dd, J=2.2, 9.0Hz), 8.08 (1H, s), 8.29 (1H, d, J=9.0Hz), 8.44 (1H, d, J=2.2Hz)

[0202] 合成例 21

[0203] R' が

[0204] [化14]



[0205] で示される上記工程 12 を経て得られる化合物を合成した。操作と各操作の収率を以下に示す (化合物 22)。

yield: 43.6%、95.0%ee (HPLC 条件 B), $[\alpha]_D^{26} + 58.45$ (c=0.08, CHCl₃)

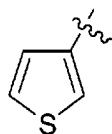
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1.80–1.92 (3H, m), 2.14–2.29 (1H, m), 2.32–2.49 (2H, m), 3.33–3.40 (1H, m), 3.51 (1H, d, J=15.6Hz), 3.94 (3H, s), 3.99 (3H, s), 4.61 (1H, d, J=15.6Hz), 4.77 (1H, d, J=9.8Hz), 5.01 (1H, dd, J=2.0, 9.8Hz), 7.00–7.04 (1H, m), 7.26 (1H, s), 7.45 (1H, dd, J=2.2, 9.0Hz), 7.92–7.98 (1H, m), 8.11 (1H, s), 8.36 (1H, d, J=9.0Hz), 8.62 (1H, d, J=2.2Hz), 8.70–8.73 (1H, m)

[0206] 合成例 22

R' が

[0207]

[化15]



[0208] で示される上記工程 1 2 を経て得られる化合物を合成した。操作と各操作の収率を以下に示す（化合物 2 3）。

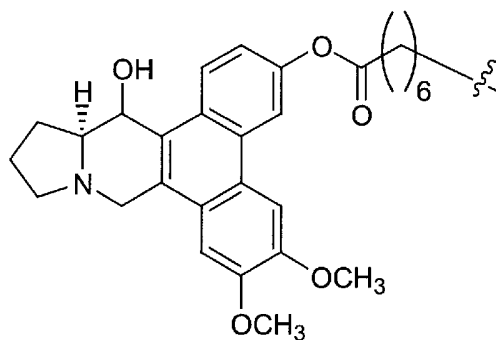
yield: 42. 1%、99. 5%ee (HPLC条件B), $[\alpha]_D^{29} + 53. 654$ (c=0. 1, CHCl_3)

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 76–1. 92 (3H, m), 2. 10–2. 29 (1H, m), 2. 35–2. 49 (2H, m), 3. 33–3. 40 (1H, m), 3. 52 (1H, d, $J=15. 9\text{Hz}$), 3. 95 (3H, s), 3. 99 (3H, s), 4. 63 (1H, d, $J=15. 9\text{Hz}$), 4. 76 (1H, d, $J=9. 8\text{Hz}$), 5. 01 (1H, dd, $J=2. 0, 9. 8\text{Hz}$), 7. 28 (1H, s), 7. 47 (1H, dd, $J=2. 2, 9. 0\text{Hz}$), 7. 69 (1H, dd, $J=1. 2, 5. 1\text{Hz}$), 7. 78 (1H, dd, $J=3. 0, 5. 1\text{Hz}$), 8. 12 (1H, s), 8. 37 (1H, d, $J=9. 0\text{Hz}$), 8. 64 (1H, d, $J=2. 2\text{Hz}$), 8. 69 (1H, dd, $J=1. 2, 3. 0\text{Hz}$)

[0209] 合成例 2 3

R' が

[0210] [化16]



[0211] で示される上記工程 1 2 を経て得られる化合物を合成した。操作と各操作の収率を以下に示す（化合物 2 4）。

yield: 42. 8%

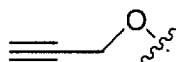
^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 30–1. 46 (4H, m), 1. 47–1. 57 (4H, m), 1. 74–1. 90 (6H, m), 2. 11–2. 25 (2H, m), 2. 29–2. 45 (4H, m), 2. 62–2. 75 (4H, m), 3. 25–3. 35 (2H, m), 3. 47 (1H, d, $J=15. 6\text{Hz}$), 3. 51 (1H, d, $J=15. 6\text{Hz}$), 3. 93 (3H, s), 3. 94 (3H, s), 3. 99 (3H,

s), 4.01 (3H, s), 4.57 (1H, d, J=15.6Hz), 4.59 (1H, d, J=15.6Hz), 4.71 (1H, d, J=10.2Hz), 4.74 (1H, d, J=10.2Hz), 4.84-4.91 (1H, m), 4.92-4.99 (1H, m), 7.22 (1H, s), 7.25 (1H, s), 7.31 (1H, dd, J=2.4, 9.0Hz), 7.33 (1H, d, J=2.4, 9.0Hz), 8.02 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=9.0Hz), 8.31 (1H, d, J=9.0Hz), 8.41 (1H, d, J=2.4Hz), 8.44 (1H, d, J=2.4Hz)

[0212] 合成例 2 4

R' が

[0213] [化17]



[0214] で示される上記工程 1 2 を経て得られる化合物を合成した。操作と各操作の収率を以下に示す (化合物 2 7)

yield: 75.1%、 $[\alpha]_D^{28} +91.68$

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.78-1.90 (3H, m), 2.12-2.27 (1H, m), 2.34-2.50 (2H, m), 3.27-3.34 (1H, m), 3.41 (1H, d, J=15.5Hz), 3.75 (1H, t, J=2.4Hz), 3.95 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.62 (1H, d, J=15.5Hz), 4.76 (1H, d, J=9.8Hz), 4.95 (2H, d, J=2.4Hz), 4.98 (1H, dd, J=2.2, 9.8Hz), 7.27 (1H, s), 7.46 (1H, dd, J=2.4, 9.0Hz), 8.12 (1H, s), 8.35 (1H, d, J=9.0Hz), 8.66 (1H, d, J=2.4Hz)

[0215] 合成例 2 5

R' = $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ で示される上記工程 1 2 を経て得られる化合物を合成した。操作と各操作の収率を以下に示す (化合物 2 8)。

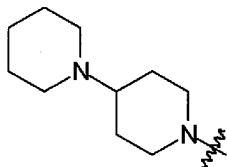
yield: 52.3%、 $[\alpha]_D^{28} +90.54$

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.33 (3H, t, J=7.1Hz), 1.79-1.89 (3H, m), 2.13-2.27 (1H, m), 2.30-2.48 (2H, m), 3.26-3.35 (1H, m), 3.50 (1H, d, J=15.6Hz), 3.94 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.30 (2H, q, J=7.1Hz), 4.59 (1H, d, J=15.6Hz), 4.76 (1H, d, J=9.8Hz), 4.97 (1H, dd, J=2.2, 9.8Hz), 7.25 (1H, s), 7.45 (1H, dd, J=2.4, 9.0Hz), 8.11 (1H, s), 8.33 (1H, d, J=9.0Hz), 8.62 (1H, d, J=2.4Hz)

[0216] 合成例 2 6

R' が

[0217] [化18]



[0218] で示される上記工程 1 2 を経て得られる化合物を合成した。操作と各操作の収率を以下に示す（化合物 1 3）。

yield : 93.0%、 $[\alpha]_D^{27} + 47.265$ (c=0.1, CHCl₃)

¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1.30–1.64 (6H, m), 1.75–1.93 (7H, m), 2.10–2.26 (1H, m), 2.32–2.49 (2H, m), 2.75–2.90 (2H, m), 2.90–3.07 (2H, m), 3.10–3.22 (1H, m), 3.33–3.40 (1H, m), 3.50 (1H, d, J=15.6Hz), 3.94 (3H, s), 4.00–4.27 (4H, m), 4.02 (3H, s), 4.59 (1H, d, J=15.6Hz), 4.75 (1H, d, J=9.8Hz), 4.97 (1H, dd, J=2.1, 9.8Hz), 7.25 (1H, s), 7.30 (1H, dd, J=2.2, 9.0Hz), 8.08 (1H, s), 8.33 (1H, d, J=9.0Hz), 8.39 (1H, d, J=2.2Hz)

[0219] 合成例 2 6

R' = CH₃ で示される上記工程 1 3 を経て得られる化合物を合成した。操作と各操作の収率を以下に示す（化合物 8）。

[0220] 工程 1 3 : R²、R⁸の水酸基のジアシル化

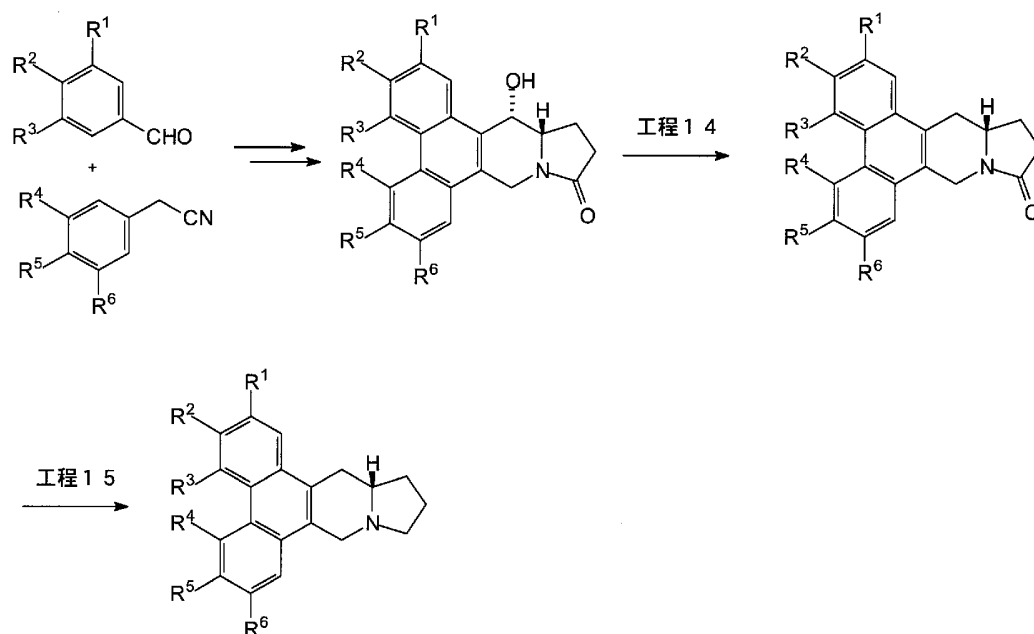
100mLのナス型フラスコ中、原料(90mg, 0.25mmol)の塩化メチレン(15mL)懸濁液にアルゴン雰囲気下氷冷攪拌下、トリエチルアミン(1.4mL, 40eq.)、無水酢酸(0.95mL, 40eq.)、ジメチルアミノピリジン(3mg, 0.1eq.)を加え6時間攪拌した。原料の消失を確認後、反応液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(CHCl₃のみ)で精製した。淡黄色固体として47mg(41.9%)を得た。

¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1.48–1.77 (2H, m), 1.86–2.12 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.40–2.52 (1H, m), 2.67–2.79 (1H, m), 3.50–3.58 (1H, m), 3.66 (1H, d, J=15.38Hz), 4.07 (3H, s), 4.12 (3H, s), 4.81 (1H, d, J=15.38Hz), 6.73 (1H, brs), 7.23 (1H, s), 7.31 (1H, dd, J=2.20, 9.03Hz), 7.89 (1H, s), 7.95 (1H, d, J=9.03Hz), 8.21 (1H, d, J=2.20Hz)

99%ee (HPLC分析条件B), $[\alpha]_D^{29} +156.9$ (c=0.12, CHCl_3)

[0221] 工程 9 で得られた化合物の水酸基（一般式（1）又は（2）における R^8 の位置の水酸基）を還元的に除去した化合物の合成法について述べる。合成は、下記工程 14、15 に従った。

[0222] [化19]



[0223] 参考例 2

前駆体として、工程 15 及び 16 を経て、 $R^1 \sim R^6$ が以下の基で示される化合物を合成した。操作と各操作の収率を以下に示す。

[0224] [表10]

化合物67

（前駆体として）

R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6
H	OH	H	H	OCH_3	OCH_3

[0225] 工程 14：水酸基の還元的除去

ナス型フラスコ中、アルコール719mg (1.54mmol) の塩化メチレン10mL溶液に 0°C 、アルゴン雰囲気下、ボロントリフルオライド・ジエチルエーテル錯体29 $3\mu\text{L}$ (2.31mmol, 1.5eq.) を加えた。5分後、トリエチルシラン984 μL (6.16mmol

, 4.0eq.)を加えた。4時間後、原料の消失を確認し、クロロホルム-メタノール=4:1溶液を加え、完全な溶液とした後、有機層を分離し、水層をクロロホルム-メタノール=4:1溶液で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をカラムクロマトグラフィで精製した(クロロホルム-メタノール=50:1)。白色固体として516mg(74%)を得た。

$[\alpha]_D^{30} +185.34$ (c=0.1, CHCl_3)

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.92–2.08 (1H, m), 2.48–2.68 (3H, m), 2.89 (1H, dd, J=11.0, 16.0Hz), 3.58 (1H, dd, J=4.2, 16.0Hz), 3.88–4.03 (1H, m), 4.06 (3H, s), 4.09 (3H, s), 4.57 (1H, d, J=17.5Hz), 5.30 (2H, s), 5.33 (1H, d, J=17.5Hz), 7.19 (1H, s), 7.31 (1H, dd, J=2.6, 9.2Hz), 7.33–7.38 (1H, m), 7.38–7.46 (2H, m), 7.51–7.58 (2H, m), 7.85 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=9.2Hz), 7.99 (1H, d, J=2.6Hz)

<鏡像異性体>

$[\alpha]_D^{27} -196.52$ (c=0.1, CHCl_3)

[0226] 工程15: ラクタムの還元 (操作は工程10と同様)

yield: 74%, $[\alpha]_D^{30} +90.40$ (c=0.1, CHCl_3)

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.53–1.70 (1H, m), 1.75–1.94 (2H, m), 2.07–2.23 (1H, m), 2.26–2.44 (2H, m), 2.71–2.83 (1H, m), 3.26–3.42 (2H, m), 3.52 (1H, d, J=15.1Hz), 3.93 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.55 (1H, d, J=15.1Hz), 5.35 (2H, s), 7.20 (1H, s), 7.30 (1H, dd, J=2.4, 9.0Hz), 7.32–7.37 (1H, m), 7.39–7.46 (2H, m), 7.52–7.61 (2H, m), 7.93 (1H, d, J=9.0Hz), 8.17 (1H, d, J=2.4Hz)

鏡像異性体の比旋光度 $[\alpha]_D^{29} -103.88$ (c=0.1, CHCl_3)

[0227] 合成例27

工程14及び15を経て、工程11により脱保護を行い $\text{R}^1 \sim \text{R}^6$ が以下の基で示される化合物を合成した。操作と各操作の収率を以下に示す。

[0228]

[表11]

化合物33

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
OH	H	H	H	OCH ₃	OCH ₃

[0229] 工程 1 4

yield: 78.3%

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.92–2.08 (1H, m), 2.48–2.68 (3H, m), 2.86 (1H, dd, J=10.5, 15.6Hz), 3.47 (1H, dd, J=4.2, 15.6Hz), 3.88–4.03 (1H, m), 4.06 (3H, s), 4.11 (3H, s), 4.60 (1H, d, J=17.5Hz), 5.25 (2H, s), 5.37 (1H, d, J=17.5Hz), 7.20 (1H, s), 7.31–7.46 (5H, m), 7.50–7.56 (2H, m), 7.95 (1H, s), 8.49 (1H, d, J=9.3Hz)

[0230] 工程 1 5

yield: 79.9%

¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1.53–1.70 (1H, m), 1.75–1.94 (2H, m), 2.07–2.23 (1H, m), 2.26–2.44 (2H, m), 2.76 (1H, dd, J=10.3, 15.6Hz), 3.26–3.42 (2H, m), 3.55 (1H, d, J=15.4Hz), 3.92 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.59 (1H, d, J=15.4Hz), 5.29 (2H, s), 7.21 (1H, s), 7.29 (1H, dd, J=2.6, 9.2Hz), 7.32–7.37 (1H, m), 7.39–7.46 (2H, m), 7.47 (1H, d, J=2.6Hz), 7.51–7.57 (2H, m), 8.68 (1H, d, J=9.2Hz)

[0231] 工程 1 1 : ベンジル基の脱保護

yield: 66.9%

¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1.52–1.68 (1H, m), 1.75–1.94 (2H, m), 2.07–2.23 (1H, m), 2.26–2.44 (2H, m), 2.63–2.75 (1H, m), 3.14–3.25 (1H, m), 3.26–3.42 (1H, m), 3.53 (1H, d, J=15.7Hz), 3.90 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.56 (1H, d, J=15.7Hz), 7.10 (1H, d, J=2.4, 8.8Hz), 7.18 (1H, s), 7.24 (1H, d, J=2.4Hz), 8.02 (1H, s), 8.57 (1H, d, J=8.8Hz), 9.6 (1H, s)

[0232] 合成例 2 8

工程 1 4 及び 1 5 を経て、工程 1 1 により脱保護を行い R¹~R⁶ が以下の基で示される化合物を合成した。操作と各操作の収率を以下に示す。

[0233]

[表12]

化合物40

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
H	H	OH	H	OCH ₃	OCH ₃

[0234] 工程 1 4

yield: 98.6%

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.97–2.12 (1H, m), 2.48–2.68 (3H, m), 2.85–3.00 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.50–3.61 (1H, m), 3.90–3.99 (1H, m), 4.02 (3H, s), 4.59 (1H, d, J=17.5Hz), 5.22–5.30 (2H, m), 5.36 (1H, d, J=17.5Hz), 7.20 (1H, s), 7.26–7.31 (1H, m), 7.38–7.46 (3H, m), 7.51–7.62 (2H, m), 7.59 (1H, dd, J=1.7, 7.8Hz), 7.69 (1H, d, J=7.8Hz), 9.16 (1H, s)

[0235] 工程 1 5, 1 1

yield: 56.1%

¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1.58–1.68 (1H, m), 1.75–1.94 (2H, m), 2.07–2.23 (1H, m), 2.26–2.44 (2H, m), 2.71–2.83 (1H, m), 3.26–3.42 (2H, m), 3.56 (1H, d, J=15.1Hz), 3.90 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.57 (1H, d, J=15.1Hz), 7.08 (1H, d, J=7.8Hz), 7.23 (1H, s), 7.36 (1H, t, J=7.8Hz), 7.49 (1H, d, J=7.8Hz), 9.45 (1H, s), 10.50 (1H, s)

[0236] 合成例 2 9

工程 1 4 及び 1 5 を経て、R¹～R⁶が以下の基で示される化合物を合成した。操作と各操作の収率を以下に示す。

[0237] [表13]

化合物32

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
H	H	H	H	OCH ₃	OCH ₃

[0238] 工程 1 4

yield: 85.8%

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.96–2.10 (1H, m), 2.48–2.68 (3H, m), 2.92 (1H, dd, J=10

. 7, 16. 1Hz), 3. 61 (1H, dd, J=4. 3, 16. 1Hz), 3. 88–4. 03 (1H, m), 4. 07 (3H, s), 4. 13 (3H, s), 4. 61 (1H, d, J=17. 7Hz), 5. 38 (1H, d, J=17. 7Hz), 7. 23 (1H, s), 7. 56–7. 67 (2H, m), 7. 98–8. 04 (1H, m), 8. 05 (1H, s), 8. 53–8. 61 (1H, m)

[0239] 工程 1 5

yield: 84. 6%

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1. 58–1. 70 (1H, m), 1. 75–1. 94 (2H, m), 2. 07–2. 23 (1H, m), 2. 31–2. 44 (2H, m), 2. 81 (1H, dd, J=10. 5, 15. 9Hz), 3. 26–3. 44 (2H, m), 3. 57 (1H, d, J=15. 5Hz), 3. 94 (3H, s), 4. 00 (3H, s), 4. 60 (1H, d, J=15. 5Hz), 7. 24 (1H, s), 7. 53–7. 64 (2H, m), 7. 97–8. 04 (1H, m), 8. 16 (1H, s), 8. 72–8. 78 (1H, m)

[0240] 合成例 3 O

工程 1 4 及び 1 5 を経て、 $R^1 \sim R^6$ が以下の基で示される化合物を合成した。操作と各操作の収率を以下に示す。

[0241] [表14]

化合物41

R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6
H	CH_3CH_2	H	H	OCH_3	OCH_3

[0242] 工程 1 4

yield: 89. 0%

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 1. 39 (3H, t, J=7. 6Hz), 1. 96–2. 10 (1H, m), 2. 48–2. 68 (3H, m), 2. 89 (1H, dd, J=11. 0, 15. 9Hz), 2. 92 (2H, q, J=7. 6Hz), 3. 58 (1H, dd, J=4. 3, 15. 9Hz), 3. 88–4. 03 (1H, m), 4. 06 (3H, s), 4. 14 (3H, s), 4. 58 (1H, d, J=17. 3Hz), 5. 34 (1H, d, J=17. 3Hz), 7. 20 (1H, s), 7. 46 (1H, dd, J=1. 7, 8. 5Hz), 7. 93 (1H, d, J=8. 5Hz), 8. 04 (1H, s), 8. 33 (1H, d, J=1. 7Hz)

[0243] 工程 1 5

yield: 71. 3%

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1. 32 (3H, t, J=7. 7Hz), 1. 58–1. 70 (1H, m), 1. 75–1. 94 (2H, m), 2. 07–2. 23 (1H, m), 2. 31–2. 44 (2H, m), 2. 86 (2H, q, J=7. 7Hz), 3. 26–3. 42 (2H, m), 3. 55 (1H, d, J=15. 1Hz), 3. 93 (3H, s), 4. 01 (3H, s), 4. 58 (1H, d, J=15. 1Hz), 7. 2

2 (1H, s), 7.45 (1H, d, J=8.3Hz), 7.92 (1H, d, J=8.30Hz), 8.15 (1H, s), 8.54 (1H, s)

[0244] 合成例 3 1

工程 1 4 及び 1 5 を経て、 $R^1 \sim R^6$ が以下の基で示される化合物を合成した。操作と各操作の収率を以下に示す。

[0245] [表15]

化合物31

R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6
H	F	H	H	OCH ₃	OCH ₃

[0246] 工程 1 4

yield: 85.0%

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.96–2.10 (1H, m), 2.48–2.68 (3H, m), 2.90 (1H, dd, J=10.7, 15.9Hz), 3.56 (1H, dd, J=4.3, 15.9Hz), 3.88–4.03 (1H, m), 4.07 (3H, s), 4.13 (3H, s), 4.58 (1H, d, J=17.3Hz), 5.35 (1H, d, J=17.3Hz), 7.21 (1H, s), 7.28–7.37 (1H, m), 7.87 (1H, s), 7.95–8.03 (1H, m), 8.12–8.20 (1H, m)

[0247] 工程 1 5

yield: 54.9%

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1.53–1.70 (1H, m), 1.75–1.94 (2H, m), 2.07–2.23 (1H, m), 2.31–2.44 (2H, m), 2.71–2.83 (1H, m), 3.26–3.42 (2H, m), 3.54 (1H, d, J=15.4Hz), 3.94 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.58 (1H, d, J=15.4Hz), 7.23 (1H, s), 7.43 (1H, ddd, J=2.7, 8.8, 11.5Hz), 8.05 (1H, dd, J=6.1, 8.8Hz), 8.11 (1H, s), 8.59 (1H, dd, J=2.7, 11.5Hz)

[0248] 合成例 3 2

$R^1 \sim R^6$ が以下の基で示される化合物を合成した。操作と各操作の収率を以下に示す。

[0249]

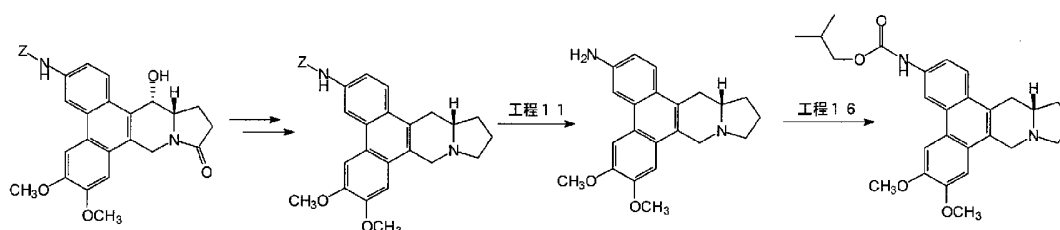
[表16]

化合物42

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
H	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$	H	H	OCH ₃	OCH ₃

[0250] 本化合物（化合物42）の合成経路を以下に示す。

[0251] [化20]



[0252] 工程14、15に従い得られたベンジルカルバメート体を工程11と同様の条件下、水素化分解することで無置換アミノ体とした。無置換アミノ体のアミノ基をイソブチルカルバメートとすることで目的物を得た。

[0253] 工程14

yield: 72.7%

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.92–2.08 (1H, m), 2.48–2.68 (3H, m), 2.86 (1H, dd, J=10.6, 15.7Hz), 3.54 (1H, dd, J=4.5, 15.7Hz), 3.88–4.03 (1H, m), 4.06 (3H, s), 4.11 (3H, s), 4.56 (1H, d, J=17.5Hz), 5.29 (2H, s), 5.32 (1H, d, J=17.5Hz), 6.95–7.03 (1H, m), 7.17 (1H, s), 7.33–7.48 (5H, m), 7.52–7.61 (1H, m), 7.91 (1H, s), 7.93–7.98 (1H, m), 8.62–8.70 (1H, m)

[0254] 工程15

(化合物54)

yield: 76.3%

¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1.53–1.70 (1H, m), 1.75–1.94 (2H, m), 2.07–2.23 (1H, m), 2.33–2.44 (2H, m), 2.71–2.83 (1H, m), 3.26–3.42 (2H, m), 3.53 (1H, d, J=15.4Hz), 3.94 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.57 (1H, d, J=15.4Hz), 5.22 (2H, s), 7.22 (1H, s), 7.

32-7.39 (1H, m), 7.36-7.43 (2H, m), 7.44-7.49 (2H, m), 7.67-7.77 (1H, m), 7.88 (1H, s), 7.94 (1H, d, J=9.0Hz), 8.70-8.77 (1H, m), 9.98 (1H, s)

[0255] 工程 1 1

yield: quant

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.53-1.70 (1H, m), 1.75-1.94 (2H, m), 2.07-2.23 (1H, m), 2.26-2.44 (2H, m), 2.64-2.78 (1H, m), 3.23-3.42 (2H, m), 3.47 (1H, d, J=15.0Hz), 3.91 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.49 (1H, d, J=15.0Hz), 5.31 (2H, s), 6.90-6.97 (1H, m), 7.13 (1H, s), 7.67-7.73 (2H, m), 7.86 (1H, s)

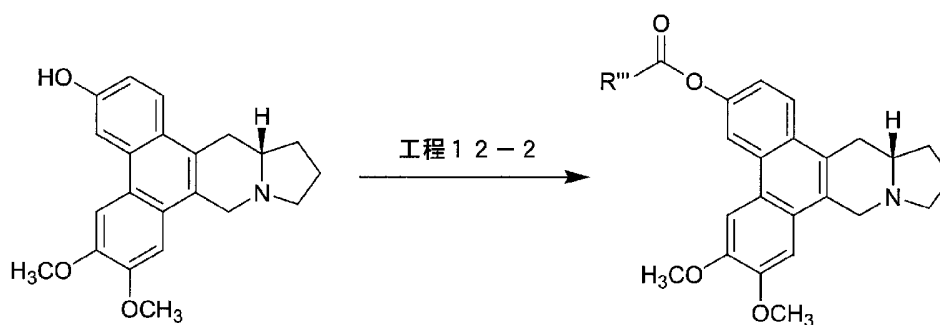
[0256] 工程 1 6 : アミノ基のカルバメート化

アルゴン雰囲気下、0°Cで原料90mg (0.26mmol) の塩化メチレン10mL溶液にトリエチルアミン109 μL (0.78mmol, 3.0eq.), 塩化ギ酸イソブチル101 μL (0.78mmol, 3.0eq.)を加えた。3時間後、原料の消失を確認し、反応液をそのままカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=200:1)にて精製した。白色固体として49mg (42.3%)を得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 0.96 (6H, d, J=6.6Hz), 1.56-1.68 (1H, m), 1.75-1.90 (2H, m), 1.96 (1H, nonet, J=6.6Hz), 2.10-2.23 (1H, m), 2.32-2.56 (2H, m), 2.71-2.83 (1H, m), 3.20-3.42 (2H, m), 3.53 (1H, d, J=15.5Hz), 3.93 (2H, d, J=6.6Hz), 3.94 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.57 (1H, d, J=15.5Hz), 7.22 (1H, s), 7.68-7.78 (1H, m), 7.89 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=9.0Hz), 8.67-8.86 (1H, m), 9.80 (1H, s)

[0257] R^8 の水酸基を除去した化合物についても以下の工程 1 2 - 2 を適用することによりフェノール性水酸基のアシル化が可能である。

[0258] [化21]



[0259] 合成例 3 3

R' ' ' が、Acで示される上記工程 1 2 - 2 を経て得られる化合物を合成した。操作と各操作の収率を以下に示す（化合物 3 4）。

yield: 59.8% yield

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.58-1.70 (1H, m), 1.75-1.94 (2H, m), 2.07-2.23 (1H, m), 2.31-2.44 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.81 (1H, dd, J=11.2, 15.4), 3.27-3.42 (2H, m), 3.56 (1H, d, J=15.3 Hz), 3.94 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.60 (1H, d, J=15.3 Hz), 7.24 (1H, s), 7.35 (1H, dd, J=1.0, 9.0 Hz), 8.03 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.07 (1H, s), 8.49 (1H, s)

[0260] 合成例 3 4

R' ' ' が、(CH₃)₃Cで示される上記工程 1 2 - 2 を経て得られる化合物を合成した。操作と各操作の収率を以下に示す（化合物 3 5）。

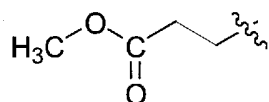
yield: 80.8%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.39 (9H, s), 1.58-1.70 (1H, m), 1.75-1.94 (2H, m), 2.07-2.23 (1H, m), 2.31-2.44 (2H, m), 2.76-2.88 (1H, m), 3.27-3.42 (2H, m), 3.56 (1H, d, J=15.3 Hz), 3.95 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.60 (1H, d, J=15.3 Hz), 7.24 (1H, s), 7.29 (1H, dd, J=2.2, 9.0 Hz), 8.04 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.08 (1H, s), 8.41 (1H, d, J=2.2)

[0261] 合成例 3 5

R' ' ' が

[0262] [化22]



[0263] で示される上記工程 1 2 - 2 を経て得られる化合物を合成した。操作と各操作の収率を以下に示す（化合物 3 6）。

yield: 85.7%

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.58-1.70 (1H, m), 1.75-1.94 (2H, m), 2.07-2.23 (1H, m), 2.31-2.44 (2H, m), 2.74 (2H, t, J=6.7 Hz), 2.76-2.88 (1H, m), 2.94 (2H, t, J=6.7 Hz), 3.27-3.42 (2H, m), 3.56 (1H, d, J=15.0 Hz), 3.65 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.00 (3

H, s), 4.60 (1H, d, J=15.0Hz), 7.24 (1H, s), 7.32 (1H, dd, J=2.3, 8.9Hz), 8.04 (1H, d, J=8.9Hz), 8.06 (1H, s), 8.46 (1H, d, J=2.3)

[0264] 合成例 36

R' ' ' が CH_3O で示される上記工程 12-2 を経て得られる化合物を合成した。操作と各操作の収率を以下に示す (化合物 37)。

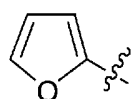
yield: 45.6%

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.58-1.70 (1H, m), 1.75-1.94 (2H, m), 2.07-2.23 (1H, m), 2.31-2.44 (2H, m), 2.76-2.88 (1H, m), 3.27-3.42 (2H, m), 3.56 (1H, d, J=15.9Hz), 3.88 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.60 (1H, d, J=15.9Hz), 7.24 (1H, s), 7.45 (1H, dd, J=2.4, 9.0Hz), 8.05 (1H, d, J=9.0Hz), 8.11 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=2.4)

[0265] 合成例 37

R' ' ' が

[0266] [化23]



[0267] で示される上記工程 12-2 を経て得られる化合物を合成した。操作と各操作の収率を以下に示す (化合物 38)。

yield: 35.6%

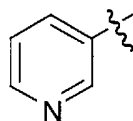
^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.58-1.70 (1H, m), 1.75-1.94 (2H, m), 2.12-2.23 (1H, m), 2.31-2.44 (2H, m), 2.76-2.88 (1H, m), 3.27-3.42 (2H, m), 3.58 (1H, d, J=15.5Hz), 3.95 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.62 (1H, d, J=15.5Hz), 6.84 (1H, dd, J=1.3, 3.7Hz), 7.25 (1H, s), 7.48 (1H, dd, J=2.3, 8.9Hz), 7.65 (1H, d, J=3.7Hz), 8.08 (1H, d, J=8.9Hz), 8.12 (1H, s), 8.14 (1H, d, J=1.3Hz), 8.68 (1H, d, J=2.3)

[0268] 合成例 38

R' ' ' が

[0269]

[化24]



[0270] で示される上記工程 1 2 - 2 を経て得られる化合物を合成した。操作と各操作の収率を以下に示す（化合物 3 9）。

yield: 60. 5%

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1. 58-1. 70 (1H, m), 1. 75-1. 94 (2H, m), 2. 12-2. 23 (1H, m), 2. 31-2. 44 (2H, m), 2. 76-2. 88 (1H, m), 3. 27-3. 42 (2H, m), 3. 58 (1H, d, $J=14. 8\text{ Hz}$), 3. 95 (3H, s), 3. 98 (3H, s), 4. 61 (1H, d, $J=14. 8\text{ Hz}$), 7. 25 (1H, s), 7. 54 (1H, dd, $J=1. 3, 8. 9\text{ Hz}$), 7. 69 (1H, dd, $J=4. 9, 8. 1\text{ Hz}$), 8. 09 (1H, d, $J=8. 9\text{ Hz}$), 8. 11 (1H, s), 8. 56 (1H, d, $J=8. 1\text{ Hz}$), 8. 71 (1H, d, $J=1. 3$), 8. 93 (1H, d, $J=4. 9\text{ Hz}$), 9. 36 (1H, t, $J=1. 0\text{ Hz}$)

[0271] 合成例 3 9

R' が $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ で示される上記工程 1 2 - 2 を経て得られる化合物を合成した。操作と各操作の収率を以下に示す（化合物 4 9）。

yield: 69. 2%

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 0. 96 (3H, t, $J=7. 1\text{ Hz}$), 1. 39-1. 52 (2H, m), 1. 58-1. 77 (3H, m), 1. 78-1. 95 (2H, m), 2. 12-2. 24 (1H, m), 2. 30-2. 45 (2H, m), 2. 68 (2H, t, $J=7. 1\text{ Hz}$), 2. 76-2. 88 (1H, m), 3. 27-3. 42 (2H, m), 3. 57 (1H, d, $J=15. 7\text{ Hz}$), 3. 96 (3H, s), 4. 01 (3H, s), 4. 61 (1H, d, $J=15. 7\text{ Hz}$), 7. 25 (1H, s), 7. 34 (1H, dd, $J=1. 6, 8. 7\text{ Hz}$), 8. 04 (1H, d, $J=8. 7\text{ Hz}$), 8. 08 (1H, s), 8. 47 (1H, d, $J=1. 6\text{ Hz}$)

[0272] 合成例 4 0

R' が $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ で示される上記工程 1 2 - 2 を経て得られる化合物を合成した。操作と各操作の収率を以下に示す（化合物 5 0）。

yield: 62. 0%

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 0. 96 (3H, t, $J=7. 4\text{ Hz}$), 1. 58-1. 77 (3H, m), 1. 78-1. 95 (2H, m), 2. 12-2. 24 (1H, m), 2. 30-2. 45 (2H, m), 2. 61 (2H, t, $J=7. 4\text{ Hz}$), 2. 76-2. 88 (1H, m), 3. 27-3. 42 (2H, m), 3. 57 (1H, d, $J=15. 7\text{ Hz}$), 3. 96 (3H, s), 4. 01 (3H, s), 4. 61 (1H, d, $J=15. 7\text{ Hz}$)

H, d, J=15.7Hz), 7.25 (1H, s), 7.34 (1H, dd, J=1.6, 8.7Hz), 8.04 (1H, d, J=8.7Hz), 8.08 (1H, s), 8.47 (1H, d, J=1.6Hz)

[0273] 合成例 4 1

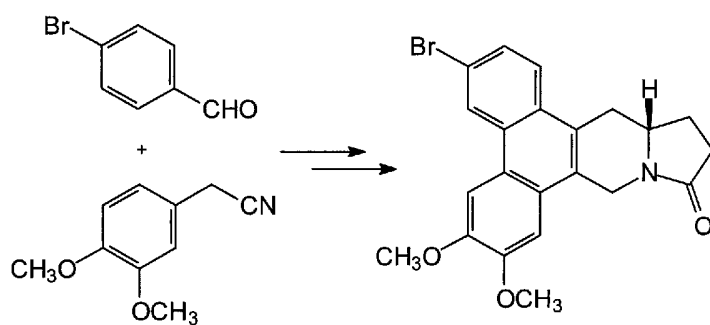
R' ' ' が CH_3CH_2 で示される上記工程 1 2 - 2 を経て得られる化合物を合成した。操作と各操作の収率を以下に示す (化合物 5 1)。

yield: 74.0%

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.20 (3H, t, J=7.4Hz), 1.58-1.70 (1H, m), 1.75-1.94 (2H, m), 2.07-2.23 (1H, m), 2.31-2.44 (2H, m), 2.76-2.88 (1H, m), 2.70 (2H, q, J=7.4Hz), 3.27-3.42 (2H, m), 3.57 (1H, d, J=15.7Hz), 3.96 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.61 (1H, d, J=15.7Hz), 7.25 (1H, s), 7.34 (1H, dd, J=1.6, 8.7Hz), 8.04 (1H, d, J=8.7Hz), 8.08 (1H, s), 8.47 (1H, d, J=1.6Hz)

[0274] R^2 にアミノ基を有する化合物は、Pd 触媒芳香族アミノ化反応によっても合成可能である。パラジウム触媒アミノ化反応の基質となるブロモ体は上述した工程 1 ~ 9、1 4 によって合成した。

[0275] [化25]



[0276] 工程 1

yield: 95%

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 3.93 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.92 (1H, d, J=8.4Hz), 7.14 (1H, d, J=2.3Hz), 7.26 (1H, dd, J=2.3, 8.4Hz), 7.36 (1H, s), 7.56-7.63 (2H, m), 7.70-7.77 (2H, m)

[0277] 工程 2

yield: 94%

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 4.11 (3H, s), 4.16 (3H, s), 7.59 (1H, s), 7.70 (1H, dd, $J=1.6, 8.6\text{Hz}$), 7.78 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.88 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.65 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$)

[0278] 工程 3

yield: quant.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 4.12 (3H, s), 4.15 (3H, s), 7.71 (1H, dd, $J=1.8, 8.4\text{Hz}$), 7.89 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.89 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.66 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 8.95 (1H, s), 10.31 (1H, s)

[0279] 工程 4

yield: 69%

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 4.07 (3H, s), 4.14 (3H, s), 5.14 (2H, s), 7.53 (1H, s), 7.73 (1H, dd, $J=1.7, 8.4\text{Hz}$), 7.65 (1H, s), 7.73 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.91 (1H, s), 8.62 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$)

[0280] 工程 5, 6

yield: 70%

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 1.17 (3H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 1.18 (3H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 1.91–2.02 (1H, m), 2.06–2.20 (1H, m), 2.32–2.44 (1H, m), 2.54–2.64 (1H, m), 3.69–3.75 (1H, m), 4.05 (3H, s), 4.13 (3H, s), 4.37 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 4.99 (1H, heptet, $J=6.2\text{Hz}$), 5.58 (1H, d, $J=14.6\text{Hz}$), 7.44 (1H, s), 7.61 (1H, dd, $J=1.9, 8.6\text{Hz}$), 7.64 (1H, s), 7.67 (1H, d, $J=86\text{Hz}$), 7.90 (1H, s), 8.62 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$)

[0281] 工程 7

yield: 87%

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.83–1.91 (1H, m), 2.08–2.23 (1H, m), 2.26–2.44 (2H, m), 3.67–3.74 (1H, m), 3.88 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.29 (1H, d, $J=14.5\text{Hz}$), 5.37 (1H, d, $J=14.5\text{Hz}$), 7.55 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.68 (1H, dd, $J=2.0, 8.6\text{Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.19 (1H, s), 9.01 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$)

[0282] 工程 8

yield: 82%

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 2.48–2.72 (4H, m), 4.10 (3H, s), 4.18 (3H, s), 4.41–4.48 (1H, m), 4.69 (1H, d, $J=18.1\text{Hz}$), 5.74 (1H, d, $J=18.1\text{Hz}$), 7.34 (1H, s), 7.72 (1H, dd, $J=1.8, 9.3\text{Hz}$), 7.89 (1H, s), 8.62 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 9.29 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$)

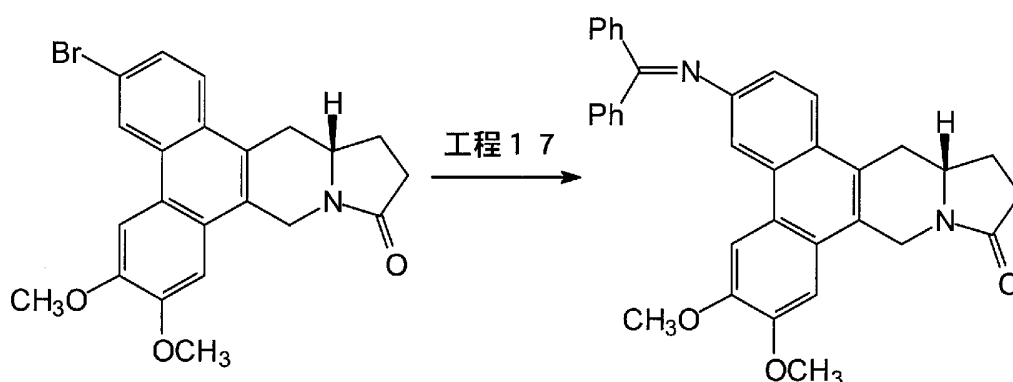
[0283] 工程 9, 14

yield: 79%

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 1.97–2.12 (1H, m), 2.52–2.65 (3H, m), 2.82–2.94 (1H, m), 3.49–3.58 (1H, m), 3.90–4.02 (1H, m), 4.07 (3H, s), 4.14 (3H, s), 4.56 (1H, d, $J=17.6\text{Hz}$), 5.34 (1H, d, $J=17.6\text{Hz}$), 7.21 (1H, s), 7.67 (1H, dd, $J=2.0, 8.8\text{Hz}$), 7.86 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.91 (1H, s), 8.66 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$)

[0284] このようにして R^2 に臭素原子を有する化合物を合成した。本化合物を基質としたパラジウム触媒芳香族アミノ化反応により R^2 にアミノ基を導入した (工程 17)。

[0285] [化26]



[0286] 工程 17 : 芳香族臭化物に対するパラジウム触媒アミノ化反応

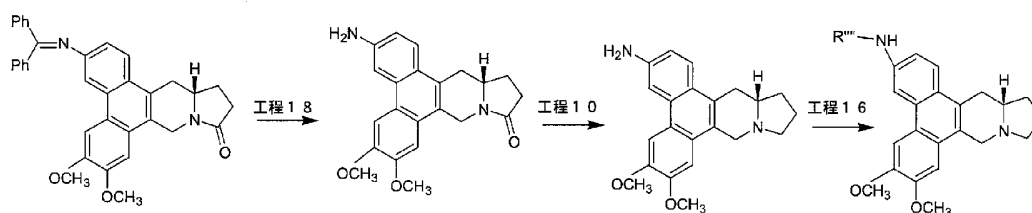
アルゴン雰囲気下、室温でナスフラスコにトリスジベンジリデンアセトンジパラジウム110mg (0.12mmol, 0.25eq.)、ジターシャリーブチルビフェニルホスフィン143mg (0.18mmol, 1eq.)、原料200mg (0.47mmol)、トルエン(3mL)を加えた後、ナトリウムターシャリーブトキシド60mg (0.62mmol, 1.3eq.)、ベンゾフェノンイミン175 μ l (1.05mmol, 2.2eq.)を加え80 $^{\circ}\text{C}$ で加熱攪拌した。90分後、原料の消失を確認し、反応液を氷冷した。精製水を加えクエンチし、クロロホルム：メタノール=4：1溶液を加え固体を溶解させた。有機層を分離後

、水層をクロロホルム：メタノール＝4：1溶液で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製した（クロロホルム：メタノール＝50：1）。黄色固体として270mg (quant.) を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 1.96–2.10 (1H, m), 2.50–2.66 (3H, m), 2.81–2.93 (1H, m), 3.47–3.58 (1H, m), 3.89–4.02 (1H, m), 4.07 (3H, s), 4.14 (3H, s), 4.55 (1H, d, $J=17.4\text{Hz}$), 5.33 (1H, d, $J=17.4\text{Hz}$), 7.20 (1H, s), 7.36–7.64 (10H, m), 7.66 (1H, dd, $J=2.0, 8.8\text{Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.91 (1H, s), 8.65 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$)

[0287] パラジウム触媒反応により得られたイミノ体を基質とし、工程18、10及び16により種々の誘導体を合成した。

[0288] [化27]



[0289] 合成例42

工程18：イミンの加水分解

室温撹拌下、原料270mg (0.51mmol) に1M塩酸10mLを加え、その後溶液となるように1,4-ジオキサン20mLを加え撹拌した。4時間後に原料の消失を確認し、反応液に飽和重曹水を加え弱塩基性とした。クロロホルム：メタノール＝4：1溶液を加え2層とし、有機層を分離後、水層をクロロホルム：メタノール＝4：1溶液で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去後、カラムクロマトグラフィーにより精製した（クロロホルム：メタノール＝50：1）。淡黄色固体として69mg (収率37%) を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 1.95–2.07 (1H, m), 2.49–2.63 (3H, m), 2.78–2.90 (1H, m), 3.46–3.58 (1H, m), 3.88–4.03 (3H, m), 4.06 (3H, s), 4.11 (3H, s), 4.54 (1H, d, $J=16.6\text{Hz}$), 5.30 (1H, d, $J=16.6\text{Hz}$), 7.01 (1H, dd, $J=2.2, 8.8\text{Hz}$), 7.16 (1H, s), 7.74 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.89 (1H, s)

[0290] 工程 1 O

(化合物54)

yield: 78%

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.50–1.70 (1H, m), 1.73–1.92 (2H, m), 2.07–2.21 (1H, m), 2.27–2.43 (2H, m), 2.64–2.77 (1H, m), 3.22–3.38 (2H, m), 3.48 (1H, d, $J=14.7\text{ Hz}$), 3.91 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.50 (1H, d, $J=14.7\text{ Hz}$), 5.32 (2H, brs), 6.92 (1H, dd, $J=2.1, 8.9\text{ Hz}$), 7.13 (1H, s), 7.69 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.86 (1H, s)

[0291] 得られた R^2 に無置換アミノ基を有する化合物と種々の酸塩化物を工程 1 6 に従い反応させることでアミノ基に様々な置換基を導入できる。導入する置換基 (R' ' ' ') 毎の操作と各操作の収率を以下に示す。

[0292] 工程 1 6

 R' ' ' ' = CF_3CO (化合物 6 0)

yield: 45.4%

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.58–1.71 (1H, m), 1.78–1.94 (2H, m), 2.12–2.23 (1H, m), 2.32–2.45 (2H, m), 2.76–2.88 (1H, m), 3.28–3.45 (2H, m), 3.57 (1H, d, $J=15.3\text{ Hz}$), 3.96 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.61 (1H, d, $J=15.3\text{ Hz}$), 7.27 (1H, s), 7.94 (1H, dd, $J=1.8, 9.0\text{ Hz}$), 7.96 (1H, s), 8.06 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.89 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$), 11.48 (1H, brs)

[0293] R' ' ' ' = CH_3SO_2 (化合物 6 3)

yield: 59.6%

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.56–1.71 (1H, m), 1.78–1.96 (2H, m), 2.10–2.25 (1H, m), 2.30–2.45 (2H, m), 2.72–2.85 (1H, m), 3.05 (3H, s), 3.35–3.45 (2H, m), 3.56 (1H, d, $J=16.3\text{ Hz}$), 3.95 (3H, s), 3.99 (3H, s), 4.60 (1H, d, $J=16.3\text{ Hz}$), 7.24 (1H, s), 7.51 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.91 (1H, s), 8.00 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.41 (1H, s), 9.88 (1H, brs)

[0294] R' ' ' ' = CH_3OCO (化合物 6 2)

yield: 19.9%

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.56–1.71 (1H, m), 1.76–1.94 (2H, m), 2.12–2.23 (1H, m), 2.32–2.47 (2H, m), 2.71–2.84 (1H, m), 3.28–3.45 (2H, m), 3.55 (1H, d, $J=15.5\text{ Hz}$), 3.73 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.99 (3H, s), 4.59 (1H, d, $J=15.5\text{ Hz}$), 7.23 (1H, s), 7.71 (1H, dd, $J=1.7, 8.8\text{ Hz}$), 7.90 (1H, s), 7.95 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.74 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$), 9.85 (1H, brs)

[0295] $\text{R}'\text{'R}'\text{'R}'\text{'R}' = \text{HCO}$ (化合物 64)

yield: 58.9%

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.60–1.78 (1H, m), 1.82–2.00 (2H, m), 2.15–2.33 (1H, m), 2.40–2.52 (2H, m), 2.78–2.97 (1H, m), 3.38–3.53 (2H, m), 3.61–3.81 (1H, m), 3.92–4.05 (6H, m), 4.50–4.81 (1H, m), 7.20–8.16 (4H, m), 8.37–8.56 (1H, m), 8.85–9.16 (1H, m), 10.27–10.48 (1H, m)

[0296] $\text{R}'\text{'R}'\text{'R}'\text{'R}' = \text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$ (化合物 65)

yield: 46.5%

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.56–1.74 (1H, m), 1.76–1.97 (2H, m), 2.12–2.23 (1H, m), 2.32–2.47 (2H, m), 2.75–2.89 (1H, m), 3.28–3.45 (2H, m), 3.58 (1H, d, $J=15.5\text{ Hz}$), 3.96 (3H, s), 4.02 (3H, s), 4.61 (1H, d, $J=15.5\text{ Hz}$), 7.26 (1H, s), 7.54–7.67 (3H, m), 7.96–8.16 (5H, m), 9.02 (1H, s), 10.50 (1H, s)

[0297] $\text{R}'\text{'R}'\text{'R}'\text{'R}' = \text{CH}_3\text{CO}$ (化合物 56)

yield: 86%

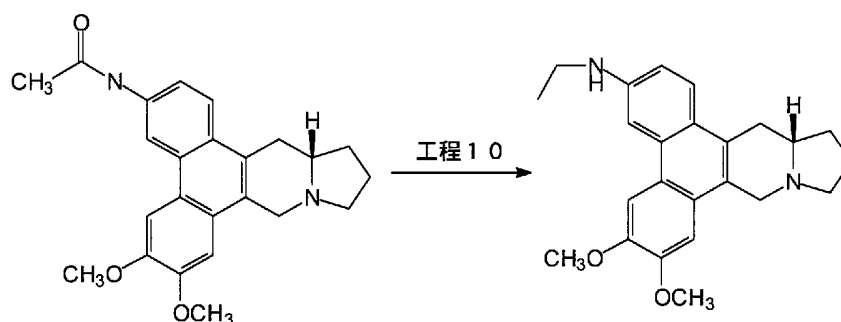
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.55–1.70 (1H, m), 1.75–1.94 (2H, m), 2.07–2.23 (1H, m), 2.12 (3H, s), 2.30–2.45 (2H, m), 2.70–2.84 (1H, m), 3.26–3.44 (2H, m), 3.55 (1H, d, $J=15.4\text{ Hz}$), 3.94 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.58 (1H, d, $J=15.4\text{ Hz}$), 7.23 (1H, s), 7.83 (1H, dd, $J=1.8, 8.9\text{ Hz}$), 7.89 (1H, s), 7.94 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 8.81 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 10.19 (1H, brs)

[0298] 合成例 43

$\text{R}'\text{'R}'\text{'R}'\text{'R}' = \text{CH}_3\text{CO}$ 体を工程 10 に従い還元することで $\text{R}'\text{'R}'\text{'R}'\text{'R}' = \text{CH}_3\text{CH}_2$ 体 (化合物 61) を合成した。

[0299]

[化28]



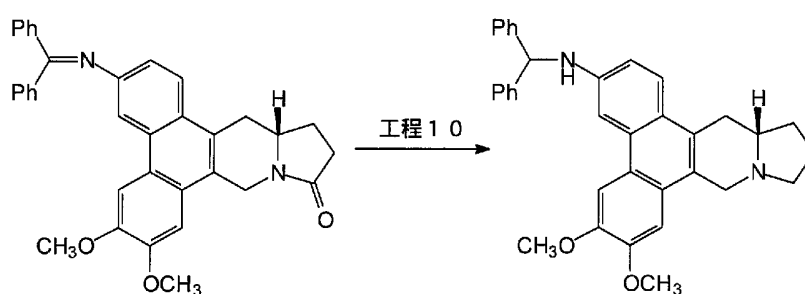
[0300] yield:31.3%

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.26 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.55–1.71 (1H, m), 1.76–1.94 (2H, m), 2.08–2.23 (1H, m), 2.30–2.45 (2H, m), 2.65–2.79 (1H, m), 3.27 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 3.28–3.45 (2H, m), 3.49 (1H, d, $J=15.1\text{Hz}$), 3.92 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.52 (1H, d, $J=15.1\text{Hz}$), 5.72–5.80 (1H, m), 6.97 (1H, dd, $J=2.2, 8.0\text{Hz}$), 7.15 (1H, s), 7.55 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.74 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.93 (1H, s)

[0301] 合成例 4 4

パラジウム触媒アミノ化反応により得られたイミノ体を工程 10 に従い還元することでアルキル置換アミノ体（化合物 58）が得られる。

[0302] [化29]



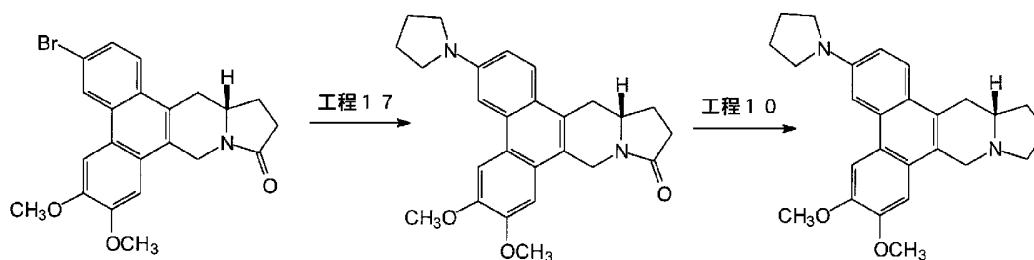
[0303] yield:49%

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.50–1.68 (1H, m), 1.72–1.93 (2H, m), 2.04–2.20 (1H, m), 2.22–2.36 (2H, m), 2.60–2.74 (1H, m), 3.21–3.37 (2H, m), 3.44 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 3.89 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.48 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 5.90 (1H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 6.73 (1H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 7.08–7.62 (14H, m), 7.68 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$)

[0304] 合成例 4 5

工程 1 7 の条件下、用いるアミンをベンゾフェノンイミンからピロリジンに変更することで複素環基を有する化合物を合成し、工程 1 0 によりケトン基を還元した（化合物 5 7）。

[0305] [化30]



[0306] 工程 1 7

yield: 84%

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 1. 92–2. 07 (1H, m) , 2. 07–2. 15 (4H, m) , 2. 47–2. 65 (3H, m) , 2. 77–2. 93 (1H, m) , 3. 46–3. 58 (5H, m) , 3. 89–4. 00 (1H, m) , 4. 05 (3H, s) , 4. 11 (3H, s) , 4. 54 (1H, d, $J=17.3\text{Hz}$) , 5. 29 (1H, d, $J=17.3\text{Hz}$) , 6. 99 (1H, dd, $J=2.3, 9.2\text{Hz}$) , 7. 16 (1H, s) , 7. 43 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$) , 7. 85 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$) , 7. 93 (1H, s)

工程 1 0

yield: 44%

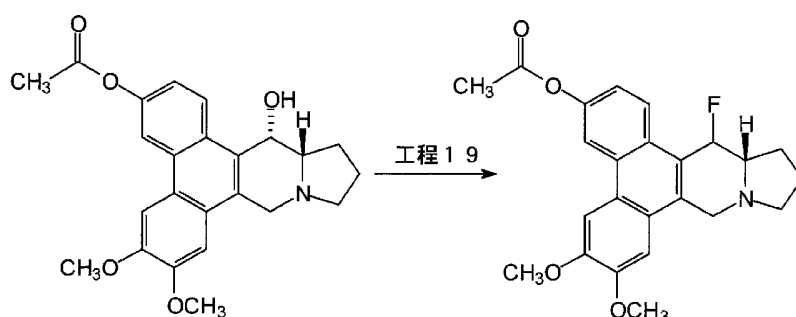
^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 50–1. 80 (1H, m) , 1. 81–2. 12 (6H, m) , 2. 20–2. 68 (3H, m) , 2. 70–3. 07 (1H, m) , 3. 21–3. 37 (2H, m) , 3. 40–3. 54 (5H, m) , 3. 93 (3H, s) , 4. 00 (3H, s) , 4. 51–4. 64 (1H, m) , 7. 00 (1H, dd, $J=1.9, 9.0\text{Hz}$) , 7. 15 (1H, s) , 7. 48 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$) , 7. 84 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$) , 8.00 (1H, s)

[0307] 合成例 4 6

R^8 にフッ素原子を有する化合物（化合物 1 4）は工程 1 9 に従って合成した。

[0308]

[化31]



[0309] 工程 1 9 : 水酸基のフッ素原子への変換

ナス型フラスコ中、原料(250mg, 0.62mmol)の塩化メチレン(15ml)溶液にアルゴン雰囲気下、氷冷攪拌下、ジエチルアミノサルファートリフルオライド107 μ l (0.81mmol, 1.3eq.)を加え攪拌した。2時間後、原料の消失を確認し、反応液をそのまま、カラムクロマトグラフィー(CHCl_3 のみ)で精製した。淡黄色固体として65mg (25.6%)を得た。

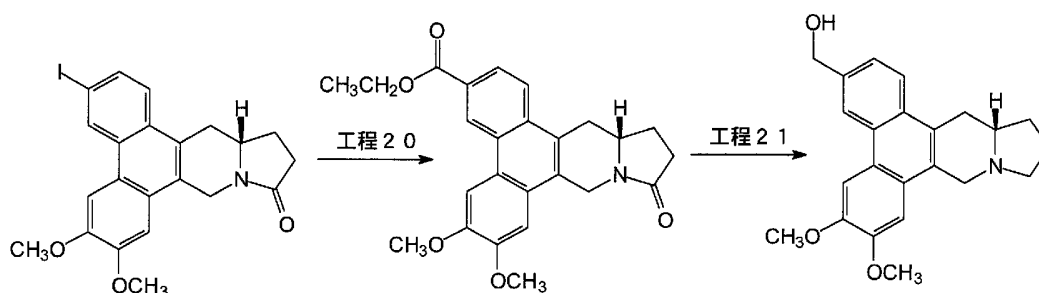
$[\alpha]_D^{27} +112.67$ (c=0.1, CHCl_3)

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.80–1.93 (2H, m), 1.95–2.16 (2H, m), 2.30–2.70 (2H, m), 2.36 (3H, s), 3.33–3.40 (1H, m), 3.55 (1H, dd, $J=10.0, 15.4\text{Hz}$), 3.96 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.74 (1H, dd, $J=4.8, 15.4\text{Hz}$), 4.76 (1H, d, $J=9.8\text{Hz}$), 6.15 (1H, dd, $J=1.7, 51.0\text{Hz}$), 7.35 (1H, s), 7.41 (1H, dd, $J=2.2, 9.0\text{Hz}$), 8.11 (1H, s), 8.21 (1H, dd, $J=2.4, 9.0\text{Hz}$), 8.54 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$)

[0310] 合成例 4 7

R^2 にヒドロキシメチル基を有する化合物(化合物59)は下記の通り合成した。

[0311] [化32]



[0312] 工程 20 : 芳香族ハロゲン化物のパラジウム触媒カルボニル化反応

ナスフラスコ中、原料200mg (0.43mmol) のエタノール(15mL) 懸濁液に酢酸パラジウム6mg (0.03mmol, 0.07eq.)、炭酸カリウム106mg (0.77mmol, 1.8eq.) を加え、一酸化炭素雰囲気下、80℃で加熱撹拌した。4時間後、原料の消失を確認し、反応液を氷冷後、水を加えクエンチした。水層をクロロホルム：メタノール=4：1溶液で抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をカラムクロマトグラフィーで生成した。淡黄色固体として112mg (62.0%) を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.98–2.13 (1H, m), 2.52–2.66 (3H, m), 2.87–2.99 (1H, m), 3.61 (1H, dd, $J=4.0, 16.0\text{Hz}$), 3.91–4.02 (1H, m), 4.08 (3H, s), 4.17 (3H, s), 4.50 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.61 (1H, d, $J=17.4\text{Hz}$), 5.39 (1H, d, $J=17.4\text{Hz}$), 7.24 (1H, s), 8.04 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.12 (1H, s), 8.19 (1H, dd, $J=1.6, 8.6\text{Hz}$), 9.29 (1H, s)

[0313] 工程 21 : エステル、ラクタムの還元

アルゴン雰囲気下、氷冷撹拌下、原料90mg (0.22mmol) の塩化メチレン5mL 溶液にジイソブチルアルミニウムハイドライドの1.0Mトルエン溶液1.3mL (1.3mmol, 6.0eq.) を加えた。2時間後、原料の消失を確認し、1M塩酸を加えクエンチした。飽和重曹水を加え弱塩基性とした後、水層をクロロホルム：メタノール4：1溶液で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=25：1)にて精製することで、白色固体として32mg (40.1%) を得た。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.57–1.71 (1H, m), 1.76–1.94 (2H, m), 2.09–2.24 (1H, m), 2.32–2.45 (2H, m), 2.74–2.85 (1H, m), 3.31–3.43 (2H, m), 3.57 (1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 3.94 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.59 (1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 4.75 (2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 5.30 (1H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 7.23 (1H, s), 7.56 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.13 (1H, s), 8.62 (1H, s) 7.96 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$)

[0314] HPLC分析条件

<HPLC条件A>

カラム : Daicel CHIRALPAK AS-RH (5 μ m, 4.6 \times 150mm)

移動相 : H₂O / アセトニトリル混液 (40 : 60)

流速 : 0.5mL/min

検出 : 254nm

カラム温度 : 40°C

測定時間 : 30分

[0315] <HPLC条件B>

カラム : Daicel CHIRALCEL OD-RH (5 μ m, 4.6 \times 150mm)

移動相 : 20mM リン酸 (ナトリウム) 緩衝液 (pH=5.6) / アセトニトリル混液 (40 : 60)

流速 : 0.5mL/min

検出 : 254nm

温度 : 40°C

測定時間 : 30分

[0316] <HPLC条件C>

カラム : Daicel CHIRALPAK AS-RH (5 μ m, 4.6 \times 150mm)

移動相 : H₂O / CH₃CN混液 (1 : 4)

流速 : 0.5ml/min

検出 : 254nm

カラム温度 : 40°C

[0317] <HPLC条件D>

カラム : Daicel CHIRALCEL OD-RH (5 μ m, 4.6 \times 150mm)

移動相 : 20mM リン酸 (ナトリウム) 緩衝液 (pH=5.6) / CH₃CN混液 (1 : 4)

流速 : 0.5ml/min

検出 : 254nm

カラム温度 : 40°C

[0318] In vivo試験を行う際には各化合物を塩として用いた。溶解度を以下に示す。

[0319] [表17]

化合物	溶解度 (mg/mL)*
化合物43	11.2
化合物44	10.3
化合物45	9.7
化合物46	11.3
化合物47	8.7
化合物48	10.1
化合物49	10.9

*5%グルコース水溶液に対する溶解度

[0320] 本発明のフェナンスロインドリジジナルカロイド化合物は溶媒に対して良好な溶解性を示し、特に、メタンスルホン酸塩を5%グルコース水溶液へ溶解させた場合、投与を行う上で十分な溶解性 ($> 8 \text{ mg/mL}$) を示した。

[0321] 以上のように合成した化合物は任意の塩として生物活性試験に用いた。具体的には以下に示すとおりである。

なお、以下に示す化合物43、44、45、46、47、48、52、53、55、66は、それぞれ前述した化合物40、31、34、36、39、35、38、32、42、7と構造が同一で塩種のみが異なるものであるため、これらの合成方法は前述した方法に従う。

[0322]

[表18]

略称	化合物名
化合物1	(12aS, 13S) -6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-13-オール塩酸塩
化合物2	(12aR, 13R) -6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-13-オール塩酸塩
化合物3	(12aS, 13S) -3-エチル-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-13-オール塩酸塩
化合物4	(12aR, 13R) -3-エチル-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-13-オール塩酸塩
化合物5	(12aS, 13S) -3-フルオロ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-13-オール塩酸塩
化合物6	(12aR, 13R) -3-フルオロ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-13-オール塩酸塩
化合物7	アセティックアシッド (12aS, 13S) -13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル塩酸塩
化合物8	アセティックアシッド (12aS, 13S) -3-アセトキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-13-イルエステル塩酸塩
化合物9	イソブチリックアシッド (12aS, 13S) -13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル塩酸塩
化合物10	2, 2-ジメチル-プロピオニックアシッド (12aS, 13S) -13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル塩酸塩

[0323]

[表19]

略称	化合物名
化合物11	ニコチンクアシッド (12aS, 13S) -13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル塩酸塩
化合物12	イソニコチンクアシッド (12aS, 13S) -13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル塩酸塩
化合物13	[1, 4'] ビピペリジニル-1'-カルボキシリックアシッド (12aS, 13S) -13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル
化合物14	アセティックアシッド (S) -13-フルオロ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル塩酸塩
化合物15	プロピオンクアシッド (12aS, 13S) -13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル塩酸塩
化合物16	サクシニックアシッド (12aS, 13S) -13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステルメチルエステル塩酸塩
化合物17	カルボニックアシッド (12aS, 13S) -13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステルメチルエステル塩酸塩
化合物18	((12aS, 13S) -13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イル)-カルバミックアシッドイソブチルエステル塩酸塩
化合物19	チオフエン-2-カルボキシリックアシッド (12aS, 13S) -13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル塩酸塩

[0324]

[表20]

略称	化合物名
化合物20	フラン-2-カルボキシリックアシッド (12aS, 13S) -13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル塩酸塩
化合物21	ジメチル-カルバミックアシッド (12aS, 13S) -13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル塩酸塩
化合物22	フラン-3-カルボキシリックアシッド (12aS, 13S) -13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル塩酸塩
化合物23	チオフェン-3-カルボキシリックアシッド (12aS, 13S) -13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル塩酸塩
化合物24	オクタンジオニックアシッド (9S, 12S) -13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル (12aS, 13S) -13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル塩酸塩
化合物25	(12aS, 13S) -3-アミノ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-13-オール塩酸塩
化合物26	((12aS, 13S) -13ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イル)-カルバミックアシッドベンジルエステル塩酸塩

[0325]

[表21]

略称	化合物名
化合物27	カルボニクアシッド (12aS, 13S) -13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル-プロペン-2-イルエステル塩酸塩
化合物28	カルボニクアシッドエチルエステル (12aS, 13S) -13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル塩酸塩
化合物29	(12aS, 13S) -6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-2, 13-ジオール塩酸塩
化合物30	(12aS, 13S) -6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-4, 13-ジオール塩酸塩
化合物31	(S) -3-フルオロ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン塩酸塩
化合物32	(S) -6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン塩酸塩
化合物33	(S) -6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-2-オール塩酸塩
化合物34	アセティックアシッド (S) -6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル塩酸塩
化合物35	2, 2-ジメチル-プロピオニクアシッド (S) -6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル塩酸塩

[0326]

[表22]

略称	化合物名
化合物36	スクシニクアシッド (S) -6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステルメチルエステル塩酸塩
化合物37	カルボニクアシッド (S) -6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステルメチルエステル塩酸塩
化合物38	フラン-2-カルボキシリクアシッド (S) -6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル塩酸塩
化合物39	ニコチンクアシッド (S) -6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル塩酸塩
化合物40	(S) -6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-4-オール塩酸塩
化合物41	(S) -3-エチル-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン塩酸塩
化合物42	((S) -6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イル)-カルバミックアシッドイソブチルエステル塩酸塩
化合物43	(12aS, 13S) -6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-4, 13-ジオールメタンスルホン酸塩

[0327]

[表23]

略称	化合物名
化合物44	(S)-3-フルオロ-6,7-ジメトキシ-9,10,11,12,12a,13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレンメタンスルホン酸塩
化合物45	アセティックアシッド (S)-6,7-ジメトキシ-9,10,11,12,12a,13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステルメタンスルホン酸塩
化合物46	スクシニックアシッド (S)-6,7-ジメトキシ-9,10,11,12,12a,13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステルメチルエステルメタンスルホン酸塩
化合物47	ニコチニックアシッド (S)-6,7-ジメトキシ-9,10,11,12,12a,13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステルメタンスルホン酸塩
化合物48	2,2-ジメチル-プロピオニックアシッド (S)-6,7-ジメトキシ-9,10,11,12,12a,13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステルメタンスルホン酸塩
化合物49	ペンタノイックアシッド (S)-6,7-ジメトキシ-9,10,11,12,12a,13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステルメタンスルホン酸塩
化合物50	ブチリックアシッド (S)-6,7-ジメトキシ-9,10,11,12,12a,13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステルメタンスルホン酸塩

[0328]

[表24]

略称	化合物名
化合物51	プロピオニックアシッド (S) -6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステルメタンスルホン酸塩
化合物52	フラン-2-カルボキシリクアシッド (S) -6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステルメタンスルホン酸塩
化合物53	(S) -6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレンメタンスルホン酸塩
化合物54	(S) -3-アミノ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレンメタンスルホン酸塩
化合物55	((S) -6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イル)-カルバミックアシッドイソブチルエステルメタンスルホン酸塩
化合物56	N-((S) -6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イル)-アセトアミドメタンスルホン酸塩
化合物57	(S) -6, 7-ジメトキシ-3-ピロリジン-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレンメタンスルホン酸塩
化合物58	ベンズヒドリル-((S) -6, 7-ジメトキシ-3-ピロリジン-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イル)-アミンメタンスルホン酸塩

[0329]

[表25]

略称	化合物名
化合物59	((S)-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イル)-メタノールメタンスルホン酸塩
化合物60	N-((S)-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イル)-2, 2, 2-トリフルオロ-アセトアミドメタンスルホン酸塩
化合物61	((S)-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イル)-エチル-アミンメタンスルホン酸塩
化合物62	((S)-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イル)-カルバミックアシッドメチルエステルメタンスルホン酸塩

[0330] [表26]

略称	化合物名
化合物63	N-((S)-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イル)-メタンスルホンアミドメタンスルホン酸塩
化合物64	N-((S)-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イル)-ホルムアミドメタンスルホン酸塩
化合物65	N-((S)-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イル)-ベンズアミドメタンスルホン酸塩
化合物66	アセティックアシッド (12aS, 13S)-13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステルメタンスルホン酸塩
化合物67	(S)-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-オール塩酸塩

[0331] 実施例 1

N F κ B 活性に対する阻害作用

NF κ B活性に及ぼす本発明のフェナンスロインドリジジンアルカロイド化合物の作用をルシフェラーゼアッセイ法により検討した。ヒト大腸がんSW480細胞に、NF κ B応答配列(NF κ B responsive element; NRE)の5回タンデムリピートをルシフェラーゼ遺伝子上流に組み込んだレポーターベクターpNF κ B-Luc Plasmid (Stratagene社)をLipofectamine 2000 (Invitrogen社)を用いて添付の操作手順に従ってトランスフェクションし、さらに細胞を10%FBS、100U/mLペニシリン、100 μ g/mLストレプトマイシンおよび0.5mg/mL G418を含有したRPMI1640培地にて培養することにより、NREで発現制御されるルシフェラーゼ遺伝子を安定導入したSW480細胞(SW480/NRE-Luc細胞)を作製した。同様にして、SW480細胞に、SV40プロモーターをルシフェラーゼ遺伝子上流に組み込んだレポーターベクターpGL3-Control Vector (Promega社)をトランスフェクションすることにより、SV40プロモーターで発現制御されるルシフェラーゼ遺伝子を安定導入したSW480細胞(SW480/SV40-Luc細胞)を作製した。SW480/NRE-Luc細胞またはSW480/SV40-Luc細胞を10%FBS、100U/mLペニシリンおよび100 μ g/mLストレプトマイシンを含有するRPMI1640培地(10%FBS/RPMI1640)に浮遊させ、96ウェルマイクロプレートに播種して5%CO₂、37°C条件下で培養した(5000cells/well)。一晩培養後、本発明の化合物を加えて1時間培養し、さらに50ng/mLのTNF α (Sigma-Aldrich社)を加えて4時間培養後、Steady-Glo Luciferase Assay試薬(Promega社)を加え、発光量をSpectraMax M5e(Molecular Devices社)にて検出することにより細胞内のルシフェラーゼ活性を測定した。なお、本発明化合物のNF κ B活性またはSV40プロモーター活性に及ぼす作用は、IC₅₀値(ルシフェラーゼの発現誘導を50%抑制する被験化合物の濃度)で表した。結果を以下の表27-29に示す。

以下の表に示すように、本発明のフェナンスロインドリジジンアルカロイド化合物はNF κ B活性に対して強力な阻害作用を示した。本実験では、NF κ B阻害作用を有することが知られるピロリジンジチオカルバメイト(PDTC)を陽性対照薬として用いたが、検討した本発明化合物の全てがPDTCよりも強いNF κ B阻害作用を示した。一方、これらの化合物は、SV40プロモーター

活性には影響を与えないことから、NF κ Bに対して特異的に作用することが示された。

[0332]

[表27]

化合物	NF κ B活性阻害	SV40プロモーター活性阻害
	IC ₅₀ (ng/mL)	IC ₅₀ (ng/mL)
化合物1	2. 7	>1000
化合物2	386. 6	>10000
化合物3	104. 8	>10000
化合物4	200. 6	>10000
化合物5	20. 7	>1000
化合物6	165. 6	>10000
化合物7	0. 25	>100
化合物8	63. 2	>1000
化合物9	0. 26	>100
化合物10	0. 49	>100
化合物11	0. 48	>10
化合物12	0. 33	>100
化合物13	20. 3	>1000
化合物14	1. 7	>100
化合物15	0. 20	>100
化合物16	0. 37	>100
化合物17	0. 83	>100
化合物18	15. 5	>1000
化合物19	3. 0	>100
化合物20	0. 46	>100
化合物21	23. 3	>10000
化合物22	1. 7	>1000
化合物23	4. 1	>100
化合物24	0. 90	>100
化合物25	1. 1	>100
化合物26	19. 9	>1000

[0333] [表28]

化合物	NF κ B活性阻害	SV40プロモーター活性阻害
	IC ₅₀ (ng/mL)	IC ₅₀ (ng/mL)
化合物27	0.37	>10
化合物28	1.0	>10
化合物29	1.4	>1000
化合物30	0.017	>1000
化合物31	28.8	>1000
化合物32	27.8	>100
化合物33	5.3	>100
化合物34	0.026	>100
化合物35	2.4	>1000
化合物36	0.64	>100
化合物37	2.9	>100
化合物38	0.50	>1000
化合物39	2.2	>100
化合物40	2.4	>1000
化合物41	281.4	>10000
化合物42	116.6	>10000
化合物43	2.7	>1000
化合物44	36.8	>1000

[0334]

[表29]

化合物	NF κ B活性阻害	SV40プロモーター活性阻害
	IC ₅₀ (ng/mL)	IC ₅₀ (ng/mL)
化合物45	0.41	>100
化合物46	0.13	>1000
化合物47	0.42	>1000
化合物48	0.40	>1000
化合物49	0.41	>1000
化合物50	0.34	>100
化合物51	0.80	>100
化合物52	0.61	>1000
化合物53	19.1	>10000
化合物54	2.0	>10
化合物55	0.50	>10000
化合物56	2.9	>10
化合物57	0.67	>10000
化合物58	16.2	>10000
PDTC	2400	>10000

[0335] 実施例 2

がん細胞の増殖に対する抑制作用

ヒト大腸がんSW480細胞、HT-29細胞およびヒト非小細胞肺癌A549細胞の増殖に及ぼす本発明のフェナンスロインドリジジナルカロイド化合物の作用を検討した。SW480細胞は、10%FBS/RPMI1640に浮遊させ、96ウェルマイクロプレートに播種して5%CO₂、37°Cにて培養した（2000cells/well）。A549細胞およびHT-29細胞は、それぞれ、10%FBS、100U/mLペニシリンと100 μ g/mLストレプトマイシンを含有するDMEM培地（10%FBS/DMEM）および10%FBS、100U/mLペニシリンと100 μ g/mLストレプトマイシンを含有するDMEM F-12 HAM培地（10%FBS/DMEM F12 HAM）に浮遊させ、96ウェルマイクロプレートに播種して5%CO₂、37°Cにて培養した（1000cells/well）。一晚培養後、本発明化合物を加

えてさらに48時間（SW480細胞）および96時間（A549およびHT-29細胞）培養した。培養後、TetraColor ONE（生化学工業）を使用して、添付の操作手順に従って生細胞数を測定した。結果は、細胞増殖を50%抑制する被験化合物の濃度（ IC_{50} ）で表した。その結果、以下の表30-32に示すように、本発明のフェナンスロインドリジジンアルカロイド化合物はSW480細胞、HT-29細胞およびA549細胞の増殖に対して強力な抑制作用を示した。

[0336]

[表30]

化合物	SW480増殖抑制作用 IC ₅₀ (ng/mL)	HT-29増殖抑制作用 IC ₅₀ (ng/mL)	A549増殖抑制作用 IC ₅₀ (ng/mL)
化合物1	5.1	3.7	2.6
化合物2	1016.0	204.0	211
化合物3	218.9	50.8	24.5
化合物4	513.2	121.0	101.0
化合物5	39.2	7.2	4.1
化合物6	566.9	38.8	34.1
化合物7	0.41	0.080	0.63
化合物8	17.0	5.8	1.5
化合物9	0.36	0.38	0.57
化合物10	0.73	0.47	0.14
化合物11	0.50	0.44	0.028
化合物12	0.51	0.62	0.19
化合物13	19.5	21.6	7.4
化合物14	2.1	0.62	0.23
化合物15	0.39	0.62	0.35
化合物16	0.76	0.17	0.59
化合物17	0.63	0.067	0.53
化合物18	27.6	18.1	16.2
化合物19	1.3	1.69	0.82
化合物20	0.67	0.76	0.42
化合物21	38.3	24.2	16.4
化合物22	2.8	1.9	1.1
化合物23	3.1	1.4	0.76
化合物24	0.77	0.24	0.18
化合物25	2.3	0.28	0.4
化合物26	37.3	6.7	8.8

[0337]

[表31]

化合物	SW480増殖抑制作用	HT-29増殖抑制作用	A549増殖抑制作用
	IC ₅₀ (ng/mL)	IC ₅₀ (ng/mL)	IC ₅₀ (ng/mL)
化合物27	0.66	0.055	0.025
化合物28	0.65	0.064	0.037
化合物29	4.0	2.5	1.7
化合物30	0.45	30.5	1.2
化合物31	50.2	10.6	1.5
化合物32	39.3	3.1	0.7
化合物33	10.8	6.4	0.97
化合物34	0.042	0.52	0.18
化合物35	4.1	3.7	1.2
化合物36	0.96	2.3	0.82
化合物37	0.68	1.6	0.65
化合物38	0.62	3.2	1.1
化合物39	1.3	2.6	0.97
化合物40	4.0	67.9	3.3
化合物41	391.1	167.1	112.2
化合物42	96.3	19.0	27.0
化合物43	6.2	100.3	4.4
化合物44	64.9	12.8	6.0
化合物45	0.76	1.5	0.64
化合物46	0.36	2.1	1.2
化合物47	0.38	1.9	1.1
化合物48	0.58	2.0	1.2
化合物49	0.62	2.0	1.1
化合物50	0.54	1.5	0.86
化合物51	1.1	1.6	0.78

[0338]

[表32]

化合物	SW480増殖抑制作用 IC ₅₀ (ng/mL)	HT-29増殖抑制作用 IC ₅₀ (ng/mL)	A549増殖抑制作用 IC ₅₀ (ng/mL)
化合物52	0.51	2.0	1.3
化合物53	32.9	58.5	28.9
化合物54	3.9	4.15	2.8
化合物55	0.76	46.0	33.7
化合物56	4.8	2.4	2.2
化合物57	1.0	74.1	61.1
化合物58	42.3	52.2	20.7

[0339] 実施例 3

マウス線維肉腫Meth A細胞移植マウスにおける抗腫瘍効果

本発明のフェナンスロインドリジジンアルカロイド化合物のin vivoにおける抗腫瘍効果をマウス線維肉腫Meth A細胞移植マウスを用いて検討した。雄性、7週齢のBALB/cマウスの鼠径部皮下にMeth A細胞を移植後 (2.5×10^5 cells/mouse)、1、5および9日目に本発明の化合物を静脈内に投与した。対照群には溶媒である生理食塩液を投与した。細胞移植後21日目に腫瘍を摘出し重量を測定した後、次式により腫瘍増殖阻止率IR(%)を求めた。

腫瘍増殖阻止率IR(%) =

$$(1 - \text{投与群の腫瘍重量} / \text{対照群の腫瘍重量}) \times 100$$

その結果を以下の表33に示した。本発明のフェナンスロインドリジジンアルカロイド化合物はマウス線維肉腫Meth A細胞移植マウスにおいて抗腫瘍効果を発揮することが示された。

[0340]

[表33]

化合物	総投与量	腫瘍増殖阻止率
	(mg/kg)	IR (%)
化合物16	25	48.8*
	50	39.1
化合物17	25	54.2*
	50	50.0
化合物20	25	36.7
	50	53.0*
化合物40	25	25.8
	50	45.1*

*P<0.05, **P<0.01; 溶媒に対する有意差 (Dunnett's test)

[0341] 実施例 4

ヒト大腸がんHCT116細胞移植マウスにおける抗腫瘍効果

本発明のフェナンスロインドリジジナルカロイド化合物のin vivoにおける抗腫瘍効果についてヒト大腸がんHCT116細胞移植マウスを用いて検討した。雄性、6週齢のBALB/cヌードマウスの鼠径部皮下にHCT116細胞を移植後 (2×10^6 cells/mouse)、 $1/2ab^2$ (aは腫瘍の長径、bは短径) より求めた推定腫瘍体積が約100mm³に達した時点 (0日目) より1~5および8~12日目 (腹腔内投与) に本発明の化合物を投与した。対照群には溶媒である5%グルコース溶液を投与した。21日目に腫瘍を摘出し重量を測定した後、腫瘍増殖阻止率IR(%)を算出した。その結果、以下の表34に示すように、本発明のフェナンスロインドリジジナルカロイド化合物はヒト大腸がんHCT116細胞移植マウスにおいて抗腫瘍効果を発揮することが示された。

[0342]

[表34]

化合物	総投与量 (mg/kg)	腫瘍増殖阻止率 IR (%)
化合物44	100	30.7**
化合物45	200	34.7**
化合物46	200	34.6**
化合物56	50	39.1**
	100	68.9**

*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001; 溶媒に対する有意差 (Dunnett's test)

[0343] 実施例 5

動物毒性試験

本発明のフェナンスロインドリジジナルカロイド化合物の動物に対する毒性を調べる目的で、マウス線維肉腫Meth A細胞移植マウスに本発明化合物を移植日(0日目)より1、5および9日目に静脈内に投与し(総投与量25および50mg/kg)、投与開始から3週間におけるマウスの生存に与える影響を観察した。また、同時に、既知のフェナンスロインドリジジナルカロイド化合物である(12aS, 13S)-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ[b]トリフェニレン-3, 13-ジオール(既知化合物1; W001/023384参照)および(12aS, 13S)-3, 6, 7-トリメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ[b]トリフェニレン-13-オール(既知化合物2; Planta Med., 2002, 68: 186-188参照)のマウスに対する毒性についても検討した。対照群には溶媒である生理食塩液を投与した。その結果、以下の表35-36に示すように、本発明化合物の投与群では全てのマウスが生存した。一方、既知のフェナンスロインドリジジナルカロイド化合物(既知化合物1および既知化合物2)については、50mg/kg投与群において全てのマウスが致死し、特に既知化合物2については25mg/kg投与群においても致死マウスが認められた。以上の結果から、本発明のフェナンスロインドリジジナルカロイド化合物は、既知化合物1および既知化合物2よりも動物に対する毒性が軽減

されていることが示された。

[0344] [表35]

化合物	総投与量 (mg/kg)	死亡率
溶媒	0	0/5
既知化合物1	25	0/5
	50	5/5
既知化合物2	25	2/5
	50	5/5
化合物2	25	0/5
	50	0/5
化合物4	25	0/5
	50	0/5
化合物6	25	0/5
	50	0/5
化合物7	25	0/5
	50	0/5
化合物8	25	0/5
	50	0/5
化合物13	25	0/5
	50	0/5
化合物14	25	0/5
	50	0/5
化合物19	25	0/5
	50	0/5
化合物20	25	0/5
	50	0/5

[0345]

[表36]

化合物	総投与量 (mg/kg)	死亡率
化合物21	25	0/5
	50	0/5
化合物27	25	0/5
	50	0/5
化合物28	25	0/5
	50	0/5
化合物29	25	0/5
	50	0/5
化合物31	25	0/5
	50	0/5
化合物32	25	0/5
	50	0/5

[0346]

[表37]

化合物	総投与量 (mg/kg)	死亡率
化合物33	25	0/5
	50	0/5
化合物34	25	0/5
	50	0/5
化合物36	25	0/5
	50	0/5
化合物37	25	0/5
	50	0/5
化合物38	25	0/5
	50	0/5
化合物39	25	0/5
	50	0/5
化合物40	25	0/5
	50	0/5

[0347] 実施例 6

錠剤の製造

以下に示す成分を混和して、その混和物を打錠した。

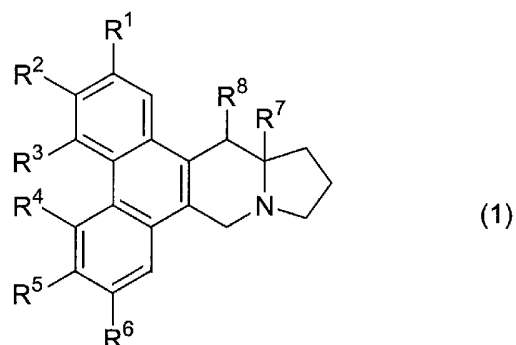
[0348] [表38]

化合物 3 4	100mg
乳糖	100mg
バレイショデンプン	39mg
微結晶セルロース	30mg
合成ケイ酸アルミニウム	30mg
ステアリン酸カルシウム	1mg
全量 (1錠分)	300mg

請求の範囲

[請求項1] 下記式 (1)

[化1]



[式中、 R^1 は水素原子、低級アルキル基、水酸基、低級アルキルオキシ基又はハロゲン原子を示し；

R^2 は水素原子、低級アルキル基、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキルカルボニルオキシ基、複素環カルボニルオキシ基、低級アルキルオキシカルボニルオキシ基、低級アルキル置換アミノカルボニルオキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい低級アルキル置換アミノ基、複素環基、置換基を有していてもよい低級アルキルオキシカルボニルアミノ基、低級アルキルカルボニルアミノ基、ホルムアミド基又はヒドロキシ低級アルキル基を示し；

R^3 は水素原子、低級アルキル基、水酸基又はハロゲン原子を示し；

R^4 は水素原子又は低級アルキルオキシ基を示し；

R^5 は水素原子、低級アルキルオキシ基、ハロゲン原子、水酸基、 R^6 とともに形成するメチレンジオキシ基又は R^6 とともに形成するイソプロピリデンジオキシ基を示し；

R^6 は水素原子、低級アルキルオキシ基、 R^5 とともに形成するメチレンジオキシ基又は R^5 とともに形成するイソプロピリデンジオキシ基を示し；

R⁷は水素原子又は低級アルキル基を示し；

R⁸は水素原子、水酸基、アミノ基、低級アルキルカルボニルオキシ基又はハロゲン原子を示す。]

で表される化合物又はその塩。

[請求項2]

R¹が、水素原子、炭素数1～6のアルキル基、水酸基、炭素数1～6のアルキルオキシ基又はハロゲン原子を示し；

R²が、水素原子、炭素数1～6のアルキル基、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルキルカルボニルオキシ基、複素環カルボニルオキシ基、炭素数1～6のアルキルオキシカルボニルオキシ基、炭素数1～6のアルキル置換アミノカルボニルオキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルキル置換アミノ基、芳香族基を有していてもよい炭素数1～6のアルキル置換アミノ基、複素環基、置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルキルオキシカルボニルアミノ基、芳香族基を有していてもよい炭素数1～6のアルキルオキシカルボニルアミノ基、炭素数1～6のアルキルカルボニルアミノ基、ホルムアミド基又は炭素数1～6のヒドロキシアルキル基を示し；

R³が、水素原子、炭素数1～6のアルキル基、水酸基又はハロゲン原子を示し；

R⁴が、水素原子又は炭素数1～6のアルキルオキシ基を示し；

R⁵が、水素原子、炭素数1～6のアルキルオキシ基、ハロゲン原子、水酸基、R⁶とともに形成するメチレンジオキシ基又はR⁶とともに形成するイソプロピリレンジオキシ基を示し；

R⁶が、水素原子、炭素数1～6のアルキルオキシ基、R⁵とともに形成するメチレンジオキシ基又はR⁵とともに形成するイソプロピリレンジオキシ基を示し；

R⁷が、水素原子又は炭素数1～6のアルキル基を示し；

R⁸が、水素原子、水酸基、アミノ基、炭素数1～6のアルキルカル

ボニルオキシ基又はハロゲン原子を示す請求項 1 記載の化合物又はその塩。

[請求項3]

R¹が、水素原子、メチル基、水酸基、メトキシ基、塩素原子又はフッ素原子を示し；

R²が、水素原子、エチル基、フッ素原子、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基、イソブチリルオキシ基、バレロイルオキシ基、3-メトキシカルボニルプロピオニルオキシ基、ピバロイルオキシ基、ブチリルオキシ基、6-カルボ[(12aS, 13S)-13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ[b]トリフェニレン-3-イルオキシ]ヘプタノイルオキシ基、ニコチノイルオキシ基、イソニコチノイルオキシ基、ピペリジノピペリジニルカルボニルオキシ基、2-チオフェンカルボニルオキシ基、3-チオフェンカルボニルオキシ基、2-フロイルオキシ基、3-フロイルオキシ基、メトキシカルボニルオキシ基、2-プロピニルオキシカルボニルオキシ基、エトキシカルボニルオキシ基、ジメチルアミノカルボニルオキシ基、アミノ基、メタンスルホンアミド基、ジフェニルメチルアミノ基、エチルアミノ基、ピロリジニル基、イソブチルオキシカルボニルアミノ基、ベンジルオキシカルボニルアミノ基、メトキシカルボニルアミノ基、アセトアミド基、トリフルオロアセトアミド基、ベンズアミド基、ホルムアミド基又はヒドロキシメチル基を示し；

R³が、水素原子、メチル基、水酸基、フッ素原子又は塩素原子を示し；

R⁴が、水素原子又はメトキシ基を示し；

R⁵が、水素原子、メトキシ基、エトキシ基、フッ素原子、水酸基、R⁶とともに形成するメチレンジオキシ基又はR⁶とともに形成するイソプロピリデンジオキシ基を示し；

R⁶が、水素原子、メトキシ基、エトキシ基、R⁵とともに形成するメチレンジオキシ基又はR⁵とともに形成するイソプロピリデンジオキ

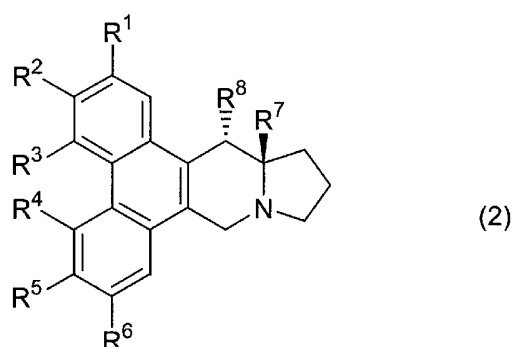
シ基を示し；

R^7 が、水素原子又はメチル基を示し；

R^8 が、水素原子、水酸基、アミノ基、アセトキシ基又はフッ素原子を示す請求項 1 又は 2 記載の化合物又はその塩。

[請求項4] 式（1）で表される化合物が、下記式（2）

[化2]

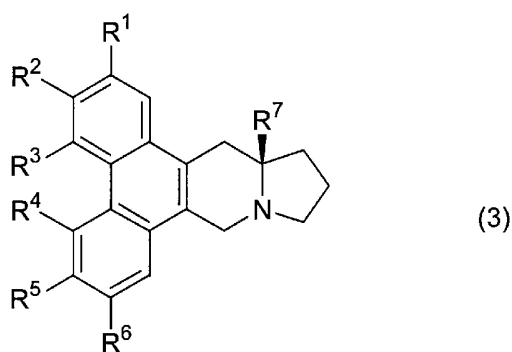


[式中、 $R^1 \sim R^8$ は前記と同じ。]

で表される立体構造を有する請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項記載の化合物又はその塩。

[請求項5] 式（1）で表される化合物が、下記式（3）

[化3]



[式中、 $R^1 \sim R^7$ は前記と同じ。]

で表される化合物である請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項記載の化合物又はその塩。

[請求項6] 下記から選ばれる化合物又はその塩。

(12aS, 13S)-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-13-オール ;

(12aR, 13R)-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-13-オール ;

(12aS, 13S)-3-エチル-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-13-オール ;

(12aR, 13R)-3-エチル-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-13-オール ;

(12aS, 13S)-3-フルオロ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-13-オール ;

(12aR, 13R)-3-フルオロ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-13-オール ;

アセティックアシッド (12aS, 13S)-13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル ;

アセティックアシッド (12aS, 13S)-3-アセトキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-13-イルエステル ;

イソブチリックアシッド (12aS, 13S)-13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル ;

2, 2-ジメチル-プロピオンニックアシッド (12aS, 13S)-13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル ;

ニコチニックアシッド (12aS, 13S)-13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル ;

イソニコチニックアシッド (12aS, 13S)-13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキ

シ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル ;

[1, 4'] ビピペリジニル-1'-カルボキシリックアシッド (12aS, 13S)-13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル ;

アセティックアシッド (S)-13-フルオロ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル ;

プロピオニックアシッド (12aS, 13S)-13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル ;

サクシニックアシッド (12aS, 13S)-13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステルメチルエステル ;

カルボニックアシッド (12aS, 13S)-13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステルメチルエステル ;

((12aS, 13S)-13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イル)-カルバミックアシッドイソブチルエステル ;

チオフェン-2-カルボキシリックアシッド (12aS, 13S)-13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル ;

フラン-2-カルボキシリックアシッド (12aS, 13S)-13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル ;

ジメチル-カルバミックアシッド (12aS, 13S)-13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b]

トリフェニレン-3-イルエステル；

フラン-3-カルボキシリックアシッド(12aS, 13S)-13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ

[b]トリフェニレン-3-イルエステル；

チオフェン-3-カルボキシリックアシッド(12aS, 13S)-13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b]トリフェニレン-3-イルエステル；

オクタンジオニックアシッド(9S, 12S)-13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b]トリフェニレン-3-イルエステル(12aS, 13S)-13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b]トリフェニレン-3-イルエステル；

(12aS, 13S)-3-アミノ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b]トリフェニレン-13-オール；

((12aS, 13S)-13ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b]トリフェニレン-3-イル)-カルバミックアシッドベンジルエステル；

カルボニックアシッド(12aS, 13S)-13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b]トリフェニレン-3-イルエステル-プロペン-2-イルエステル；

カルボニックアシッドエチルエステル(12aS, 13S)-13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b]トリフェニレン-3-イルエステル；

(12aS, 13S)-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b]トリフェニレン-2, 13-ジオール；

(12aS, 13S)-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b]トリフェニレン-4, 13-ジオール；

(S)-3-フルオロ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9

a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン ;

(S)-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン ;

(S)-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-2-オール ;

アセティックアシッド (S)-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル ;

2, 2-ジメチル-プロピオンックアシッド (S)-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル ;

スクシニックアシッド (S)-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステルメチルエステル ;

カルボニックアシッド (S)-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステルメチルエステル ;

フラン-2-カルボキシリックアシッド (S)-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル ;

ニコチニックアシッド (S)-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル ;

(S)-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-4-オール ;

(S)-3-エチル-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン ;

((S)-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シ

クロペンタ [b]トリフェニレン-3-イル)-カルバミックアシッドイソブチルエステル ;

ペンタノイックアシッド (S)-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b]トリフェニレン-3-イルエステル ;

ブチリックアシッド (S)-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b]トリフェニレン-3-イルエステル ;
プロピオニックアシッド (S)-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b]トリフェニレン-3-イルエステル ;

(S)-3-アミノ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b]トリフェニレン ;

N-((S)-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b]トリフェニレン-3-イル)-アセトアミド ;

(S)-6, 7-ジメトキシ-3-ピロリジン-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b]トリフェニレン ;

ベンズヒドリル-((S)-6, 7-ジメトキシ-3-ピロリジン-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b]トリフェニレン-3-イル)-アミン ;

((S)-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b]トリフェニレン-3-イル)-メタノール ;

N-((S)-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b]トリフェニレン-3-イル)-2, 2, 2-トリフルオロ-アセトアミド ;

((S)-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b]トリフェニレン-3-イル)-エチル-アミン ;

((S)-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b]トリフェニレン-3-イル)-カルバミックアシッドメチル

エステル；

N-((S)-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザシクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イル)-メタンスルホンアミド；

N-((S)-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザシクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イル)-ホルムアミド；

N-((S)-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザシクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イル)-ベンズアミド

[請求項7] 請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項記載の化合物又はその塩を有効成分とする医薬。

[請求項8] 請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項記載の化合物又はその塩を有効成分とする NF κ B 阻害剤。

[請求項9] 請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項記載の化合物又はその塩を有効成分とする NF κ B 亢進性疾患の予防治療剤。

[請求項10] 請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項記載の化合物又はその塩を有効成分とする抗がん剤。

[請求項11] 請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項記載の化合物又はその塩、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

[請求項12] 請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項記載の化合物又はその塩の、NF κ B 亢進性疾患の予防治療剤製造のための使用。

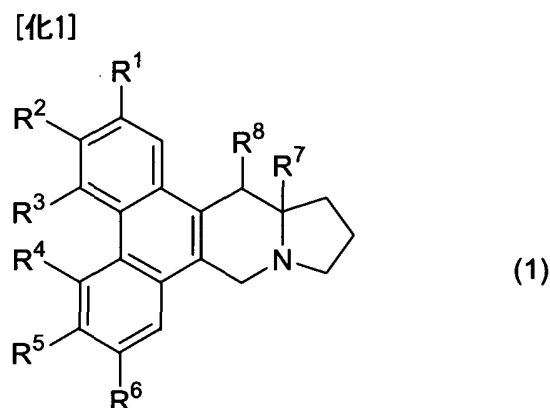
[請求項13] 請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項記載の化合物又はその塩の、抗がん剤製造のための使用。

[請求項14] 請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項記載の化合物又はその塩を投与することを特徴とする NF κ B 亢進性疾患の予防治療方法。

[請求項15] 請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項記載の化合物又はその塩を投与することを特徴とするがんの予防治療方法。

補正された請求の範囲
[2010年2月17日 (17.02.2010) 国際事務局受理]

[請求項1] (補正後) 下記式 (1)



[式中、 R^1 は水素原子、低級アルキル基、水酸基、低級アルキルオキシ基又はハロゲン原子を示し；

R^2 は水素原子、低級アルキル基、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキルカルボニルオキシ基、複素環カルボニルオキシ基、低級アルキルオキシカルボニルオキシ基、低級アルキル置換アミノカルボニルオキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい低級アルキル置換アミノ基、複素環基、置換基を有していてもよい低級アルキルオキシカルボニルアミノ基、低級アルキルカルボニルアミノ基、ホルムアミド基又はヒドロキシ低級アルキル基を示し；

R^3 は水素原子、低級アルキル基、水酸基又はハロゲン原子を示し；

R^4 は水素原子又は低級アルキルオキシ基を示し；

R^5 は低級アルキルオキシ基、ハロゲン原子、水酸基、 R^6 とともに形成するメチレンジオキシ基又は R^6 とともに形成するイソプロピリデンジオキシ基を示し；

R^6 は低級アルキルオキシ基、 R^5 とともに形成するメチレンジオキシ基又は R^5 とともに形成するイソプロピリデンジオキシ基を示し；

R^7 は水素原子又は低級アルキル基を示し；

R^8 は水素原子、水酸基、アミノ基、低級アルキルカルボニルオキシ基又はハロゲン原子を示す。]

で表される化合物又はその塩。

[請求項2] (補正後) R^1 が、水素原子、炭素数1～6のアルキル基、水酸基、炭素数1～6のアルキルオキシ基又はハロゲン原子を示し；

R^2 が、水素原子、炭素数1～6のアルキル基、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルキルカルボニルオキシ基、複素環カルボニルオキシ基、炭素数1～6のアルキルオキシカルボニルオキシ基、炭素数1～6のアルキル置換アミノカルボニルオキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルキル置換アミノ基、芳香族基を有していてもよい炭素数1～6のアルキル置換アミノ基、複素環基、置換基を有していてもよい炭素数1～6のアルキルオキシカルボニルアミノ基、芳香族基を有していてもよい炭素数1～6のアルキルオキシカルボニルアミノ基、炭素数1～6のアルキルカルボニルアミノ基、ホルムアミド基又は炭素数1～6のヒドロキシアルキル基を示し；

R^3 が、水素原子、炭素数1～6のアルキル基、水酸基又はハロゲン原子を示し；

R^4 が、水素原子又は炭素数1～6のアルキルオキシ基を示し；

R^5 が、炭素数1～6のアルキルオキシ基、ハロゲン原子、水酸基、 R^6 とともに形成するメチレンジオキシ基又は R^6 とともに形成するイソプロピリデンジオキシ基を示し；

R^6 が、炭素数1～6のアルキルオキシ基、 R^5 とともに形成するメチレンジオキシ基又は R^5 とともに形成するイソプロピリデンジオキシ基を示し；

R^7 が、水素原子又は炭素数1～6のアルキル基を示し；

R^8 が、水素原子、水酸基、アミノ基、炭素数1～6のアルキルカル

ボニルオキシ基又はハロゲン原子を示す請求項1記載の化合物又はその塩。

[請求項3] (補正後) R^1 が、水素原子、メチル基、水酸基、メトキシ基、塩素原子又はフッ素原子を示し；

R^2 が、水素原子、エチル基、フッ素原子、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基、イソブチリルオキシ基、バレロイルオキシ基、3-メトキシカルボニルプロピオニルオキシ基、ピバロイルオキシ基、ブチリルオキシ基、6-カルボ[(12a*S*, 13*S*)-13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ[b]トリフェニレン-3-イルオキシ]ヘプタノイルオキシ基、ニコチノイルオキシ基、イソニコチノイルオキシ基、ピペリジノピペリジニルカルボニルオキシ基、2-チオフェンカルボニルオキシ基、3-チオフェンカルボニルオキシ基、2-フロイルオキシ基、3-フロイルオキシ基、メトキシカルボニルオキシ基、2-プロピニルオキシカルボニルオキシ基、エトキシカルボニルオキシ基、ジメチルアミノカルボニルオキシ基、アミノ基、メタンスルホンアミド基、ジフェニルメチルアミノ基、エチルアミノ基、ピロリジニル基、イソブチルオキシカルボニルアミノ基、ベンジルオキシカルボニルアミノ基、メトキシカルボニルアミノ基、アセトアミド基、トリフルオロアセトアミド基、ベンズアミド基、ホルムアミド基又はヒドロキシメチル基を示し；

R^3 が、水素原子、メチル基、水酸基、フッ素原子又は塩素原子を示し；

R^4 が、水素原子又はメトキシ基を示し；

R^5 が、メトキシ基、エトキシ基、フッ素原子、水酸基、 R^6 とともに形成するメチレンジオキシ基又は R^6 とともに形成するイソプロピリレンジオキシ基を示し；

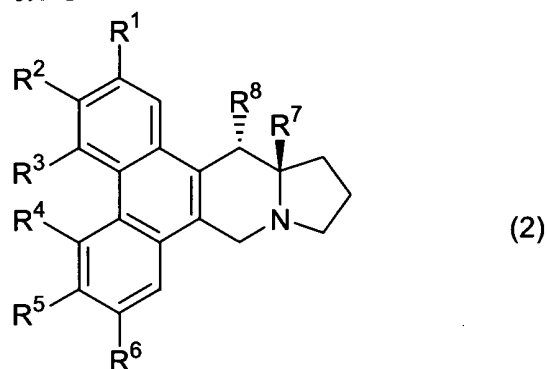
R^6 が、メトキシ基、エトキシ基、 R^5 とともに形成するメチレンジオキシ基又は R^5 とともに形成するイソプロピリレンジオキシ基を示し；

R^7 が、水素原子又はメチル基を示し；

R^8 が、水素原子、水酸基、アミノ基、アセトキシ基又はフッ素原子
を示す請求項1又は2記載の化合物又はその塩。

【請求項4】 式(1)で表される化合物が、下記式(2)

【化2】

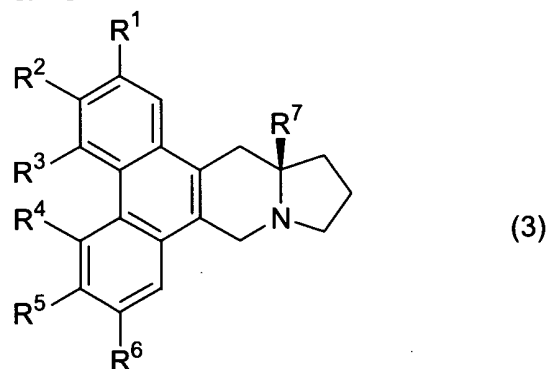


【式中、 $R^1 \sim R^8$ は前記と同じ。】

で表される立体構造を有する請求項1～3のいずれか1項記載の化合物
又はその塩。

【請求項5】 式(1)で表される化合物が、下記式(3)

【化3】



【式中、 $R^1 \sim R^7$ は前記と同じ。】

で表される化合物である請求項1～4のいずれか1項記載の化合物又
はその塩。

【請求項6】 下記から選ばれる化合物又はその塩。

(12aS, 13S) -6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-13-オール ;

(12aR, 13R) -6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-13-オール ;

(12aS, 13S) -3-エチル-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-13-オール ;

(12aR, 13R) -3-エチル-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-13-オール ;

(12aS, 13S) -3-フルオロ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-13-オール ;

(12aR, 13R) -3-フルオロ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-13-オール ;

アセティックアシッド (12aS, 13S) -13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル ;

アセティックアシッド (12aS, 13S) -3-アセトキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-13-イルエステル ;

イソブチリックアシッド (12aS, 13S) -13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル ;

2, 2-ジメチル-プロピオニックアシッド (12aS, 13S) -13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル ;

ニコチニックアシッド (12aS, 13S) -13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル ;

イソニコチニックアシッド (12aS, 13S) -13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキ

シ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル ;

[1, 4'] ビピペリジニル-1' -カルボキシリックアシッド (12aS, 13S) -13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル ;

アセティックアシッド (S) -13-フルオロ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル ;

プロピオニックアシッド (12aS, 13S) -13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル ;

サクシニックアシッド (12aS, 13S) -13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステルメチルエステル ;

カルボニックアシッド (12aS, 13S) -13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステルメチルエステル ;

((12aS, 13S) -13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イル) -カルバミックアシッドイソブチルエステル ;

チオフェン-2-カルボキシリックアシッド (12aS, 13S) -13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル ;

フラン-2-カルボキシリックアシッド (12aS, 13S) -13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル ;

ジメチル-カルバミックアシッド (12aS, 13S) -13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b]

トリフェニレン-3-イルエステル；

フラン-3-カルボキシリックアシッド (12aS, 13S) -13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル；

チオフェン-3-カルボキシリックアシッド (12aS, 13S) -13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル；

オクタンジオニックアシッド (9S, 12S) -13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル (12aS, 13S) -13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル；

(12aS, 13S) -3-アミノ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-13-オール；

((12aS, 13S) -13ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イル)-カルバミックアシッドベンジルエステル；

カルボニックアシッド (12aS, 13S) -13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル-プロペン-2-イルエステル；

カルボニックアシッドエチルエステル (12aS, 13S) -13-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル；

(12aS, 13S) -6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-2, 13-ジオール；

(12aS, 13S) -6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-4, 13-ジオール；

(S) -3-フルオロ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9

a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン ;

(S) -6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン ;

(S) -6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-2-オール ;

アセティックアシッド (S) -6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル ;

2, 2-ジメチル-プロピオニックアシッド (S) -6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル ;

スクシニックアシッド (S) -6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステルメチルエステル ;

カルボニックアシッド (S) -6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステルメチルエステル ;

フラン-2-カルボキシリックアシッド (S) -6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル ;

ニコチニックアシッド (S) -6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル ;

(S) -6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-4-オール ;

(S) -3-エチル-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン ;

((S) -6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シ

クロペンタ [b] トリフェニレン-3-イル)-カルバミックアシッドイソブチルエステル ;

ペンタノイックアシッド (S) -6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル ;

ブチリックアシッド (S) -6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル ;
プロピオニックアシッド (S) -6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イルエステル ;

(S) -3-アミノ-6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン ;

N-((S) -6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イル)-アセトアミド ;

(S) -6, 7-ジメトキシ-3-ピロリジン-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン ;

ベンズヒドリル-((S) -6, 7-ジメトキシ-3-ピロリジン-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イル)-アミン ;

((S) -6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イル)-メタノール ;

N-((S) -6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イル)-2, 2, 2-トリフルオロ-アセトアミド ;

((S) -6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イル)-エチル-アミン ;

((S) -6, 7-ジメトキシ-9, 10, 11, 12, 12a, 13-ヘキサヒドロ-9a-アザ-シクロペンタ [b] トリフェニレン-3-イル)-カルバミックアシッドメチル

エステル；

N-((S)-6,7-ジメトキシ-9,10,11,12,12a,13-ヘキサヒドロ-9a-アザシクロペンタ[b]トリフェニレン-3-イル)-メタンスルホンアミド；

N-((S)-6,7-ジメトキシ-9,10,11,12,12a,13-ヘキサヒドロ-9a-アザシクロペンタ[b]トリフェニレン-3-イル)-ホルムアミド；

N-((S)-6,7-ジメトキシ-9,10,11,12,12a,13-ヘキサヒドロ-9a-アザシクロペンタ[b]トリフェニレン-3-イル)-ベンズアミド

[請求項7] 請求項1～6のいずれか1項記載の化合物又はその塩を有効成分とする医薬。

[請求項8] 請求項1～6のいずれか1項記載の化合物又はその塩を有効成分とするNF κ B阻害剤。

[請求項9] 請求項1～6のいずれか1項記載の化合物又はその塩を有効成分とするNF κ B亢進性疾患の予防治療剤。

[請求項10] 請求項1～6のいずれか1項記載の化合物又はその塩を有効成分とする抗がん剤。

[請求項11] 請求項1～6のいずれか1項記載の化合物又はその塩、及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。

[請求項12] 請求項1～6のいずれか1項記載の化合物又はその塩の、NF κ B亢進性疾患の予防治療剤製造のための使用。

[請求項13] 請求項1～6のいずれか1項記載の化合物又はその塩の、抗がん剤製造のための使用。

[請求項14] 請求項1～6のいずれか1項記載の化合物又はその塩を投与することを特徴とするNF κ B亢進性疾患の予防治療方法。

[請求項15] 請求項1～6のいずれか1項記載の化合物又はその塩を投与することを特徴とするがんの予防治療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/005593

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D471/04, A61K31/437, A61K31/444, A61P1/00, A61P3/04, A61P3/10, A61P9/08, A61P9/10, A61P11/06, A61P17/00, A61P17/06, A61P19/02, A61P25/28, A61P29/00, A61P31/04, A61P31/12, A61P35/00, A61P35/04,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2009
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2009	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2009

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	Chuang, T.H., et al, "Expedient synthesis and structure-activity relationships of phenanthroindolizidine and phenanthroquinolizidine alkaloids", Organic & Biomolecular Chemistry, 2006, Vol.4, No.5, pages 860-867, Abstract, compound 1a	1-5, 7-13 1-13
X Y	Yang, C.W., et al, "Anti-inflammatory effects of 7-methoxycryptopleurine and structure-activity relations of phenanthroindolizidines and phenanthroquinolizidines", Biochemical and Biophysical Research Communications, 2007, Vol.354, No.4, pages 942-948, Abstract, compound 3a	1-5, 7-13 1-13



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

09 December, 2009 (09.12.09)

Date of mailing of the international search report

22 December, 2009 (22.12.09)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/005593

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 101189968 A (Nankai Daigaku), 04 June 2008 (04.06.2008), claim 1; table 1; compounds 65, 66 (Family: none)	1-5
X	Dannhardt, G., et al, "9,11,12,13,13a,14-Hexahydrodibenzo[f,h]pyrrolo[1,2-b]isoquinolines by Diels-Alder Reaction", Archiv der Pharmazie, 1977, Vol.310, No.10, pages 802-810 compound 6	1-5
Y	JP 2005-530691 A (Yale University), 13 October 2005 (13.10.2005), claims 1 to 62; fig. 1 to 5 & WO 2003/070166 A2 & EP 1482937 A2 & US 2005/222418 A1	1-13
Y	US 2006/014772 A1 (LEE, S., et al), 19 January 2006 (19.01.2006), claims 25 to 33 & EP 1604990 A1	1-13
Y	Gao, W., et al, "Structural analogs of tylophora alkaloids may not be functional analogs", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2008.01.15, Vol.18, No.2, pages 704-709, Abstract, page 706	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/005593

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

C07D471/04(2006.01)i, A61K31/437(2006.01)i, A61K31/444(2006.01)i,
A61P1/00(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i,
A61P9/08(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P11/06(2006.01)i,
A61P17/00(2006.01)i, A61P17/06(2006.01)i, A61P19/02(2006.01)i,
A61P25/28(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P31/04(2006.01)i,
A61P31/12(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P35/04(2006.01)i,
A61P37/02(2006.01)i, A61P37/06(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i,
A61P43/00(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

A61P37/02, A61P37/06, A61P37/08, A61P43/00

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/005593

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 14, 15

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The inventions as set forth in claims 14 and 15 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C07D471/04, A61K31/437, A61K31/444, A61P1/00, A61P3/04, A61P3/10, A61P9/08, A61P9/10, A61P11/06, A61P17/00, A61P17/06, A61P19/02, A61P25/28, A61P29/00, A61P31/04, A61P31/12, A61P35/00, A61P35/04, A61P37/02, A61P37/06, A61P37/08, A61P43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 0 9 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 9 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 9 年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CA/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X Y	Chuang, T. H., et al, “Expedient synthesis and structure-activity relationships of phenanthroindolizidine and phenanthroquinolizidine alkaloids”, Organic & Biomolecular Chemistry, 2006, Vol.4, No.5, pages 860-867 Abstract, 化合物 1a	1-5, 7-13 1-13

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

0 9 . 1 2 . 2 0 0 9

国際調査報告の発送日

2 2 . 1 2 . 2 0 0 9

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

瀬下 浩一

4 P

3 8 4 3

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X Y	Yang, C. W., et al, “Anti-inflammatory effects of 7-methoxycryptopleurine and structure-activity relations of phenanthroindolizidines and phenanthroquinolizidines” , Biochemical and Biophysical Research Communications, 2007, Vol.354, No.4, pages 942-948 Abstract, 化合物 3 a	1-5, 7-13 1-13
X	CN 101189968 A (南開大学) 2008.06.04, 請求項 1, 表 1, 化合物 6 5 及び 6 6 (ファミリーなし)	1-5
X	Dannhardt, G., et al, “9, 11, 12, 13, 13a, 14-Hexahydrodibenzo[f, h]pyrrolo[1, 2-b]isoqu inolines by Diels-Alder Reaction” , Archiv der Pharmazie, 1977, Vol.310, No.10, pages 802-810 化合物 6	1-5
Y	JP 2005-530691 A (エール ユニヴァーシティ) 2005.10.13, 請求項 1 - 6 2, 図 1 - 5 & WO 2003/070166 A2 & EP 1482937 A2 & US 2005/222418 A1	1-13
Y	US 2006/014772 A1 (LEE, S., et al) 2006.01.19, 請求項 2 5 - 3 3 & EP 1604990 A1	1-13
Y	Gao, W., et al, “Structural analogs of tylophora alkaloids may not be functional analogs” , Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2008.01.15, Vol.18, No.2, pages 704-709 Abstract, page 706	1-13

発明の属する分野の分類

C07D471/04(2006.01)i, A61K31/437(2006.01)i, A61K31/444(2006.01)i,
A61P1/00(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P9/08(2006.01)i,
A61P9/10(2006.01)i, A61P11/06(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i, A61P17/06(2006.01)i,
A61P19/02(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P31/04(2006.01)i,
A61P31/12(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P35/04(2006.01)i, A61P37/02(2006.01)i,
A61P37/06(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（P C T 17条(2) (a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求項 14, 15 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求項 1 4 及び 1 5 に係る発明は、治療による人体の処置方法に関するものであって、国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であって P C T 規則 6. 4 (a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとその国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。