

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2014-51438

(P2014-51438A)

(43) 公開日 平成26年3月20日(2014.3.20)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 491/22 (2006.01)	C07D 491/22 CSP	4C050
A61K 31/55 (2006.01)	A61K 31/55	4C086
A61P 33/06 (2006.01)	A61P 33/06	4H039
C07F 7/10 (2006.01)	C07F 7/10 T	4H049
C07B 61/00 (2006.01)	C07B 61/00 300	

審査請求 未請求 請求項の数 13 OL (全 33 頁)

(21) 出願番号 特願2012-194910 (P2012-194910)	(71) 出願人 504173471 国立大学法人北海道大学 北海道札幌市北区北8条西5丁目
(22) 出願日 平成24年9月5日(2012.9.5)	(71) 出願人 598041566 学校法人北里研究所 東京都港区白金5丁目9番1号
特許法第30条第2項適用申請有り 発行者 川島信之 発行所 公益社団法人 日本化学会 刊行物名 日本化学会第92春季年会(2012)講演要旨集1V 発行日 平成24年(2012年)3月9日	(74) 代理人 100146318 弁理士 岩瀬 吉和 (74) 代理人 100114188 弁理士 小野 誠 (74) 代理人 100119253 弁理士 金山 賢教 (74) 代理人 100124855 弁理士 坪倉 道明

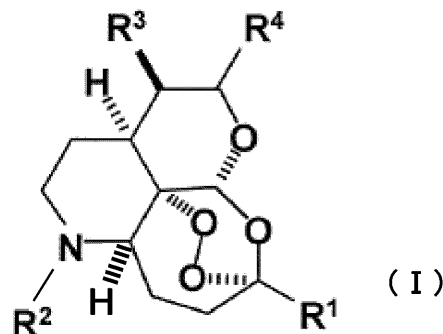
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗マラリア活性を有するアザアルテミシニン誘導体及びその製造方法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 抗マラリア活性を有する新規6 - アザアルテミシニン誘導体及び短工程の該誘導体の製造方法の提供。

【解決手段】 式(I)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩：



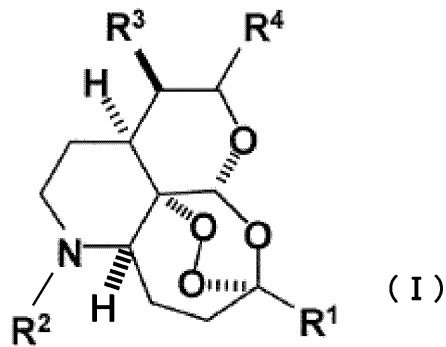
(式中、 R^1 は、H又は置換されてもよいアルキル、アルケニル、アルキニル、もしくはアシルを表し； R^2 は、H又は置換されてもよいアルキル、アシル、スルホンアミド、アリール、もしくはアリールアルキルを表し； R^3 は、H又は置換されてもよいアルキル、アルケニル、もしくはアルキニルを表し；及び、 R^4 は、=O、OH、置換されてもよいアルキル、アルコキシ、カルボニル、もしくはカルボキシル、その他の置換基を表す)。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式 (I) で表される化合物又はその薬学的に許容される塩：

【化 1】

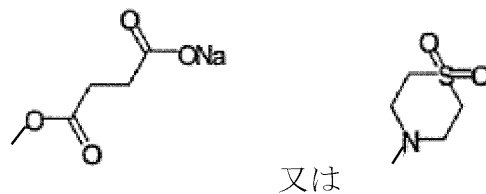


10

(式中、 R^1 は、H、又は置換されていてもよいアルキル、アルケニル、アルキニル、もしくはアシルを表し； R^2 は、H、又は置換されていてもよいアルキル、アシル、スルホンアミド、アリール、もしくはアリールアルキルを表し； R^3 は、H、又は置換されていてもよいアルキル、アルケニル、もしくはアルキニルを表し；及び、 R^4 は、=O、OH、置換されていてもよいアルキル、アルコキシ、カルボニル、もしくはカルボキシル、又は下記式を有する置換基

20

【化 2】



を表す)。

【請求項 2】

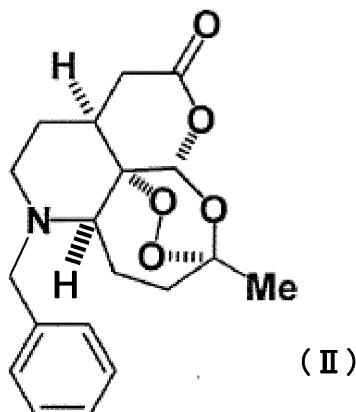
R^1 は、H、又は置換されていてもよい C_{1-10} アルキルもしくは C_{1-10} アシルを表し； R^2 は、H、又は置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アシル、スルホンアミド、もしくはベンジルを表し； R^3 は、H、又は置換されていてもよい C_{1-10} アルキルを表し；及び、 R^4 は =O である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 3】

以下の式 (II) で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

【化 3】



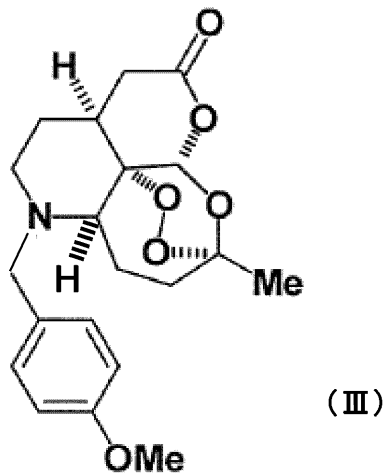
40

【請求項 4】

50

以下の式 (I I I) で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

【化 4】



10

【請求項 5】

請求項 1 乃至 4 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 6】

請求項 1 乃至 4 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、マ

20

ラリア原虫類の感染治療剤。

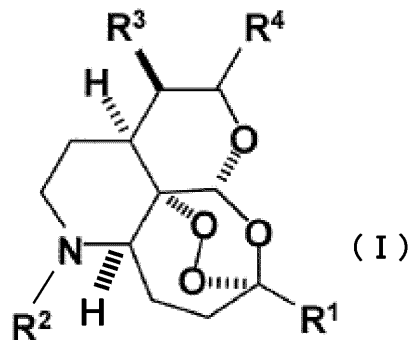
【請求項 7】

マラリア原虫類による感染症を治療するための薬剤を製造するための、請求項 1 乃至 4 の

【請求項 8】

以下の式 (I)

【化 5】

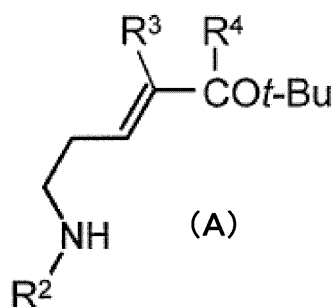


30

で表される化合物を製造する方法であって、

以下の式 (A)

【化 6】

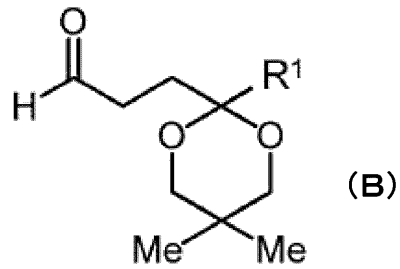


40

で表される化合物と以下の式 (B)

50

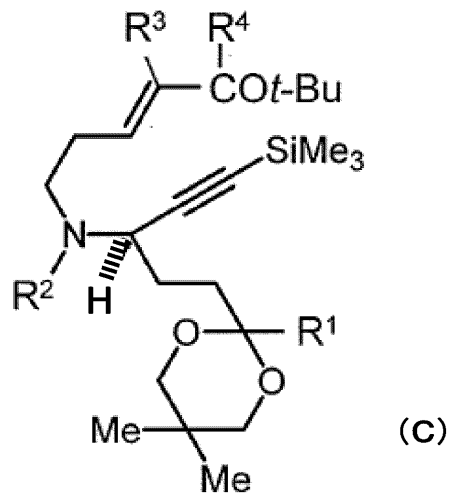
【化 7】



で表される化合物とを、トリメチルシリルアセチレン存在下で反応させることによって、
以下の式 (C)

10

【化 8】



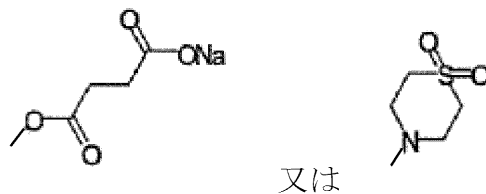
20

で表される中間体を得る工程を含む、該方法：

(いずれの式中においても、 R^1 は、H、又は置換されていてもよいアルキル、アルケニル、アルキニル、もしくはアシルを表し； R^2 は、H、又は置換されていてもよいアルキル、アシル、スルホンアミド、アリール、もしくはアリールアルキルを表し； R^3 は、H、又は置換されていてもよいアルキル、アルケニル、もしくはアルキニルを表し；及び、 R^4 は、=O、OH、置換されていてもよいアルキル、アルコキシ、カルボニル、もしくはカルボキシル、又は下記式を有する置換基

30

【化 9】



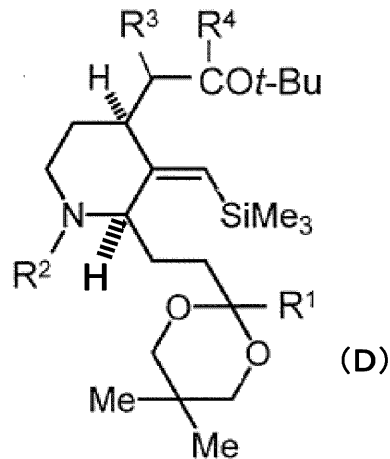
40

を表す)。

【請求項 9】

前記式 (C) で表される化合物をチタン錯体触媒の存在下で環化させて以下の式 (D)

【化 1 0】



10

得る工程、及び、前記式 (D) の化合物を環化させて前記式 (I) の化合物を得る工程を更に含む、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 1 0】

R¹ は、H、又は置換されていてもよい C₁ - 10 アルキルもしくは C₁ - 10 アシルを表し； R² は、H、又は置換されていてもよい C₁ - 10 アルキル、C₁ - 10 アシル、スルホンアミド、もしくはベンジルを表し； R³ は、H、又は置換されていてもよい C₁ - 10 アルキルを表し；及び、R⁴ は = O である、請求項 8 又は 9 に記載の方法。

20

【請求項 1 1】

R¹ は、H、又は置換されていてもよい C₁ - 10 アルキルもしくは C₁ - 10 アシルを表し； R² は、H、又は置換されていてもよい C₁ - 10 アルキル、C₁ - 10 アシル、スルホンアミド、もしくはベンジルを表し； R³ は、H、又は置換されていてもよい C₁ - 10 アルキルを表し；及び、R⁴ は = O である、請求項 8 乃至 10 のいずれか一項に記載に記載の方法。

【請求項 1 2】

R¹ は、メチルであり； R² は、ベンジルであり； R³ は、H であり；及び、R⁴ は = O である、請求項 8 乃至 11 のいずれか一項に記載に記載の方法。

30

【請求項 1 3】

R¹ は、メチルであり； R² は、p - メトキシベンジルであり； R³ は、H であり；及び、R⁴ は = O である、請求項 8 乃至 11 のいずれか一項に記載に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規 6 - アザアルテミシニン誘導体及びその製造方法に関し、より詳細には、抗マラリア活性を有する 6 - アザアルテミシニン誘導体及びその製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

マラリアは、世界中で多くの感染者が発生し続けている感染性疾患である。ヒトに寄生するマラリア原虫類には、熱帯熱マラリア原虫 (*Plasmodium falciparum*)、三日熱マラリア原虫 (*Plasmodium vivax*)、四日熱マラリア原虫 (*Plasmodium malariae*)、卵形マラリア原虫 (*Plasmodium ovale*) が存在するが、その約 80% は熱帯熱マラリア原虫によって引き起こされる。この寄生虫は、最も致死性の高い種類の熱帯熱マラリアの原因であり、重症の場合には脳性マラリアになって死に至ることが知られている。

40

【0003】

これらのマラリア原虫類に対する既存の抗マラリア剤としては、従来、クロロキン、ファンシダール (ピリメサミンとスルファドキシンの合剤)、メフロキン、キニン、およびブ

50

リマキン等が用いられていた。しかしながら、現在クロロキンやファンシダールに対する薬剤耐性マラリア原虫がマラリア流行地域に広く蔓延し、さらに、両者の多剤耐性株も出現しており、これらの抗マラリア剤としての有用性はマラリア流行地域で著しく低下している。

【0004】

一方、このような薬剤耐性のあるマラリア原虫に対して感受性をもつ抗マラリア薬として、アルテミシニンが1980年以降に新規に開発された。アルテミシニン(アルテアヌイン, キンガオスとも呼ばれる)は、植物アルテミシア(*Artemisia annua* L.; ヨモギ属の植物、和名:クソニンジン)から単離されたセスキテルペンラクトンである。アルテミシニン分子は、エンドペルオキシド架橋を含み、当該エンドペルオキシド部分は、マラリア活性に重要であることが明らかになっており、これを欠いた類似体は不活性であることが分かっている。

10

【0005】

天然のアルテミシニンは、植物中に低濃度でしか存在しないことから薬物としては比較的高価なものとなっており、また、アルテミシニンは水への溶解性が低いこと、及び治療薬としての作用としては速効性があるが完治せずに再発し易いなどという問題があった。そこで、アルテミシニンに基づく多様な合成誘導体に変換し、それによって水への溶解性や医薬的有効性等を改善することが試みられている。そのような公知のアルテミシニン類似体には、アルテスネート、ジヒドロアルテミシニン、アルテメーテル、アルテエーテル、プロピルカルボネート、ジヒドロアルテミシニンおよびアルテリン酸などがある。また、アルテミシニンのC9位やC10位に様々な置換基を有するアルテミシニン誘導体も製造されている(特許文献1等)。しかしながら、これらアルテミシニン誘導体は、安定性、バイオアベイラビリティおよび起こり得る神経毒性に関連する問題があり、また、種々のマラリア原虫に対する広範な薬効を示す新たなアルテミシニン誘導体への要望も存在する。

20

【0006】

これまで、発明者らは、多環式骨格とエンドペルオキシ導入位置を改変する合成戦略を案出し、アルテミシニンに匹敵する高い酸化度と構造の複雑性を有する低分子群の合成に成功し、それらが強力な抗トリパノソーマ活性を有することを報告している(非特許文献1及び2)。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】国際公開WO00/04024号公報

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】Oguri, H.; Yamagishi, Y.; Hiruma, T.; Oikawa, H.; Org. Lett., 2009, 11, 601.

【非特許文献2】Oguri, H.; Hiruma, T.; Yamagishi, Y.; Oikawa, H.; Ishiyama, A.; Otoguro, K.; Yamada, H.; Omura, S.; J. Am. Chem. Soc., 2011, 133, 7096.

40

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

このような背景から、本発明は、種々の機能性官能基を付与することができ、より効果の高い抗マラリア活性を有する新規アルテミシニン誘導体を提供することを課題とするものである。また、本発明は、かかるアルテミシニン誘導体を比較的少ない工程で合成することができる製造方法を提供することを課題とするものである。

【課題を解決するための手段】

【0010】

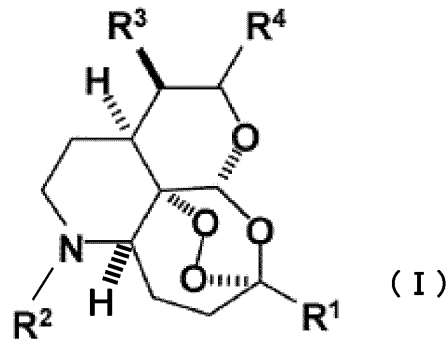
50

本発明者らは、上記課題を解決するべく鋭意検討を行った結果、セスキテルペンの三環性骨格のC 6 位に窒素原子を導入した新規6 - アザアルテミニン誘導体が優れた抗マalaria活性を有すること、及び、従来のアルテミニン多段階合成よりも短工程で当該6 - アザアルテミニン誘導体を得ることができることを見出した。これら知見に基づき、本発明を完成するに至った。

【0011】

すなわち、本発明は、一態様において、以下の式(I)で表される6 - アザアルテミニン誘導体又はその薬学的に許容される塩を提供するものである。

【化1】



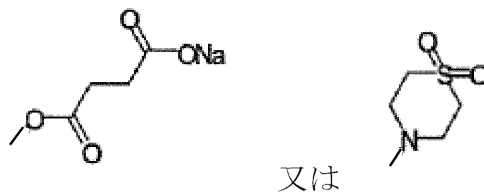
10

20

【0012】

ここで、式中、R¹は、H、又は置換されていてもよいアルキル、アルケニル、アルキニル、もしくはアシルを表し；R²は、H、又は置換されていてもよいアルキル、アシル、スルホンアミド、アリール、もしくはアリールアルキルを表し；R³は、H、又は置換されていてもよいアルキル、アルケニル、もしくはアルキニルを表し；及び、R⁴は、=O、OH、置換されていてもよいアルキル、アルコキシ、カルボニル、もしくはカルボキシル、又は下記式を有する置換基

【化2】



30

を表す。

【0013】

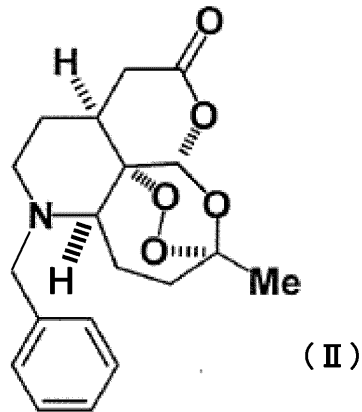
好ましくは、R¹は、H、又は置換されていてもよいC₁ - ₁₀アルキルもしくはC₁ - ₁₀アシルを表し；R²は、H、又は置換されていてもよいC₁ - ₁₀アルキル、C₁ - ₁₀アシル、スルホンアミド、もしくはベンジルを表し；R³は、H、又は置換されていてもよいC₁ - ₁₀アルキルを表し；及び、R⁴は=Oである。

40

【0014】

一つの好ましい態様において、本発明は、以下の式(II)で表される6 - アザアルテミニン誘導体又はその薬学的に許容される塩を提供するものである(なお、式中、「Me」は、メチルを意味する)。

【化3】

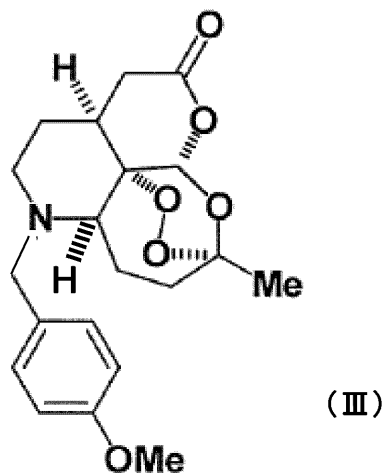


10

【0015】

一つの好ましい態様において、本発明は、以下の式(III)で表される6-アザアルテミシニン誘導体又はその薬学的に許容される塩を提供するものである(なお、式中、「Me」は、メチルを意味する)。

【化4】



20

30

【0016】

好ましい態様において、本発明は、上記式(I)~(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物を提供するものである。

【0017】

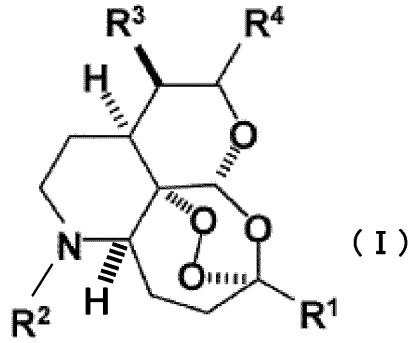
好ましい態様において、本発明は、上記式(I)~(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、マラリア原虫類の感染治療剤を提供するものである。また、マラリア原虫類による感染症を治療するための薬剤を製造するための、上記式(I)~(III)の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用を提供するものである。

40

【0018】

別の態様において、本発明は、以下の式(I)

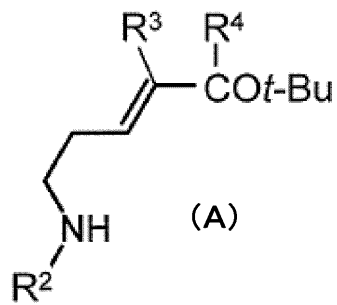
【化5】



10

で表される6-アザアルテミシニン誘導体を製造する方法であって、
以下の式(A)

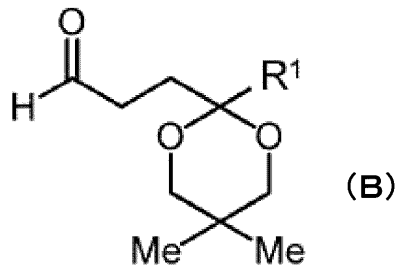
【化6】



20

で表される化合物と以下の式(B)

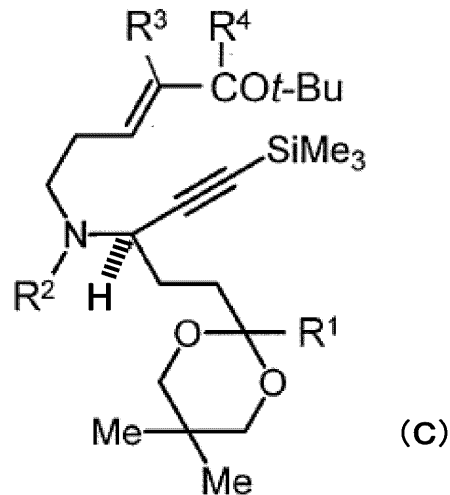
【化7】



30

で表される化合物とを、トリメチルシリルアセチレン存在下で反応させることによって、
以下の式(C)

【化 8】



10

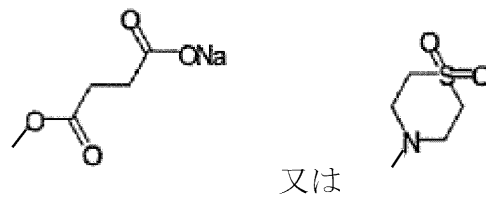
で表される中間体を得る工程を含む、該方法に関する（なお、式中、「Me」は、メチルを意味し、「t-Bu」はtert-ブチルを意味する）。

【0019】

ここで、上記式（I）、（A）～（C）のいずれの式中においても、 R^1 は、H、又は置換されていてもよいアルキル、アルケニル、アルキニル、もしくはアシルを表し； R^2 は、H、又は置換されていてもよいアルキル、アシル、スルホンアミド、アリール、もしくはアリールアルキルを表し； R^3 は、H、又は置換されていてもよいアルキル、アルケニル、もしくはアルキニルを表し；及び、 R^4 は、=O、OH、置換されていてもよいアルキル、アルコキシ、カルボニル、もしくはカルボキシル、又は下記式を有する置換基

20

【化 9】



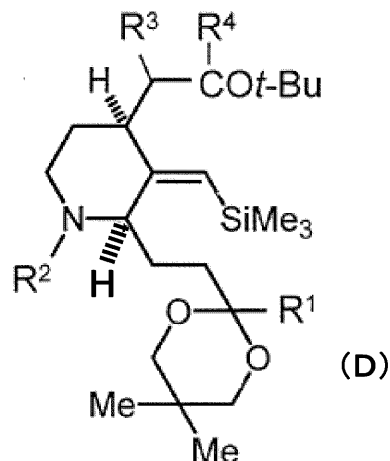
30

を表す。

【0020】

好ましくは、本発明の製造方法は、前記式（C）で表される化合物をチタン錯体触媒の存在下で環化させて以下の式（D）

【化 10】



40

50

得る工程、及び、前記式(D)の化合物を環化させて前記式(I)の6-アザアルテミニン誘導体を得る工程を更に含む。好ましくは、上記チタン錯体触媒はチタンイソプロポキサイド(IV)である(なお、式中、「Me」は、メチルを意味し、「t-Bu」はtert-ブチルを意味する)。

【0021】

好ましくは、 R^1 は、H、又は置換されていてもよい C_{1-10} アルキルもしくは C_{1-10} アシルを表し； R^2 は、H、又は置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アシル、スルホンアミド、もしくはベンジルを表し； R^3 は、H、又は置換されていてもよい C_{1-10} アルキルを表し；及び、 R^4 は=Oである。更に好ましい1つの態様において、 R^1 は、メチルであり； R^2 は、ベンジルであり； R^3 は、Hであり；及び、 R^4 は=Oである。更に好ましい別の態様において、 R^1 は、メチルであり； R^2 は、p-メトキシベンジルであり； R^3 は、Hであり；及び、 R^4 は=Oである。

10

【発明の効果】

【0022】

本発明の新規6-アザアルテミニン誘導体は、アルテミニン三環性骨格のC6位に窒素原子を導入した骨格を有することによって、優れた選択毒性の抗マラリア活性を奏する。また、本発明の製造方法は、従来のアルテミニン多段階合成に比べて、短工程でアルテミニン誘導体を得ることができ、窒素を足掛かりに様々な誘導体を簡便に合成できるといった優れた効果を奏するものである。

20

【0023】

より詳細には、 $R^1 \sim R^4$ において、種々の機能性置換基を導入することができるため、水溶性や薬物動態を最適化した所望の6-アザアルテミニン誘導体を得ることを可能とする。従って、多様な官能基を有する誘導体ライブラリーを構築し、マラリア等に対する抗感染症リード化合物を探索することに寄与する点で有益である。

【図面の簡単な説明】

【0024】

【図1】図1は、本発明の6-アザアルテミニン誘導体である実施例における化合物6(HOTH21)の 1H -NMRスペクトルデータである。

【図2】図2は、本発明の6-アザアルテミニン誘導体である実施例における化合物6(HOTH21)の ^{13}C -NMRスペクトルデータである。

30

【図3】図3は、本発明の6-アザアルテミニン誘導体である実施例における化合物13(HOTH22)の 1H -NMRスペクトルデータである。

【図4】図4は、本発明の6-アザアルテミニン誘導体である実施例における化合物13(HOTH22)の ^{13}C -NMRスペクトルデータである。

【発明を実施するための形態】

【0025】

以下、本発明の実施形態について説明する。本発明の範囲はこれらの説明に拘束されることはなく、以下の例示以外についても、本発明の趣旨を損なわない範囲で適宜変更し実施することができる。

【0026】

本明細書において、「アルキル」は直鎖状、分枝鎖状、環状、又はそれらの組み合わせからなるアルキル基のいずれであってもよい。アルキル基の炭素数は特に限定されないが、例えば炭素数1~10個(C_{1-10})、好ましくは炭素数1~5個(C_{1-5})である。本明細書において、アルキル基は任意の置換基を1個以上有していてもよい。該置換基としては、例えば、アルコキシ基、ハロゲン原子(フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子のいずれであってもよい)、アミノ基、モノ若しくはジ置換アミノ基、置換シリル基、又はアシルなどを挙げることができるが、これらに限定されることはない。アルキル基が2個以上の置換基を有する場合には、それらは同一でも異なってもよい。アルキル部分を含む他の置換基(例えばアルコキシ基、アリールアルキル基など)のアルキル部分についても同様である。

40

50

【0027】

本明細書において、「アルケニル」は、少なくとも1つの二重結合を有している直鎖又は分枝鎖のアルケニル基、例えば、ビニル、アリル、1-プロペニル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1,3-ブタンジエニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1,3-ペンタンジエニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル及び1,4-ヘキサジエニル)を含む。これらの中で、C₁-₁₀アルケニル基が好ましく、C₁-₅アルケニル基が特に好ましい。

【0028】

本明細書中において、「アルキニル」は、少なくとも1の三重結合を有している直鎖又は分枝鎖のアルキニル基、例えば、エチニル、1-プロピニル及びプロパルギルを含む。

10

【0029】

本明細書中において、「アシル」は、脂肪族アシル基又は芳香族アシル基のいずれであってもよく、芳香族基を置換基として有する脂肪族アシル基であってもよい。アシル基は1個又は2個以上のヘテロ原子を含んでいてもよい。例えば、アシル基としてアルキルカルボニル基(アセチル基など)、アルキルオキシカルボニル基(アセトキシカルボニル基など)、アリールカルボニル基(ベンゾイル基など)、アリールオキシカルボニル基(フェニルオキシカルボニル基など)、アラルキルカルボニル基(ベンジルカルボニル基など)、アルキルチオカルボニル基(メチルチオカルボニル基など)、アルキルアミノカルボニル基(メチルアミノカルボニル基など)、アリールチオカルボニル基(フェニルチオカルボニル基など)、又はアリールアミノカルボニル基(フェニルアミノカルボニル基など)などのアシル基を挙げることができるが、これらに限定されることはない。これらのアシル基は任意の置換基を1個以上有していてもよい。該置換基としては、例えば、アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、モノ若しくはジ置換アミノ基、置換シリル基、又はアシル基などを挙げることができるが、これらに限定されることはない。アシル基が2個以上の置換基を有する場合には、それらは同一でも異なってもよい。

20

【0030】

本明細書中において、「アリール」は単環性アリール基又は縮合多環性アリール基のいずれであってもよく、環構成原子としてヘテロ原子(例えば、酸素原子、窒素原子、又は硫黄原子など)を1個以上含んでいてもよい。本明細書において、アリール基はその環上に任意の置換基を1個以上有していてもよい。該置換基としては、例えば、アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、モノ若しくはジ置換アミノ基、置換シリル基、又はアシルなどを挙げることができるが、これらに限定されることはない。アリール基が2個以上の置換基を有する場合には、それらは同一でも異なってもよい。アリール部分を含む他の置換基(例えばアリールオキシ基やアリールアルキル基など)のアリール部分についても同様である。

30

【0031】

本明細書中において、「アリールアルキル」は、上記アリールで置換されたアルキルを表す。アリールアルキルは、任意の置換基を1個以上有していてもよい。該置換基としては、例えば、アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、モノ若しくはジ置換アミノ基、置換シリル基、又はアシル基などを挙げることができるが、これらに限定されることはない。アシル基が2個以上の置換基を有する場合には、それらは同一でも異なってもよい。代表的には、ベンジル、p-メトキシベンジルなどである。

40

【0032】

本明細書中において、「スルホンアミド」におけるアミンは上記アルキル等によって任意に置換されていてもよい。2個以上の置換基を有する場合には、それらは同一でも異なってもよい。

【0033】

(1)6-アザアルテミシニン誘導体

本発明の6-アザアルテミシニン誘導体は、一態様において、上記式(I)で表される構

50

造を有する化合物である。ここで、 R^1 は、H、又は置換されていてもよいアルキル、アルケニル、アルキニル、もしくはアシル基を表す。好ましくは、H、又は置換されていてもよい C_{1-10} アルキルもしくは C_{1-10} アシル基であり、より好ましくは、メチル等の C_{1-5} アルキルである。

【0034】

R^2 は、H、又は置換されていてもよいアルキル、アシル、スルホンアミド、アリール、もしくはアリールアルキルである。好ましくは、 R^2 は、H、又は置換されていてもよい C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アシル、スルホンアミド、もしくはベンジルであり、より好ましくはベンジル又はp-メトキシベンジルである。

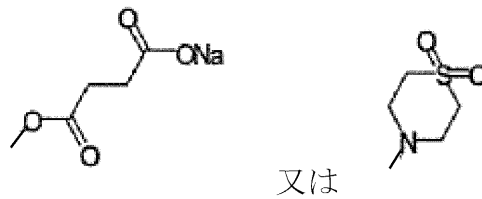
【0035】

R^3 は、H、又は置換されていてもよいアルキル、アルケニル、もしくはアルキニルである。好ましくは、 R^3 は、H、又は置換されていてもよい C_{1-10} アルキルであり、より好ましくは、Hである。

【0036】

R^4 は、=O、OH、置換されていてもよいアルキル、アルコキシ、カルボニル、もしくはカルボキシルであり、また、アルテスネート及びアルテミソン等の従来のアルテミシン誘導体のC10位に用いられている置換基であることができ、例えば、以下の置換基

【化11】

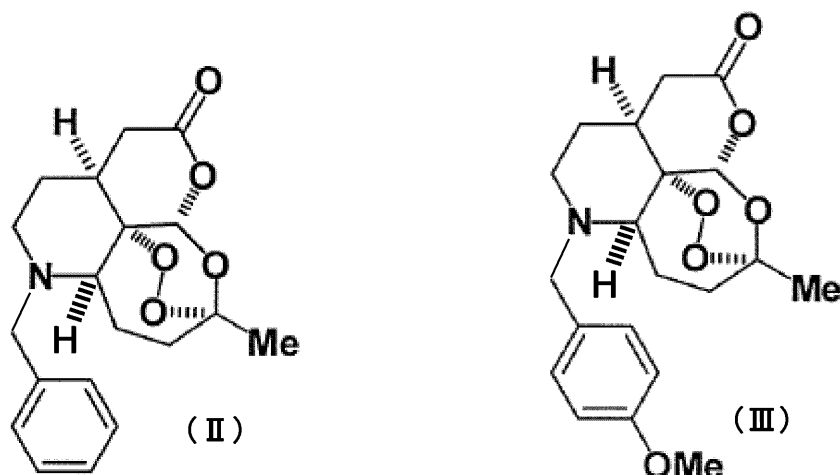


であることができるが、これらに限られない。好ましくは、 R^4 は=Oである。

【0037】

具体的な態様として、本発明の化合物は、以下の式(II)又は式(III)で表される化合物である。

【化12】



【0038】

上記式(I)で表される本発明の化合物は、塩として存在する場合がある。塩としては、薬学的に許容される塩であれば特に限定されないが、例えば、塩基付加塩、酸付加塩、アミノ酸塩などを挙げることができる。塩基付加塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などの金属塩、アンモニウム塩、又はトリエチルアミン塩、ピペリジン塩、モルホリン塩などの有機アミン塩を挙げることができ、酸付加塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩などの鉱酸塩、メタンスルホン酸塩、パラト

ルエンシルホン酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩などの有機酸塩を挙げることができる。アミノ酸塩としてはグリシン塩などを例示することができる。

【0039】

また、上記式(1)で表される本発明の化合物は、複数の不斉炭素を有し、光学異性体又はジアステレオ異性体などの立体異性体が存在するが、純粋な形態の立体異性体、立体異性体の任意の混合物、ラセミ体などはいずれも本発明の範囲に包含される。

【0040】

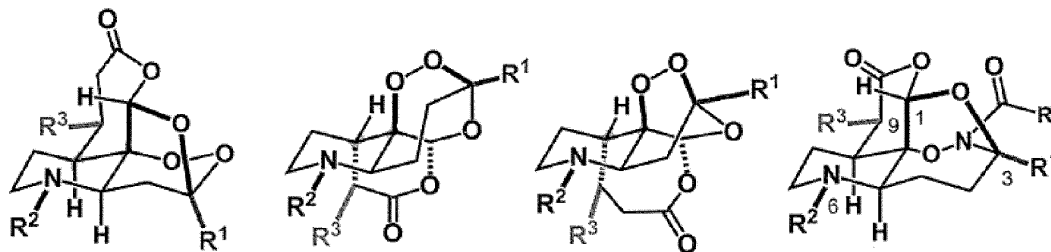
式(1)で表される本発明の化合物又はその塩は、水和物又は溶媒和物として存在する場合もあるが、これらの物質はいずれも本発明の範囲に包含される。溶媒和物を形成する溶媒の種類は特に限定されないが、例えば、エタノール、アセトン、イソプロパノールなどの溶媒を例示することができる。

10

【0041】

式(1)～式(III)で具体的に表される本発明の化合物のみならず、環状構造における炭素数の増減や更なるヘテロ原子の導入、又は $R^1 \sim R^4$ 等の置換基の導入位置の変更などによって、更なる6-アザアルテミシニン誘導体のバリエーションを構築することもでき、これらも本発明の範囲に包含される。そのような更なる6-アザアルテミシニン誘導体としては、例えば以下のような化合物が挙げられる(いずれの式も、 R^4 が=Oである態様を例示している)。

【化13】



20

【0042】

本発明は、式(I)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物にも関する。医薬組成物におけるような用語「組成物」は、活性成分と、担体を構成する不活性成分(医薬的に許容される賦形剤)とを含む生成物ばかりでなく、任意の2つ以上の成分の会合、複合体化もしくは凝集の結果として、または1つ以上の成分の解離の結果として、または1つ以上の成分の別のタイプの反応もしくは相互作用の結果として、直接もしくは間接的に生ずる任意の生成物も包含する。

30

【0043】

また、本発明は、式(1)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、マラリア原虫類の感染治療剤にも関する。マラリア原虫とは、主として、ヒト感染性マラリア原虫であって、熱帯熱マラリア原虫、三日熱マラリア原虫、四日熱マラリア原虫、卵形マラリア原虫等を意味する。

【0044】

本発明の化合物及び医薬組成物を治療剤として投与する場合、錠剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤等として経口投与してもよいし、また注射剤、点滴剤として非経口的に投与してもよい。投与量は症状の程度、年齢、疾患の種類等により異なるが、通常成人1日当たり50mg～500mgを1日1～数回に分けて投与することができる。

40

【0045】

製剤化の際は通常の担体を用い、常法により製造する。経口用固形製剤を調製する場合は、主薬に賦形剤、更に必要に応じて、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等を加えた後、常法により溶剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等とする。注射剤を調製する場合には、主薬によりpH調整剤、緩衝剤、安定化剤、可溶化剤等を添加し、常法により皮下、静脈内用注射剤とする。

50

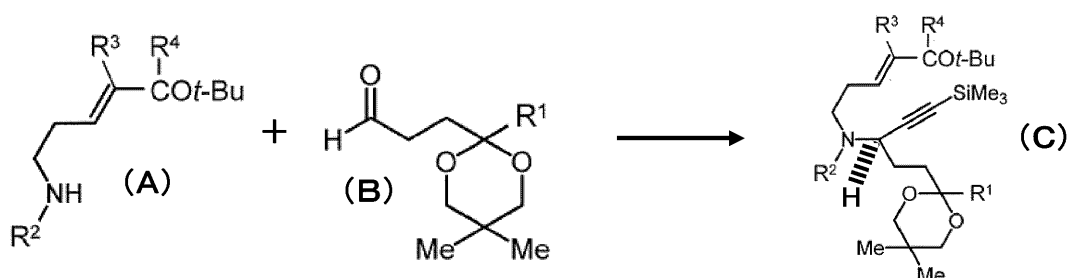
【 0 0 4 6 】

(2) 6 - アザアルテミニン誘導体の製造方法

本発明の 6 - アザアルテミニン誘導体の製造方法は、 1 つの態様において、以下の工程を含むことを特徴とする。

【 0 0 4 7 】

工程 1 : トリメチルアセチレン存在下で以下の式 (A) と式 (B) の化合物を反応させ、
【化 1 4 】



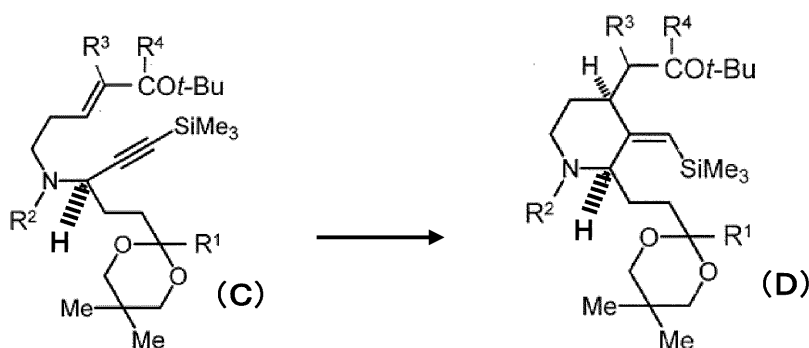
10

式 (C) の中間体を得る。ここで、化合物 (A) 及び (B) の代表的な例の合成については後述の実施例において説明するが、それら以外の $R^1 \sim R^4$ の選択に応じて、当該技術分野における有機合成の標準的な知識に基づき適宜所望の出発物質を得ることができる。

【 0 0 4 8 】

工程 2 : 次いで、式 (C) の化合物を環化して、
【化 1 5 】

20

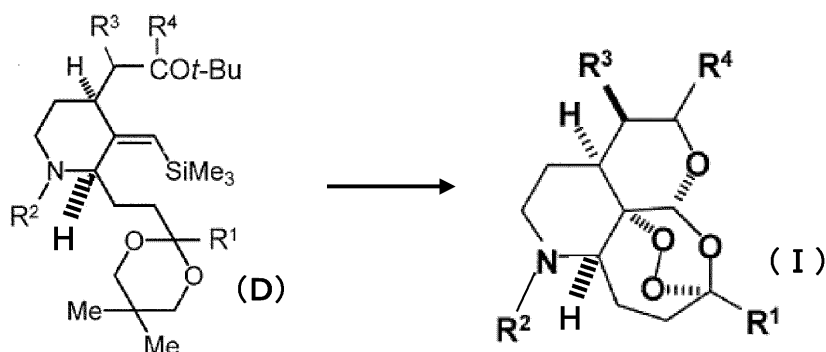


30

式 (D) の化合物を得る。ここで、当該工程は、チタン錯体触媒下、好ましくは、チタンイソプロポキサイド (I V) の存在下で行われる。これにより、立体選択的な環化を行うことができる。

【 0 0 4 9 】

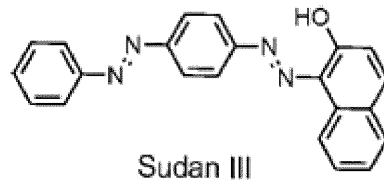
工程 3 : 更に、式 (D) の化合物を環化して、
【化 1 6 】



40

目的物である化合物 (I) を得る。当該工程は、好ましくは、オゾン及び以下の構造を有するズダン I I I に存在下で行われる。

【化 17】



【0050】

当該製造方法におけるこれらの工程における溶媒や反応温度等の反応条件は、後述の実施例において代表的な例として詳細に記載するが、必ずしもそれらに限定されるわけではなく、当該技術分野における当業者であれば、有機合成における一般的な知識に基づいてそれぞれ適宜選択可能である。

10

【実施例】

【0051】

以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらによって限定されるものではない。以下の合成例については、 ^1H -NMR及び ^{13}C -NMRは溶媒として CDCl_3 を用い、日本電子株式会社製JNM-ECX400、又はブルカーバイオスピン株式会社製AV500 ultra shieldにより測定した。NMRスペクトルは重クロロホルムを用いた場合、特記しない限り ^1H -NMRでは CDCl_3 (7.26 ppm)を ^{13}C -NMRでは CDCl_3 (77.16 ppm)を基準として測定した。質量分析は日本電子株式会社製JMS-T100LP(ESI)により測定した。カラムクロマトグラフィーによる精製は山善のYFLC-AI-580を用いた。オゾン発生装置は京浜産業株式会社製のSO-O3UN-OXを使用した。 μ 波反応装置はBiotage社製のInitiatorを使用した。

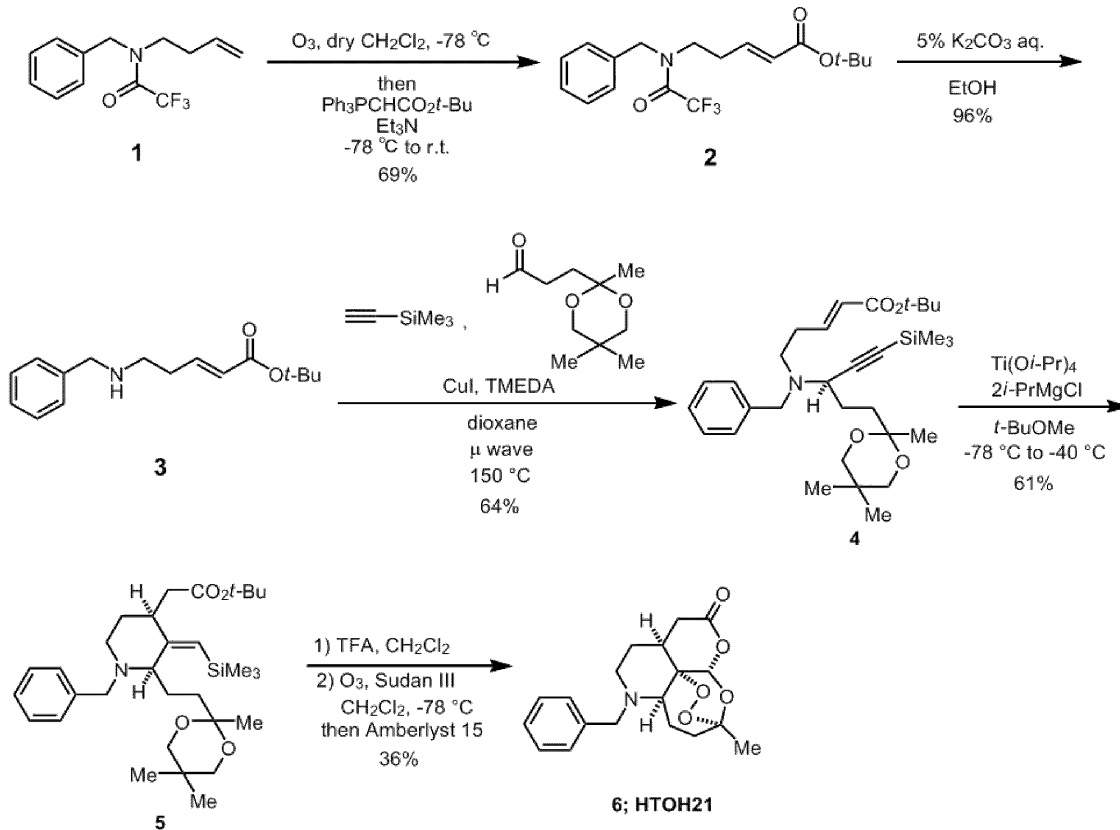
20

【実施例1】

【0052】

以下のスキームに従って、本発明の6-アザアルテミシニン誘導体である化合物6 (HTOH21)の合成を行った。

【化 1 8】



10

20

【0053】

化合物 3 から 4 を合成する方法は以下の文献を参考にした。

Nicholas E. L.; Hanna M. T.; Heather T., Mol. Divers., 2003, 7, 135.

化合物 4 から 5 を合成する方法は以下の文献を参考にした。

Urabe, H.; Suzuki, K.; Sato, F., J. Am. Chem. Soc., 1997, 119, 11014.

30

化合物 5 から 6 を合成する方法は以下の文献を参考にした。

1) Avery, M. A.; Chong, W. K. M.; Jennings-Whites, C., J. Am. Chem. Soc., 1992, 114, 974.

2) Veysoglu, T.; Mitscher, L. A.; Swayze, J. K., Synthesis, 1980, 807.

【0054】

実際の合成手順を以下に示す。

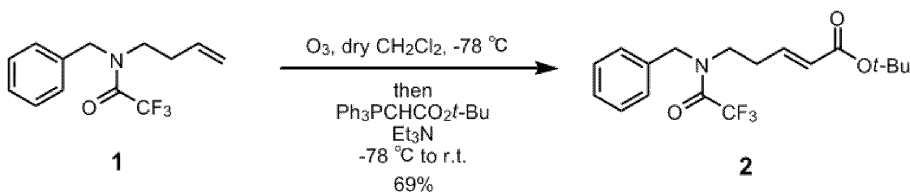
【0055】

[化合物 2 の製造]

次に示す反応式にしたがって化合物 1 から化合物 2 を製造した。

40

【化 1 9】



50 ml の二口フラスコに N - ベンジル - 3 - ブテニル 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド 1 (1 . 2 3 g , 4 . 8 0 m m o l) をジクロロメタン (2 4 . 0 m l) で溶かし入

50

れ、 -78 に冷却した。オゾン発生装置より発生させたオゾンを15分間バブリングした。その後窒素バブリングを7分間行い、溶存オゾンを除去した後、*tert*-ブチルトリフェニルホスホラニリデンアセテート(2.81 g, 7.46 mmol)とトリエチルアミン(1.05 ml, 7.53 mmol)を順に加えて室温まで昇温し、16時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し、残さをカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=4/1)で精製することにより、対応する*tert*-ブチル(E)-5-(N-ベンジルトリフルオロアセトアミド)ペント-2-エノエート2を得た(1.18 g, 69%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): 2つの回転異性体A及びBの1.0対1.2混合物

7.40 - 7.32 (5 H, m, 回転異性体A及びB), 7.24 - 7.22 (2 H, d, $J = 6.9$ Hz, 回転異性体A), 7.21 - 7.20 (2 H, d, $J = 7.0$ Hz, 回転異性体B), 6.72 - 6.69 (1 H, t, $J = 7.2$ Hz, 回転異性体A), 6.69 - 6.66 (1 H, t, $J = 7.2$ Hz, 回転異性体B), 5.78 - 5.75 (1 H, d, $J = 15.8$ Hz, 回転異性体A), 5.74 - 5.71 (1 H, d, $J = 15.8$ Hz, 回転異性体B), 4.67 (2 H, s, 回転異性体A), 4.61 (2 H, s, 回転異性体B), 3.46 - 3.43 (2 H, t, $J = 7.8$ Hz, 回転異性体A), 3.42 - 3.39 (2 H, t, $J = 7.6$ Hz, 回転異性体B), 2.48 - 2.44 (2 H, dd, $J = 15.3, 7.0$ Hz, 回転異性体A), 2.40 - 2.36 (2 H, ddd, $J = 15.0, 7.3, 1.2$ Hz, 回転異性体B), 1.47 (9 H, s, 回転異性体A), 1.46 (9 H, s, 回転異性体B)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): 2つの回転異性体A及びBの1.0対1.2混合物

165.47, 165.26, 142.58, 141.55, 135.30, 134.69, 129.26, 129.17, 128.61, 128.37, 128.21, 127.53, 126.10, 125.71, 80.83, 80.61, 51.48, 51.45, 49.68, 45.44, 45.34, 45.32, 31.14, 29.28, 28.8, 25.

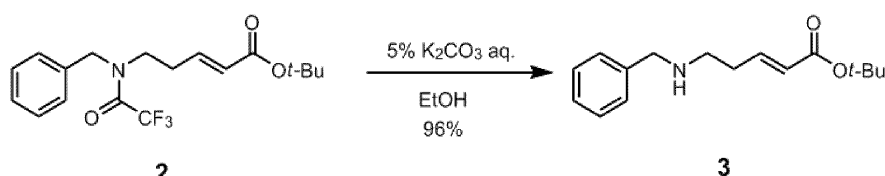
MS(ESI): $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_3$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ として、計算値380.1450, 実測値380.1509。

【0056】

[化合物3の製造]

次に示す反応式にしたがって化合物2から化合物3を製造した。

【化20】



200 mlのナス型フラスコに*tert*-ブチル(E)-5-(N-ベンジルトリフルオロアセトアミド)ペント-2-エノエート2(1.71 g, 4.79 mmol)をエタノール(48.0 ml)で溶かし入れた。これに、5%の炭酸カリウム水溶液(25.0 ml)を加え、27時間撹拌した。これにジクロロメタン(150 ml)を加えて希釈し、1 Nの水酸化ナトリウム水溶液を30 ml加えた。有機層と水層を分液した後、水層をジクロロメタン(200 ml \times 2)で抽出し、炭酸カリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、対応する*tert*-ブチル(E)-5-(N-ベンジルアミノ)ペント-2-エノエート3を得た(1.20 g, 96%)。

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$

7.34 - 7.30 (4H, m), 7.27 - 7.23 (1H, m), 6.86 - 6.81 (1H, dt, $J = 15.5, 7.2\text{Hz}$), 5.81 - 5.78 (1H, dt, $J = 15.6, 1.5\text{Hz}$), 3.80 (2H, s), 2.78 - 2.75 (2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 2.41 - 2.37 (2H, ddd, $J = 14.0, 6.9, 1.4\text{Hz}$), 1.48 (9H, s).

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3, 125\text{MHz})$

165.97, 145.49, 140.36, 128.57, 128.25, 127.14, 124.65, 80.32, 54.00, 47.73, 32.85, 28.31, 28.25.

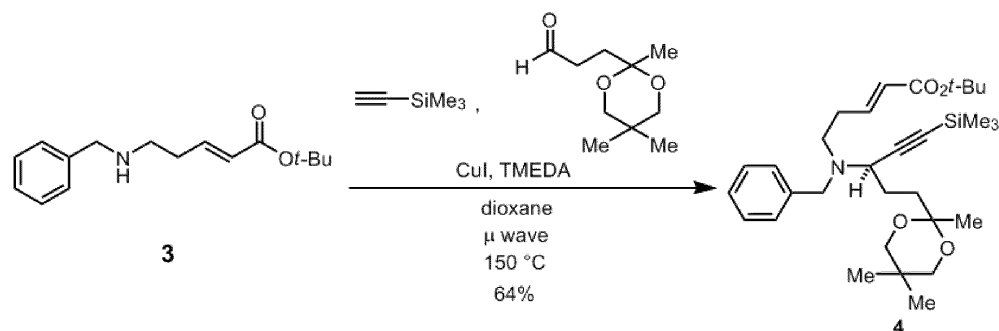
MS(ESI): $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ として、計算値 262.1807, 実測値 262.1832.

【0057】

[化合物4の製造]

次に示す反応式にしたがって化合物3から化合物4を製造した。

【化21】



20 ml の μ 波装置用反応容器に tert - ブチル (E) - 5 - (N - ベンジルアミノ) ペント - 2 - エノエート 3 (797 mg, 3.05 mmol) と 1, 3 - ジオキサン - 2 - プロパナル 2, 5, 5 - トリメチル (681.7 mg, 3.66 mmol) を 1, 4 - ジオキサン (6.0 ml) で溶かし入れた。これに、ヨウ化銅 (I) (58.1 mg, 0.305 mmol) と テトラメチルエチレンジアミン (46.0 μ l, 0.305 mmol) を加えた。窒素雰囲気下、トリメチルシリルアセチレン (1.05 ml, 7.43 mmol) を加え、 μ 波反応装置にセットし、150 で、30 分間攪拌した。溶液をセライトろ過した後、減圧下溶媒を留去し、残さをカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 4 : 1) で精製することにより、対応する (E) - tert - ブチル 5 - {ベンジル[5 - (2, 5, 5 - トリメチル - 1, 3 - ジオキサン - 2 - イル) - 1 - (トリメチルシリル) ペント - 1 - イン - 3 - イル]アミノ} ペント - 2 - エノエート 4 を得た (1.03 g, 64%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$

7.34 - 7.27 (4H, m), 7.24 - 7.21 (1H, m), 6.83 - 6.77 (1H, dt, $J = 15.6, 7.1\text{Hz}$), 5.73 - 5.70 (1H, d, $J = 15.6\text{Hz}$), 3.83 - 3.80 (1H, d, $J = 13.9\text{Hz}$), 3.50 - 3.38 (7H, m), 2.68 - 2.63 (1H, dt, $J = 16.0, 8.0\text{Hz}$), 2.56 - 2.51 (1H, m), 2.37 - 2.26 (1H, m), 1.87 - 1.66 (5H, m), 1.47 (9H, s), 1.33 (3H, s), 0.95 (3H, s), 0.92 (3H, s), 0.19 (9H, s).

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3, 125\text{MHz})$

166.01, 146.16, 139.89, 128.96, 128.37, 127.

03, 124.04, 104.74, 99.02, 89.31, 80.12, 70.48, 55.51, 53.94, 49.72, 34.08, 31.19, 30.05, 28.32, 28.08, 22.89, 22.78, 21.27, 0.46.

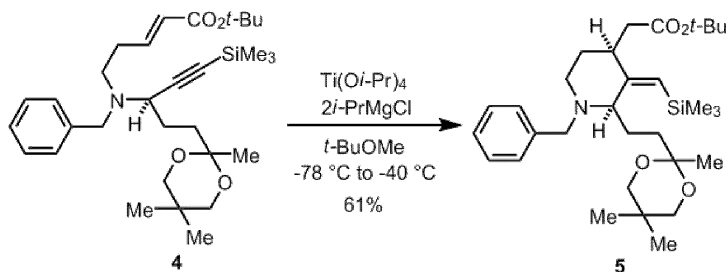
MS (ESI): $C_{31}H_{49}NO_4Si$ $[M+H]^+$ として、計算値 528.3509, 実測値 528.3405.

【0058】

[化合物5の製造]

次に示す反応式にしたがって化合物4から化合物5を製造した。

【化22】



100 ml の三口フラスコにトルエン共沸後の (E)-tert-ブチル 5-{ベンジル[5-(2,5,5-トリメチル-1,3-ジオキサン-2-イル)-1-(トリメチルシリル)ペント-1-イン-3-イル]アミノ}ペント-2-エノート4 (1.24 g, 2.36 mmol) を tert-ブチルメチルエーテル (47.2 ml) で溶かし入れた。窒素を3分間バブリングした後、-78 に冷却した。チタンイソプロポキシド (IV) (1.40 ml, 4.72 mmol) とイソプロピルマグネシウムクロライドの 2.0 M ジエチルエーテル溶液 (4.72 ml, 9.44 mmol) を加え、-40 まで40分かけて昇温した。-40 で2時間程攪拌した後、反応溶液にシリカゲル (4.2 g) を投入し、30分間攪拌した。セライトろ過を行い、溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。分液後、水層を酢酸エチル (100 ml) で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 4 : 1) で精製することにより、対応する N-ベンジル-2-(1',3'-ジオキサン-2'-プロパン-1'-イル)-3-[(トリメチルシリル)メチレン-4-tert-ブトキシアセチル]ピペリジン5を得た (759 mg, 61%)。

1H -NMR (CDCl₃, 400 MHz)

7.36 - 7.26 (4H, m), 7.24 - 7.20 (1H, m), 5.42 (1H, s), 3.80 - 3.76 (1H, d, J = 13.7 Hz), 3.68 - 3.64 (1H, d, J = 13.7 Hz), 3.57 - 3.54 (2H, d, J = 11.0 Hz), 3.48 - 3.45 (2H, d, J = 11.0 Hz), 3.19 - 3.15 (1H, dd, J = 11.2, 3.4 Hz), 3.10 - 3.02 (1H, td, J = 14.0, 2.4 Hz), 2.94 - 2.85 (1H, dd, J = 14.0, 7.1 Hz), 2.54 - 2.40 (3H, m), 2.37 - 2.29 (1H, m), 2.22 - 2.10 (1H, m), 2.04 - 1.88 (1H, m), 1.50 - 1.33 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.37 (3H, s), 1.26 - 1.22 (1H, m), 1.01 (3H, s), 0.94 (3H, s), 0.03 (9H, s).

^{13}C -NMR (CDCl₃, 100 MHz)

172.06, 157.32, 140.26, 128.79, 128.26, 126.98, 99.21, 80.37, 77.36, 70.45, 70.33, 64.22, 58.29, 42.40, 42.17, 39.63, 33.55, 30.04, 28.55, 28.33, 25.58, 22.97, 22.75, 22.65, 0.62.

10

20

30

40

50

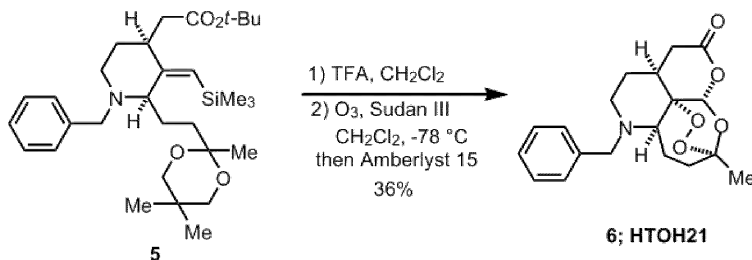
MS (ESI): $C_{31}H_{51}NO_4Si [M+H]^+$ として、計算値 530.3665, 実測値 530.3489.

【0059】

[化合物6の製造]

次に示す反応式にしたがって化合物5から化合物6を製造した。

【化23】



10

50 ml のナス型フラスコに N - ベンジル - 2 - (1', 3' - ジオキサン - 2' - プロパン - 1' - イル) - 3 - [(トリメチルシリル)メチレン - 4 - tert - ブトキシアセチル - ピペリジン 5 (150 mg, 0.283 mmol) をジクロロメタン (2.8 ml) で溶かし入れ、トリフルオロ酢酸 (2.80 ml) を加えた。30 分間攪拌した後、トルエン共沸を行い、トリフルオロ酢酸を完全に留去した。次に、500 ml の三口フラスコに残さをジクロロメタン (250 ml) で溶かし入れ、ズダン III (0.73 mg) を加えた。溶液を -78 に冷却し、オゾンを通じた。次に、窒素を 10 分間バブリングし、室温まで昇温し、アンバーリスト 15 (790 mg) を加えた。9 時間半攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を 0 で加えた。分液後、水層をジクロロメタン (100 ml) で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1 : 1) で精製することにより、対応する N - ベンジル - 9 - デメチル - 6 - アザアルテミシニン 6 を得た (35.3 mg, 36%)。

20

1H - NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 図 1

7.35 - 7.23 (5H, m), 6.35 (1H, s), 4.20 - 4.17 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 3.22 - 3.16 (1H, dd, $J = 18.1, 6.6$ Hz), 3.09 - 3.05 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 2.84 - 2.79 (1H, ddd, $J = 11.9, 3.7, 2.9$ Hz), 2.52 - 2.44 (1H, ddd, $J = 14.7, 13.5, 3.8$ Hz), 2.44 - 2.39 (1H, dd, $J = 10.3, 7.0$ Hz), 2.33 - 2.28 (1H, dd, $J = 18.0, 1.0$ Hz), 2.26 - 2.19 (1H, m), 2.15 - 2.09 (1H, ddd, $J = 14.7, 5.0, 3.2$ Hz), 2.02 - 1.95 (1H, td, $J = 11.9, 3.1$ Hz), 1.93 - 1.82 (2H, m), 1.62 - 1.55 (1H, m), 1.53 - 1.46 (1H, m), 1.48 (3H, s).

30

40

^{13}C - NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): 図 2

168.80, 139.11, 128.98, 128.92, 127.69, 105.50, 94.43, 65.72, 57.33, 51.80, 38.47, 34.82, 31.43, 28.93, 26.06, 25.59.

MS (ESI): $C_{19}H_{23}NO_5 [M+H]^+$ として、計算値 346.1654, 実測値 346.1850.

【実施例 2】

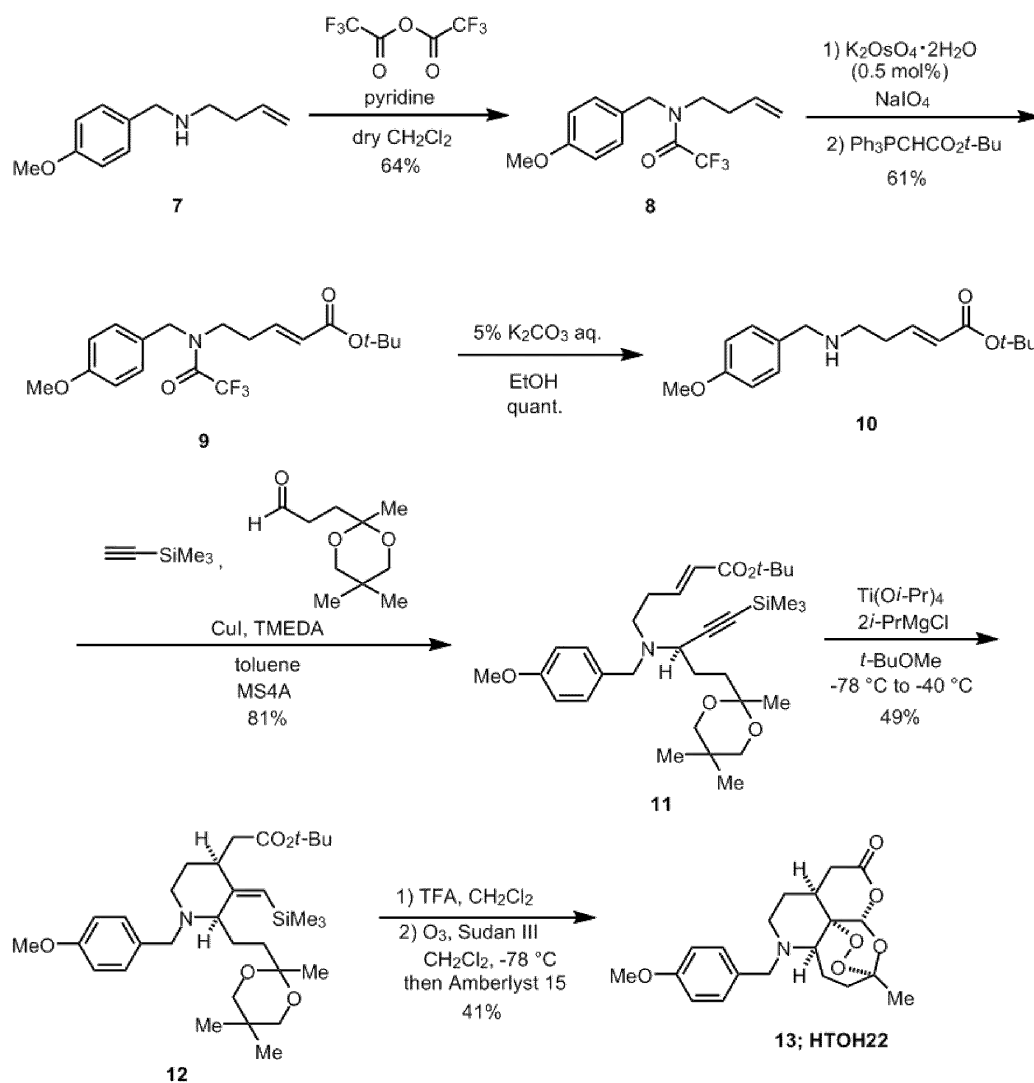
【0060】

以下のスキームに従って、本発明の 6 - アザアルテミシニン誘導体である化合物 13 (H

50

TOH22)の合成を行った。

【化24】



10

20

30

【0061】

化合物10から11を合成する方法は以下の文献を参考にした。

Nicholas E. L.; Hanna M. T.; Heather T., Mol. Divers., 2003, 7, 135.

化合物11から12を合成する方法は以下の文献を参考にした。

Urabe, H.; Suzuki, K.; Sato, F., J. Am. Chem. Soc., 1997, 119, 11014.

化合物12から13を合成する方法は以下の文献を参考にした。

1) Avery, M. A.; Chong, W. K. M.; Jennings-Whites, C., J. Am. Chem. Soc., 1992, 114, 974.

2) Veysoglu, T.; Mitscher, L. A.; Swayze, J. K., Synthesis, 1980, 807.

【0062】

実際の合成手順を以下に示す。

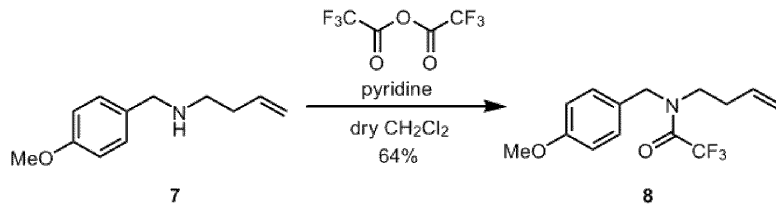
【0063】

[化合物8の製造]

次に示す反応式にしたがって化合物7から化合物8を製造した。

40

【化25】



200 ml のナス型フラスコに化合物 N - p - メトキシベンジル - 3 - ブテニルアミン 7 (10.9 g, 57.0 mmol) をジクロロメタン (53.0 mmol) で溶かし入れ、0 に冷却した。ピリジン (12.9 ml, 159 mmol) とトリフルオロ酢酸無水物 (11.0 ml, 79.5 mmol) を加え、室温で 10 時間半撈拌した。これを酢酸エチル (400 ml) で希釈し、水 (50 ml) を加えた。分液後、有機層を 1 N 塩酸 (50 ml × 3)、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 4 / 1) で精製することにより、対応する N - p - メトキシベンジル - 3 - ブテニル 2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド 8 を得た (10.5 g, 64%)。

^1H - NMR (CDCl₃, 500 MHz): 2 つの回転異性体の 1 対 1 混合物

7.19 - 7.18 (2H, d, J = 8.5 Hz, 回転異性体), 7.14 - 7.13 (2H, d, J = 8.5 Hz, 回転異性体), 6.91 - 6.89 (2H, d, J = 8.6 Hz, 回転異性体), 6.88 - 6.87 (2H, d, J = 8.6 Hz, 回転異性体), 5.75 - 5.66 (2H, m, 回転異性体混合物), 5.11 - 5.08 (2H, m, 回転異性体), 5.07 - 5.03 (2H, m, 回転異性体), 4.60 (2H, s, 回転異性体), 4.55 (2H, s, 回転異性体), 3.81 (3H, s, 回転異性体), 3.80 (3H, s, 回転異性体), 3.38 - 3.34 (4H, m, 回転異性体混合物), 2.37 - 2.33 (2H, m, 回転異性体), 2.29 - 2.25 (2H, m, 回転異性体)。

^{13}C - NMR (CDCl₃, 125 MHz): 2 つの回転異性体の 1 対 1 混合物

159.76, 159.61, 134.46, 133.57, 129.74, 128.93, 127.62, 126.83, 118.09, 117.58, 114.53, 114.43, 55.48, 55.44, 50.58, 50.55, 48.85, 45.80, 45.78, 45.47, 32.80, 31.08。

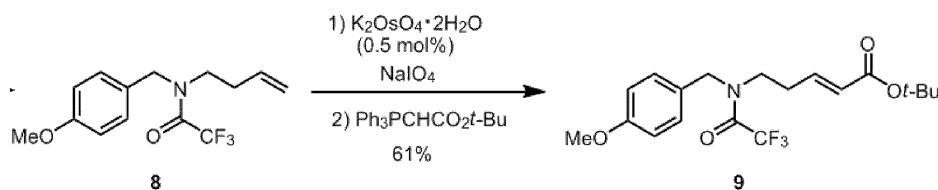
MS (ESI): C₁₄H₁₆F₃NO₂ [M + Na]⁺ として、計算値 310.1031, 実測値 310.1163。

【0064】

[化合物 9 の製造]

次に示す反応式にしたがって化合物 8 から化合物 9 を製造した。

【化26】



500 ml のナス型フラスコに N - p - メトキシベンジル - 3 - ブテニル 2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド 8 (10.5 g, 36.7 mmol) をテトラヒドロフラン (123 ml) と水 (61.5 ml) で溶かし入れた。四酸化オスミウム・二水和物 (63.5 mg, 0.172 mmol) と過ヨウ素酸ナトリウム (17.4 g, 81.4 mmol) を順次加え、12 時間程撈拌した。これをジクロロメタン (500 ml) で希釈し、飽和亜硫酸ナ

トリウム水溶液(200 ml)を0 で加えた。分液後、水層をジクロロメタン(350 ml × 2)で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをジクロロメタン(184 ml)に溶かした。これに *tert*-ブチルトリフェニルホスホラニリデンアセテート(17.8 mg)を加え、4時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残さをカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=4/1)で精製することにより、対応する *tert*-ブチル(E)-5-(N-p-メトキシベンジルトリフルオロアセトアミド)ペント-2-エノート9を得た(8.64 g, 61%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): 2つの回転異性体の1.0対1.2混合物
 7.18 - 7.16 (2H, d, $J = 8.7\text{ Hz}$, 回転異性体A), 7.14 - 7.12 (2H, d, $J = 8.7\text{ Hz}$, 回転異性体B), 6.91 - 6.89 (2H, m, 回転異性体B), 6.88 - 6.87 (2H, m, 回転異性体A) 6.71 - 6.65 (2H, m, 回転異性体A及びB), 5.78 - 5.74 (1H, td, $J = 15.8, 1.5\text{ Hz}$, 回転異性体A), 5.73 - 5.70 (1H, td, $J = 15.8, 1.5\text{ Hz}$, 回転異性体B), 4.60 (2H, s, 回転異性体A), 4.54 (2H, s, 回転異性体B), 3.82 (3H, s, 回転異性体B), 3.80 (3H, s, 回転異性体A), 3.43 - 3.40 (2H, t, $J = 7.7\text{ Hz}$, 回転異性体A), 3.39 - 3.36 (2H, t, $J = 7.7\text{ Hz}$, 回転異性体B), 2.47 - 2.42 (2H, m, 回転異性体A), 2.37 - 2.33 (2H, ddd, $J = 15.0, 7.6, 1.5\text{ Hz}$, 回転異性体B), 1.47 (9H, s, 回転異性体A), 1.46 (9H, s, 回転異性体B)。

10

20

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): 2つの回転異性体の1.0対1.2混合物
 165.50, 165.29, 159.90, 159.73, 142.71, 141.65, 129.75, 129.05, 127.33, 126.47, 126.03, 125.61, 114.64, 114.54, 80.81, 80.59, 55.48, 55.45, 50.96, 50.93, 49.12, 45.09, 45.04, 45.01, 31.12, 29.27, 28.25。

MS(ESI): $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_4$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ として、計算値410.1555, 実測値410.1547。

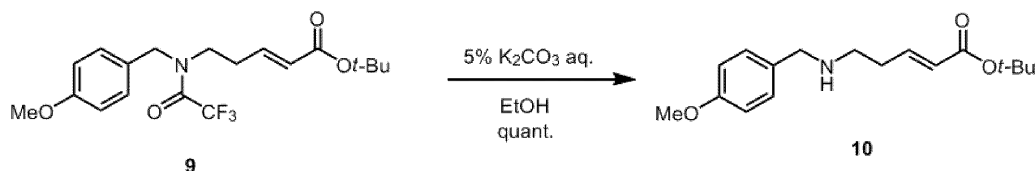
30

【0065】

[化合物10の製造]

次に示す反応式にしたがって化合物9から化合物10を製造した。

【化27】



300 mlのナス型フラスコに *tert*-ブチル(E)-5-(N-p-メトキシベンジルトリフルオロアセトアミド)ペント-2-エノート9(4.68 g, 12.1 mmol)をエタノール(121 ml)で溶かし入れた。これに、5%炭酸カリウム水溶液(63.1 ml)を加えて、17時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残さをジクロロメタン(300 ml × 3)で抽出し、炭酸カリウムと硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することで対応する *tert*-ブチル(E)-5-(N-p-メトキシベンジルアミノ)ペント-2-エノート10を得た(3.53 g, quant.)。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz)
 7.23 - 7.21 (2H, d, $J = 8.7\text{ Hz}$), 6.86 - 6.85 (2H, m), 6.85 - 6.79 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.72 (2H, s), 2.76 - 2

50

. 73 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.39 - 2.35 (2H, ddd, $J = 13.9$, 7.0, 1.4 Hz), 1.47 (9H, s).

^{13}C -NMR (CDCl₃, 125 MHz)

165.94, 158.82, 145.51, 132.46, 129.40, 124.58, 113.95, 80.27, 55.39, 53.36, 47.60, 32.80, 28.28.

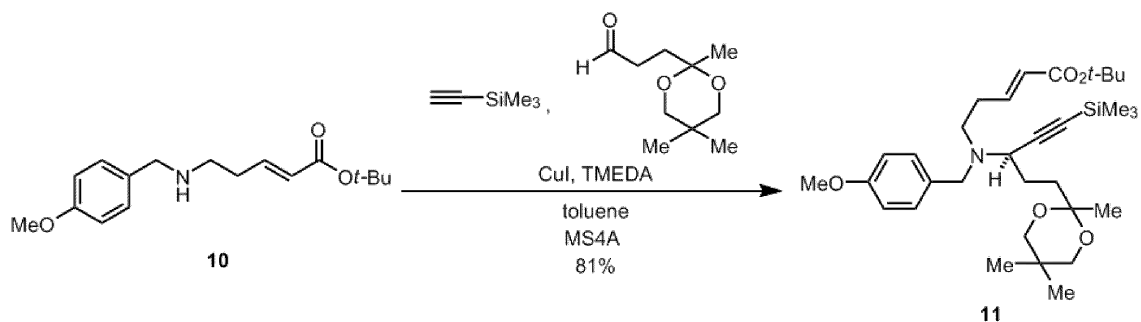
MS (ESI): C₁₇H₂₅NO₃ [M+H]⁺として、計算値 292.1912, 実測値 292.1853.

【0066】

[化合物11の製造]

次に示す反応式にしたがって化合物10から化合物11を製造した。

【化28】



200 ml ナス型フラスコに tert - ブチル (E) - 5 - (N - p - メトキシベンジルアミノ)ペント - 2 - エノエート 10 (3.26 g, 11.2 mmol) と 1,3 - ジオキサン - 2 - プロパナル 2,5,5, トリメチル (2.49 g, 13.4 mmol) をトルエン (56.0 ml) で溶かし入れた。ヨウ化銅 (I) (153 mg, 0.803 mmol) とテトラメチルエチレンジアミン (118.0 μ l, 0.784 mmol) を加え、モレキュラーシーブス 4A (6.96 g) を加えた。窒素雰囲気下、トリメチルシリルアセチレン (3.96 ml, 28.0 mmol) を加えて、二日間攪拌した。セライトろ過した後、減圧下溶媒を留去し、残さをカラムクロマトグラフィーで (ヘキサン / 酢酸エチル = 4 / 1) で精製することにより、対応する (E) - tert - ブチル 5 - { p - メトキシベンジル [5 - (2, 5, 5 - トリメチル - 1, 3 - ジオキサン - 2 - イル) - 1 - (トリメチルシリル) ペント - 1 - イン - 3 - イル] アミノ } ペント - 2 - エノエート 11 を得た (4.81 グラム, 77%)。

^1H -NMR (CDCl₃, 500 MHz)

7.24 - 7.23 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.84 - 6.82 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.81 - 6.78 (1H, t, $J = 7.0$ Hz), 5.73 - 5.70 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.79 (3H, s), 3.76 - 3.73 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 3.50 - 3.47 (2H, d, $J = 11.5$, 1.4 Hz), 3.44 - 3.41 (2H, dd, $J = 11.5$, 1.4 Hz), 3.39 - 3.36 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.34 - 3.31 (1H, d, 13.6 Hz), 2.68 - 2.62 (1H, dt, $J = 13.2$, 8.0 Hz), 2.53 - 2.47 (1H, m), 2.37 - 2.26 (1H, m), 1.86 - 1.67 (4H, m), 1.47 (9H, s), 1.33 (3H, s), 0.95 (3H, s), 0.92 (3H, s), 0.18 (9H, s).

^{13}C -NMR (CDCl₃, 125 MHz)

166.04, 158.76, 146.25, 131.80, 130.07, 123.98, 113.78, 104.80, 99.02, 89.23, 80.11, 70.47

, 55.39, 54.86, 53.73, 49.47, 34.06, 31.22, 30.05, 28.31, 28.03, 22.88, 22.77, 21.28, 0.46.

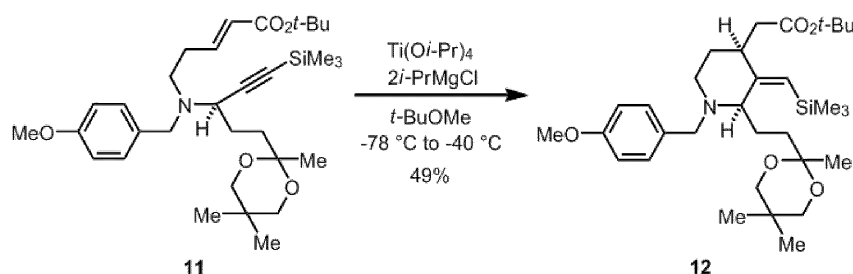
MS (ESI): $C_{32}H_{51}NO_5Si$ [M+H]⁺ として、計算値 558.3615, 実測値 558.3510.

【0067】

[化合物12の製造]

次に示す反応式にしたがって化合物11から化合物12を製造した。

【化29】



10

200 ml の三口フラスコにトルエン共沸した (E)-tert-ブチル 5-{p-メトキシベンジル[5-(2,5,5-トリメチル-1,3-ジオキサン-2-イル)-1-(トリメチルシリル)ペンタ-1-イン-3-イル]アミノ}ペンタ-2-エノート 11 (2.00 g, 3.59 mmol) を tert-ブチルメチルエーテル (72.0 ml) で溶かし入れた。窒素を 3 分間通じた後、-78 に冷却した。チタンイソプロポキシド (IV) (2.12 ml, 7.17 mmol) とイソプロピルマグネシウムクロライドの 2.0 M ジエチルエーテル溶液 (5.92 ml, 14.3 mmol) を加え、-20 まで 1 時間程かけて昇温した。-20 で 3 時間程攪拌した後、シリカゲル (7.46 g) を反応溶液に投入し、10 分攪拌した。セライトろ過を行い、溶液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。分液後、水層を酢酸エチル (300 ml) で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 4/1) で精製することにより、対応する N-p-メトキシベンジル-2-(1',3'-ジオキサン-2'-プロパン-1'-イル)-3-[(トリメチルシリル)メチレン-4-tert-ブトキシアセチル-ピペリジン 12 を得た (984 mg, 49%)。

20

30

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz)

7.27 - 7.25 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.84 - 6.82 (2H, d, J = 8.4 Hz), 5.41 (1H, s), 3.79 (3H, s), 3.72 - 3.70 (1H, d, J = 13.2 Hz), 3.60 - 3.58 (1H, d, J = 13.3 Hz), 3.56 - 3.54 (2H, d, J = 11.3 Hz), 3.47 - 3.45 (2H, d, J = 11.0 Hz), 3.18 - 3.15 (1H, dd, J = 11.3, 3.6 Hz), 3.06 - 3.00 (1H, td, J = 13.6, 2.5 Hz), 2.91 - 2.87 (1H, dd, J = 14.3, 7.3 Hz), 2.51 - 2.40 (3H, m), 2.33 - 2.27 (1H, m), 2.18 - 2.00 (1H, m), 1.97 - 1.89 (1H, m), 1.48 - 1.40 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.36 (3H, s), 1.24 - 1.21 (1H, m), 1.00 (3H, s), 0.94 (3H, s), 0.04 (9H, s).

40

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz)

172.06, 158.74, 157.48, 132.35, 129.86, 128.17, 113.68, 99.24, 80.34, 70.48, 70.36, 64.12, 57.70, 55.42, 42.47, 42.23, 39.54, 33.72, 30.06, 28.57, 28.35, 25.64, 22.97, 22.79, 22.56, 0.66.

50

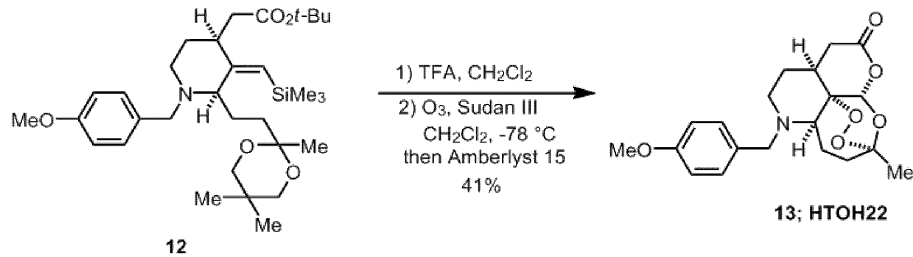
MS (ESI): $C_{32}H_{53}NO_5Si$ $[M+H]^+$ として、計算値 560.3771, 実測値 560.3622.

【0068】

[化合物13の製造]

次に示す反応式にしたがって化合物12から化合物13を製造した。

【化30】



50 ml のナス型フラスコに N - p - メトキシベンジル - 2 - (1', 3' - ジオキサソ - 2' - プロパン - 1' - イル) - 3 - [(トリメチルシリル)メチレン - 4 - tert - プロキシアセチル - ピペリジン 12 (81.0 mg, 0.145 mmol) をジクロロメタン (1.5 ml) で溶かし入れ、トリフルオロ酢酸 (1.5 ml) を加えた。30 分撹拌した後、トルエン共沸を行い、トリフルオロ酢酸を完全に留去した。次に、50 ml の二口フラスコに残さをジクロロメタン (29.0 ml) で溶かし入れ、ズダン III (0.50 mg) を加えた。溶液を -78 に冷却し、オゾン を 5 分間バブリングした。窒素を 5 分間通じた後、-10 まで昇温し、アンバーリスト 15 (93.2 mg) を加えた。室温で 7 時間程撹拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 ml) を 0 で加えた。分液後、水層をジクロロメタン (100 ml x 2) で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、カラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン / 酢酸エチル = 10 / 1) で精製することにより、対応する N - p - メトキシベンジル - 9 - デメチル - 6 - アザアルテミシニン 13 を得た (22.2 mg, 41%)。

1H - NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): 図 3

: 7.18 - 7.16 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.86 - 6.84 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.32 (1H, s), 4.12 - 4.09 (2H, d, $J = 13.2$ Hz), 3.80 (3H, s), 3.20 - 3.15 (1H, dd, $J = 18.1, 6.6$ Hz), 3.03 - 3.00 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 2.82 - 2.79 (1H, dt, $J = 12.0, 3.2$ Hz), 2.50 - 2.44 (1H, td, $J = 14.0, 3.8$ Hz), 2.40 - 2.36 (1H, dd, $J = 10.3, 7.0$ Hz), 2.31 - 2.28 (1H, d, $J = 18.1$ Hz), 2.25 - 2.20 (1H, m), 2.14 - 2.09 (1H, m), 1.97 - 1.92 (1H, td, $J = 12.1, 3.0$ Hz), 1.91 - 1.82 (2H, m), 1.61 - 1.56 (1H, m), 1.55 - 1.44 (1H, m), 1.48 (3H, s).

^{13}C - NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): 図 4

: 168.43, 158.98, 130.60, 129.84, 113.97, 105.15, 94.13, 76.51, 65.37, 56.33, 55.42, 51.26, 38.17, 34.54, 31.13, 28.63, 25.75, 25.25.

MS (ESI): $C_{20}H_{25}NO_6Si$ $[M+H]^+$ として、計算値 376.1760, 実測値 376.1686.

【実施例 3】

【0069】

6 - アザアルテミシニン類の *in vitro* におけるマラリア原虫増殖阻害活性

東京大学大学院医学系研究科の北瀬教授より分与された、熱帯熱マラリア原虫 (*Plasmodium falciparum*) の薬剤耐性株である K1 株および薬剤感受性株である FC R3 株を用いて、これらのマラリア原虫に対する *in vitro* での 6 - アザアルテミシニン類 HTOH - 21 および HTOH - 22 の抗マラリア活性の測定は、乙黒らの方法 [Otoguro, K., Kohana, A., Manabe, C., Ishiyama, A., Ui, H., Shiomi, K., Yamada, H. and Omura, S.: Potent antimalarial activity of polyether antibiotic, X-206. *J. Antibiotics*, 54: 658 - 663, (2001)] に従って測定した。

【0070】

試験原虫としては Trager と Jensen の方法 [Trager, W and Jensen, J.: Human malaria parasites in continuous culture, *Science*, 193: 673 - 677, (1976)] を若干改変し、維持、継代を行ったものを用いた。すなわち、培養シャーレ内で、10% ヒト血漿を添加した RPMI 1640 培地と新鮮なヒト赤血球を用いて継代した原虫感染赤血球を希釈し (ヘマトクリット値: 2 ~ 5%、原虫感染赤血球率: 0.25 ~ 1%)、37 °C にて 3% O₂ - 4% CO₂ - 93% N₂ の混合ガス下で培養を行い、2 ~ 3 日毎に培地交換と新鮮な赤血球を添加して連続培養を行った。

【0071】

薬剤感受性試験は、Desjardins らの方法 [Desjardins, R. E., Canfield, C. J., Haynes, D. E. and Chulay, J. D.: Quantitative assessment of antimalarial activity *in vitro* by a semiautomated microdilution technique. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 16: 710 - 718 (1979)] を改変して行った。被験化合物としては上述の方法で調製した 6 - アザアルテミシニン類 HTOH - 21 および HTOH - 22、及び培養熱帯熱マラリア原虫に対する既知の抗マラリア剤であるアルテミシニン (Aldrich 社製、米国)、アルテスネート (Cerbios Pharma 社製、スイス国) を用いた。具体的には、96 穴プレートの各ウェルに前培養した原虫浮遊液 (ヘマトクリット値: 2%、原虫感染赤血球率: 0.5 または 1%) 190 マイクロリと最終濃度 100 ~ 0.0001 µg/mL となるような濃度で段階希釈した被験化合物の溶液 (50% エタノール溶液) 10 µl を添加し、混和後、前述の混合ガス下で 72 時間培養を行った。

【0072】

原虫増殖の測定は Makler らの方法 [Makler, M. T., Rise, J. M., Williams, J. A., Bancroft, J. E., Piper, R. C., Gibbins, B. L. and Hinrichs, D. J.: Parasite lactate dehydrogenase as an assay for *Plasmodium falciparum* drug sensitivity, *Am. J. Med. Hyg.*, 48: 739 - 741 (1993)] を改変し、Malstat 試薬 (Flow 社製、米国) にて原虫の乳酸脱水素酵素 (p-LDH) を比色定量する方法を用いた。

【0073】

すなわち、培養 72 時間後に 96 穴プレートを直接 - 20 °C 下で 18 時間凍結後、37 °C 下で融解することにより、原虫感染赤血球を溶血させ、かつ原虫を破壊させ粗酵素液を調製した。新たな 96 穴プレートの各ウェルに Malstat 試薬 100 µl と粗酵素液 20 µl を添加、混和し、15 分間室温にて反応後、ニトロブルーテトラゾリウム (nitroblue tetrazolium) 2 mg/ml : フェナジンエトサルフェート (phenazine ethosulfate) 0.1 mg/ml = 1 : 1 溶液 20 µl を各ウェルに添加し、遮光条件下、室温にて 2 時間反応させた。

10

20

30

40

50

【0074】

反応により生じたブルーフォルマザン(blue formazan)生成物をマイクロプレートリーダー(Labosystems社製、フィンランド国)を用いて、測定波長655nmでの吸光度を測定することにより、原虫の増殖の有無を比色定量した。化合物の50%原虫増殖阻止濃度(IC₅₀値)は化合物濃度作用曲線より求めた。本発明で調製した6-アザアルテミシニン類HTOH-21およびHTOH-22と既知の抗マラリア剤アルテミシン、アルテスネートの培養熱帯熱マラリア原虫に対する抗マラリア活性は下記の表1に示す通りであった。

【0075】

【表1】

培養熱帯熱マラリア原虫に対するHTOH-21およびHTOH-22の抗マラリア活性

化合物	IC ₅₀ 値 (nM)	
	<i>Plasmodium falciparum</i>	
	K1 株*	FCR3 株**
HTOH-21	55	43
HTOH-22	35	26
Artemisinin	21	15
Artesunate	6.8	4.8

*薬剤耐性株 **薬剤感受性株

【0076】

本発明の6-アザアルテミシニン類HTOH-21およびHTOH-22は熱帯熱マラリア原虫の薬剤耐性のK1株および薬剤感受性のFCR3株に対して26-55nMで有効であり、既存の抗マラリア剤アルテミシニンの約1/2~1/3倍の抗マラリア活性を示した。さらに既存の抗マラリア剤アルテスネートの約1/5~1/9倍の抗マラリア活性を示した。6-アザアルテミシニン類が抗マラリア活性を示すことは新しい知見である。

【0077】

6-アザアルテミシニン類HTOH-21およびHTOH-22は既存の抗マラリア剤アルテミシニンおよびアルテスネートと同様に薬剤耐性のK1株と薬剤感受性のFCR3株に対して同程度の活性があり、構造の類似性より抗マラリア剤アルテミシニンおよびアルテスネートと同様の作用メカニズムで抗マラリア活性を示していると考えられる。

【実施例4】

【0078】

6-アザアルテミシニン類HTOH-21およびHTOH-22の細胞毒性試験

本発明の6-アザアルテミシニン類HTOH-21およびHTOH-22の細胞毒性試験は乙黒らの方法[Otoguro K, Kohana A, Manabe C, Ishiyama A, Ui H, Shiomi K, Yamada H, Omura S. Potent antimalarial activities of polyether antibiotic, X-206. J. Antibiotics, 54:658-663, (2001)]に準じて行った。すなわち、宿主細胞のモデルとしてヒト胎児肺由来正常繊維芽細胞MRC-5細胞[Dr. L. Maes (Tibotec NV, Mechelen, ベルギー国)より分与可能]を10%牛胎児血清(FCS)及び抗生物質添加MEM培地にて維持、継代培養を行ったものを用いた。

10

20

30

40

50

【0079】

ヒト胎児肺由来正常繊維芽細胞MRC-5細胞を10%FCS-MEMにて 1×10^3 cells/mLとなるように浮遊液を調整し、96穴プレートに該浮遊液を100 μ L添加し混和後、37 $^{\circ}$ C、5%CO₂-95%air下で24時間培養を行った。その後、各wellに10%FCS-MEM90 μ Lと本化合物の溶液(50%エタノール水溶液)10 μ Lを添加し、混和後、37 $^{\circ}$ C、5%CO₂-95%air下で7日間培養を行った。MRC-5細胞の増殖の有無はMTT法にて比色定量することにより測定した。本化合物の50%細胞増殖阻止濃度(IC₅₀値)を化合物濃度作用曲線より求めた。また、選択毒性比(Selectivity Index: SI)は、(細胞毒性のIC₅₀値)/(抗マラリア原虫活性のIC₅₀値)により計算して求めた。

10

【0080】

IC₅₀と選択毒性比について計算した結果を下記の表2に示す。

【0081】

【表2】

培養ヒト細胞に対するHTOH-21およびHTOH-22の細胞毒性および選択毒性比

化合物	IC ₅₀ 値 (nM) MRC-5 細胞	Selectivity index (SI)	
		MCR-5/ <i>P. falciparum</i> K1*	MCR-5/ <i>P. falciparum</i> FCR3**
HTOH-21	116,010	2,109	2,698
HTOH-22	35,908	1,026	1,381
Artemisinin	160,000	7,612	10,582
Artesunate	37,000	5,409	7,789

20

*薬剤耐性株

**薬剤感受性株

【0082】

本発明の6-アザアルテミシニン類HTOH-21およびHTOH-22のヒト胎児肺由来正常繊維芽細胞MRC-5細胞に対する細胞毒性(IC₅₀値)は116,010および35,908nMであり、抗マラリア原虫活性との選択毒性比(Selectivity Index: SI)は薬剤耐性のK1株の場合で2,109および1,026、薬剤感受性のFCR3株の場合で2,698および1,381と高い選択毒性を示した。

30

【実施例5】

【0083】

6-アザアルテミシニン類HTOH-21およびHTOH-22のin vivoにおけるマラリア原虫増殖阻害活性

本発明の6-アザアルテミシニン類HTOH-21およびHTOH-22のネズミマラリア原虫*P. berghei* N株(薬剤感受性株)[Dr. W. Peters(Northwick Park Institute for Medical Research, Meddlessex, 英国)より分与可能]感染実験モデルに対するin vivoでの治療効果の測定は乙黒らの方法[Otoguro, K., Kohana, A., Manabe, C., Ishiyama, A., Ui, H., Shiomi, K., Yamada, H. and Omura, S.: Potent antimalarial activity of polyether antibiotic, X-206. J. Antibioc, 54: 658-663, (2001)]およびPetersらの方法[Peters, W.; Portus, J. H. and Robinson, B. L.: The chemotherapy of rodent malaria. XXII. The value of drug-resistant strains of *P. berghei* in screening for blood schizonticidal activity., Ann. Trop. Med. Parasitol., 69: 155-171, (1975)]を若干改変して行った。

40

【0084】

50

すなわち、供試動物としてはICRマウス(日本チャールス・リバー社)の雄、体重18~20gの一群5匹を用い、*in vivo passage*にて維持・継代した原虫を 2×10^6 個の寄生虫感染赤血球に調整し、尾静脈接種にて感染させた。治療実験は4 days suppressive testで行った。感染日をday 0とすると、感染2時間後に化合物の溶液(10%ジメチルスルホキサイド溶液-Tween 80)を腹腔内(i.p.)で投与し、以後1日1回3日間連続投与し(days 1~3)、day 4で尾静脈より血液塗末標本を作成し、原虫感染赤血球率(parasitaemia)を観察し、化合物非投与群の感染率より治療効果(inhibition %)を判定した。

【0085】

本発明の6-アザアルテミシニン類HTOH-21およびHTOH-22の腹腔内投与における治療効果の結果を下記の表3に示す。

10

【0086】

【表3】

HTOH-21およびHTOH-22の腹腔内投与における治療効果

化合物	投与量	治療効果(Inhibition %)
HTOH-21	30 mg/kg x 4	95.5%
HTOH-22	30 mg/kg x 4	47.3%
Artesunate	1 mg/kg x 4	44.7%
Artesunate	30 mg/kg x 4	94.0%

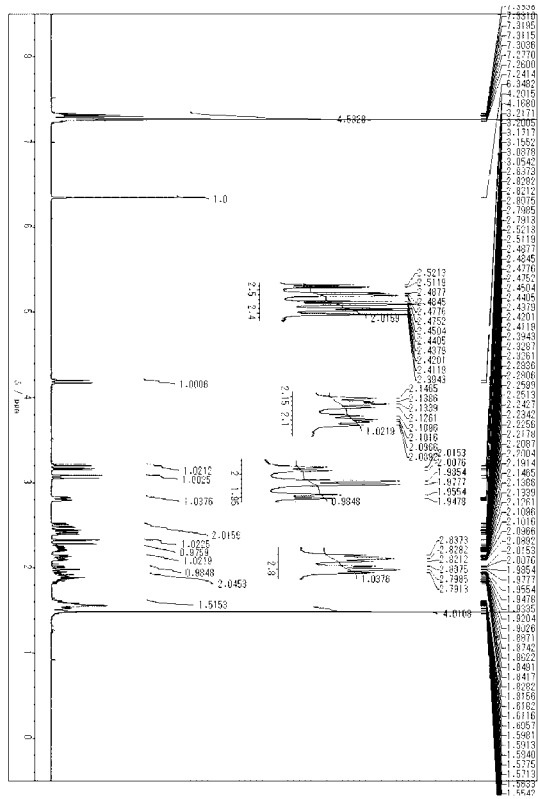
20

【0087】

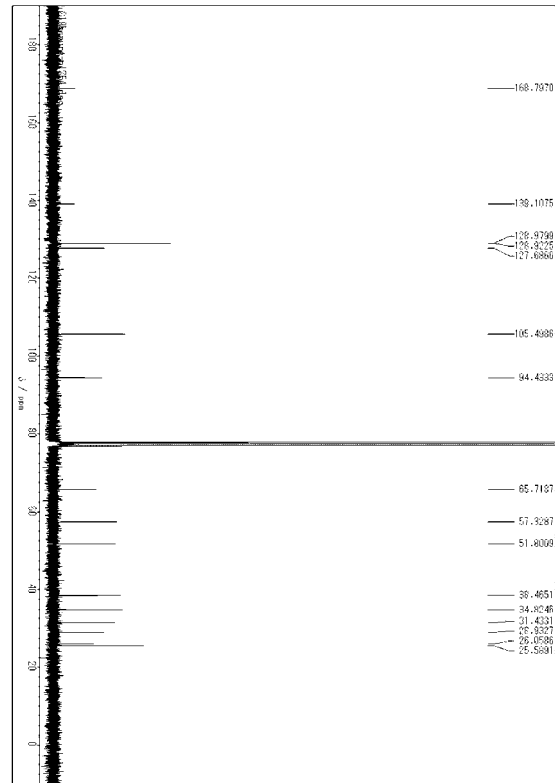
本発明の6-アザアルテミシニン類HTOH-21およびHTOH-22を腹腔内投与した場合、ネズミマラリア原虫*P. berghei* N株感染実験モデルに対して、HTOH-21は30 mg/kgの低用量で薬剤無添加の対照群と比べ95.5%の原虫感染赤血球率の抑制があり、HTOH-22は30 mg/kgの低用量で薬剤無添加の対照群と比べ47.3%の原虫感染赤血球率の抑制があり、感染治療効果が認められた。薬剤添加の対照として用いた既存の抗マラリア剤のアルテスネートは30および1 mg/kgの用量で94.0%および44.7%の原虫感染赤血球率の抑制が認められた。このことよりHTOH-21はアルテスネートと同程度の低容量で、HTOH-22はアルテスネートの約30倍の容量で治療効果があることが示された。

30

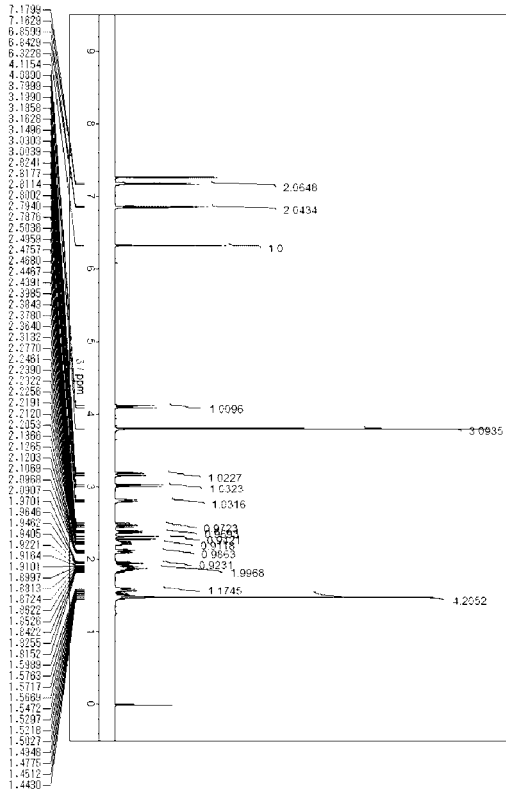
【 図 1 】



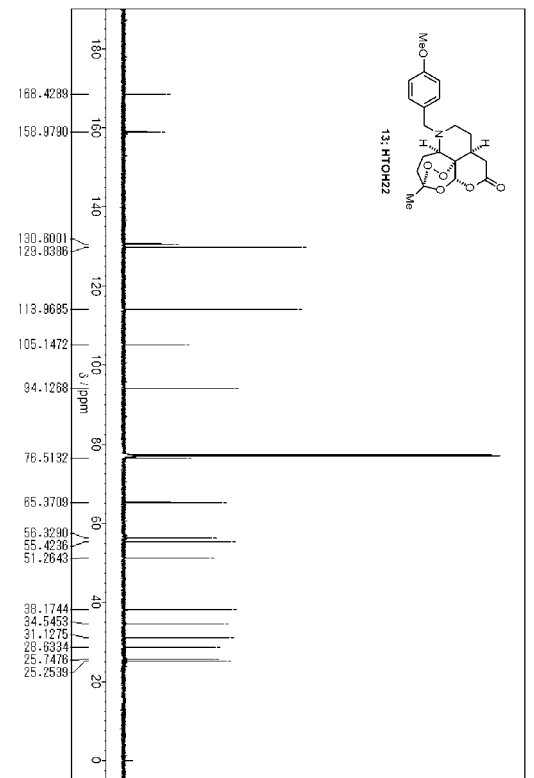
【 図 2 】



【 図 3 】



【 図 4 】



フロントページの続き

(74)代理人 100129713

弁理士 重森 一輝

(74)代理人 100137213

弁理士 安藤 健司

(74)代理人 230105223

弁護士 城山 康文

(72)発明者 大栗 博毅

北海道札幌市北区北8条西5丁目 国立大学法人北海道大学内

(72)発明者 比留間 貴久

北海道札幌市北区北8条西5丁目 国立大学法人北海道大学内

(72)発明者 大村 智

東京都港区白金五丁目9番1号 学校法人北里研究所内

(72)発明者 乙黒 一彦

東京都港区白金五丁目9番1号 学校法人北里研究所内

(72)発明者 岩月 正人

東京都港区白金五丁目9番1号 学校法人北里研究所内

Fターム(参考) 4C050 AA03 BB07 CC18 DD08 EE01 FF02 GG03

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB22 MA01 MA04 NA14 ZB38

4H039 CA19 CA42 CH40

4H049 VN01 VP01 VQ63 VR24 VS04 VT09 VU08 VW01 VW02 VW35

【要約の続き】

【選択図】なし