

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4230770号  
(P4230770)

(45) 発行日 平成21年2月25日(2009.2.25)

(24) 登録日 平成20年12月12日(2008.12.12)

(51) Int. Cl.	F 1
<b>C 0 7 C 39/19 (2006.01)</b>	C O 7 C 39/19
<b>A 6 1 K 31/05 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/05
<b>A 6 1 K 31/085 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/085
<b>A 6 1 K 31/192 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/192
<b>A 6 1 K 31/275 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/275

請求項の数 16 (全 24 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-557901 (P2002-557901)
(86) (22) 出願日	平成14年1月17日(2002.1.17)
(65) 公表番号	特表2004-529085 (P2004-529085A)
(43) 公表日	平成16年9月24日(2004.9.24)
(86) 国際出願番号	PCT/CA2002/000059
(87) 国際公開番号	W02002/057219
(87) 国際公開日	平成14年7月25日(2002.7.25)
審査請求日	平成16年12月20日(2004.12.20)
(31) 優先権主張番号	60/262,074
(32) 優先日	平成13年1月18日(2001.1.18)
(33) 優先権主張国	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	60/322,735
(32) 優先日	平成13年9月18日(2001.9.18)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	503257413
	ウェリケム バイオテック インコーポレ ーテッド
	カナダ国 ヴイ5ジー 3エル1 プリテ イッシュ コロンビア, パーナビー, ウェ イバーン ドライブ 4475, スイート 316
(74) 代理人	100091096
	弁理士 平木 祐輔
(74) 代理人	100118773
	弁理士 藤田 節
(74) 代理人	100125508
	弁理士 藤井 愛

最終頁に続く

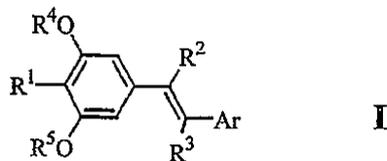
(54) 【発明の名称】 免疫性疾患を治療するための新規な1, 2-ジフェニルエテン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iで表される化合物またはその塩:

【化1】

〔式中、R<sup>1</sup>は、

b). アルキル(炭素数1~18)、

c). ハロ、

d). CN、

から選択され、

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、独立して、

a). H、

b). アルキル(炭素数1~18)、または無置換であるかベンゼン環がハロもしくはアルキル(炭素数1~3)により一置換もしくは二置換されたフェニルもしくはベンジル、

c). ハロ、

- d).  $\text{CH}_2\text{CN}$ 、  
e).  $\text{CH}_2\text{COOH}$

からなる群より選択され、

$\text{R}^4$ および $\text{R}^5$ は、それぞれ独立して、

- a). H、  
b). アルキル (炭素数1~3)、  
c). アセチル、

からなる群より選択され、

Arは、

- a).  $\text{R}^2$ および $\text{R}^3$ が同時にHになることはできないという条件つきで無置換のフェニル、  
b). O、S、および/またはNを含有する無置換の五員複素環式環、  
c). O、S、および/またはNを含有する無置換の六員複素環式環、

10

から選択され、

二重結合の立体配置は、EまたはZである)。

【請求項2】

$\text{R}^1$ が、アルキル (炭素数1~18) から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

$\text{R}^2$ および $\text{R}^3$ が、独立して、H、アルキル (炭素数1~18) 無置換であるかベンゼン環が八口もしくはアルキル (炭素数1~3) により一置換もしくは二置換されたフェニルもしくはベンジル、および $\text{CH}_2\text{CN}$ からなる群より選択される、請求項1に記載の化合物。

20

【請求項4】

$\text{R}^1$ が、アルキル (炭素数1~18) から選択される、請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

$\text{R}^2$ および $\text{R}^3$ が、独立して、H、メチル、無置換のフェニル、および $\text{CH}_2\text{CN}$ からなる群より選択される、請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

$\text{R}^1$ がイソプロピルである、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

Arが無置換のフェニル、チオフェンまたはフランである、請求項1~5のいずれか1項に記載の化合物。

30

【請求項8】

Arが無置換のフェニル、チオフェンまたはフランである、請求項6に記載の化合物。

【請求項9】

- 5-(1-ベンジル-2-フェニルエテニル)-2-i-プロピル-1,3-ベンゼンジオール、  
5-[1-(4-メチルベンジル)-2-(4-メチルフェニル)エテニル]-2-i-プロピル-1,3-ベンゼンジオール、  
5-[1-(3-フルオロベンジル)-2-(3-フルオロフェニル)エテニル]-2-i-プロピル-1,3-ベンゼンジオール、  
5-[1-(3,5-ジフルオロベンジル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エテニル]-2-i-プロピル-1,3-ベンゼンジオール、  
5-(1-メチル-2-フェニルエテニル)-2-i-プロピル-1,3-ベンゼンジオール、  
2-(3,5-ジメトキシ-4-i-プロピルフェニル)-3-フェニルプロベニルニトリル、  
2-(3,5-ジヒドロキシ-4-i-プロピルフェニル)-3-フェニルプロベニルニトリル、  
5-(2,2-ジフェニルエテニル)-2-i-プロピル-1,3-ベンゼンジオール、  
3-(3,5-ジメトキシ-4-i-プロピルフェニル)-2-フェニルプロベニルニトリル、  
3-(3,5-ジヒドロキシ-4-i-プロピルフェニル)-2-フェニルプロベニルニトリル、  
1-(3,5-ジメトキシ-4-i-プロピルフェニル)-2-フェニルプロペン、  
5-(2-メチル-2-フェニルエテニル)-2-i-プロピル-1,3-ベンゼンジオール、  
2-[2-(3,5-ジメトキシ-4-i-プロピルフェニル)エテニル]ピリジン、  
2-[2-(3,5-ジヒドロキシ-4-i-プロピルフェニル)エテニル]ピリジン塩酸塩、

40

50

2-[2-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)エテニル]チオフェン、  
 2-*i*-プロピル-5-(2-チオフェン-2-イルエテニル)-1,3-ベンゼンジオール、  
 2-[2-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)エテニル]フラン、  
 5-(2-メチル-2-フェニルエテニル)-2-*i*-プロピル-1,3-ベンゼンジオールジアセテート

、  
 2-(3,5-ジヒドロキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-3-フェニルプロペン酸、  
 3-(3,5-ジヒドロキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-2-フェニルプロペン酸、  
 から選択される、式Iで表される化合物。

【請求項10】

請求項1～8のいずれか1項に記載の式Iで表される化合物またはその塩と、薬学上許容される担体または賦形剤とを含む、医薬組成物。

10

【請求項11】

請求項9に記載の化合物またはその塩と、薬学上許容される担体または賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項12】

治療に使用するための、請求項1～8のいずれか1項に記載の式Iで表される化合物。

【請求項13】

治療に使用するための、請求項9に記載の化合物。

【請求項14】

T細胞、好中球、マクロファージ、および関連サイトカインのモジュレーションを含む障害の治療のための医薬品の製造における、請求項1～9のいずれか1項に記載の式Iで表される化合物の使用。

20

【請求項15】

免疫性、炎症性、および自己免疫性状態を含む障害の治療のための、請求項14に記載の使用。

【請求項16】

哺乳動物における免疫性、炎症性、および自己免疫性状態を治療するための医薬品の製造における、請求項1～9のいずれか1項に記載の式Iで表される化合物またはその塩の使用。

【発明の詳細な説明】

30

【背景技術】

【0001】

スチルベン誘導体は広範な活性を有し植物の天然成分として広く自然界に分布していることが明らかになっている。天然に存在するスチルベンのいくつかおよび合成スチルベンのいくつかでさまざまな活性が観測されているため、スチルベン誘導体への関心が高まっている。活性としては、抗生物質活性(Hu, K., et al., Canadian Journal of Microbiology, 1998, 44, 1072)、抗白血病活性(Mannila, et al., Phytochemistry, 1993, 33, 813)、制癌活性(EP 641,767)、およびプロテインチロシンキナーゼ阻害活性(Thakkar, K.; et al., J. Med. Chem., 1993, 36, 2950)が挙げられる。細菌種Photorhabdusから5-(2-フェニルエテニル)-2-*i*-プロピル-1,3-ベンゼンジオールが単離されたことがきっかけとなつて、一連のその類似体が、炎症および乾癬の治療ならびにプロテインキナーゼの阻害に有用な薬剤または成分として設計および合成されてきた(Webster et al. WO 01/42231)。

40

【0002】

Tリンパ球(T細胞)が免疫応答の調節に重要な役割を果たすことは既成の事実である。T細胞は、インターロイキン(IL)、腫瘍壊死因子(TNF)、インターフェロン(IFN)、および顆粒球マクロファージコロニーのようなさまざまなサイトカインに深く関連している。T細胞の活性化および増殖ならびにそれらに関連するサイトカインは、免疫系および病原性炎症において広範な生理活性を媒介する。たとえば、特定のILの阻害剤は、Th2優性疾患に対して有益な結果をもたらす可能性があり、一方、IFN- およびTNF- の阻害剤は、Th1

50

誘発免疫性疾患を治療するのに有用である。

【0003】

マクロファージは、宿主防御系の非常に重要な要素であるが、いくつかのヒト疾患において炎症時の組織損傷の発生にも関与する。効率的なアンタゴニストは、炎症の後発症状(皮膚発赤、浮腫、疼痛、および機能不全)を阻止することができる。CD86の発現、一酸化窒素およびTNF- $\alpha$ の産生は、*in vivo*におけるマクロファージ機能の実験的インジケーターである。樹状細胞、マクロファージ、および活性化B細胞をはじめとする抗原提示細胞によるCD86発現は、T細胞を十分に活性化させるのに必要なT細胞CD28との相互作用に必要である。一酸化窒素は、作用の強い微生物学的マクロファージ産物である。TNF- $\alpha$ は、炎症細胞の漸増および刺激に重要な炎症促進性サイトカインである。

10

【0004】

好中球は、多くの異なる急性および慢性炎症状態において、他の細胞型よりも圧倒的に多く存在する。IL-8は、好中球により生産されるケモカインであり、単球および他の白血球に対して走化性をもつうえに、好中球を活性化する働きもある。好中球のIL-8生成をダウンレギュレートすれば、さらなる好中球の補充および活性化を防止することにより好中球の炎症活性を制御するのに役立つ負のフィードバック機構が働く可能性がある。

【0005】

いくつかのサイトカインは、感染もしくは損傷および/または他の要因の結果として広範な炎症応答および免疫応答を媒介する。他のサイトカインは、より特異的な機能を有する。これらの多くの異なるサイトカイン機能と免疫細胞との複雑な相互作用は、適切かつ最適な免疫機能に不可欠である。T細胞の活性化は、多くの免疫性、炎症性、および自己免疫性疾患の開始事象であることが少なくない。したがって、サイトカイン形成を効果的に阻害することのできる化合物は、関連障害の予防および治療に有用である。

20

【0006】

15kDaのタンパク質IL-2は、抗原刺激を受けたT細胞により分泌され、正常な免疫応答性に必要とされる。IL-2は、B細胞およびT細胞の増殖および活性化を刺激し、細胞の活性化および増殖を引き起こしうる効力のあるサイトカインである。IL-2レセプターは、活性化B細胞上、リポ多糖処理単球上、および多くのT細胞上に見いだされる。*in vivo*においてIL-2活性を阻害すると免疫応答が効果的に抑制されることが臨床試験により明らかにされている[T. A. Waldmann, Immunol. Today, 14, 270 (1993)]。

30

【0007】

他のサイトカインの1つは、インターロイキン-8(IL-8)であり、これは、炎症性反応を開始および持続させる作用の強い物質であることが明らかにされている。IL-8は、好中球活性化ペプチドまたは単球由来好中球活性化ペプチドという名称でも知られている。それは、走化性により好中球を誘引し、ミエロペルオキシダーゼの放出を引き起こす。IL-8は、乾癬、アレルギー反応、リウマチ痛、ならびに皮膚および肺の炎症のような疾患に関連していると考えられる。

【0008】

IFN- $\gamma$ は、インターフェロンファミリーのメンバーであり、もともとリンパ球のマイトジェン誘発により産生された。IFN- $\gamma$ は、CD4+Th1細胞、CD8細胞、 / T細胞、および活性化ナチュラルキラー細胞から分泌される。それは、リンパ球を活性化させて抗微生物作用および抗腫瘍作用を増強する役割を果たす。このほか、それは、リンパ球サブセットの増殖、分化、および応答を調節する役割を果たす。IFN- $\gamma$ は、マイトジェンに反応してリンパ球により合成され、主要組織適合性複合体(MHC)クラスII抗原の発現を誘発する。IFN- $\gamma$ は、MHCのアップレギュレーションをはじめとするいくつかの炎症促進性免疫応答を促進する。いくつかの自己免疫性疾患では、疾患に伴う炎症過程は、IFN- $\gamma$ の利用可能性の増大に関連づけられる。IFN- $\gamma$ は、自己免疫性疾患の進行性または消散性に強い影響を及ぼす可能性があり、この影響は、特定の状態に特異的なこともある。

40

【0009】

これらの細胞の活性および関連サイトカインの活性をモジュレートする薬剤は、科学お

50

よび医学に非常に有用である。我々は、このたび、多くの新規なスチルベン化合物を見だし、これらの新規な化合物がTリンパ球、マクロファージ、好中球、およびマスト細胞に作用しさまざまな免疫活性および炎症活性を媒介することを明らかにした。したがって、本発明は、新規な化合物、それらの使用、医薬組成物、およびこれらの化合物の製造方法を提供する。

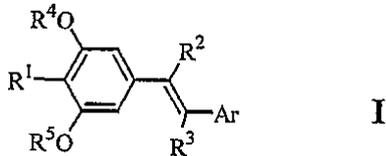
【発明の開示】

【0010】

発明の概要

本発明は、式Iで表される新規な化合物および薬学上許容されるその塩を提供する：

【化1】



〔式中、R<sup>1</sup>は、a) . H、b) . 無置換または置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、またはアラルキル、c) . ハロ、d) . CN、e) . COOR<sup>6</sup>、f) . NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、g) . S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、h) . COR<sup>9</sup>、i) . OR<sup>10</sup>、j) . S(O)<sub>n</sub>R<sup>11</sup>、n=0~2、およびk) . 置換または無置換の環式または複素環式基から選択される。R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、独立して、a) . H、b) . 無置換または置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、またはアラルキル、c) . ハロ、d) . CN、e) . COOR<sup>6</sup>、f) . NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、g) . S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、h) . COR<sup>9</sup>、i) . OR<sup>10</sup>、j) . S(O)<sub>n</sub>R<sup>11</sup>、n=0~2、およびk) . 置換または無置換の環式または複素環式基からなる群より選択される。R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、それぞれ独立して、a) . H、b) . 無置換または置換のアルキル、シクロアルキル、アリール、またはアラルキル、およびc) . アシルからなる群より選択される。R<sup>6</sup>は、a) . H、b) . 無置換または置換のアルキル、シクロアルキル、アリール、またはアラルキルから選択される。R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、独立して、a) . H、b) . 無置換または置換のアルキル、シクロアルキル、アリール、またはアラルキルからなる群より選択される。R<sup>9</sup>は、a) . H、b) . 無置換または置換のアルキル、シクロアルキル、アリール、またはアラルキル、およびc) . NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>から選択される。R<sup>10</sup>は、a) . H、b) . 無置換または置換のアルキル、シクロアルキル、アリール、またはアラルキル、およびc) . アシルから選択される。R<sup>11</sup>は、a) . H、およびb) . 無置換または置換のアルキル、シクロアルキル、アリール、またはアラルキルから選択される。Arは、a) . R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が同時にHになることはできないという条件つきで無置換、一置換、または多置換のフェニル、b) . O、S、および/またはNを含有する無置換、一置換、または多置換の五員複素環式環、ならびにc) . O、S、および/またはNを含有する無置換、一置換、または多置換の六員複素環式環から選択される。Arは、a) . R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が同時にHになることはできないという条件つきで無置換、一置換、または多置換のフェニル、b) . O、S、および/またはNを含有する無置換、一置換、または多置換の五員複素環式環、ならびにc) . O、S、および/またはNを含有する無置換、一置換、または多置換の六員複素環式環から選択される。〕。

【0011】

第2の態様において、本発明は、T細胞、好中球、マクロファージ、およびそれらの関連サイトカインのモジュレーターとしての、とくに免疫性および自己免疫性疾患を治療するための薬剤としての、式Iで表される化合物の使用を提供する。本発明はまた、本発明の化合物および/またはその塩を含む医薬組成物に関する。このほか、本発明は、式Iで表される化合物の製造方法に関する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0012】

発明の詳細な説明

本発明は、上記の一般式Iで表される化合物を提供する。R<sup>1</sup>の例は、a) . H、b) . 無置換

10

20

30

40

50

または置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、またはアラルキル、c). 八口、d). CN、e). COOR<sup>6</sup>、f). NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、g). S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、h). COR<sup>9</sup>、i). OR<sup>10</sup>、j). S(O)<sub>n</sub>R<sup>11</sup>、n=0~2、およびk). 置換または無置換の環式または複素環式基から選択される基である。R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>の置換基の例は、独立して、a). H、b). 無置換または置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、またはアラルキル、c). 八口、d). CN、e). COOR<sup>6</sup>、f). NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、g). S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、h). COR<sup>9</sup>、i). OR<sup>10</sup>、j). S(O)<sub>n</sub>R<sup>11</sup>、n=0~2、およびk). 置換または無置換の環式または複素環式基からなる群より選択される。R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>の置換基の例は、それぞれ独立して、a). H、b). 無置換または置換のアルキル、シクロアルキル、アリール、またはアラルキル、およびc). アシルからなる群より選択される。R<sup>6</sup>の置換基の例は、a). H、b). 無置換または置換のアルキル、シクロアルキル、アリール、またはアラルキルから選択される。R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>の置換基の例は、独立して、a). H、b). 無置換または置換のアルキル、シクロアルキル、アリール、またはアラルキルからなる群より選択される。R<sup>9</sup>の置換基の例は、a). H、b). 無置換または置換のアルキル、シクロアルキル、アリール、またはアラルキル、およびc). NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>から選択される。R<sup>10</sup>の置換基の例は、a). H、b). 無置換または置換のアルキル、シクロアルキル、アリール、またはアラルキル、およびc). アシルから選択される。R<sup>11</sup>の置換基の例は、a). H、およびb). 無置換または置換のアルキル、シクロアルキル、アリール、またはアラルキルから選択される。Arは、a). R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が同時にHになることはできないという条件つきで無置換、一置換、または多置換のフェニル、b). O、S、および/またはNを含有する無置換、一置換、または多置換の五員複素環式環、ならびにc). O、S、および/またはNを含有する無置換、一置換、または多置換の六員複素環式環から選択される。Ar上の置換基の例は、a). H、b). 無置換または置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、またはアラルキル、c). 八口、d). CN、e). COOR<sup>6</sup>、f). NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、g). S(O)<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、h). COR<sup>9</sup>、i). OR<sup>10</sup>、j). S(O)<sub>n</sub>R<sup>11</sup>、n=0~2、およびk). 置換または無置換の環式または複素環式基から独立に選択される。

## 【0013】

本発明の化合物には、トランスおよびシス(EおよびZ)異性体が包含される。トランス形、シス形をはじめとして存在しうる本発明の化合物の立体異性体はすべて、本発明の範囲内にあるとみなされる。本発明の化合物の個々の立体異性体は、たとえば、実質的に他の異性体が含まれないものであってもよいし、混合されたものであってもよい。

## 【0014】

好ましい化合物は、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が水素、メチル、およびアセチルである化合物である。とくに好ましい化合物は、R<sup>1</sup>が水素またはアルキル基でありR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が水素、メチル、およびアセチルである化合物である。非常に好ましい化合物は、以下のとおりである。

## 【0015】

- 5-(1-ベンジル-2-フェニルエテニル)-2-i-プロピル-1,3-ベンゼンジオール (1)、
- 5-[1-(4-メチルベンジル)-2-(4-メチルフェニル)エテニル]-2-i-プロピル-1,3-ベンゼンジオール (2)、
- 5-[1-(3-フルオロベンジル)-2-(3-フルオロフェニル)エテニル]-2-i-プロピル-1,3-ベンゼンジオール (3)、
- 5-[1-(3,5-ジフルオロベンジル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エテニル]-2-i-プロピル-1,3-ベンゼンジオール (4)、
- 5-(1-メチル-2-フェニルエテニル)-2-i-プロピル-1,3-ベンゼンジオール (5)、
- 2-(3,5-ジメトキシ-4-i-プロピルフェニル)-3-フェニルプロベニルニトリル (6)、
- 2-(3,5-ジヒドロキシ-4-i-プロピルフェニル)-3-フェニルプロベニルニトリル (7)、
- 5-(2,2-ジフェニルエテニル)-2-i-プロピル-1,3-ベンゼンジオール (8)、
- 3-(3,5-ジメトキシ-4-i-プロピルフェニル)-2-フェニルプロベニルニトリル (9)、
- 3-(3,5-ジヒドロキシ-4-i-プロピルフェニル)-2-フェニルプロベニルニトリル (10)、
- 1-(3,5-ジメトキシ-4-i-プロピルフェニル)-2-フェニルプロベニル (11)、
- 5-(2-メチル-2-フェニルエテニル)-2-i-プロピル-1,3-ベンゼンジオール (12)、

- 1-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-フェニルプロペン (13)  
 5-(2-メチル-2-フェニルエテニル)-1,3-ベンゼンジオール (14)、  
 2-[2-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)エテニル]ピリジン (15)、  
 2-[2-(3,5-ジヒドロキシ-4-*i*-プロピルフェニル)エテニル]ピリジン塩酸塩 (16)、  
 2-[2-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)エテニル]チオフェン (17)、  
 2-*i*-プロピル-5-(2-チオフェン-2-イルエテニル)-1,3-ベンゼンジオール (18)、  
 2-[2-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)エテニル]フラン (19)、  
 5-(2-メチル-2-フェニルエテニル)-2-*i*-プロピル-1,3-ベンゼンジオールジアセテート  
 (20)、  
 2-(3,5-ジヒドロキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-3-フェニルプロペン酸 (21)、  
 3-(3,5-ジヒドロキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-2-フェニルプロペン酸 (22)。

10

## 【0016】

本発明の化合物は塩を形成する。したがって、本発明の化合物には塩が包含される。本明細書中で使用される「塩」という用語は、無機および/または有機の酸および塩基で形成された酸および/または塩基の塩を意味する。好適な酸としては、たとえば、薬学上許容しうる塩酸、硫酸、硝酸、ベンゼンスルホン酸、酢酸、マレイン酸、酒石酸などが挙げられる。当業者には周知のごとく、適切な塩は、物理的および化学的安定性、流動性、吸湿性、および溶解性に基いて選択される。とくに医薬品として本発明の化合物を利用する場合には、薬学上許容される塩が好ましいが、たとえば、これらの化合物を処理する過程または医薬品以外の形で使用しようとする場合には、他の塩が利用可能である。

20

## 【0017】

本発明の他の態様によれば、式Iで表される本発明の化合物は、T細胞、好中球、マクロファージ、およびそれらの関連サイトカインのモジュレーターとして有用であり、これらの細胞およびサイトカインにより媒介される状態に役立つ。本発明の化合物が役立つ適応症としては、とくに、自己免疫性および炎症性状態ならびに移植拒絶に関連するかまたはそれが原因となる状態が挙げられる。本発明の化合物の使用としては、上記の活性に関連する障害の治療(病因もしくは症状の改善、低減、除去、または治癒を含む)および/または予防(実質的なもしくは完全な制限、予防、または回避を含む)が挙げられる。そのような使用は以下のようなさまざまな障害の治療および/または予防により例示されるが、これらに限定されるものではない；移植[たとえば、臓器移植、急性移植、または異種移植もしくは同種移植(熱傷治療で利用されるような移植)]拒絶；虚血障害または再灌流障害、たとえば、臓器移植、心筋梗塞、発作、または他の原因で生じる虚血障害または再灌流障害からの保護；移植寛容誘導；関節炎(たとえば、リウマチ様関節炎、乾癬性関節炎、または変形性関節症)；多発性硬化症；潰瘍性大腸炎およびクローン病をはじめとする炎症性腸疾患；狼瘡(全身性紅斑性狼瘡)；移植片対宿主疾患；接触過敏症、遅延型過敏症、およびグルテン過敏性腸疾患(セリアック病)をはじめとするT細胞媒介過敏性疾患；乾癬；接触皮膚炎(ツタウルシによる接触皮膚炎など)；橋本甲状腺炎；シェーグレン症候群；グレーブズ病のような自己免疫性甲状腺機能亢進症；アジソン病(副腎の自己免疫性疾患)；自己免疫性多腺性疾患(自己免疫性多腺性症候群としても知られる)；自己免疫性脱毛；悪性貧血；白斑；自己免疫性下垂体機能低下症；ギラン・バレー症候群；他の自己免疫性疾患；糸球体腎炎、血清病；蕁麻疹；呼吸性アレルギー(喘息、枯草熱、アレルギー性鼻炎)または皮膚アレルギーのようなアレルギー性疾患；強皮症(scleroderma)；菌状息肉腫；急性炎症応答(たとえば、急性呼吸促迫症候群および虚血/再灌流障害)；皮膚筋炎；円形脱毛症；慢性光線性皮膚炎；湿疹；ベーチェット病；掌蹠膿疱症；壊疽性膿皮症；セザリ-症候群；アトピー性皮膚炎；全身性硬化症；限局性強皮症および糖尿病、再狭窄、外科的癒着、結核症、および慢性炎症性肺疾患(たとえば、喘息、塵肺症、慢性閉塞性肺疾患、鼻ポリープ、および肺繊維症)。

30

40

## 【0018】

本発明はまた、アトピー性障害のような前述の障害を治療および予防するための本発明の化合物の使用を提供する。このほか、本発明の化合物は、喘息、アレルギー性鼻炎、お

50

よび他のアレルギー性疾患に重要な役割を果たすマスト細胞および好塩基球の脱顆粒に有用である。好中球の活性化を阻止する本発明の化合物は、たとえば、虚血障害および再灌流障害の治療に有用である。

【0019】

本発明の化合物は脱顆粒の誘発を抑制し、この能力の結果として、本発明の化合物は、T細胞および好中球に影響を及ぼす以外にさらに抗炎症活性を有する。とくに、本発明の化合物は、喘息、アレルギー性鼻炎、および他の型のアレルギー性疾患に価値がある。マクロファージ、好中球、およびT細胞に対する本発明の化合物の活性を組合せれば、前述の障害のいずれの治療にも役立つ可能性がある。特定の実施形態では、本発明の化合物は、病因に関係なく、前述の代表的な障害の治療、たとえば、移植拒絶、リウマチ様関節炎、多発性硬化症、炎症性腸疾患、狼瘡、全身性紅斑性狼瘡、移植片対宿主疾患、T細胞媒介過敏性疾患、乾癬、再狭窄、外科的癒着、結核症、および慢性炎症性肺疾患(たとえば、喘息、塵肺症、慢性閉塞性肺疾患、鼻ポリープ、および肺繊維症)、橋本甲状腺炎、ギラン・バレー症候群、癌、接触皮膚炎、アレルギー性疾患、たとえば、アレルギー性鼻炎、喘息、虚血障害もしくは再灌流障害、またはアトピー性皮膚炎の治療に有用である。

10

【0020】

本発明は、他の治療剤と組合せた本発明の化合物の使用を提供する。本発明において、シクロスポリンA、FK506、およびラパマイシンのように当業者に公知の他の治療剤を本発明の化合物と併用することが可能である。本発明の使用では、そのような他の治療剤(複数可)は、本発明の化合物(複数可)の投与前、投与時、または投与後に投与することが可能である。

20

【0021】

本発明はまた、前述の障害を治療することのできる少なくとも1種の式Iで表される化合物をそれに有効な量で薬学上許容されるビヒクル中または希釈剤中に含んでなる医薬組成物を提供する。本発明の組成物は、当業者に公知の他の薬剤を含有していてもよく、たとえば、医薬製剤分野で周知の方法などに従って、従来の固体もしくは液体のビヒクルまたは希釈剤さらには所望の投与形態に適したタイプの医薬品添加物(たとえば、賦形剤、結合剤、保存剤、安定化剤、着香剤など)を利用することにより製剤化することが可能である。

【0022】

活性成分を含有する本発明の医薬組成物は、全身的、経口的、および/または局所的使用に好適な形態をとることが可能である。たとえば、医薬組成物は、無菌の注射可能な水性または油性懸濁液の形態をとることが可能である。この懸濁液は、先に記載した好適な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いて公知の技術により製剤化することが可能である。無菌の注射可能な製剤は、無毒の非経口的に許容される希釈剤中または溶剤中の無菌の注射可能な溶液または懸濁液、たとえば、1,3-ブタンジオール中の溶液であってもよい。利用可能な許容されるビヒクルおよび溶剤には、水、リンゲル溶液、および等張塩化ナトリウム溶液が含まれる。このほか、無菌固定油が慣例的に溶媒または懸濁媒体として利用される。この目的のために、合成モノまたはジグリセリドをはじめとする任意の無刺激性固定油を利用することが可能である。このほか、オレイン酸のような脂肪酸が注射剤の調製に利用される。

30

40

【0023】

式Iで表される化合物は、薬物を直腸内投与すべく坐剤の形態で製剤化することも可能である。これらの組成物は、薬物を、常温では固体であるが直腸温では液体である好適な非刺激性賦形剤と混合することにより調製することができるので、直腸内で融解して薬物を放出するであろう。そのような物質は、ココアバターおよびポリエチレングリコールである。

【0024】

経口用途では、錠剤、トローチ剤、ロゼンジ剤、水性もしくは油性懸濁剤、分散性散剤または顆粒剤、エマルジョン剤、硬質もしくは軟質カプセル剤、あるいはシロップ剤また

50

はエリキシル剤として製剤化することが可能である。経口用途向けの組成物は、医薬組成物を製造するための当技術分野で公知の任意の方法により調製可能である。錠剤は、錠剤を製造するのに好適な無毒の薬学上許容される賦形剤との混合物の状態では活性成分を含有する。これらの賦形剤としては、たとえば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム、リン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；トウモロコシデンプン、アルギン酸などの顆粒化剤および崩壊剤；デンプン、ゼラチン、アラビアゴムなどの結合剤、およびステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルクなどの滑沢剤が挙げられる。錠剤は、コーティングされていなくてもよいし、胃腸管内における崩壊および吸収を遅らせてより長い期間にわたり持続作用を提供すべく公知の方法によりコーティングされていてもよい。たとえば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルのような時間遅延物質を利用してもよい。

10

**【0025】**

本発明の医薬組成物は、水中油型エマルジョンの形態をとることも可能である。油相としては、オリーブ油や落花生油などの植物油もしくは流動パラフィンなどの鉱油またはこれらの混合物が利用可能である。好適な乳化剤としては、天然に存在するホスファチド、たとえば大豆レシチン、脂肪酸とヘキシトール無水物とから誘導されるエステルまたは部分エステル、たとえばソルビタンモノオレエート、該部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物、たとえばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートが挙げられる。エマルジョン剤は、甘味剤および着香剤を含有してもよい。シロップ剤およびエリキシル剤は、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール、スクロースなどの甘味剤を用いて製剤化することが可能である。そのような製剤には、粘滑剤、保存剤、着香剤、および着色剤が含まれていてもよい。

20

**【0026】**

局所用途では、式Iで表される化合物を含有するクリーム剤、軟膏剤、ゼリー剤、溶液剤、懸濁剤などが利用される。(本出願の目的では、局所適用には、口内洗浄および咽頭洗浄が包含されるものとする)。そのような局所製剤の調製については、Remington's Pharmaceutical Science, Edition 17, Mack Publishing Company, Easton, PAに例示されるように医薬製剤の技術分野で十分な記述がなされている。局所適用では、これらの化合物を粉末またはスプレーとして、とくにエアロゾルの形態で投与することも可能である。

**【0027】**

1日あたり体重1kgにつき約0.01mg～約140mg程度または他の選択肢として1日間あたり患者1名につき約0.5mg～約7g程度の用量レベルが、先に示した状態の治療に有用である。たとえば、1日あたり体重1キログラムにつき約0.01～50mgの化合物または他の選択肢として1日あたり患者1名につき約0.5mg～3.5g、好ましくは1日あたり患者1名につき2.5mg～1gを投与することにより、炎症を効果的に治療することが可能である。しかし、当然のことながら、個々の患者に特有の用量レベルは、どの患者の場合でも、年齢、体重、健康状態、性別、食物、投与時刻、投与経路、排出速度、薬物の組合せ、および治療を受ける特定の疾患の重症度をはじめとするさまざまな要因に依存するであろう。

30

**【0028】**

単一剤形を製造すべく担体物質と組合せうる活性成分の量は、治療対象の宿主および特定の投与形態に依存して変化するのである。たとえば、ヒトへの経口投与を目的とした製剤は、全組成物の約5から約95パーセントまで変化させうる適切かつ便利な量の担体物質と共に配合された0.5mg～5gの活性剤を含有しうる。単位剤形は、一般的には、約1mg～約500mgの活性成分、典型的には、25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、800mg、または1000mgの活性成分を含有するのである。

40

**【0029】**

本発明はまた、本発明の化合物の製造方法を提供する。本発明の化合物は、Webster et al., WO 01/42231および他の関連の文献(Treadwell et al. J. Org. Chem. 1999 (64), 8718-8723; Hashimoto et al., WO 1994/020456)に記載されているような容易に一般化しうる合成法により合成が可能である。さらに、代替的な方法または変更を加えた方法を使

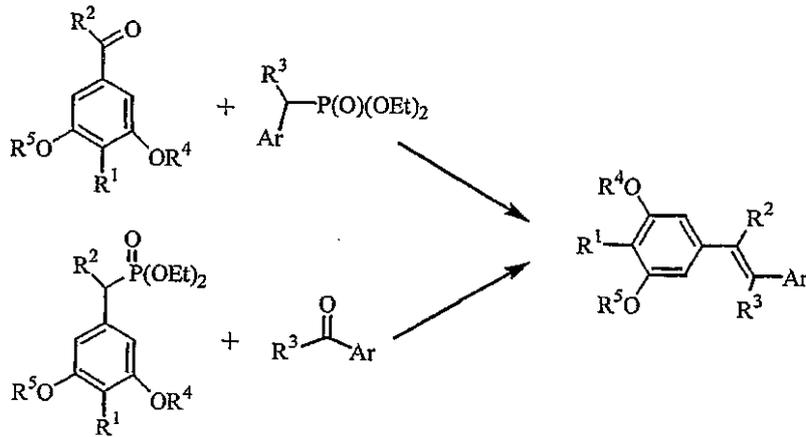
50

用してもよい。本明細書に記載の実施例は、単に例示を目的とするものであり、本発明を制限するものではない。一般的には、本発明の化合物のスタイルン構造は、スキーム1~3に概要が示される次の反応：ウィッティヒ(Wittig)オレフィン化(スキーム1)、グリニャール(Grignard)反応(スキーム2)、および縮合(スキーム3)により合成が可能である。

【0030】

スキーム1. ウィッティヒ(Wittig)オレフィン化：

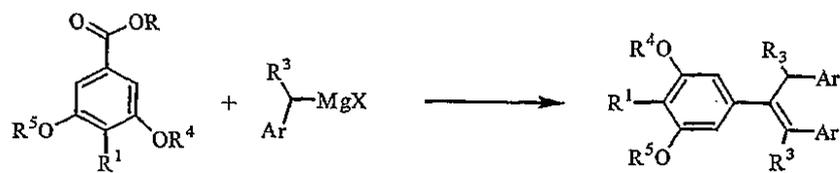
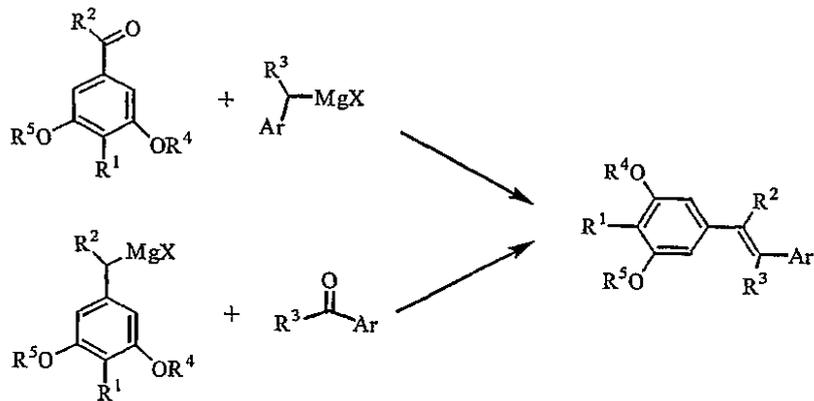
【化2】



【0031】

スキーム2. グリニャール(Grignard)反応：

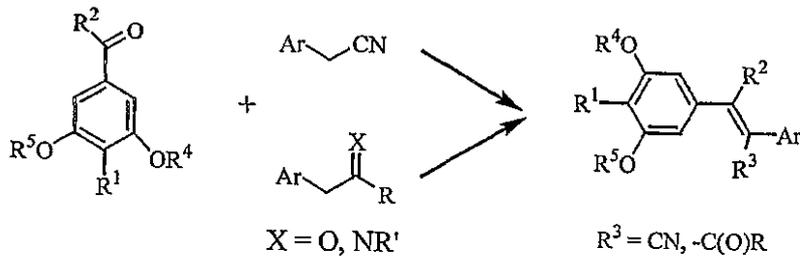
【化3】



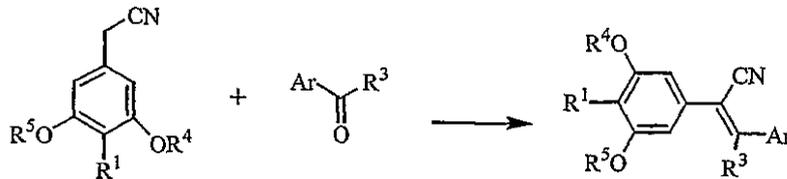
【0032】

スキーム3. アルドール縮合：

## 【化4】



10



## 【0033】

次に、以下の実施例を参照することにより本発明についてさらに詳細に説明するが、これらの実施例に限定されるものではない。物質および方法のいずれについても本開示の目的および意図から逸脱することなく多くの変更を加えうることは当業者には自明なことであろう。

20

## 【実施例】

## 【0034】

## 実施例1. 本発明の化合物の生物学的試験

次の生物活性に関するこれらのアッセイは、十分に確立されておりかつ当技術分野で公知であるため、本明細書では明確にするために簡単な説明を加えるにとどめる。

## 【0035】

## 1. Tリンパ球(T細胞)の機能に及ぼす本発明の化合物の影響

多くの疾患において免疫活性および炎症活性をモジュレートする活性の試験の主要な基準として、T細胞アッセイが一般に利用される。これらの試験では、多くの場合、抗原非特異的T細胞増殖および抗原特異的増殖のアッセイが用いられる。

30

## 【0036】

非特異的および特異的抗原誘発T細胞増殖に及ぼす本発明の化合物の影響を調べるために、次のプロトコールにより概説されるようにさまざまな濃度で化合物を試験した。ネズミリンパ節を無菌状態で取出し、RPMI-1640中の細胞懸濁液を調製した。Lymphocyte-Mを用いて22 かつ1800gで15分間遠心分離することにより単一リンパ球を単離し、次に、3回洗浄した(22 かつ500gで5分間)。フィブロンectin被覆プラスチック培養ディッシュへの細胞付着により付着細胞を枯渇させた(37 度で45分間を2回)。トリパンブルー排除により決定したところ、ナイロンウールカラム中、37 度で細胞懸濁液を2時間インキュベートすることにより単離した後続の実験に使用したT細胞は、95%超が生存可能であった。BALB/C脾臓細胞をマイトマイシンC(50 μg/ml、37 度で20分間)で処理してから大量のハンクス溶液で5回洗浄することにより、支持細胞を調製した。37 度、5% CO<sub>2</sub>において、完全培地(培地100mlあたり5 × 10<sup>-5</sup>M 2-メルカプト-エタノール、10%胎仔雌ウシ血清(FCS)、10,000ペニシリン単位、および10mgのストレプトマイシンで補足された25mM HEPESおよびL-グルタミンを有するRPMI 1640)の入った96ウェル丸底マイクロタイタープレート(Costar Laboratories, Worcester, MA)中で、マイトマイシンC処理BALB/C支持細胞(2 × 10<sup>5</sup>)と共にC57BL/6レスポナー(2 × 10<sup>5</sup>)を2重反復試験方式でインキュベートした。96時間後、培養ウェルに<sup>3</sup>Hチミジン(<sup>3</sup>H]TdR; 1 μCi/ウェル)を添加し、16時間で、ガラス繊維濾紙上に細胞を採取して線計数管で計数することにより増殖を評価した。

40

## 【0037】

50

次の表1に示されるように、本発明の化合物は、先に記載した障害の多くに関連するT細胞増殖を阻害する強力な活性を有していたので、これらの化合物はそれらの障害に有用である。

【表1】

表1. T細胞増殖の50%阻害を提供する濃度

化合物	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
5-(2-メチル-2-フェニルエテニル)-2- <i>i</i> -プロピル-1,3-ベンゼンジオール	1.15
5-(2-メチル-2-フェニルエテニル)-1,3-ベンゼンジオール	4.65
2-[2-(3,5-ジヒドロキシ-4- <i>i</i> -プロピルフェニル)エテニル]ピリジン塩酸塩	2.09
2-(3,5-ジヒドロキシ-4- <i>i</i> -プロピルフェニル)-3-フェニルプロペニルニトリル	3.50
5-(1-メチル-2-フェニルエテニル)-2- <i>i</i> -プロピル-1,3-ベンゼンジオール	1.49
3-(3,5-ジヒドロキシ-4- <i>i</i> -プロピルフェニル)-2-フェニルプロペニルニトリル	1.81
2- <i>i</i> -プロピル-5-(2-チオフェン-2-イルエテニル)-1,3-ベンゼンジオール	5.16

10

## 【0038】

## 2. サイトカイン(IL-2、IL-4、およびIFN- )の産生に及ぼす本発明の化合物の影響

活性化T細胞からのIL-2、IL-4、およびIFN- の産生に及ぼす本発明の化合物の影響を調べるために、T細胞に対して先に概説したプロトコールを用いて次のアッセイを行った。T細胞をコンカナバリンA(Con A)により活性化させてインキュベートし、市販の免疫結合免疫吸着アッセイ(ELISA)キットにより上清中のサイトカインをアッセイした。

20

## 【0039】

表2および3のデータは、本発明の化合物がIL-2およびIL-4の産生に対して強力な活性を有し、多くの免疫性および炎症性障害を治療するのに有用であることを示している。

【表2】

表2. IL-2産生に対する阻害活性

化合物	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
5-(2-メチル-2-フェニルエテニル)-2- <i>i</i> -プロピル-1,3-ベンゼンジオール	0.40
5-(2-メチル-2-フェニルエテニル)-1,3-ベンゼンジオール	1.79
2-(3,5-ジヒドロキシ-4- <i>i</i> -プロピルフェニル)-3-フェニルプロペニルニトリル	0.13
2- <i>i</i> -プロピル-5-(2-チオフェン-2-イルエテニル)-1,3-ベンゼンジオール	0.028

30

## 【0040】

【表3】

表3. IL-4産生に対する阻害活性。10 $\mu$ Mの濃度で化合物を試験し、対照に対する%としてデータを表現する。

化合物	%
5-(2-メチル-2-フェニルエテニル)-2- <i>i</i> -プロピル-1,3-ベンゼンジオール	0
5-(2-メチル-2-フェニルエテニル)-1,3-ベンゼンジオール	0
5-(1-メチル-2-フェニルエテニル)-2- <i>i</i> -プロピル-1,3-ベンゼンジオール	01
5-(2,2-ジフェニルエテニル)-2- <i>i</i> -プロピル-1,3-ベンゼンジオール	47
3-(3,5-ジヒドロキシ-4- <i>i</i> -プロピルフェニル)-2-フェニルプロペニルニトリル	35
2- <i>i</i> -プロピル-5-(2-チオフェン-2-イルエテニル)-1,3-ベンゼンジオール	23

40

同様に、本発明の化合物はIFN- に対して強力な活性を有する。

## 【表4】

表4. IFN- $\gamma$ を50%阻害する濃度

化合物	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
2-(3,5-ジヒドロキシ-4- <i>i</i> -プロピルフェニル)-3-フェニルプロペニルニトリル	0.86
5-(1-メチル-2-フェニルエテニル)-2- <i>i</i> -プロピル-1,3-ベンゼンジオール	1.62
5-(2,2-ジフェニルエテニル)-2- <i>i</i> -プロピル-1,3-ベンゼンジオール	1.71
3-(3,5-ジヒドロキシ-4- <i>i</i> -プロピルフェニル)-2-フェニルプロペニルニトリル	0.71
2- <i>i</i> -プロピル-5-(2-チオフェン-2-イルエテニル)-1,3-ベンゼンジオール	0.08

10

## 【0041】

## 3. マクロファージに及ぼす影響および関連する活性

マクロファージは、宿主防御系の非常に重要な要素であるが、いくつかのヒト疾患において炎症時の組織損傷の発生にも関与する。効率的なアンタゴニストは、炎症の後発症状(皮膚発赤、浮腫、疼痛、および機能不全)を阻止することができる。CD86の発現、一酸化窒素およびTNF- $\alpha$ の産生は、*in vivo*におけるマクロファージ機能の実験的インジケータである。樹状細胞、マクロファージ、および活性化B細胞をはじめとする抗原提示細胞によるCD86発現は、T細胞を十分に活性化させるのに必要なT細胞CD28との相互作用に必要である。一酸化窒素は、作用の強い微生物学的マクロファージ産物である。TNF- $\alpha$ は、炎症細胞の漸増および刺激に重要な炎症促進性サイトカインである。マクロファージ細胞によるTNF- $\alpha$ 産生に及ぼす本発明の化合物の影響を、次のプロトコルを用いて試験した。ネズミマクロファージ細胞を付着培養物から取出し、DMEM中の10% FCS中に再懸濁させた。細胞( $5 \times 10^4$ 個/ウェル)を平底の組織培養物処理マイクロタイタープレート中に等しく分配し、リポ多糖、N-アセチルシステイン、試験化合物またはピヒクル対照を添加した。37 $^{\circ}$ C、5% CO<sub>2</sub>で細胞を24時間インキュベートし、培養液上清を取出してTNF- $\alpha$  ELISAに供し、フローサイトメーターを用いてFACS分析によりCD86発現を調べた。

20

## 【0042】

以下の表5および6に示されるように、上記の実験において1 $\mu$ Mの濃度で試験したとき、本発明の化合物は、TNF- $\alpha$ 産生およびCD86発現に影響を及ぼした。

## 【表5】

表5. TNF- $\alpha$ 産生に及ぼす化合物の影響。10 $\mu$ Mの濃度で化合物を試験し、対照に対する%としてデータを表現する。

化合物	%
5-(2-メチル-2-フェニルエテニル)-1,3-ベンゼンジオール	42
2-[2-(3,5-ジヒドロキシ-4- <i>i</i> -プロピルフェニル)エテニル]ピリジン塩酸塩	75
2-(3,5-ジヒドロキシ-4- <i>i</i> -プロピルフェニル)-3-フェニルプロペニルニトリル	60
2- <i>i</i> -プロピル-5-(2-チオフェン-2-イルエテニル)-1,3-ベンゼンジオール	50

30

## 【0043】

## 【表6】

表6. ネズミマクロファージにおけるCD86発現に及ぼす化合物の影響。10 $\mu$ Mの濃度で化合物を試験し、対照に対する%としてデータを表現する。

化合物	%
5-(2-メチル-2-フェニルエテニル)-2- <i>i</i> -プロピル-1,3-ベンゼンジオール	51
5-(2-メチル-2-フェニルエテニル)-1,3-ベンゼンジオール	90
2-[2-(3,5-ジヒドロキシ-4- <i>i</i> -プロピルフェニル)エテニル]ピリジン塩酸塩	88
5-(1-メチル-2-フェニルエテニル)-2- <i>i</i> -プロピル-1,3-ベンゼンジオール	0
5-(2,2-ジフェニルエテニル)-2- <i>i</i> -プロピル-1,3-ベンゼンジオール	10
3-(3,5-ジヒドロキシ-4- <i>i</i> -プロピルフェニル)-2-フェニルプロペニルニトリル	16
2- <i>i</i> -プロピル-5-(2-チオフェン-2-イルエテニル)-1,3-ベンゼンジオール	2

10

## 【0044】

## 4. 好中球に及ぼす影響

好中球は、多くの異なる急性および慢性炎症状態において、他の細胞型よりも圧倒的に多く存在する。既定のプロトコール(Tudan, C. 1999. Biochem. Pharmacol 58:1869-1880)を用いて、化学誘引物質[N-ホルミル-メチオニル-ロイシル-フェニルアラニン(FMPL)]および結晶(ピロリン酸カルシウム二水和物)によるヒト好中球活性化に及ぼす本発明の化合物の影響を試験した。

## 【0045】

新たに採取したヒトクエン酸塩加全血から好中球を調製した。簡潔に述べると、400mlの血液を、4%デキストランを含む80mlのハンス緩衝塩類溶液(HBSS)pH7.4と混合し、1時間静置した。血漿を連続的に採取し、5mlを15mlポリプロピレン管中の5mlのFicoll Paque (Pharmacia)に加えた。500gで30分間遠心分離した後、20秒間の低張ショックにより好中球ペレットを洗浄して赤血球を除去した。好中球をHBSS中に再懸濁させて氷上に保持し、3時間以内に実験に使用した。好中球の生存度および純度は常に90%よりも大きかった。1mlあたり5,000,000細胞になるように穏やかな渦攪拌下で試験化合物の溶液を好中球に添加した。細胞を33 $^{\circ}$ Cで20分間、次に37 $^{\circ}$ Cで10分間インキュベートした後、好中球を活性化させるための結晶または化学誘引物質に添加した。照度計を用いて37 $^{\circ}$ Cで化学発光をモニターした。

20

30

## 【0046】

その結果、本試験においてこの化合物はマイクロモル濃度で非常に強力な活性を呈することが明らかになった(表7)。同様に、この化合物は、化学誘引物質N-ホルミル-メチオニル-ロイシル-フェニルアラニンにより誘発される好中球活性化に対して強力な阻害活性を有する(表8)。

## 【表7】

表7. 化学発光 (mV) により測定し対照に対する%としてデータを表現したときの結晶誘発好中球活性化に及ぼす5-(2-メチル-2-フェニルエテニル)-2-*i*-プロピル-1,3-ベンゼンジオール (25 $\mu$ M) の影響。

時間 (分)	%
1	23
2	10
3	7
4	6
5	6
7	16
10	29

40

## 【0047】

50

## 【表 8】

表8. 化学発光により測定したときのFMLP誘発好中球活性化に及ぼす25  $\mu$ M 5-(2-メチル-2-フェニルエテニル)-2-*i*-プロピル-1,3-ベンゼンジオールの影響。

	対照に対する%
化学発光 (mV)	30

## 【0048】

## 5. マウス骨髄に由来するマスト細胞におけるメディエーター放出に及ぼす影響

ヒスタミンは、重要なメディエーターであり、炎症活性およびアレルギー活性をはじめとする広範な生物活性に参与する。ヒスタミン放出を阻害する代表的な化合物の活性が、標準的マスト細胞アッセイを用いて試験された(Arquardt, C. et al. 1986. Am Rev Respir Dis 133:1105-1109)。マスト細胞はマウス骨髄に由来するものであった。ヘキサミンニダーゼ活性によりヒスタミン放出を測定した。表9に2-*i*-プロピル-5-(2-チオフェン-2-イルエテニル)-1,3-ベンゼンジオールの活性をまとめる。

## 【表 9】

表9. マスト細胞によるヒスタミン放出に及ぼす試験化合物の影響。

化合物	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
2- <i>i</i> -プロピル-5-(2-チオフェン-2-イルエテニル)-1,3-ベンゼンジオール	18.9

## 【0049】

6. *in vivo*における抗炎症活性

標準的マウス浮腫動物モデルを用いて*in vivo*抗炎症活性を実証した。簡潔に述べると、それぞれのマウスの右耳に20  $\mu$ lの0.01%(w/v) ホルボール-12-ミリスレート-13-アセテート(TPA)を添加することにより、Balb/cマウス耳浮腫を発生させた。TPAと同一のピヒクル(エタノール)に溶解させた各試験化合物を、それぞれのマウスの右耳に別々に適用した。各試験化合物のマウス耳浮腫をTPAのものと比較し、阻害%として表現した。以下の表10にまとめられているように、2-(3,5-ジヒドロキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-3-フェニルプロペニルニトリルは、動物モデルにおいて非常に強力な抗炎症活性を有する。

## 【表 10】

表10. Balb/cマウスで発生させた浮腫に1回局所投与した後の2-(3,5-ジヒドロキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-3-フェニルプロペニルニトリルおよび市販の抗炎症性化合物(カルシトリオール)の*in vivo*抗炎症効能ならびに浮腫の阻害%として表現されたデータ。

処理化合物	阻害%
2-(3,5-ジヒドロキシ-4- <i>i</i> -プロピルフェニル)-3-フェニルプロペニルニトリル	85.2
0.01%カルシトリオール	31.2

## 【0050】

## 化合物の合成

合成例1. 5-(1-ベンジル-2-フェニルエテニル)-2-*i*-プロピル-1,3-ベンゼンジオール (1)

a). WO 01/42231 A2 (Chen et al.)に報告されているように白色の結晶として3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピル安息香酸メチルを得た。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) : 1.32 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 3.66 (hept, J = 7.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 6H), 3.95 (s, 3H), 7.25 (s, 2H)。

## 【0051】

b). 2-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-1,3-ジフェニルプロパン-2-オール

無水エーテル(5mL)中のMg(0.252g, 10.4mmol)に無水エーテル(3mL)中の臭化ベンジル(1 mL, 8.41mL)を還流下で滴下した。添加終了後、反応混合物をさらに1時間還流させた。エーテル(15mL)中の3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピル安息香酸メチル(1.00g, 4.20mmol)を添加

した。エステルが完全に消失した後、反応混合物を室温まで冷却させた。水10mLを添加し、続いて2N HCl(10mL)を添加することにより、沈殿を溶解させた。有機層を分離し、水層をエーテル(3×50mL)で抽出した。無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を用いて抽出物を脱水した。溶媒を蒸発させ、続いて酢酸エチル:ヘキサン(1:9)を用いたフラッシュクロマトグラフィーを行うことにより、2-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-1,3-ジフェニルプロパン-2-オール(1.29g、79%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) : 1.28 (d, J = 7.2Hz, 6H), 3.08 (d, J = 13.3Hz, 2H), 3.35 (d, J = 13.3Hz, 2H), 3.6 (m, 1H), 3.95 (s, 6H), 6.44 (s, 2H), 6.9-7.5 (m, 10H)。

【 0 0 5 2 】

c) . 5-(1-ベンジル-2-フェニルエテニル)-2-*i*-プロピル-1,3-ベンゼンジオール (1) 10

N<sub>2</sub>下、-78 で、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL)中の2-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-1,3-ジフェニルプロパン-2-オール(0.63g、1.6mmol)に、BBr<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中1M、5.0mL、5.0mmol)を滴下した。反応液を-78 で1時間攪拌した後、温度を室温まで上昇させ、反応混合物を室温で一晩攪拌した。水(50mL)を添加し、続いて20% NaOHを添加することにより、pH>12に調整した。有機層を除去し、水層をヘキサン(2×10mL)で洗浄した。6N HClで水層をpH1まで酸性化させ、エーテル(3×50mL)で抽出した。抽出物を水(10mL)およびブライン(10mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を用いて脱水した。エーテルを蒸発させ、続いて酢酸エチル:ヘキサン(1:9)を用いたフラッシュクロマトグラフィーを行うことにより、5-(1-ベンジル-2-フェニルエテニル)-2-*i*-プロピル-1,3-ベンゼンジオール (1) (0.26g、47%)を液体として得た。0 で放置したところ、この液体は固化した。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) : 1.38 (d, J = 7.1Hz, 6H), 3.52 (hept, J = 7.1 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 6.51 (s, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.2-7.4 (m, 10H)。 20

【 0 0 5 3 】

合成例2 . 5-[1-(4-メチルベンジル)-2-(4-メチルフェニル)エテニル]-2-*i*-プロピル-1,3-ベンゼンジオール (2)

a) . 1,3-ビス(4-メチルフェニル)-2-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)プロパン-2-オール

例1(b)に記載のものと同じの方法を用いて、3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピル安息香酸メチルおよび臭化4-メチルベンジルから収率20%でこの物質を調製した。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) : 1.30 (d, J = 7.1Hz, 6H), 2.31 (s, 6H), 3.02 (d, J = 13.5Hz, 2H), 3.25 (d, J = 13.5Hz, 2H), 3.52 (m, 1H), 3.71 (s, 6H), 6.45 (s, 2H), 6.8-7.2 (m, 8H)。 30

【 0 0 5 4 】

b) . 5-[1-(4-メチルベンジル)-2-(4-メチルフェニル)エテニル]-2-*i*-プロピル-1,3-ベンゼンジオール (2)

以上で得た2-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-1,3-ビス(4-メチルフェニル)プロパン-2-オール(0.173g、0.41mmol)とピリジン塩酸塩(0.432g、3.72mmol)との混合物を、アルゴンストリーム下、200 で3時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却させた。2N HCl(10mL)およびエーテル(15mL)を添加した。有機層を分離し、水層をエーテル(2×15mL)で抽出した。無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を用いて抽出物を脱水した。エーテルを蒸発させ、続いて酢酸エチル:ヘキサン(1:9)を用いたフラッシュクロマトグラフィーを行うことにより、純粋な5-[1(Z)-1-(4-メチルベンジル)-2-(4-メチルフェニル)エテニル]-2-*i*-プロピル-1,3-ベンゼンジオール(17.7mg)、Z/E混合物(79.4mg)、および純粋な5-[1(E)-1-(4-メチルベンジル)-2-(4-メチルフェニル)エテニル]-2-*i*-プロピル-1,3-ベンゼンジオール(20.2mg)を全収率7%で得た。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) : 5-[1(Z)-1-(4-メチルベンジル)-2-(4-メチルフェニル)エテニル]-2-*i*-プロピル-1,3-ベンゼンジオール: 1.38 (d, J = 7.1Hz, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.5-3.8 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 6.07 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.94 (s, 4H), 7.13 (s, 4H)。5-[1(E)-1-(4-メチルベンジル)-2-(4-メチルフェニル)エテニル]-2-*i*-プロピル-1,3-ベンゼンジオール: 1.36 (d, J = 7.1Hz, 6H), 2.35 (s, 6H), 3.48 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.50 (s, 2H), 7.1-7.3 (m, 9H)。 40

## 【 0 0 5 5 】

合成例3 . 5-[1-(3-フルオロベンジル)-2-(3-フルオロフェニル)エテニル]-2-i-プロピル-1,3-ベンゼンジオール (3)

a) . 1,3-ビス(3-フルオロフェニル)-2-(3,5-ジメトキシ-4-i-プロピルフェニル)プロパン-2-オール

例1(b)に記載のものと同じの方法を用いて、3,5-ジメトキシ-4-i-プロピル安息香酸メチルおよび臭化3-フルオロベンジルから収率70%でこの物質を調製した。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) : 1.29 (d, J = 7.1Hz, 6H), 1.85 (s, 1H), 3.07 (d, J = 13.3Hz, 2H), 3.29 (d, J = 13.3Hz, 2H), 3.56 (qint, J = 7.1Hz, 1H), 3.72 (s, 6H), 6.42 (s, 2H), 6.7-7.2 (m, 8H)。

10

## 【 0 0 5 6 】

b) . 5-[1-(3-フルオロベンジル)-2-(3-フルオロフェニル)エテニル]-2-i-プロピル-1,3-ベンゼンジオール (3)

例2(b)に記載のものと同じの方法を用いて、1,3-ビス(3-フルオロフェニル)-2-(3,5-ジメトキシ-4-i-プロピルフェニル)プロパン-2-オールおよびピリジン塩酸塩から全収率78%でこの物質を調製した。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) : 5-[1(Z)-1-(3-フルオロベンジル)-2-(3-フルオロフェニル)エテニル]-2-i-プロピル-1,3-ベンゼンジオール: 1.38 (d, J = 7.1Hz, 6H), 3.44 (qint., J = 7.1Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 4.8 (b, 2H), 6.04 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.6-7.3 (m, 8H)。5-[1(E)-1-(3-フルオロベンジル)-2-(3-フルオロフェニル)エテニル]-2-i-プロピル-1,3-ベンゼンジオール: 1.38 (d, J = 7.1Hz, 6H), 3.45 (qint., J = 7.1Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.49 (s, 2H), 6.8-7.3 (m, 9H)。

20

## 【 0 0 5 7 】

合成例4 . 5-[1-(3,5-ジフルオロベンジル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エテニル]-2-i-プロピル-1,3-ベンゼンジオール (4)

a) . 1,3-ビス(3,5-ジフルオロベンジル)-2-(3,5-ジメトキシ-4-i-プロピルフェニル)プロパン-2-オール

例1(b)に記載のものと同じの方法を用いて、臭化3,5-ジフルオロベンジルおよび3,5-ジメトキシ-4-i-プロピル安息香酸メチルからこの物質を調製した。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) : 1.28 (d, J = 7.0Hz, 6H), 1.83 (s, 1H), 3.04 (d, J = 13.5Hz, 2H), 3.26 (d, J = 13.5Hz, 2H), 3.56 (qint, J = 7.0Hz, 1H), 3.74 (s, 6H), 6.40 (s, 2H), 6.5-6.8 (m, 6H)。

30

## 【 0 0 5 8 】

b) . 5-[1-(3,5-ジフルオロベンジル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エテニル]-2-i-プロピル-1,3-ベンゼンジオール (4)

例2(b)に記載のものと同じの方法を用いて、以上で得た1,3-ビス(3,5-ジフルオロベンジル)-2-(3,5-ジメトキシ-4-i-プロピルフェニル)プロパン-2-オールおよびピリジン塩酸塩から全収率70%でZ/E混合物としてこの物質を調製した。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) : 1.38 (d, J = 7.1Hz, 6H), 3.4 (m, 1H), 3.69, 3.99 (s, 2H), 6.04, 6.47 (s, 2H), 6.28, 6.98 (s, 1H), 6.49-6.78 (m, 6H)。

40

## 【 0 0 5 9 】

合成例5 . 5-(1-メチル-2-フェニルエテニル)-2-i-プロピル-1,3-ベンゼンジオール (5)

a) . 1-(3,5-ジメトキシ-4-i-プロピルフェニル)エタノール

無水エーテル(100mL)中のMg(2g, 82.2mmol)の懸濁液に無水エーテル(100mL)中のCH<sub>3</sub>I(5 mL, 80.4mmol)を添加した。添加終了後、反応混合物をさらに1時間還流させ、次に0℃まで冷却させた。LiBH<sub>4</sub>(THF中2.0M, 25mL, 50mmol)を添加し、続いて無水エーテル(300mL)中の3,5-ジメトキシ-4-i-プロピル安息香酸メチル(10.0g, 42.0mmol)を添加した。反応液を0℃で一晩攪拌した。水(50mL)を滴下し、続いて2N HCl(100mL)を滴下した。有機層を分離し、水層をエーテル(4×200mL)で抽出した。無水硫酸ナトリウムを用いて抽出物を脱水した。溶液を蒸発させて液体混合物を得た。これを精製することなく次のステップで直接

50

使用した。

【 0 0 6 0 】

b) . メチル3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルベンジルケトン

以上で得たアルコールとクロロクロム酸ピリジニウム(22.64g、105.0mmol)との混合物を、 $K_2CO_3$ (2.3g)の存在下で $CH_2Cl_2$ (80mL)中で1時間攪拌した。TLCにより反応をモニターした。反応終了後(約1時間後)、反応混合物を600mLのエーテル中に注いだ。これを短いフロリジルパッドに通した。TLCにより洗液をモニターしながら、パッドをエーテルで十分に洗浄した。溶媒を蒸発させ、続いて酢酸エチル:ヘキサン(2:98~1:9)を用いたフラッシュクロマトグラフィーを行うことにより、純粋なメチル3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルベンジルケトン(3.65g、39%、2ステップ)を白色の固体として得た。 $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ , ppm) :

1.31 (d,  $J = 7.1$ Hz, 6H), 2.62 (s, 3H), 3.67 (quint.,  $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.90 (s, 6H), 7.16 (s, 2H)。

【 0 0 6 1 】

c) . 2-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-1-フェニルプロパン-2-オール

例1(b)に記載のものと同じの手順を用いて、以上で得たメチル3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルベンジルケトン(3.65g)を1当量の $PhCH_2MgBr$ と反応させることにより、収率78%でこの化合物を調製した。 $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ , ppm) : 1.32 (d,  $J = 7.1$ Hz, 6H), 1.59 (s, 3H), 3.02 (d,  $J = 13.9$ Hz, 2H), 3.18 (d,  $J = 13.9$ Hz, 2H), 3.61 (quint.,  $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.81 (s, 6H), 6.60 (s, 2H), 7.0-7.4 (m, 6H)。

【 0 0 6 2 】

d) . 5-(1-メチル-2-フェニルエテニル)-2-*i*-プロピル-1,3-ベンゼンジオール (5)

例1(d)に記載のものと同じの手順により、以上で得た2-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-1-フェニルプロパン-2-オールおよび $BBr_3$ から収率39%でこの化合物を合成した。 $^1H$ NMR (DMSO, ppm) : 1.22 (d,  $J = 7.0$ Hz, 6H), 2.12 (s, 3H), 3.4 (m, 1H), 6.44 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 7.3-7.6 (m, 5H), 9.03 (s, 2H)。

【 0 0 6 3 】

合成例6 . 2-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-3-フェニルプロペニルニトリル (6)

a) . 3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルベンジルアルコール

0 において、無水エーテル(100mL)中の $LiAlH_4$ (95%)(5.00g、125mmol)の懸濁液に、エーテル(300mL)中の例1(b)で得た3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピル安息香酸メチル(17.67g、90.1mmol)の溶液を $N_2$ 下で添加した。懸濁液を0 で1時間攪拌し、次に室温でさらに1時間攪拌した。0 で飽和 $Na_2SO_4$ 水溶液(10mL)を徐々に添加することにより、反応を停止させた。混合物を1晩攪拌した。固形分を濾別し、濾液を蒸発乾固させて3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルベンジルアルコール(13.76g、収率88.3%)を白色の結晶として得た。 $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ , ppm) : 1.34 (d,  $J = 7.2$ Hz, 6H), 3.65 (hept.,  $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.88 (s, 6H), 4.70 (s, 2H), 6.62 (s, 2H)。

【 0 0 6 4 】

b) . 臭化3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルベンジル

0 において、無水エーテル(100mL)中の以上で得た3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルベンジルアルコール(12.57g、59.8mmol)に $PBr_3$ (3.0mL、31.2mmol)を窒素下で滴下した。TLCにより反応をモニターした。反応終了後(4時間後)、水(180mL)を添加した。有機層を分離し、水層をエーテル(3×50mL)で抽出した。抽出物を、水(20mL)、飽和 $Na_2CO_3$ (20mL)、水(20mL)、およびブライン(20mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて脱水した。溶液を蒸発させて純粋な臭化物を(14.93g、91.4%)白色固体として得た。 $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ , ppm) : 1.29 (d,  $J = 7.1$ Hz, 6H), 3.64 (hept.,  $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.84 (s, 6H), 4.50 (s, 2H), 6.60 (s, 2H)。

【 0 0 6 5 】

c) . 3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルベンジルニトリル

DMF(30mL)中の以上で得た臭化物(4.81g、17.6mmol)および $NaCN$ (1.64、33.5mmol)の懸濁

液を50 で2時間攪拌した。TLCにより反応の終了を判定した。反応混合物を室温まで冷却し、水(200mL)中に注いだ。濾過により白色沈殿を収集した。固体を水(2×50mL)で洗浄し、空气中で乾燥させて、3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルベンジルニトリル(3.74g、97%)を得た。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) : 1.29 (d, J = 7.1Hz, 6H), 3.60 (quint., J = 7.1Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.84 (s, 6H), 6.51 (s, 2H)。

【 0 0 6 6 】

d) . 2-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-3-フェニルプロペニルニトリル (6)  
3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルベンジルニトリル(1.00g、4.56mmol)とベンジルアルデヒド(0.49g、4.62mmol)と20% NaOH水溶液(15滴)との混合物を、エタノール(20mL)中で5時間還流させた。反応終了後、溶液を室温まで冷却させた。黄色の針状結晶(1.21g、86%)としてアクリロニトリル6を得た。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) : 1.32 (d, J = 7.1Hz, 6H), 3.65 (quint., J = 7.1Hz, 1H), 3.91 (s, 6H), 6.85 (s, 2H), 7.4-7.6 (m, 4H), 7.8-8.0 (m, 2H)。

10

【 0 0 6 7 】

合成例7 . 2-(3,5-ジヒドロキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-3-フェニルプロペニルニトリル (7)

例1(c)に記載のものと同じの手順により、6およびBBr<sub>3</sub>からこの化合物を調製した。<sup>1</sup>HNMR (DMSO, ppm) : 1.23 (d, J = 6.8Hz, 6H), 3.3-3.4 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.63 (s, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.5-7.6 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.8-7.9 (m, 1H), 9.39 (s, 2H)。

20

【 0 0 6 8 】

合成例8 . 5-(2,2-ジフェニルエテニル)-2-*i*-プロピル-1,3-ベンゼンジオール (8)

a) . 2-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-1,1-ジフェニルエタノール

例1(b)に記載のものと同じの手順により、例6(b)で得た臭化3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルベンジル、Mg、およびベンゾフェノンからこの化合物を調製した。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) : 1.24 (d, J = 7.1Hz, 6H), 3.3-3.5 (m, 1H), 3.56 (s, 6H), 3.72 (d, J = 15.4 Hz, 2H), 6.04 (s, 2H), 7.2-7.7 (m, 10H)。

【 0 0 6 9 】

b) . 5-(2,2-ジフェニルエテニル)-2-*i*-プロピル-1,3-ベンゼンジオール (8)

例1(c)に記載のものと同じの手順により、以上で得た2-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-1,1-ジフェニルエタノールおよびBBr<sub>3</sub>からこの化合物を調製した。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) : 1.41 (d, J = 7.0Hz, 6H), 3.39 (m, J = 7.0Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 7.2-7.5 (m, 10H)。

30

【 0 0 7 0 】

合成例9 . 3-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-2-フェニルプロペニルニトリル (9)

a) . 3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルベンジルアルデヒド

例6(a)で得た3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルベンジルアルコール(13.05g、62.1mmol)とクロロクロム酸ピリジニウム(33.92g、157mmol)との混合物を、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(4.18g、30mmol)の存在下でCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100mL)中で30分間攪拌した。エーテル(300mL)を添加して反応を停止させた。混合物をフロリジルの短いパッドに通し、エーテルで十分に洗浄した。溶媒を蒸発させ、3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルベンジルアルデヒド(11.89g、収率92%)を帯黄色の結晶として得た。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) : 1.32 (d, J = 7.2Hz, 6H), 3.68 (hept., J = 7.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 6H), 7.12 (s, 2H), 9.96 (s, 1H)。

40

【 0 0 7 1 】

b) . 3-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-2-フェニルプロペニルニトリル (9)

例6(d)に記載のものと同じの手順により、以上で得た3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルベンジルアルデヒドおよびベンジルニトリルからこの化合物を調製した。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) : 1.33 (d, J = 7.1Hz, 6H), 3.73 (quint., J = 7.1Hz, 1H), 3.91 (s, 6H), 7.15 (s, 2H), 7.4-7.5 (m, 4H), 7.6-7.8 (m, 2H)。

50

## 【 0 0 7 2 】

合成例10 . 3-(3,5-ジヒドロキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-2-フェニルプロペニルニトリル (10)

例2(b)に記載のものと同じの手順により、3-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-2-フェニルプロペニルニトリル (9)およびピリジン塩酸塩からこの化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) : 1.34 (d, J = 7.0Hz, 6H), 3.48 (qint., J = 7.0Hz, 1H), 6.95 (s, 2H), 7.2-7.5 (m, 5H), 7.6-7.7 (m, 1H)。

## 【 0 0 7 3 】

合成例11 . 1-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-2-フェニルプロペン (11)

0 において、THF(100mL)中のジエチル(1-フェニルエチル)ホスホネート(8.72g、36.0mmol)の溶液にNaH(鉱油中60%)(2.95g、73.8mmol)をN<sub>2</sub>下で添加した。添加終了後、懸濁液を0 で1時間攪拌し、THF(100mL)中の例9(a)で得た3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルベンジルアルデヒド(7.24g、34.8mmol)を添加した。反応液を0 で1時間保持し、次に45~50で10時間保持した。反応液を0 まで冷却させた。水(50mL)を徐々に添加して反応を停止させ、次に2N HCl(200mL)を添加した。混合物をエーテル(3×200mL)で抽出した。無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を用いて抽出物を脱水した。エーテルを蒸発させ、粗製の1-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-2-フェニルプロペンを得た。ヘキサン中の10%酢酸エチルを用いたフラッシュクロマトグラフィーを行うことにより、粗生成物の少量部分を精製して純粋な生成物を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) : 1.33 (d, J = 7.1Hz, 6H), 2.37 (d, J = 1.3Hz, 3H), 3.64 (hept., J = 7.1Hz, 1H), 3.86 (s, 6H), 6.59 (s, 2H), 6.82 (m, 1H), 7.30-7.61 (m, 5H)。

## 【 0 0 7 4 】

合成例12 . 5-(2-メチル-2-フェニルエテニル)-2-*i*-プロピル-1,3-ベンゼンジオール (12)

例1(c)に記載のものと同じの手順により、1-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-2-フェニルプロペン (11)およびBBr<sub>3</sub>から収率63%でこの化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) : 1.42 (d, J = 7.0Hz, 6H), 2.32 (d, J = 1.4Hz, 3H), 3.49 (hept., J = 7.0Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 6.39 (s, 2H), 6.67 (m, 1H), 7.58-7.33 (m, 5H)。

## 【 0 0 7 5 】

合成例13 . 1-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-フェニルプロペン (13)

例11に記載のものと同じの方法により、3,5-ジメトキシベンジルアルデヒドおよびジエチル(1-フェニルエチル)ホスフェートから収率73%でこの物質を合成した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) : 2.33 (d, J = 1.2Hz, 3H), 3.85 (s, 6H), 6.43 (t, J = 2.2Hz, 1H), 6.56 (d, J = 2.2Hz, 2H), 6.81 (d, J = 1.2Hz, 1H), 7.3-7.7 (m, 5H)。

## 【 0 0 7 6 】

合成例14 . 5-(2-メチル-2-フェニルエテニル)-1,3-ベンゼンジオール (14)

例1(c)に記載のものと同じの手順により、1-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-フェニルプロペン (13)およびBBr<sub>3</sub>から収率63%でこの化合物を調製した。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>C(O)CD<sub>3</sub>, ppm) : 2.21 (d, J = 1.5Hz, 3H), 6.23 (t, J = 2.2Hz, 1H), 6.36 (d, J = 2.2Hz, 2H), 6.68 (m, 1H), 7.2-7.6 (m, 5H)。

## 【 0 0 7 7 】

合成例15 . 2-[2-(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)エテニル]ピリジン (15)

a) . ジエチル(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルベンジル)ホスホネート

例6(b)で得た臭化3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルベンジル(5.01g、18.3mmol)およびトリエチルホスファイト(4.7mL、27.4mmol)との混合物を、Bu<sub>4</sub>NI(0.05g)の存在下、110~130で一晩加熱した。減圧下、110 で過剰のトリエチルホスファイトを除去し、ホスホネート(5.58g、92%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) : 1.27 (d, J = 7.1Hz, 6H), 1.29 (t, J = 7.0Hz, 6H), 3.12 (d, J = 21.5Hz, 2H), 3.4-3.7 (m, 1H), 3.80 (s, 6H), 4.06 (d, J = 7.1, 7.1Hz, 4H), 6.50 (d, J = 2.6Hz, 2H)。

## 【 0 0 7 8 】

10

20

30

40

50

b) . 2-[2-(3.5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)エテニル]ピリジン (15)

例11に記載のものと同じの方法により、以上で調製したホスホネートおよびピリジンカルボキサルデヒドから収率41%でこの物質を調製した。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) : 1.32 (d, J = 7.1Hz, 6H), 3.65 (qint., J = 7.1Hz, 1H), 3.88 (s, 6H), 6.81 (s, 2H), 7.15 (d, J = 16Hz, 1H), 7.1-7.2 (m, 1H), 7.4-7.5 (m, 1H), 7.60 (d, J = 16Hz, 1H), 7.70 (ddd, J = 7.9, 7.9, 1.8Hz, 1H), 8.60-8.66 (m, 1H)。

【 0 0 7 9 】

合成例16 . 2-[2-(3.5-ジヒドロキシ-4-*i*-プロピルフェニル)エテニル]ピリジン塩酸塩 (16)

エーテル抽出物に6N HClを添加して塩酸塩として16を析出させたこと以外は例1(d)に記載のものと同様の類似した方法により、例15(b)で得た15およびBBr<sub>3</sub>から収率27%でこの物質を調製した。<sup>1</sup>HNMR (DMSO, ppm) : 1.22 (d, J = 7.0Hz, 6H), 3.51 (qint., J = 7.0Hz, 1H), 6.59 (s, 2H), 7.13 (d, J = 16.4, 1H), 7.6-7.9 (m, 2H), 8.3-8.5 (m, 2H), 8.72 (d, J = 6.4Hz, 1H)。

【 0 0 8 0 】

合成例17 . 2-[2-(3.5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)エテニル]チオフェン (17)

例15(b)に記載のものと同じの方法により、例15(a)で得たジエチル(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルベンジル)ホスホネートおよびチオフェンカルボキサルデヒドから収率78%でこの物質を調製した。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) : 1.32 (d, J = 7.1Hz, 6H), 3.70 (qint., J = 7.1Hz, 1H), 3.89 (s, 6H), 6.69 (s, 2H), 6.90 (d, J = 16Hz, 1H), 7.0-7.3 (m, 4H)。

【 0 0 8 1 】

合成例18 . 2-*i*-プロピル-5-(2-チオフェン-2-イルエテニル)-1,3-ベンゼンジオール (18)

例2(b)に記載のものと同じの方法により、例17で得た2-[2-(3.5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)エテニル]チオフェンおよびピリジン塩酸塩から収率24%でこの物質を調製した。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) : 1.40 (d, J = 7.1Hz), 3.47 (qint., J = 7.1Hz, 1H), 4.8 (b, 2H), 6.48 (s, 2H), 6.74 (d, J = 16Hz, 1H), 7.0-7.1 (m, 3H), 7.2-7.3 (m, 1H)。

【 0 0 8 2 】

合成例19 . 2-[2-(3.5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルフェニル)エテニル]フラン (19)

例15(b)に記載のものと同じの手順により、例15(a)で得たジエチル(3,5-ジメトキシ-4-*i*-プロピルベンジル)ホスホネートおよび2-フルアルデヒドから収率56%でこの物質を調製した。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) : 1.32 (d, J = 7.1Hz, 6H), 3.62 (hept, J = 7.1Hz, 1H), 3.89 (s, 6H), 6.4-6.5 (m, 2H), 6.68 (s, 2H), 6.85 (d, J = 16.2Hz, 1H), 7.06 (d, J = 16.2Hz, 1H), 7.45 (b, 1H)。

【 0 0 8 3 】

合成例20 . 5-(2-メチル-2-フェニルエテニル)-2-*i*-プロピル-1,3-ベンゼンジオールジアセテート (20)

0 において、ジクロロメタン(100mL)中の5-(2-メチル-2-フェニルエテニル)-2-*i*-プロピル-1,3-ベンゼンジオール(12)(3.93mmol)およびトリエチルアミン(10.8mmol)に、塩化アセチルを滴下した。TLCにより反応をモニターした。反応終了後(約30分後)、水(50mL)を添加した。有機層を分離し、2N HCl(30mL)、H<sub>2</sub>O(50mL)、飽和NaHCO<sub>3</sub>(50mL)、H<sub>2</sub>O(50mL)、およびブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを用いて脱水した。溶液を蒸発させ、続いてヘキサン中の5%酢酸エチルを用いたフラッシュクロマトグラフィーを行うことにより、5-(2-メチル-2-フェニルエテニル)-2-*i*-プロピル-1,3-ベンゼンジオールジアセテート (20)を得た。

【 0 0 8 4 】

合成例21 . 2-(3,5-ジヒドロキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-3-フェニルプロペン酸 (21)

出発物質(7)が消失するまで、化合物2-(3,5-ジヒドロキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-3-

10

20

30

40

50

フェニルプロペニルニトリル(7)を40% KOH中で還流させた。反応混合物を室温まで冷却させ、2N HClを添加してpHを1に調整した。これをエーテルで3回抽出した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を用いて抽出物を脱水した。溶媒を蒸発させ、続いてフラッシュクロマトグラフィーを行うことにより、化合物(21)を得た。

【 0 0 8 5 】

合成例22 . 3-(3,5-ジヒドロキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-2-フェニルプロペン酸 (22)

出発物質(10)が消失するまで、化合物3-(3,5-ジヒドロキシ-4-*i*-プロピルフェニル)-2-フェニルプロペニルニトリル(10)を40% KOH中で還流させた。反応混合物を室温まで冷却させ、2N HClを添加してpHを1に調整した。これをエーテルで3回抽出した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を用いて抽出物を脱水した。溶媒を蒸発させ、続いてフラッシュクロマトグラフィーを行うことにより、化合物(22)を得た。

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I
A 6 1 K	31/341 (2006.01)	A 6 1 K 31/341
A 6 1 K	31/381 (2006.01)	A 6 1 K 31/381
A 6 1 K	31/4402 (2006.01)	A 6 1 K 31/4402
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P	37/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/00
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 0 5
C 0 7 C	39/373 (2006.01)	C 0 7 C 39/373
C 0 7 C	43/215 (2006.01)	C 0 7 C 43/215
C 0 7 C	59/52 (2006.01)	C 0 7 C 59/52
C 0 7 C	69/16 (2006.01)	C 0 7 C 69/16
C 0 7 C	255/37 (2006.01)	C 0 7 C 255/37
C 0 7 D	213/30 (2006.01)	C 0 7 D 213/30
C 0 7 D	307/42 (2006.01)	C 0 7 D 307/42
C 0 7 D	333/16 (2006.01)	C 0 7 D 333/16

- (72)発明者 チェン, ゲンファイ  
 カナダ国 ヴィ5シー 2アール6 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, フランセス 4  
 5 7 3
- (72)発明者 リュー, ウェイ  
 カナダ国 ヴィ3ジェー 3エヌ2 ブリティッシュ コロンビア, コーキットラム, コモ レイ  
 ク アベニュー 9 4 7
- (72)発明者 リ, ジャンション  
 カナダ国 ヴィ3エイチ 2ティー4 ブリティッシュ コロンビア, ポート ムーディー, バッ  
 キングム ドライブ 1 1 7
- (72)発明者 ウェブスター, マルコム, ジョン  
 カナダ国 ヴィ7アール 4ピー3 ブリティッシュ コロンビア, ノース バンクーバー, モリ  
 ナ ロード, 5 5 5 1

審査官 前田 憲彦

- (56)参考文献 国際公開第99/056737(WO, A1)  
 特開平07-053359(JP, A)  
 特開平02-004729(JP, A)  
 特開昭63-022079(JP, A)  
 特開昭55-002698(JP, A)  
 特表2004-527455(JP, A)  
 特表2003-516400(JP, A)  
 特開昭61-022047(JP, A)  
 特開平07-267941(JP, A)  
 特表平06-509558(JP, A)

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 39/00  
 A61K 31/00  
 C07C 43/00  
 C07C 59/00  
 C07C 69/00

C07C 255/00  
C07D 213/00  
C07D 307/00  
C07D 333/00  
CAplus(STN)  
REGISTRY(STN)