

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4575771号
(P4575771)

(45) 発行日 平成22年11月4日(2010.11.4)

(24) 登録日 平成22年8月27日(2010.8.27)

(51) Int. Cl.	F I
C O 7 C 59/90 (2006.01)	C O 7 C 59/90 C S P
C O 7 C 69/716 (2006.01)	C O 7 C 69/716 Z
C O 7 C 323/22 (2006.01)	C O 7 C 323/22
C O 7 C 323/52 (2006.01)	C O 7 C 323/52
A 6 1 K 31/192 (2006.01)	A 6 1 K 31/192

請求項の数 16 (全 78 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2004-518890 (P2004-518890)
(86) (22) 出願日	平成15年7月8日(2003.7.8)
(65) 公表番号	特表2005-532385 (P2005-532385A)
(43) 公表日	平成17年10月27日(2005.10.27)
(86) 国際出願番号	PCT/FR2003/002127
(87) 国際公開番号	W02004/005233
(87) 国際公開日	平成16年1月15日(2004.1.15)
審査請求日	平成18年6月28日(2006.6.28)
(31) 優先権主張番号	02/08571
(32) 優先日	平成14年7月8日(2002.7.8)
(33) 優先権主張国	フランス (FR)

(73) 特許権者	503067111 ジェンフィ G E N F I T フランス国、エフ-59120 ルー、 ヴニユー・ユージェン・アヴィネ 885、 リル・メトロポール、パルク・ユーラサン テ
(74) 代理人	100078662 弁理士 津国 肇
(74) 代理人	100075225 弁理士 篠田 文雄
(72) 発明者	ナジブ, ジャミラ フランス国、エフ-59211 サント、 リュ・クレマンソー 185

最終頁に続く

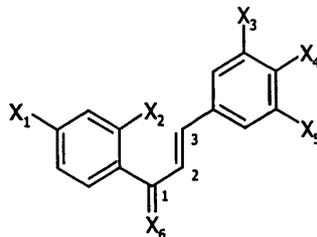
(54) 【発明の名称】 置換1, 3-ジフェニルプロパ-2-エン-1-オン誘導体、その調製及び使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式(I)：

【化1】



(I)

〔式中、

X1は、ハロゲン又は-R1基又は以下の式：-G1-R1(G1は、酸素原子又はイオウ原子を表し、R1は、1~7個の炭素原子を有する非置換アルキル基を表す)に相当する基を表し、

X2は、水素原子又はヒドロキシ基又は非置換アルキルオキシ基を表し、

X3は、1~7個の炭素原子を有する非置換アルキル基を表し、

X4は、以下の式：-G4-R4(G4は、酸素原子又はイオウ原子を表し、R4は、群

1の一部である置換基によって置換されたアルキル基を表す)に相当する基を表し、
 X5は、1～7個の炭素原子を有する非置換アルキル基を表し、
 X6は、酸素原子であり、
 群1の置換基は、式： $-COOR_6$ に相当するカルボキシ基及び式： $-CONR_6R_7$ に
 相当するカルバモイル基より成る群から選択され、
 R₆及びR₇は、同一であるか又は異なって、水素原子、又は1～7個の炭素原子を有す
 るアルキル基を表す)
 で表されることを特徴とする、置換1,3-ジフェニルプロパ-2-エン-1-オン誘導
 体、それらの光学異性体、幾何異性体、ラセミ体、塩、又はそれらの水和物。

【請求項2】

シス又はトランスの配置に相当することができることを特徴とする、請求項1に記載の
 誘導体。

【請求項3】

X2が、水素原子であることを特徴とする、請求項1又は2に記載の誘導体。

【請求項4】

X1が、 $-G1-R1$ 基であることを特徴とする、請求項1～3のいずれか1項に記載
 の誘導体。

【請求項5】

G4が、酸素原子であり、X3及びX5が、メチル基であることを特徴とする、請求項
 1～4のいずれか1項に記載の誘導体。

【請求項6】

X4が、 $OC(CH_3)_2COOR_6$ を表し、R6が、請求項1と同義であることを特
 徴とする、請求項1～5のいずれか1項に記載の誘導体。

【請求項7】

1-〔2-ヒドロキシ-4-クロロフェニル〕-3-〔3,5-ジメチル-4-カルボキ
 シジメチルメチルオキシフェニル〕プロパ-2-エン-1-オン、

1-〔2-ヒドロキシ-4-クロロフェニル〕-3-〔3,5-ジメチル-4-イソプロ
 ピルオキシカルボニルジメチルメチルオキシフェニル〕プロパ-2-エン-1-オン、

1-〔4-クロロフェニル〕-3-〔3,5-ジメチル-4-tertブチルオキシカル
 ボニルジメチルメチルオキシフェニル〕プロパ-2-エン-1-オン、

1-〔4-クロロフェニル〕-3-〔3,5-ジメチル-4-イソプロピルオキシカルボ
 ニルジメチルメチルオキシフェニル〕プロパ-2-エン-1-オン、

1-〔4-クロロフェニル〕-3-〔3,5-ジメチル-4-カルボキシジメチルメチル
 オキシフェニル〕プロパ-2-エン-1-オン、

1-〔2-ヒドロキシ-4-プロモフェニル〕-3-〔3,5-ジメチル-4-カルボキ
 シジメチルメチルオキシフェニル〕プロパ-2-エン-1-オン、

1-〔4-メチルチオフェニル〕-3-〔3,5-ジメチル-4-tertブチルオキシ
 カルボニルジメチルメチルオキシフェニル〕プロパ-2-エン-1-オン、

1-〔4-メチルチオフェニル〕-3-〔3,5-ジメチル-4-イソプロピルオキシカ
 ルボニルジメチルメチルオキシフェニル〕プロパ-2-エン-1-オン、

1-〔4-メチルチオフェニル〕-3-〔3,5-ジメチル-4-カルボキシジメチルメ
 チルオキシフェニル〕プロパ-2-エン-1-オン、

1-〔4-ヘキシルオキシフェニル〕-3-〔3,5-ジメチル-4-tertブチルオ
 キシカルボニルジメチルメチルオキシフェニル〕プロパ-2-エン-1-オン、

1-〔4-ヘキシルオキシフェニル〕-3-〔3,5-ジメチル-4-カルボキシジメチ
 ルメチルオキシフェニル〕プロパ-2-エン-1-オン、

1-〔2-メチルオキシ-4-クロロフェニル〕-3-〔3,5-ジメチル-4-tert
 ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシフェニル〕プロパ-2-エン-1-オン、

1-〔2-メチルオキシ-4-クロロフェニル〕-3-〔3,5-ジメチル-4-カルボ

10

20

30

40

50

キシジメチルメチルオキシフェニル}プロパ-2-エン-1-オン、
 1-[4-ヘプチルフェニル]-3-[3,5-ジメチル-4-tertブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシフェニル}プロパ-2-エン-1-オン、
 1-[4-ヘプチルフェニル]-3-[3,5-ジメチル-4-カルボキシジメチルメチルオキシフェニル}プロパ-2-エン-1-オン、
 1-[4-プロモフェニル]-3-[3,5-ジメチル-4-tertブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシフェニル}プロパ-2-エン-1-オン、
 1-[4-プロモフェニル]-3-[3,5-ジメチル-4-カルボキシジメチルメチルオキシフェニル}プロパ-2-エン-1-オン

より成る群から選択されることを特徴とする、請求項1~6のいずれか1項に記載の誘導体。

10

【請求項8】

1-[4-メチルチオフェニル]-3-[3,5-ジメチル-4-カルボキシジメチルメチルオキシフェニル}プロパ-2-エン-1-オン、
 1-[4-メチルチオフェニル]-3-[3,5-ジメチル-4-tertブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシフェニル}プロパ-2-エン-1-オン、及び
 1-[4-メチルチオフェニル]-3-[3,5-ジメチル-4-イソプロピルオキシカルボニルジメチルメチルオキシフェニル}プロパ-2-エン-1-オン

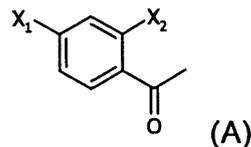
より成る群から選択されることを特徴とする、請求項1に記載の誘導体。

20

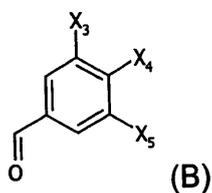
【請求項9】

塩基性又は酸性の媒体中にて、式(B)に相当する少なくとも1つの化合物を、式(A)に相当する少なくとも1つの化合物に接触させることを含み、式(A)及び式(B)が以下であり、式中のX1、X2、X3、X4及びX5は請求項1と同義であることを特徴とする、式(I)で表される化合物の調製方法。

【化2】



30



【請求項10】

薬学上許容可能な支持体の中で請求項1~8のいずれか1項で定義するような式(I)により表される少なくとも1つの化合物を含む医薬組成物。

40

【請求項11】

化合物が、式(I)(式中、X2は、水素原子を表し、X6は、酸素原子を表し、X1は、-G1-R1基を表し、X4は、-G4-R4基(G4は、酸素原子である)であり、X3及びX5は、それぞれ、R3及びR5(R3及びR5は、アルキル基である)を表す)により表される、請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項12】

脳血管病態の治療又は予防のための、請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項13】

脳血管病態が脳虚血であることを特徴とする、請求項12に記載の医薬組成物。

50

【請求項 1 4】

脳血管病態が出血性脳卒中であることを特徴とする請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

予防法又は好ましくは治療法において、脳血管病態及びさらに好ましくは脳虚血を治療するための医薬組成物を調製するための、少なくとも 1 つの置換 1, 3 - ジフェニルプロパ - 2 - エン - 1 - オン誘導体の使用であって、置換 1, 3 - ジフェニルプロパ - 2 - エン - 1 - オン誘導体が、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項で定義されるような一般式 (I) で表されることを特徴とする、使用。

【請求項 1 6】

置換 1, 3 - ジフェニルプロパ - 2 - エン - 1 - オン誘導体が、式 (I) (式中、X 2 は、水素原子を表し、X 6 は、酸素原子を表し、X 1 は、- G 1 - R 1 基であり、X 4 は、- G 4 - R 4 基 (G 4 は、酸素原子である) であり、X 3 及び X 5 は、それぞれ、R 3 及び R 5 (R 3 及び R 5 は、アルキル基である) を表す) によって表される、請求項 1 5 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、新規の置換 1, 3 - ジフェニルプロパ - 2 - エン - 1 - オン誘導体、それを含む医薬組成物及び特に脳虚血の治療へのその治療的使用に関する。本発明はまた前記誘導体を調製する方法にも関する。

【0 0 0 2】

フランスでは、脳血管疾患 (毎年 1 5 0 , 0 0 0 件が新しく発症する) は、成人の死因の 3 番目であり、障害の原因となっている。虚血及び出血性脳卒中は、全脳血管障害のそれぞれ 8 0 % 及び 2 0 % を占める。虚血性脳卒中は、脳血管疾患の罹病率及び死亡率を下げるために対処されねばならない重要な治療問題である。虚血の急性期の治療だけでなく、その予防においても進歩している。従って、この病態の治療ではリスク因子の同定及び管理が必須であることに留意することが重要である。

【0 0 0 3】

薬剤に基づく脳虚血の治療は、様々な戦略に基づいている。第 1 の戦略は、リスク因子 (高血圧、高コレステロール血症、糖尿病、心房性細動など) の予防を介した、又は特に、抗血小板製剤もしくは抗凝固剤の助けを借りた血栓の予防を介した、脳虚血障害の発生を予防することを含む (Gorelick, 2002) (Adams, 2002)。

【0 0 0 4】

第 2 の戦略は、長期の結末を減弱するように虚血の急性期を治療することを含む (Luts ep and Clark, 2001)。

【0 0 0 5】

脳虚血の病態生理は以下のように説明することができる: ニューロンが壊死している虚血病巣と無傷な神経組織との中間帯、虚血の境目は、再灌流が生じなければ、又は神経保護が不十分であれば、数日の経過でニューロン死に至る病態生理的カスケードの部位である。最初の数時間で起きるこの最初の出来事は、ニューロンの脱分極及び脳浮腫を招くグルタミン酸塩の大量放出である。細胞へのカルシウムの流入がミトコンドリアの損傷を誘発し、フリーラジカルの放出を招き、またニューロン膜の分解を促進する酵素の誘導を招く。カルシウムの流入及びフリーラジカルの産生は次には NF - k B のような特定の転写因子を活性化する。前記活性化は、炎症過程、たとえば、内皮接着タンパク質、虚血病巣への多核好中球の浸潤、ミクログリアの活性化、一酸化窒素 (NO) シンターゼ II 型又はシクロオキシゲナーゼ II 型のような酵素の誘導を誘発する。これらの炎症過程は細胞に毒性のある NO 又はプロスタノイド類の放出を招く。これらの過程は合わせて結果として、不可逆性の病変を含むアポトーシスの現象を生じる (Dirnagl, Iadecola et al., 1999)。

【0 0 0 6】

予防的神経保護の概念は、虚血耐性現象を示す動物モデルにおける実験データに基づいている。実際、実験的に脳虚血を誘発する前に適用した様々な処置によって後の重症度が軽減される。様々な刺激によって脳虚血耐性を誘導することができる：プレコンディショニング（長く続く虚血に先立つ短い虚血）；熱ストレス；低用量の細菌性リポ多糖類の投与（Bordet, Deplanque et al., 2000）。

【0007】

前記刺激は、保護メカニズムを誘発する徴候を活性化する耐性メカニズムを誘導する。様々な誘発メカニズムが同定されている：サイトカイン、炎症経路、フリーラジカル、NO、ATP依存性カリウムチャンネル、アデノシン。初期事象の発症と虚血耐性との間に見られる遅延時間は、タンパク質合成の必要性から生じる。種々のタンパク質が虚血耐性を誘発することが明らかにされている：熱ショックタンパク質、抗酸化酵素及び抗アポトーシスタンパク質（Nandagopal, Dawson et al., 2001）。

10

【0008】

従って、動脈硬化症、糖尿病、肥満などのような脳血管障害のリスク因子の発生を防ぐことが可能であり、予防的神経保護だけでなく、脳虚血の急性期における積極的な神経保護を提供することが可能である化合物に対する真のニーズがある。

【0009】

フィブレート類は高グリセリド血症の処置に広く使用されている。それらはまた、高コレステロール血症にも有益な効果を有する。フィブレート類は作用の多面的メカニズムを有する。それらは、脂質輸送又は代謝に関与するタンパク質の発現の調節に関与するあるクラスの核受容体（PPAR）を活性化する。フィブレートの作用メカニズムの多面的性質は、PPAR標的遺伝子の多様性から生じている。実際、フィブレートは、血清脂質レベルを正常化することが可能なので、動脈硬化症の発生を低減することが可能であるが、それらはまた、血管壁や血栓に対して抗炎症特性も示す（Fruchart, Staels et al., 2001）。

20

【0010】

PPAR（ α 、 β 、 γ ）は、ホルモン活性化核受容体ファミリーに属する。リガンドに結合することにより活性化されると、レチノイド-X受容体と二量体を形成し（RXR）、標的遺伝子のプロモーター配列に位置する「ペルオキシソーム増殖因子応答エレメント」（PPRE）に結合する。PPARのPPREへの結合は、それによって標的遺伝子の発現を誘導する（Fruchart, Staels et al., 2001）。PPARは種々の臓器に広く分布しており、PPARを除いてすべてある程度の組織特異性を呈するが、その発現は、遍在であると思われる。PPARの発現は肝臓及び腸管内腔で特に高く、PPAR α は、脂肪組織及び脾臓に主に発現される。3つのサブタイプ（ α 、 β 、 γ ）は、中枢神経系で発現されている。希突起膠細胞及び星状細胞のような細胞は、PPAR γ サブタイプをさらに特に発現する（Kainu, Wikstrom et al., 1994）。

30

【0011】

PPARの標的遺伝子は脂質代謝及びグルコース代謝を制御する。しかしながら、最近の発見によれば、PPARはそのほかの生物学的過程に関与することが示唆されている。リガンドによるPPARの活性化は、炎症過程、抗酸化酵素、血管形成、細胞の増殖と分化、アポトーシス、iNOS、MMPアーゼ及びTIMPの活性を調節する遺伝子の転写活性に変化を誘導する（Smith, Dipreta et al., 2001; Clark 2002）。たとえば、PPAR α 及びPPAR γ の活性化は、上皮角化細胞の増殖停止に関与し、その分化を促進する（Ellis, Varani et al., 2000; Komuves, Hanley et al., 2000）。

40

【0012】

フリーラジカルは、たとえば、アレルギー、腫瘍のイニシエーション及びプロモーション、循環器疾患（動脈硬化症、虚血）、遺伝性及び代謝性疾患（糖尿病）、感染性及び変性疾患（アルツハイマー病、パーキンソン病、プリオンなど）を含む多種多様な病態、及び眼科疾患において、役割を担っている（Mates, Perez-Gomez et al., 1999）。

【0013】

50

正常な細胞機能の間で、活性酸素種 (ROS) が産生される。ROS は、ヒドロキシルラジカル (OH[•])、スーパーオキシドアニオン (O₂^{•-})、過酸化水素 (H₂O₂) 及び一酸化窒素 (NO) を含む。前記種は極めて変化しやすく、その高い化学的反応性のために、細胞の生物機能への危険性の構成要素となる。それらは、脂質の過酸化、特定の酵素の酸化及びタンパク質の非常に強い酸化を誘導してその分解を招く。脂質の過酸化の保護は、過酸化生成物が DNA の損傷を起こしうるので、好気性生物においては極めて重要な過程である。従って、生来の抗酸化防御によるラジカル種の産生、処理及び除去の間の平衡の調節緩和又は改変は、細胞又は生物に有害な過程の成立を招く。

【0014】

ROS は、酵素成分及び非酵素成分を含む抗酸化系を介して処理される。酵素系は以下の特徴を有する数種の酵素から成る：

10

【0015】

* スーパーオキシドジスムターゼ (SOD) は、それを過酸化物に変換することによってスーパーオキシドラジカルを破壊する。過酸化物は次にもう1つの酵素系の作用を受ける。低レベルのSODは、酸素呼吸によって常に産生されている。ヒトでは3クラスのSODが同定されており、それぞれ、補因子として、Cu、Zn、Fe、Mn、又はNiを含有する。ヒトの3種の形態のSODは以下のように分布される：細胞質Cu-Zn-SOD、ミトコンドリアMn-SOD及び細胞外SOD。

【0016】

* カタラーゼは過酸化水素 (H₂O₂) を水とO₂に変換するのに非常に効率的である。過酸化水素は好気性生物では酵素的に異化される。カタラーゼはまた種々のヒドロペルオキシド (ROOH) の還元も触媒する。

20

【0017】

* グルタチオンペルオキシダーゼは、補因子としてセレンウムを利用し、グルタチオンを用いてヒドロペルオキシド (ROOH及びH₂O₂) の還元を触媒し、それによって酸化的損傷に対して細胞を保護する。

【0018】

非酵素的抗酸化防御は、食事で合成される又は供給される分子を含む。

【0019】

抗酸化分子は様々な細胞区画に存在する。たとえば、脱被毒酵素は、フリーラジカルを除去し、細胞の生命に必須である。3種の最も重要な抗酸化化合物は、カロチノイド類、ビタミンC及びビタミンEである (Gilgun-Sherki, Melamed et al., 2001)。

30

【0020】

脳虚血及びその結果としての影響により誘導されるアポトーシスの現象を回避するために、本発明者らは、前記リスク因子の発生を防ぐことが可能であり、予防的な神経保護だけでなく、脳虚血の急性期の間で積極的な神経保護も提供することが可能である新規の化合物を開発した。

【0021】

また、本発明者らは、本発明に係る化合物が、同時に、PPAR活性化剤、酸化及び抗炎症の特性を呈するので、前記化合物は脳虚血において重要な治療能力又は予防能力を有することを明らかにした。

40

【0022】

従って、本発明は、新規の置換1,3-ジフェニルプロパ-2-エン-1-オン誘導体、それを含む医薬組成物及び特に脳虚血の治療へのその治療的使用に関する。

【0023】

従って、本発明は、改善された式を有し、満足の行く治療有効性を有する新規の置換1,3-ジフェニルプロパ-2-エン-1-オン誘導体の提供を指向する。

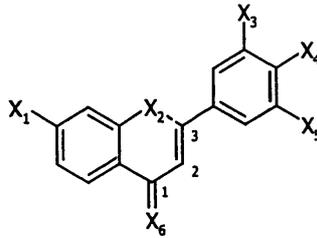
【0024】

これらの目的及びそのほかの目的は、特に、その対象として、下記式 (I)：

【0025】

50

【化3】



(I)

10

【0026】

〔式中、

X 1 は、ハロゲン又は - R 1 基又は以下の式： - G 1 - R 1 に相当する基を表し、

X 2 は、ハロゲン原子又はチオニトロソ基又はヒドロキシ基又は非置換アルキルオキシ基又はアルキルカルボニルオキシ基又はチオール基又はアルキルチオ基又はアルキルカルボニルチオ基を表し、X 2 はまた、2 - フェニル - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - オン型の誘導体を形成するように、プロペン鎖の炭素 3 に結合する酸素原子又はイオウ原子を表すこともでき（この選択枝は、点線で式（I）に描かれている）、

X 3 は、- R 3 基又は以下の式： - G 3 - R 3 に相当する基を表し、

X 4 は、ハロゲン又はチオニトロソ基又は - R 4 基又は以下の式： - G 4 - R 4 に相当する基を表し、

20

X 5 は、- R 5 基又は以下の式： - G 5 - R 5 に相当する基を表し、

X 6 は、酸素原子又は窒素原子であり、X 6 が窒素原子である場合、それは水素原子又はヒドロキシ基又はアルキルオキシ基を持ち、

R 1、R 3、R 4、R 5 は、同一であるか又は異なって、水素原子、又は以下で定義される群 1 若しくは群 2 の一部である少なくとも 1 つの置換基によって置換された又は非置換のアルキル基を表し、

G 1、G 3、G 4、G 5 は、同一であるか又は異なって、酸素原子又はイオウ原子を表すが、

X 1 基、X 3 基、X 4 基、X 5 基の少なくとも 1 つが式： - G - R に相当し、

30

R 1 基、R 3 基、R 4 基、R 5 基の少なくとも 1 つが、群 1 又は群 2 の少なくとも 1 つの置換基を含有するアルキル基の形態で存在し、前記アルキル基は、直接環に結合するか、又は式： - G R に係る G 基に結合し、

群 1 の置換基は、式： - C O O R₆ に相当するカルボキシ基及び式： - C O N R₆ R₇ に相当するカルバモイル基より成る群から選択され、

群 2 の置換基は、スルホン酸（- S O₃ H）に相当する基及び式： - S O₂ N R₆ R₇ に相当するスルホンアミド基より成る群から選択されるが、

R₆ 及び R₇ は、同一であるか又は異なって、水素原子、又は 1 又は 2 型の少なくとも 1 つの基によって場合により置換されたアルキル基を表すが、

但し、

40

- X₁、X₂、X₃ 及び X₅ が、それぞれ水素原子を表し、X₆ が、酸素原子を表し、X₄ が、式： - O - C R₈ R₉ - C O O R₁₀（R₈ 及び R₉ は、同一であるか又は異なって、C 1 ~ C 2 のアルキル基（1 又は 2 個のアルキル基を含有する）を表し、R₁₀ は、水素原子又は C 1 ~ C 7 のアルキル基（1 ~ 7 個のアルキル基を含有する）を表す）に相当する基を表す、式（I）によって表される化合物、

- X₂、X₃ 及び X₅ が、それぞれ水素原子を表し、X₁ が、ハロゲン原子又は R 1 又は - G 1 R 1 基（R 1 は、非置換の C 1 ~ C 2 のアルキル基を表し、G 1 は、酸素原子を表す）を表し、X₆ が、酸素原子を表し、X₄ が、式： - O - C R₁₁ R₁₂ - C O O R₁₀（R₁₁ 及び R₁₂ は、同一であるか又は異なって、水素原子又は C 1 ~ C 2 のアルキル基を表し、R₁₀ は、水素原子又は C 1 ~ C 7 のアルキル基を表す）に相当する基を

50

表す、式 (I) によって表される化合物、及び

- X_2 が、水素原子を表し、 X_1 が、 $-G_1R_1$ (G_1 は、酸素原子を表し、 R_1 は、 CH_2COOH を表す) を表す、式 (I) によって表される化合物を除く]

によって表される、置換 1, 3 - ジフェニルプロパ - 2 - エン - 1 - オン誘導体、それらの光学異性体、幾何異性体、ラセミ体、互変体、塩、水和物及びそれらの混合物を有する本発明によって達成される。

【 0 0 2 7 】

また、本発明は、式 (I) によって表される化合物のプロドラッグを包含し、それらは、対象者に投与後、式 (I) によって表される化合物及び / 又は式 (I) によって表される化合物と同様の治療活性を示す式 (I) によって表される化合物の代謝産物に変換される。

10

【 0 0 2 8 】

また、本発明は、その対象として、薬学上許容可能な支持体中に、場合により別の活性のある治療剤を加えて、上記で定義したような式 (I) によって表される少なくとも 1 つの化合物を含む医薬組成物を有する。

【 0 0 2 9 】

また、本発明は、脳虚血又は出血性脳卒中のような脳血管の病態を処置するための医薬組成物を調製するための、式 (I) によって表される少なくとも 1 つの化合物の使用に関する。

【 0 0 3 0 】

最後に、本発明は、その対象として、式 (I) によって表される化合物の調製方法を有する。

20

【 0 0 3 1 】

本発明の範囲内で、上記で定義されるような式 (I) によって表される誘導体は、シス配置又はトランス配置を採用することができる。

【 0 0 3 2 】

有利には、 X_3 基、 X_4 基及び X_5 基のいずれも水素原子を表さない。この定義を満たす式 (I) を持つ化合物は、一般ファミリー (I I) の化合物を構成する。

【 0 0 3 3 】

有利には、 X_3 基、 X_4 基及び X_5 基の 1 つ又は 2 つが、水素原子を表し、 X_1 が、非置換のアルキル基である。この定義を満たす式 (I) を持つ化合物は、一般ファミリー (I I I) の化合物を構成する。

30

【 0 0 3 4 】

有利には、 X_3 基、 X_4 基及び X_5 基の 1 つ又は 2 つが、水素原子を表し、 X_2 が、チオニトロソ基又はアルキルカルボニルオキシ基又はチオール基又はアルキルチオ基又はアルキルカルボニルチオ基であり、 X_2 がまた、2 - フェニル - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - オン型の誘導体を形成するようにプロペン鎖の炭素 3 に結合する酸素原子又はイオウ原子を表すこともできる (この選択肢は、点線で式 (I) に描かれている)。この定義を満たす式 (I) を持つ化合物は、一般ファミリー (I V) の化合物を構成する。

【 0 0 3 5 】

有利には、 X_3 基、 X_4 基及び X_5 基の 1 つ又は 2 つが、水素原子を表し、 X_1 基、 X_3 基、 X_4 基又は X_5 基の少なくとも 1 つが、 $-GR$ の形態 (G は、イオウ原子である) である。この定義を満たす式 (I) を持つ化合物は、一般ファミリー (V) の化合物を構成する。

40

【 0 0 3 6 】

有利には、 X_3 基、 X_4 基及び X_5 基の 1 つ又は 2 つが、水素原子を表し、 X_1 基、 X_3 基、 X_4 基又は X_5 基の少なくとも 1 つが、 $-G-R$ (G は、酸素原子であり、 R は、 R_6 が水素原子ではない群 1 の置換基により置換されたアルキル基である) の形態である。この定義を満たす式 (I) を持つ化合物は一般ファミリー (V I) の化合物を構成する。

50

【 0 0 3 7 】

有利には、X 3 基、X 4 基及びX 5 基の1つ又は2つが、水素原子を表し、X 1 基、X 3 基、X 4 基又はX 5 基の少なくとも1つが、G R (G は、酸素原子であり、R は、上記で定義されるスルホンアミドによって置換されたアルキル基である) の形態である。この定義を満たす式 (I) を持つ化合物は一般ファミリー (V I I) の化合物を構成する。

【 0 0 3 8 】

有利には、X 4 が、チオニトロソ基又は - R 4 基又は式 : - G 4 - R 4 に相当する基である。X 4 がこの定義を満たす式 (I) を持つ誘導体は、一般式 (V I I I) (G 4 及び R 4 は、上記で定義されるとおりである) によって表される誘導体を構成する。

【 0 0 3 9 】

有利には、X 2 が、チオニトロソ基又はヒドロキシ基又はアルキルオキシ基又はチオール基又はアルキルチオ基である。X 2 がこの定義を満たす式 (I) を持つ誘導体は、一般式 (I X) によって表される誘導体を構成する。

【 0 0 4 0 】

本発明の式 (I) によって表される、そのほかの有利な誘導体は、X 4 が、チオニトロソ基又は - R 4 基又は式 : - G 4 - R 4 に相当する基であり、X 2 が、チオニトロソ基又はヒドロキシ基又はアルキルオキシ基又はチオール基又はアルキルチオ基であり、G 4 及び R 4 が、上記で定義されるとおりであるような一般式 (X) を有する。

【 0 0 4 1 】

本発明の式 (I) によって表される、そのほかの有利な誘導体は、X 1 が、- R 1 基又は式 - G 1 - R 1 に相当する基を表すが、R 1 が、群 1 の一部である置換基によって置換されたアルキル基であり、G 1 及び群 1 の置換基が、上記で定義されるとおりであるような一般式 (X I) を有する。

【 0 0 4 2 】

さらに好ましくは、本発明のもう1つの目的は、X 1 が、- G 1 - R 1 基であることを特徴とする、上記に記載されるような式 (X I) で表される誘導体に関する。

【 0 0 4 3 】

一層さらに好ましくは、本発明のもう1つの目的は、X 1 が、- G 1 - R 1 基であり、G 1 が、酸素原子であることを特徴とする、上記に記載されるような式 (X I) で表される誘導体に関する。

【 0 0 4 4 】

本発明の式 (I) によって表される、そのほかの有利な誘導体は、X 1 が、- R 1 基又は式 - G 1 - R 1 に相当する基を表すが、R 1 が、群の一部である置換基によって置換されたアルキル基であり、G 1 及び群 2 の置換基が、上記で定義されるとおりであるような一般式 (X I I) を有する。

【 0 0 4 5 】

本発明の式 (I) によって表される、そのほかの有利な誘導体は、X 3 が、- R 3 基又は式 : - G 3 - R 3 に相当する基を表すが、R 3 が、群 1 の一部である置換基によって置換されたアルキル基であり、G 3 及び群 1 の置換基が、上記で定義されるとおりであるような、一般式 (X I I I) を有する。

【 0 0 4 6 】

本発明の式 (I) によって表される、そのほかの有利な誘導体は、X 3 が、- R 3 基又は式 : - G 3 - R 3 に相当する基を表すが、R 3 が、群 2 の一部である置換基によって置換されたアルキル基であり、G 3 及び群 2 の置換基が、上記で定義されるとおりであるような、一般式 (X I V) を有する。

【 0 0 4 7 】

本発明の式 (I) によって表される、そのほかの有利な誘導体は、X 4 が、- R 4 基又は式 : - G 4 - R 4 に相当する基を表すが、R 4 が、群 1 の一部である置換基によって置換されたアルキル基であり、G 4 及び群 1 の置換基が、上記で定義されるとおりであるような一般式 (X V) を有する。

10

20

30

40

50

【0048】

さらに好ましくは、本発明のもう1つの目的は、X4が、-G4-R4基であることを特徴とする、上記で記載されるような式(XV)で表される誘導体に関する。

【0049】

一層さらに好ましくは、本発明のもう1つの目的は、X4が、-G4-R4基であり、G4が、酸素原子であることを特徴とする、上記で記載されるような式(XV)で表される誘導体に関する。

【0050】

一層さらに好ましくは、本発明のもう1つの目的は、X4が、-G4-R4基であり、G4が、酸素原子であり、X3又はX5が、それぞれ一方ではR3又はG3R3、他方ではR5又はG5R5を表すが、R3又はR5が、群1の置換基を持つアルキル基であり、群1の前記置換基が、上記で定義されるようなものである、式(XV)で表される誘導体に関する。

10

【0051】

本発明の式(I)によって表される、そのほかの有利な誘導体は、X4が、-R4基又は式：-G4-R4に相当する基を表すが、R4が、群2の一部である置換基で置換されるアルキル基であり、G4及び群2の置換基が、上記で定義されるような、一般式(XVI)を有する。

【0052】

本発明の式(I)によって表される、そのほかの有利な誘導体は、X1が、ハロゲンを表すような、一般式(XVII)を有する。

20

【0053】

本発明の式(I)によって表される、そのほかの有利な誘導体は、X1が、-R1基を表すが、R1が、上記で定義される群1又は群2の一部である少なくとも1つの置換基によって置換された又は非置換のC1~C4のアルキル基であるような一般式(XVIII)を有する。

【0054】

本発明の式(I)によって表される、そのほかの有利な誘導体は、X1が、-G1R1基を表すが、R1が、上記で定義される群1又は群2の一部である少なくとも1つの置換基によって置換された又は非置換のC1~C3のアルキル基であるような一般式(XIX)を有する。

30

【0055】

本発明の式(I)によって表される、そのほかの有利な誘導体は、X1が、-R1基を表し、R1が、上記で定義される群1又は群2の一部である少なくとも1つの置換基によって置換された又は非置換のC5~C24のアルキル基であるような一般式(XX)を有する。

【0056】

本発明の式(I)によって表される、そのほかの有利な誘導体は、X1が、-G1R1基を表すが、R1は、上記で定義される群1又は群2の一部である少なくとも1つの置換基によって置換された又は非置換のC4~C24のアルキル基であるような一般式(XXI)を有する。

40

【0057】

本発明の式(I)によって表される、そのほかの有利な誘導体は、X6が、酸素原子を表すような一般式(XXII)を有する。

【0058】

本発明のもう1つの目的は、X4が、-G4-R4基であり、R4が、上記で定義されたとおりであり、X3又はX5が、それぞれ一方ではR3又はG3R3、他方ではR5又はG5R5を表すが、R3又はR5が、群1の置換基を持つアルキル基であり、前記群1の置換基が、上記で定義したとおりであることを特徴とする、上記で定義されるような式(I)で表される誘導体に関する。

50

【0059】

本発明のもう1つの目的は、X1、X3、X4又はX5が、 $OC(CH_3)_2COOR_6$ を表すが、R6が上記で定義されたとおりである、式(I)で表される誘導体に関する。

【0060】

本発明のもう1つの目的は、X1、X3、X4又はX5が、 $SC(CH_3)_2COOR_6$ を表すが、R6が上記で定義されたとおりである、式(I)で表される誘導体に関する。

【0061】

本発明に従って、用語、「アルキル」は、さらに詳しくは1~24個、好ましくは1~10個の炭素原子を有する、直鎖状、分枝鎖状又は環状の、ハロゲン化された又はされていない飽和炭化水素官能基、たとえば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシルを表す。1~2の炭素原子を含有する基、又は2~7の炭素原子を含有する基が、特に好ましい。メチル基及びエチル基が、特に好ましい。

10

【0062】

用語、チオニトロソは、イオウ原子を介して芳香環に結合したニトロソ基を意味する。

【0063】

用語、ハロゲンは、塩素原子又は臭素原子又はヨウ素原子又はフッ素原子を表す。

【0064】

用語、アルキルオキシは、酸素原子によって環に結合したアルキル鎖を示す。アルキル鎖は前に定義されている。

20

【0065】

用語、アルキルチオは、イオウ原子によって芳香環に結合した(チオエーテル結合)アルキル鎖を意味する。アルキル鎖は前に定義されている。

【0066】

本発明の特定の実施形態に従って、好ましい化合物をそれが相当する式と共に以下に示す：

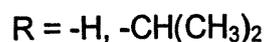
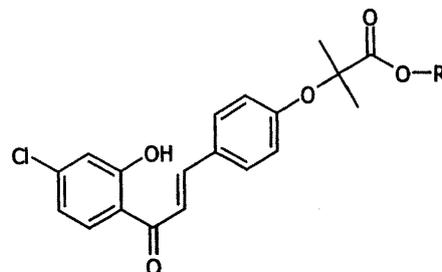
【0067】

1-[2-ヒドロキシ-4-クロロフェニル]-3-[4-カルボキシジメチルメチルオキシフェニル]プロパ-2-エン-1-オン及び1-[2-ヒドロキシ-4-クロロフェニル]-3-[4-イソプロピルオキシカルボニルジメチルメチルオキシフェニル]プロパ-2-エン-1-オン：

30

【0068】

【化4】



40

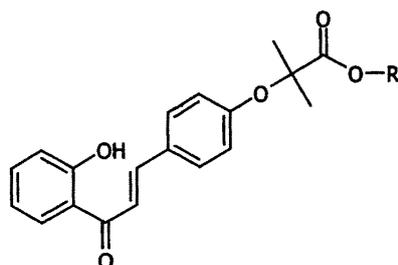
【0069】

1-[2-ヒドロキシフェニル]-3-[4-カルボキシジメチルメチルオキシフェニル]プロパ-2-エン-1-オン及び1-[2-ヒドロキシフェニル]-3-[4-イソプロピルオキシカルボニルジメチルメチルオキシフェニル]プロパ-2-エン-1-オン：

50

【 0 0 7 0 】

【 化 5 】

R = -H, -CH(CH₃)₂

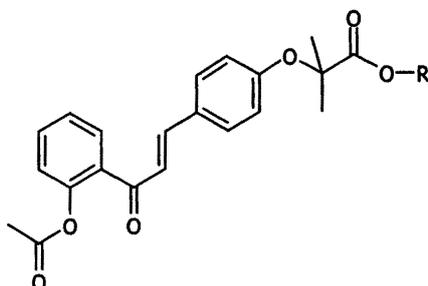
10

【 0 0 7 1 】

1 - [2 - メチルカルボニルオキシフェニル] - 3 - [4 - カルボキシジメチルメチルオキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン及び 1 - [2 - メチルカルボニルオキシフェニル] - 3 - [4 - イソプロピルオキシカルボニルジメチルメチルオキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン :

【 0 0 7 2 】

【 化 6 】

R = -H, -CH(CH₃)₂

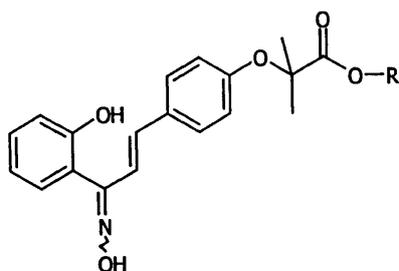
20

【 0 0 7 3 】

1 - [2 - ヒドロキシフェニル] - 3 - [4 - カルボキシジメチルメチルオキシフェニル] - 1 - ヒドロキシイミノプロパ - 2 - エン及び 1 - [2 - ヒドロキシフェニル] - 3 - [4 - イソプロピルオキシカルボニルジメチルメチルオキシフェニル] - 1 - ヒドロキシイミノプロパ - 2 - エン :

【 0 0 7 4 】

【 化 7 】

R = -H, -CH(CH₃)₂

40

【 0 0 7 5 】

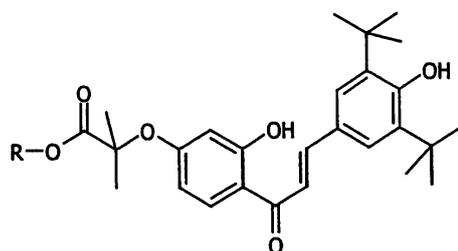
1 - [2 - ヒドロキシ - 4 - カルボキシジメチルメチルオキシフェニル] - 3 - [3 , 5 - ジ t e r t プチル - 4 - ヒドロキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン、 1 - [2 - ヒドロキシ - 4 - エチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシフェニル] - 3 - [

50

3,5-ジtertブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロパ-2-エン-1-オン、及び1-[2-ヒドロキシ-4-エトキシカルボニルジメチルメチルオキシフェニル]-3-[3,5-ジtertブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロパ-2-エン-1-オン:

【0076】

【化8】



R = -H, -CH(CH₃)₂, -C₂H₅

10

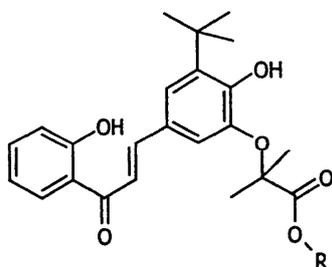
【0077】

1-[2-ヒドロキシフェニル]-3-[3-カルボキシジメチルメチルオキシ-4-ヒドロキシ-5-tertブチルフェニル)プロパ-2-エン-1-オン及び1-[2-ヒドロキシフェニル]-3-[3-イソプロピルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ-4-ヒドロキシ-5-tertブチルフェニル)プロパ-2-エン-1-オン:

20

【0078】

【化9】



R = -H, -CH(CH₃)₂

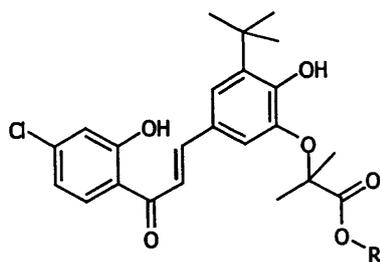
30

【0079】

1-[2-ヒドロキシ-4-クロロフェニル]-3-[3-カルボキシジメチルメチルオキシ-4-ヒドロキシ-5-tertブチルフェニル)プロパ-2-エン-1-オン及び1-[2-ヒドロキシ-4-クロロフェニル]-3-[3-イソプロピルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ-4-ヒドロキシ-5-tertブチルフェニル)プロパ-2-エン-1-オン:

【0080】

【化10】



R = -H, -CH(CH₃)₂

40

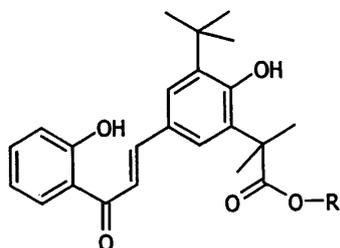
50

【 0 0 8 1 】

1 - { 2 - ヒドロキシフェニル } - 3 - { 3 - カルボキシジメチルメチル - 4 - ヒドロキシ - 5 - tertブチルフェニル } プロパ - 2 - エン - 1 - オン及び 1 - { 2 - ヒドロキシフェニル } - 3 - { 3 - イソプロピルオキシカルボニルジメチルメチル - 4 - ヒドロキシ - 5 - tertブチルフェニル } プロパ - 2 - エン - 1 - オン :

【 0 0 8 2 】

【 化 1 1 】

R = -H, -CH(CH₃)₂

10

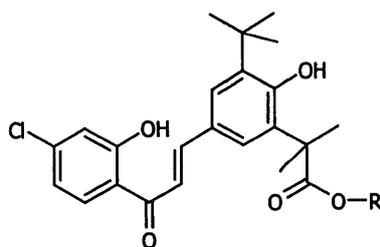
【 0 0 8 3 】

1 - { 2 - ヒドロキシ - 4 - クロロフェニル } - 3 - { 3 - カルボキシジメチルメチル - 4 - ヒドロキシ - 5 - tertブチルフェニル } プロパ - 2 - エン - 1 - オン及び 1 - { 2 - ヒドロキシ - 4 - クロロフェニル } - 3 - { 3 - イソプロピルオキシカルボニルジメチルメチル - 4 - ヒドロキシ - 5 - tertブチルフェニル } プロパ - 2 - エン - 1 - オン :

20

【 0 0 8 4 】

【 化 1 2 】

R = -H, -CH(CH₃)₂

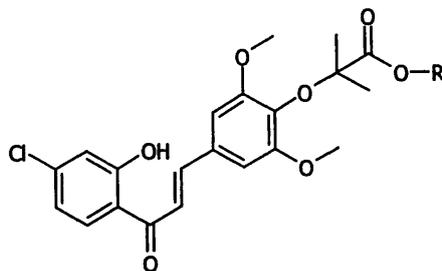
30

【 0 0 8 5 】

1 - { 2 - ヒドロキシ - 4 - クロロフェニル } - 3 - { 3, 5 - ジメトキシ - 4 - カルボキシジメチルメチルオキシフェニル } プロパ - 2 - エン - 1 - オン及び 1 - { 2 - ヒドロキシ - 4 - クロロフェニル } - 3 - { 3, 5 - ジメトキシ - 4 - イソプロピルオキシカルボニルジメチルメチルオキシフェニル } プロパ - 2 - エン - 1 - オン :

【 0 0 8 6 】

【 化 1 3 】

R = -H, -CH(CH₃)₂

40

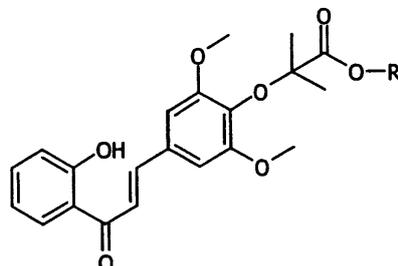
50

【 0 0 8 7 】

1 - [2 - ヒドロキシフェニル] - 3 - [3 , 5 - ジメトキシ - 4 - カルボキシジメチルメチルオキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン及び 1 - [2 - ヒドロキシフェニル] - 3 - [3 , 5 - ジメトキシ - 4 - イソプロピルオキシカルボニルジメチルメチルオキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン :

【 0 0 8 8 】

【 化 1 4 】



R = -H, -CH(CH₃)₂

10

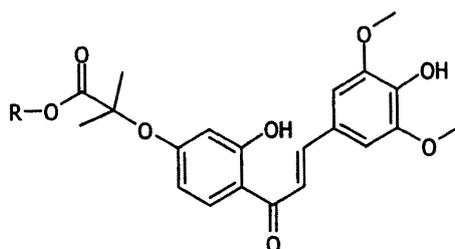
【 0 0 8 9 】

1 - [2 - ヒドロキシ - 4 - カルボキシジメチルメチルオキシフェニル] - 3 - [3 , 5 - ジメトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン及び 1 - [2 - ヒドロキシ - 4 - イソプロピルオキシカルボニルジメチルメチルオキシフェニル] - 3 - [3 , 5 - ジメトキシ - 4 - ヒドロキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン :

20

【 0 0 9 0 】

【 化 1 5 】



R = -H, -CH(CH₃)₂

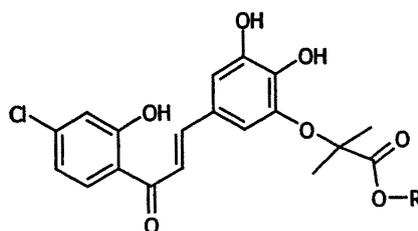
30

【 0 0 9 1 】

1 - [2 - ヒドロキシ - 4 - クロロフェニル] - 3 - [3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - カルボキシジメチルメチルオキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン及び 1 - [2 - ヒドロキシ - 4 - クロロフェニル] - 3 - [3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピルオキシカルボニルジメチルメチルオキシフェニル] - 2 - プロペン - 1 - オン :

【 0 0 9 2 】

【 化 1 6 】



R = -H, -CH(CH₃)₂

40

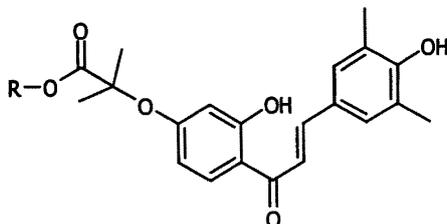
【 0 0 9 3 】

50

1 - { 2 - ヒドロキシ - 4 - カルボキシジメチルメチルオキシフェニル } - 3 - { 3 , 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシフェニル } プロパ - 2 - エン - 1 - オン及び 1 - { 2 - ヒドロキシ - 4 - イソプロピルオキシカルボニルジメチルメチルオキシフェニル } - 3 - { 3 , 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシフェニル } プロパ - 2 - エン - 1 - オン :

【 0 0 9 4 】

【 化 1 7 】



R = -H, -CH(CH₃)₂

10

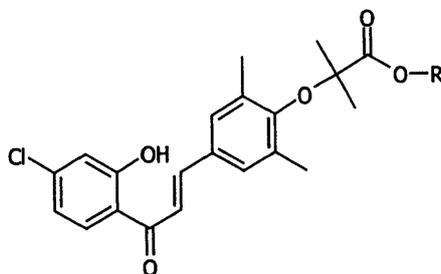
【 0 0 9 5 】

1 - { 2 - ヒドロキシ - 4 - クロロフェニル } - 3 - { 3 , 5 - ジメチル - 4 - カルボキシジメチルメチルオキシフェニル } プロパ - 2 - エン - 1 - オン及び 1 - { 2 - ヒドロキシ - 4 - クロロフェニル } - 3 - { 3 , 5 - ジメチル - 4 - イソプロピルオキシカルボニルジメチルメチルオキシフェニル } プロパ - 2 - エン - 1 - オン (化合物 1 5) :

20

【 0 0 9 6 】

【 化 1 8 】



R = -H, -CH(CH₃)₂

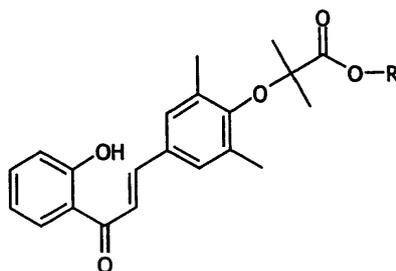
30

【 0 0 9 7 】

1 - { 2 - ヒドロキシフェニル } - 3 - { 3 , 5 - ジメチル - 4 - カルボキシジメチルメチルオキシフェニル } プロパ - 2 - エン - 1 - オン及び 1 - { 2 - ヒドロキシフェニル } - 3 - { 3 , 5 - ジメチル - 4 - イソプロピルオキシカルボニルジメチルメチルオキシフェニル } プロパ - 2 - エン - 1 - オン :

【 0 0 9 8 】

【 化 1 9 】



R = -H, -CH(CH₃)₂

40

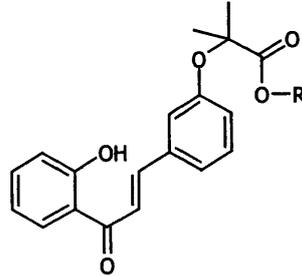
【 0 0 9 9 】

50

1 - [2 - ヒドロキシフェニル] - 3 - [3 - カルボキシジメチルメチルオキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン及び 1 - [2 - ヒドロキシフェニル] - 3 - [3 - イソプロピルオキシカルボニルジメチルメチルオキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン :

【 0 1 0 0 】

【 化 2 0 】



R = -H, -CH(CH₃)₂

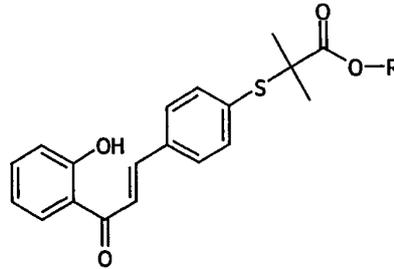
10

【 0 1 0 1 】

1 - [2 - ヒドロキシフェニル] - 3 - [4 - カルボキシジメチルメチルチオフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン及び 1 - [2 - ヒドロキシフェニル] - 3 - [4 - イソプロピルオキシカルボニルジメチルメチルチオフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン (化合物 1 8) :

【 0 1 0 2 】

【 化 2 1 】



R = -H, -CH(CH₃)₂

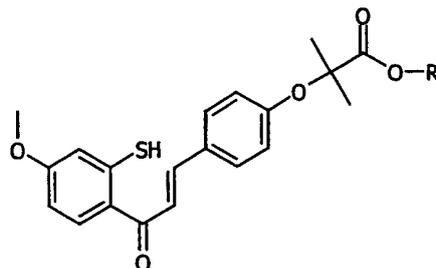
30

【 0 1 0 3 】

1 - [2 - メルカプト - 4 - メチルオキシフェニル] - 3 - [4 - カルボキシジメチルメチルオキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン及び 1 - [2 - メルカプト - 4 - メチルオキシフェニル] - 3 - [4 - イソプロピルオキシカルボニルジメチルメチルオキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン :

【 0 1 0 4 】

【 化 2 2 】



R = -H, -CH(CH₃)₂

40

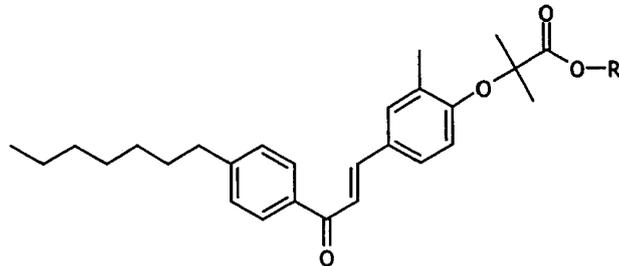
50

【 0 1 0 5 】

1 - [4 - ヘブチルフェニル] - 3 - [3 - メチル - 4 - カルボキシジメチルメチルオキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン及び 1 - [4 - ヘブチルフェニル] - 3 - [3 - メチル - 4 - イソプロピルオキシカルボニルジメチルメチルオキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン :

【 0 1 0 6 】

【 化 2 3 】



R = -H, -CH(CH₃)₂

【 0 1 0 7 】

1 - [2 - ヒドロキシ - 4 - カルボニルジメチルメチルオキシフェニル] - 3 - [3 , 5 - ジブromo - 4 - ヒドロキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン、
 1 - [2 - ヒドロキシ - 4 - カルボキシジメチルメチルオキシフェニル] - 3 - [3 - ヒドロキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン
 1 - [2 - ヒドロキシ - 4 - カルボニルジメチルメチルオキシフェニル] - 3 - [4 - メチルチオフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン、
 1 - [2 - ヒドロキシ - 4 - カルボニルジメチルメチルオキシフェニル] - 3 - [4 - メチルチオフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン、
 1 - [2 , 4 - ジヒドロキシフェニル] - 3 - [4 - カルボキシジメチルメチルオキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン、
 1 - [2 - ヒドロキシフェニル] - 3 - [4 - カルボキシジメチルメチルオキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン、
 1 - [4 - クロロフェニル] - 3 - [3 , 5 - ジメチル - 4 - tert ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン、
 1 - [4 - クロロフェニル] - 3 - [3 , 5 - ジメチル - 4 - イソプロピルオキシカルボニルジメチルメチルオキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン、
 1 - [4 - クロロフェニル] - 3 - [3 , 5 - ジメチル - 4 - カルボキシジメチルメチルオキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン、
 1 - [2 - ヒドロキシ - 4 - カルボキシジメチルメチルオキシフェニル] - 3 - [4 - クロロフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン、
 1 - [2 - ヒドロキシフェニル] - 3 - [4 - カルボキシジメチルメチルチオフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン、
 1 - [4 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル] - 3 - [4 - カルボキシジメチルメチルチオフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン、
 1 - [4 - カルボキシジメチルメチルオキシフェニル] - 3 - [3 , 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン、
 1 - [4 - メチルチオフェニル] - 3 - [4 - カルボキシジメチルメチルオキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン、
 1 - [4 - カルボキシジメチルメチルオキシフェニル] - 3 - [4 - クロロフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン、
 1 - [4 - カルボキシジメチルメチルチオフェニル] - 3 - [4 - メチルチオフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン、

10

20

30

40

50

1 - { 2 - ヒドロキシ - 4 - プロモフェニル } - 3 - { 3 , 5 - ジメチル - 4 - カルボキシジメチルメチルオキシフェニル } プロパ - 2 - エン - 1 - オン、
 1 - { 4 - カルボキシジメチルメチルオキシフェニル } - 3 - { 4 - メチルチオフェニル } プロパ - 2 - エン - 1 - オン、
 1 - { 4 - メチルチオフェニル } - 3 - { 3 , 5 - ジメチル - 4 - tert ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシフェニル } プロパ - 2 - エン - 1 - オン、
 1 - { 4 - メチルチオフェニル } - 3 - { 3 , 5 - ジメチル - 4 - イソプロピルオキシカルボニルジメチルメチルオキシフェニル } プロパ - 2 - エン - 1 - オン、
 1 - { 4 - メチルチオフェニル } - 3 - { 3 , 5 - ジメチル - 4 - カルボキシジメチルメチルオキシフェニル } プロパ - 2 - エン - 1 - オン、
 1 - { 2 - メトキシフェニル } - 3 - { 3 , 5 - ジメチル - 4 - tert ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシフェニル } プロパ - 2 - エン - 1 - オン、
 1 - { 2 - メトキシフェニル } - 3 - { 3 , 5 - ジメチル - 4 - カルボキシジメチルメチルオキシフェニル } プロパ - 2 - エン - 1 - オン、
 1 - { 4 - ヘキシルオキシフェニル } - 3 - { 3 , 5 - ジメチル - 4 - tert ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシフェニル } プロパ - 2 - エン - 1 - オン、
 1 - { 4 - ヘキシルオキシフェニル } - 3 - { 3 , 5 - ジメチル - 4 - カルボキシジメチルメチルオキシフェニル } プロパ - 2 - エン - 1 - オン、
 2 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - tert ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシフェニル) - 7 - クロロ - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - オン、
 2 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - カルボキシジメチルメチルオキシフェニル) - 7 - クロロ - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - オン、
 1 - { 2 - メチルオキシ - 4 - クロロフェニル } - 3 - { 3 , 5 - ジメチル - 4 - tert ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシフェニル } プロパ - 2 - エン - 1 - オン、
 1 - { 2 - メチルオキシ - 4 - クロロフェニル } - 3 - { 3 , 5 - ジメチル - 4 - カルボキシジメチルメチルオキシフェニル } プロパ - 2 - エン - 1 - オン、
 1 - { 4 - ヘプチルフェニル } - 3 - { 3 , 5 - ジメチル - 4 - tert ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシフェニル } プロパ - 2 - エン - 1 - オン、
 1 - { 4 - ヘプチルフェニル } - 3 - { 3 , 5 - ジメチル - 4 - カルボキシジメチルメチルオキシフェニル } プロパ - 2 - エン - 1 - オン、
 1 - { 4 - プロモフェニル } - 3 - { 3 , 5 - ジメチル - 4 - tert ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシフェニル } プロパ - 2 - エン - 1 - オン、
 1 - { 4 - プロモフェニル } - 3 - { 3 , 5 - ジメチル - 4 - カルボキシジメチルメチルオキシフェニル } プロパ - 2 - エン - 1 - オン、
 1 - { 2 - ヒドロキシフェニル } - 3 - { 3 , 5 - ジメチル - 4 - イソプロピルオキシカルボニルジメチルメチルオキシフェニル } プロパ - 2 - エン - 1 - オン。

【 0 1 0 8 】

本発明に係る方法は、塩基性媒体又は酸性媒体中で、式 (A) で表される少なくとも 1 つの化合物を、式 (B) で表される少なくとも 1 つの化合物に接触させることを含み、式 (A) 及び (B) は以下である。

【 0 1 0 9 】

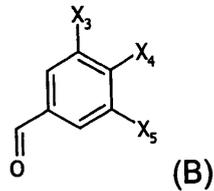
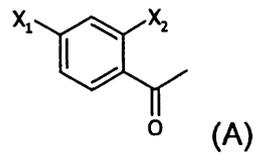
10

20

30

40

【化 2 4】



10

【0 1 1 0】

(式中、X 1、X 2、X 3、X 4、及び X 5 は、上記と同義である。)

酸性又は塩基性の媒体中で前記反応を行うための条件は、当業者の能力の範囲内であり、多様な変法が可能である。

【0 1 1 1】

前記 2 つの化合物は、有利には、化学量論的比率で接触させる。接触は好ましくは、室温（およそ 1 8 ~ 2 5 の間）及び大気圧で行われる。

20

【0 1 1 2】

塩基性媒体では、反応は好ましくは水酸化ナトリウムのようなアルカリ土類金属又はナトリウムエチラートのようなアルカリ金属アルコラートの存在下で行われる。

【0 1 1 3】

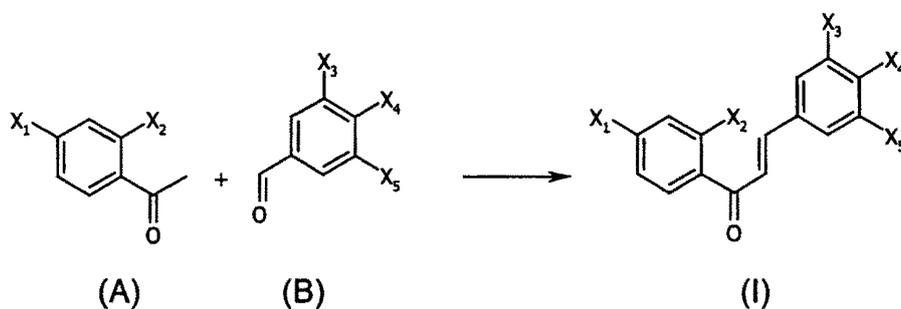
酸性媒体では、反応は好ましくは、塩酸のような強酸の存在下で行われる。

【0 1 1 4】

反応経路は以下のように描かれてもよい：

【0 1 1 5】

【化 2 5】



40

【0 1 1 6】

塩基性媒体中での合成は以下の方法で行ってもよい：

2 0 モル当量の水酸化ナトリウムの水アルコール溶液中に、1 モル当量のケトン（化合物（A））及び 1 モル当量のアルデヒド（化合物（B））を溶解する。混合物を室温（1 8 ~ 2 5 の間）にておよそ 1 8 時間攪拌する。次いで、特に塩酸により媒体を酸性化（特に pH 約 2 に）する。反応媒体の蒸発後、沈殿又は固体 / 液体の抽出により予想される置換 1, 3 - ジフェニルプロパ - 2 - エン - 1 - オンを得ることができる。シリカゲルクロマトグラフィー又は結晶化によってさらに精製することができる。

【0 1 1 7】

50

酸性媒体での合成は、以下の方法で行うことができる。

気体の塩酸で飽和したエタノール溶液に、1モル当量のケトン（化合物（A））及び1モル当量のアルデヒド（化合物（B））を溶解する。混合物を室温にておよそ6時間攪拌し、溶媒を、特に真空蒸発によって除く。特にシリカゲルのクロマトグラフィーによって置換1,3-ジフェニルプロパ-2-エン-1-オンを精製する。

【0118】

式（I）によって表される化合物の調製方法によって、出発物質及び中間体化合物として、以下に挙げる化合物を調製することができる。本発明はまた、本発明で提供されるように、その対象として、得られた特定の出発物質及び中間体化合物も有する。

【0119】

前記化合物（出発物質及び中間体化合物）は、さらに詳しくは、以下より成る群から選択される：

1-〔4-クロロフェニル〕-3-〔3,5-ジメチル-4-ヒドロキシフェニル〕プロパ-2-エン-1-オン（中間体化合物1）

4-エチルオキシカルボニルジメチルメチルチオアセトフェノン（出発物質12）

1-〔4-メチルチオフェニル〕-3-〔3,5-ジメチル-4-ヒドロキシフェニル〕プロパ-2-エン-1-オン（中間体化合物2）

1-〔2-メトキシフェニル〕-3-〔3,5-ジメチル-4-ヒドロキシフェニル〕プロパ-2-エン-1-オン（中間体化合物3）

1-〔4-ヘキシルオキシフェニル〕-3-〔3,5-ジメチル-4-ヒドロキシフェニル〕プロパ-2-エン-1-オン（中間体化合物4）

1-〔2-ヒドロキシ-4-クロロフェニル〕-3-〔3,5-ジメチル-4-ヒドロキシフェニル〕プロパ-2-エン-1-オン（中間体化合物5）

2-〔3,5-ジメチル-4-ヒドロキシフェニル〕-7-クロロ-4H-1-ベンゾピラン-4-オン（中間体化合物6）

1-〔2-メチルオキシ-4-クロロフェニル〕-3-〔3,5-ジメチル-4-ヒドロキシジメチルメチルオキシフェニル〕プロパ-2-エン-1-オン（中間体化合物7）

1-〔4-ヘプチルフェニル〕-3-〔3,5-ジメチル-4-ヒドロキシフェニル〕プロパ-2-エン-1-オン（中間体化合物）

1-〔4-プロモフェニル〕-3-〔3,5-ジメチル-4-ヒドロキシフェニル〕プロパ-2-エン-1-オン（中間体化合物8）

【0120】

本発明のもう1つの目的は、薬学上許容可能な支持体において上記で定義されたような式（I）で表される少なくとも1つの化合物を含む任意の医薬組成物に関する。

【0121】

有利な様式にて、それは、脳血管疾患、特に脳虚血又は脳血管障害の治療又は予防のための医薬組成物である。実際、驚くべきことに、式（I）で表される化合物は、PPAR活性化剤、抗酸化及び抗炎症の特性を呈し、脳虚血において予防活性及び急性期神経保護活性を有する。

【0122】

本発明は、人体又は動物の体の治療又は予防の方法を実践するための医薬組成物を調製するための、上記で定義したような化合物の使用にも関する。

【0123】

また、本発明は、脳血管疾患、さらに詳しくは脳虚血の治療的治療又は予防的治療のために医薬組成物を調製するための、

- X_1 、 X_2 、 X_3 及び X_5 が、それぞれ水素原子を表し、 X_6 が、酸素原子を表し、 X_4 が、式： $-O-CR_8R_9-COOR_{10}$ （ R_8 及び R_9 は、同一であるか又は異なって、 $C_1 \sim C_2$ のアルキル基を表し、 R_{10} は、水素原子又は $C_1 \sim C_7$ のアルキル基を表す）に相当する基を表す、一般式（I）を有する化合物、

- X_2 、 X_3 、及び X_5 が、それぞれ水素原子を表し、 X_1 が、ハロゲン原子又は R_1

10

20

30

40

50

又は - G₁R₁基 (R₁は、非置換のC₁~C₂のアルキル基を表し、G₁は、酸素原子を表す)を表し、X₆が、酸素原子を表し、X₄が、式: -O-CR₁₁R₁₂-COOR₁₀ (R₁₁及びR₁₂は、同一であるか又は異なって、水素原子又はC₁~C₂のアルキル基を表し、R₁₀は、水素原子又はC₁~C₇のアルキル基を表す)に相当する基を表す、一般式(I)を有する化合物、及び

- X₂が、水素原子を表し、X₁が、-G₁R₁(G₁は、酸素原子を表し、R₁はCH₂COOHを表す)を表す一般式(I)を有する化合物、を含む、式(I)によって表される化合物の使用に関する。

【0124】

また、本発明は、脳血管疾患、さらに詳しくは脳虚血を処置する方法に関するものであり、

- X₁、X₂、X₃及びX₅が、それぞれ水素原子を表し、X₆が、酸素原子を表し、X₄が、式: -O-CR₈R₉-COOR₁₀ (R₈及びR₉は、同一であるか又は異なって、C₁~C₂のアルキル基を表し、R₆が、水素原子又はC₁~C₇のアルキル基を表す)に相当する基を表す、一般式(I)によって表される化合物、

- X₂、X₃及びX₅が、それぞれ水素原子を表し、X₁が、ハロゲン原子又はR₁又は-G₁R₁基 (R₁は、非置換のC₁~C₂のアルキル基を表し、G₁は、酸素原子を表す)を表し、X₆が、酸素原子を表し、X₄が、式: -O-CR₁₁R₁₂-COOR₁₀ (R₁₁及びR₁₂は、同一であるか又は異なって、C₁~C₂のアルキル基を表し、R₁₀は、水素原子又はC₁~C₇のアルキル基を表す)に相当する基を表す、一般式(I)によって表される化合物、及び

- X₂が、水素原子を表し、X₁が、-G₁R₁(G₁は、酸素原子を表し、R₁はCH₂COOHを表す)を表す、一般式(I)によって表される化合物、を含む、上記で定義されたような化合物又は医薬組成物の有効量を、対象者、特にヒトに投与することを特徴とする方法に関する。

【0125】

好ましくは、脳血管疾患、さらに詳しくは脳虚血を処置する方法は、上記で定義されるような式(I)によって表される化合物又は医薬組成物の有効量を対象者、特にヒトに投与することを特徴とするが、但し、

- X₁、X₂、X₃及びX₅が、それぞれ水素原子を表し、X₆が、酸素原子を表し、X₄が、式: -O-CR₈R₉-COOR₁₀ (R₈及びR₉は、同一であるか又は異なって、C₁~C₂のアルキル基を表し、R₆は、水素原子又はC₁~C₇のアルキル基を表す)に相当する基を表す、一般式(I)を有する化合物、

- X₂、X₃及びX₅が、それぞれ水素原子を表し、X₁が、ハロゲン原子又はR₁又は-G₁R₁基 (R₁は、非置換のC₁~C₂のアルキル基を表し、G₁は、酸素原子を表す)を表し、X₆が、酸素原子を表し、X₄が、式: -O-CR₁₁R₁₂-COOR₁₀ (R₁₁及びR₁₂は、同一であるか又は異なって、水素原子又はC₁~C₂のアルキル基を表し、R₁₀は、水素原子又はC₁~C₇のアルキル基を表す)に相当する基を表す、一般式(I)によって表される化合物、及び

- X₂が、水素原子を表し、X₁が、-G₁R₁(G₁は、酸素原子を表し、R₁は、CH₂COOHを表す)を表す、一般式(I)によって表される化合物を除く。

【0126】

本発明に係る医薬組成物は、有利には、1種又はそれより多くの賦形剤又はビヒクルを含む。例には、医薬用途に適合し、当業者に既知である、生理食塩水、生理的な等張の緩衝液などが挙げられる。該組成物は、分散剤、可溶化剤、安定剤、防腐剤などより成る群から選択される1種又はそれより多くの薬剤又はビヒクルを含有してもよい。製剤(液体及び/又は注射用及び/又は固体)で使用されうる薬剤又はビヒクルは、特に、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリソルベート80、マンニトール、ゼラチン、ラクトース、植物油、アカシアなどである。長期放出及び/又は遅延放出できるように、場合により薬学的方式又は装置によって、注射用懸濁液

10

20

30

40

50

、ジェル、オイル、錠剤、座薬、粉末、カプセル、ゼラチンカプセルなどのように該組成物を製剤化してもよい。このタイプの製剤のために、セルロース、炭酸塩又はデンプンのような薬剤を有利に使用する。

【0127】

本発明の化合物又は組成物を、異なった方法及び異なった形態で投与してもよい。たとえば、経口、たとえば静脈内のような全身経路、筋肉内、皮下、経皮、動脈内の経路などによって投与してもよい。注射用には、化合物は一般に、液体懸濁液として製剤化され、たとえば、注射器又は点滴によって注入することができる。注入速度及び/又は注入用量は、患者、病態、投与方法などに従って、当業者によって適用されてもよいことが理解される。通常、化合物は、投与当たり $1\ \mu\text{g} \sim 2\ \text{g}$ 、好ましくは投与当たり $0.1\ \text{mg} \sim 1\ \text{g}$ の範囲の用量で投与される。投与は、場合に応じて、毎日又は1日数回繰り返して行ってもよい。さらに、本発明の組成物はそのほかの有効成分又は薬剤をさらに含んでもよい。

10

【0128】

図面の説明

図1-1、1-2、1-3：銅(Cu)によるLDL酸化に対する化合物2、化合物3、化合物12、化合物14及び化合物17の抗酸化特性の評価。

図1-1は、経時的な共役ジエンの形成を測定した実験の結果を示す。 $10^{-4}\ \text{M}$ 濃度の試験化合物とのLDLのインキュベーションが、共役ジエンの形成を遅らせたことが分かる。LDLを化合物3、化合物12、化合物14及び化合物17とインキュベーションした場合、遅延時間は、銅のみの場合の111分に比べて、それぞれ、132分、145分、134分及び203分であった。LDLを化合物2と共にインキュベーションした場合、遅延時間は480分を超えた。共役ジエンの形成におけるこの遅延は抗酸化剤に特徴的である。

20

図1-2は、様々な処理の後のジエンの形成速度を示す。銅の存在下でのLDLとの化合物のインキュベーションにより、共役ジエンの形成速度が遅くなった。この速度は銅のみとの場合、 $2\ \text{nmol}/\text{分}/\text{mg}$ のLDLであった。 $10^{-4}\ \text{M}$ 濃度の化合物17の存在下でLDLをインキュベーションした場合、 $1.7\ \text{nmol}/\text{分}/\text{mg}$ のLDLであり、 $10^{-4}\ \text{M}$ の化合物2については測定されなかった(低すぎて測定不能)。

図1-3は、経時的に形成される共役ジエンの最大量を示す。銅とのLDLのインキュベーションは、LDLのmg当たり $348\ \text{nmol}$ の共役ジエンの形成をもたらした。 $10^{-4}\ \text{M}$ の化合物2とのインキュベーションでは、共役ジエンの形成において84%の低下をもたらした(LDLのmg当たり $54.4\ \text{nmol}$)。化合物3及び17の存在下では、共役ジエンの形成はそれぞれ、LDLのmg当たり303及び327nmolであった。

30

図1-4、1-5、1-6：銅(Cu)によるLDL酸化に対する化合物18、化合物19、化合物21及び化合物22の抗酸化特性の評価。

図1-4は、 $10^{-4}\ \text{M}$ 濃度の試験化合物とのLDLのインキュベーションが、共役ジエンの形成を遅らせたことを示す。LDLを化合物18、化合物19、又は化合物22とインキュベーションした場合、遅延時間は、銅のみの場合の178分に比べて、それぞれ、241分、182分、及び241分(実験的測定から)であった。LDLを化合物21と共にインキュベーションした場合、遅延時間は480分を超えた。共役ジエンの形成におけるこの遅延は、抗酸化剤に特徴的である。

40

図1-5は、様々な処理の後のジエンの形成速度を示す。共役ジエンの形成速度は銅のみとの場合、 $1.6\ \text{nmol}/\text{分}/\text{mg}$ のLDLであった。 $10^{-4}\ \text{M}$ 濃度の化合物18の存在下でLDLをインキュベーションした場合、 $1.4\ \text{nmol}/\text{分}/\text{mg}$ のLDLであり、化合物22の存在下でLDLをインキュベーションした場合、 $1.3\ \text{nmol}/\text{分}/\text{mg}$ のLDLであったが、 $10^{-4}\ \text{M}$ の化合物21については測定されなかった(低すぎて測定不能)。

図1-6は、経時的に形成される共役ジエンの最大量を示す。銅とのLDLのインキュベーションは、LDLのmg当たり $353\ \text{nmol}$ の共役ジエンの形成をもたらした。1

50

10^{-4} Mの化合物21とのインキュベーションは、共役ジエンの形成を阻害した。化合物18、19及び22の存在下では共役ジエンの形成はそれぞれ、LDLのmg当たり305、345及び345 nmolであった。

図1-7、1-8：銅(Cu)によるLDL酸化に対する化合物25及び化合物28の抗酸化特性の評価。

図1-7は、経時的な共役ジエンの形成を測定した実験の結果を示す。 10^{-4} M濃度の試験化合物とのLDLのインキュベーションが、共役ジエンの形成を遅らせたことが分かる。LDLを化合物25及び化合物29とインキュベートした場合、遅延時間は、銅のみの場合の82分に比べて、それぞれ、120分及び135分(実験的測定から)であった。

10

図1-8は、経時的に形成される共役ジエンの最大量を示す。銅とのLDLのインキュベーションは、LDLのmg当たり393 nmolの共役ジエンの形成をもたらした。化合物25の存在下では、この値はLDLのmg当たり378 nmolであった。

図1-9、1-10、1-11：銅(Cu)によるLDL酸化に対する化合物31、化合物33及び化合物35の抗酸化特性の評価。

図1-9は、経時的な共役ジエンの形成を測定した実験の結果を示す。 10^{-4} M濃度の試験化合物とのLDLのインキュベーションが、共役ジエンの形成を遅らせたことが分かる。LDLを化合物31、化合物33及び化合物35とインキュベートした場合、遅延時間は、銅のみの場合の80分に比べて、それぞれ、139分、247分及び149分(実験的測定から)であった。共役ジエンの形成におけるこの遅延は、抗酸化剤に特徴的である。

20

図1-10は、様々な処理の後のジエンの形成速度を示す。銅の存在下でのLDLとの化合物のインキュベーションにより、共役ジエンの形成速度が遅くなった。この速度は銅のみとの場合、 1.9 nmol/分/mgのLDLであった。 10^{-4} M濃度の化合物31の存在下でLDLをインキュベートした場合、 1.6 nmol/分/mgのLDLであり、化合物33の存在下でLDLをインキュベートした場合、 0.8 nmol/分/mgのLDLであり、化合物35の存在下でLDLをインキュベートした場合、 1.5 nmol/分/mgのLDLであった。

図1-11は、経時的に形成される共役ジエンの最大量を示す。銅とのLDLのインキュベーションは、LDLのmg当たり298 nmolの共役ジエンの形成をもたらしたが、それに比べて化合物33の存在下ではLDLのmg当たり257 nmolであった。

30

図1-12、1-13、1-14：銅(Cu)によるLDL酸化に対する化合物37、化合物38及び化合物41の抗酸化特性の評価。

図1-12は、経時的な共役ジエンの形成を測定した実験の結果を示す。 10^{-4} M濃度の試験化合物とのLDLのインキュベーションが、共役ジエンの形成を遅らせたことが分かる。LDLを化合物37、化合物38及び化合物41とインキュベートした場合、遅延時間は、銅のみの場合の120分に比べて、それぞれ、196分、248分及び411分(実験的測定から)であった。

図1-13は、様々な処理の後のジエンの形成速度を示す。銅の存在下でのLDLとの化合物のインキュベーションにより、共役ジエンの形成速度が遅くなった。この速度は銅のみとの場合、 1.8 nmol/分/mgのLDLであった。 10^{-4} M濃度の化合物37の存在下でLDLをインキュベートした場合、 1.49 nmol/分/mgのLDLであり、化合物38の存在下でLDLをインキュベートした場合、 0.71 nmol/分/mgのLDLであり、化合物41の存在下でLDLをインキュベートした場合、 0.54 nmol/分/mgのLDLであった。

40

図1-14は、経時的に形成される共役ジエンの最大量を示す。銅とのLDLのインキュベーションは、LDLのmg当たり372 nmolの共役ジエンの形成をもたらしたが、それに比べて化合物37、38及び41の存在下ではそれぞれ、LDLのmg当たり338 nmol、LDLのmg当たり244 nmol、及びLDLのmg当たり71 nmolであった。

50

共役ジエンの形成における遅延時間、ジエン形成速度の低下及び形成されるジエンの総量の低下は、抗酸化剤に特徴的である。

図2-1、2-2、2-3、2-4、2-5、2-6：PPAR / Gal4トランス活性化システムにおける本発明の化合物のPPAR アゴニスト特性の評価。

濃度10、30及び100 μM 、又は1、10、100 μM の様々な化合物とともに、RK13細胞を24時間インキュベートした。結果は、様々な処理後の誘導因子(induction factor；未処理細胞に比した発光シグナル)として表す。誘導因子が高ければ高いほど、PPAR アゴニスト活性が強い。

図2-1：結果は、化合物3、化合物4、化合物7、化合物8及び化合物9の誘導因子を示す。これらの誘導因子の値を表2-1に示す。

【0129】

【表1】

化合物	濃度	誘導因子
Cp3	10 μM	30.12
	30 μM	27.27
	100 μM	25.84
Cp4	10 μM	3.99
	30 μM	22.15
	100 μM	61.07
Cp7	10 μM	36.48
	30 μM	50.37
	100 μM	37.84
Cp8	10 μM	0.62
	30 μM	1.27
	100 μM	9.98
Cp9	10 μM	2.11
	30 μM	5.00
	100 μM	28.19

表：2-1

【0130】

結果は、化合物3が30 μM の濃度にて最大27倍の誘導を生じ、化合物4が100 μM の濃度にて60、30 μM にて22及び10 μM にて4の最大誘導因子を有したことを示す。化合物7は100 μM にて50の最大誘導因子を有した。化合物8は100 μM にて10の最大誘導因子によってシステムを活性化した。化合物9は最高濃度100 μM にて28の最大誘導因子を有した。

図2-2：結果は、化合物11、化合物12、化合物13、化合物14及び化合物17の誘導因子を示す。これらの誘導因子の値を表2-2に示す。

【0131】

10

20

30

【表 2】

化合物	濃度	誘導因子
Cp11	1 μ M	1.20
	10 μ M	1.39
	100 μ M	10.19
Cp12	1 μ M	1.12
	10 μ M	8.45
	100 μ M	22.54
Cp13	1 μ M	1.20
	10 μ M	1.10
	100 μ M	1.5
Cp14	1 μ M	1.25
	10 μ M	1.36
	100 μ M	1.38
Cp17	1 μ M	79.76
	10 μ M	85.69
	100 μ M	13.80

表：2-2

【0132】

結果は、化合物 11 が 100 μ M の濃度にて最大 10 倍の誘導を生じ、化合物 12 が 100 μ M の濃度にて 22、30 μ M にて 8 及び 10 μ M にて 1 の最大誘導因子を有したことを示す。化合物 13 及び 14 は、様々な試験濃度にて 1.1 ~ 1.5 の間の誘導因子を有した。化合物 17 は 10 μ M にて 85 の最大誘導因子及び 100 μ M 濃度にて 13.8 の最大誘導因子によってシステムを活性化した。

図 2-3：結果は、化合物 19、化合物 20、化合物 21 及び化合物 22 の誘導因子を示す。これらの誘導因子の値を表 2-3 に示す。

【0133】

【表 3】

化合物	濃度	誘導因子
Cp19	1 μ M	1.20
	10 μ M	15.62
	100 μ M	0.07
Cp20	1 μ M	21.50
	10 μ M	53.45
	100 μ M	1.22
Cp21	1 μ M	0.78
	10 μ M	1.10
	100 μ M	22.80
Cp22	1 μ M	2.40
	10 μ M	49.49
	100 μ M	2.73

表：2-3

【0134】

結果は、化合物 19 が 10 μ M の濃度にて最大 15.6 倍の誘導を生じ、化合物 20 が 10 μ M にて 53 の最大誘導因子を有したことを示す。化合物 21 は、様々な試験濃度にて 0.8 ~ 2.2 の間の誘導因子を有した。化合物 17 は 10 μ M の濃度にて 50 の最大誘

導因子によってシステムを活性化した。

図 2 - 4 : 結果は、化合物 2 3、化合物 2 4、化合物 2 5、化合物 2 6 及び化合物 2 9 の誘導因子を示す。これらの誘導因子の値を表 2 - 4 に示す。

【 0 1 3 5 】

【表 4】

化合物	濃度	誘導因子
Cp23	1 μ M	1.55
	10 μ M	3.67
	100 μ M	0.12
Cp24	1 μ M	2.06
	10 μ M	11.62
	100 μ M	0.00
Cp25	1 μ M	13.48
	10 μ M	21.03
	100 μ M	7.01
Cp26	1 μ M	1.75
	10 μ M	7.85
	100 μ M	1.08
Cp29	1 μ M	28.36
	10 μ M	25.26
	100 μ M	0.27

表 2 - 4

【 0 1 3 6 】

化合物 2 3 は 1 0 μ M にて 3 . 6 の最大誘導因子を有し、化合物 2 4 は 1 0 μ M にて 1 1 の最大誘導因子を有した。化合物 2 5 は、試験濃度に従って 7 ~ 2 1 の間の誘導因子によってシステムを活性化した。化合物 2 6 は 1 0 μ M の濃度にて、7 . 8 の最大誘導因子を有し、化合物 2 9 は 1 及び 1 0 μ M にてそれぞれ 2 8 及び 2 5 の最大誘導因子を有した。

図 2 - 5 : 結果は、化合物 3 1 及び化合物 3 3 の誘導因子を示す。これらの誘導因子の値を表 2 - 5 に示す。

【 0 1 3 7 】

【表 5】

化合物	濃度	誘導因子
Cp31	1 μ M	3.77
	10 μ M	15.52
	100 μ M	1.21
Cp33	1 μ M	22.05
	10 μ M	44.52
	100 μ M	77.62

表 : 2 - 5

【 0 1 3 8 】

化合物 3 1 は 1 0 μ M の濃度にて 1 5 . 5 の誘導因子によってシステムを活性化した。化合物 3 3 の誘導因子は、1、1 0 及び 1 0 0 μ M の濃度にてそれぞれ、2 2、4 4 及び 7 7 であった。

図 2 - 6 : 結果は、化合物 3 7、化合物 3 8 及び化合物 4 1 の誘導因子を示す。これらの誘導因子の値を表 2 - 6 に示す。

【 0 1 3 9 】

【 表 6 】

化合物	濃度	誘導因子
	1 μ M	24.55
	10 μ M	27.83
Cp37	100 μ M	0.02
	1 μ M	14.70
	10 μ M	22.22
Cp38	100 μ M	0.311
	1 μ M	34.61
	10 μ M	31.18
Cp41	100 μ M	3.39

表 : 2 - 6

10

【 0 1 4 0 】

化合物 3 7、3 8 及び 4 1 の最大誘導因子は、1 0 μ M 濃度にてそれぞれ、2 7、2 2 及び 3 1 であった。

これらの結果は、試験した本発明の化合物が、P P A R リガンド活性を呈し、従ってその転写の活性化を可能にすることを明らかにしている。

20

図 2 - 7 : P P A R / G a l 4 トランス活性化システムにおける本発明の化合物の P P A R アゴニスト特性の評価

濃度 1、1 0 及び 1 0 0 μ M の様々な化合物とともに R K 1 3 細胞を 2 4 時間インキュベートした。結果は、様々な処理後の誘導因子（未処理細胞に比した発光シグナル）として表す。誘導因子が高ければ高いほど、P P A R アゴニスト活性が強い。

図中の結果は、化合物 1 7、化合物 3 3 及び化合物 2 9 の誘導因子を示す。これらの誘導因子の値を表 2 - 7 に示す。

【 0 1 4 1 】

【 表 7 】

化合物	濃度	誘導因子
Cp17	1 μ M	15.37
	10 μ M	24.92
	100 μ M	6.13
Cp33	1 μ M	15.65
	10 μ M	33.90
	100 μ M	45.58
Cp29	1 μ M	17.05
	10 μ M	33.89
	100 μ M	0.01

30

表 2 - 7 :

【 0 1 4 2 】

結果は、化合物 1 7 が 1 0 μ M で 2 5 の最大誘導因子を有したことを示す。化合物 3 3 は 1 0 0 μ M にて 4 5 . 6 の最大誘導因子を有し、化合物 2 9 は 1 0 μ M にて 3 3 . 9 の最大誘導因子を有した。

これらの結果は、試験した本発明の化合物が、P P A R リガンドの活性を呈し、従ってその転写の活性化を可能にすることを明らかにしている。

図 3 - 1 及び 3 - 2 : 本発明の化合物の急性の及び予防的な神経保護特性の評価。

図 3 - 1 : 予防的神経保護。

40

50

この図は、屠殺する前に、中大脳動脈の60分間の管腔内閉塞、それに続く24時間の再灌流の後測定した mm^3 当たりの梗塞容積を示す。図3-1は、C57ブラック/6マウス3群で見られた梗塞容積を示す。閉塞前にこれら動物群の2群に強制栄養法により、 $200\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ の化合物15又は $200\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ の化合物42を14日間与えた。

未処理の動物では、梗塞容積が 37mm^3 であったが、それに比べて化合物42で処理した動物では 24mm^3 及び化合物15では 32mm^3 であったことが分かる。

図3-2：急性期の神経保護。

図3-2は、C57ブラック/6マウスの3群で認められた梗塞容積を示す。閉塞前72時間、 $200\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ の化合物15又は $200\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ の化合物42で動物を処理した。補正した全梗塞容積は、未処理の動物では、 50mm^3 であったが、それに比べて化合物42で処理した動物では 39mm^3 及び化合物15では 43mm^3 であったことが分かる。

図3-1及び図3-2に提示したこれらの結果は、神経保護化合物としての化合物の有効性を明らかにしている。前記化合物は、予防的処置及び急性期の処置として有効である。

【0143】

本発明のそのほかの態様及び利点は以下の実施例において明らかになるであろう。実施例は、説明を目的とするものであって、限定を目的とするものではない。

【実施例】

【0144】

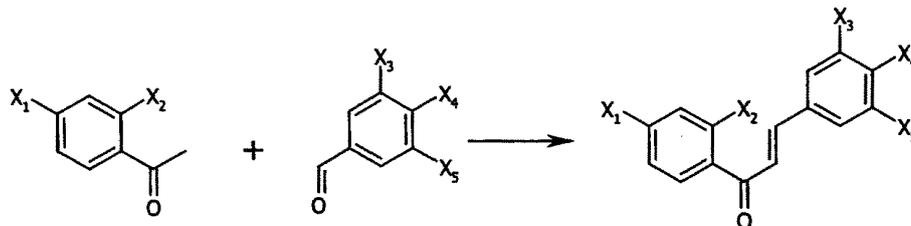
本発明の化合物は、以下に概説する一般法に従って調製される。

本発明の一般合成法の説明

1,3-ジフェニルプロパ-2-エン-1-オンの合成

【0145】

【化26】



$X1 = \text{OH}, \text{Cl}, \text{Br}, -\text{SCH}_3, -\text{OC}_6\text{H}_{13}, -\text{C}_7\text{H}_{15}, \text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{COOR}_6, \text{SC}(\text{CH}_3)_2\text{COOR}_6,$

$X2 = \text{H}, \text{O}(2\text{-フェニル-4-H-1-ベンゾピラン-4-オン}), \text{OCH}_3, \text{OH}$

$X4 = \text{OH}, \text{Cl}, \text{Br}, -\text{SCH}_3, \text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{COOR}_6, \text{SC}(\text{CH}_3)_2\text{COOR}_6$

$X3$ 及び $X5 = \text{CH}_3, \text{C}(\text{CH}_3)_3, \text{OCH}_3,$

$\text{OH}, \text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{COOR}_6$

$R6 = \text{CH}_2\text{CH}_3, \text{H}$

【0146】

一般法1：

酸性媒体における1,3-ジフェニルプロパ-2-エン-1-オンの合成

気体の塩酸にて飽和したエタノール溶液に、ケトン(1当量)及びアルデヒド(1当量)を溶解した。反応を、室温で、6時間攪拌し、溶媒を、次いで真空蒸発によって除いた。シリカゲルのクロマトグラフィーによって、1,3-ジフェニルプロパ-2-エン-1-オンを精製した。

【0147】

一般法2：

塩基性媒体における1,3-ジフェニルプロパ-2-エン-1-オンの合成

水酸化ナトリウム（20当量）の水アルコール溶液中に、ケトン（1当量）及びアルデヒド（1当量）を溶解した。混合物を室温にて18時間撹拌した。塩酸により媒体をpH = 2に酸性化した。反応媒体の蒸発後、沈殿又は固体/液体の抽出により1,3-ジフェニルプロパ-2-エン-1-オンを得た。シリカゲルクロマトグラフィー又は再結晶化によって精製した。

【0148】

一般法3：

ナトリウムエチラートの存在下での置換1,3-ジフェニルプロパ-2-エン-1-オンの合成

ナトリウム（1当量）を無水エタノールに溶解した。ケトン（1当量）及びアルデヒド（1当量）を加えた。反応混合物を室温で12時間撹拌し、次いで2Nの水酸化ナトリウム（5当量）を加えた。混合物を100℃で12時間保持した。6Nの塩酸水溶液を加えることにより、反応混合物を酸性化した。真空蒸発により溶媒を除いた。シリカゲルクロマトグラフィー又は再結晶化により残留物を精製した。

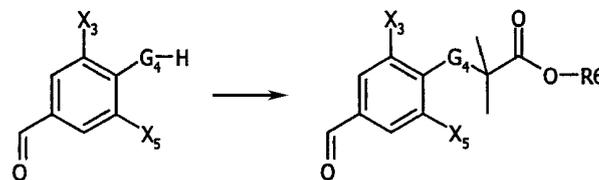
【0149】

フェノールのO-アルキル化及びチオフェノールのS-アルキル化

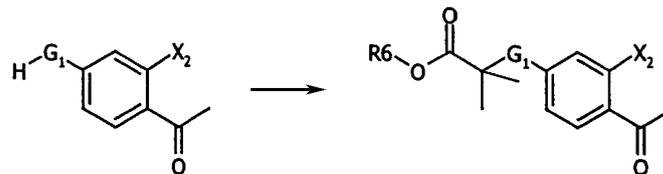
一般法4：

【0150】

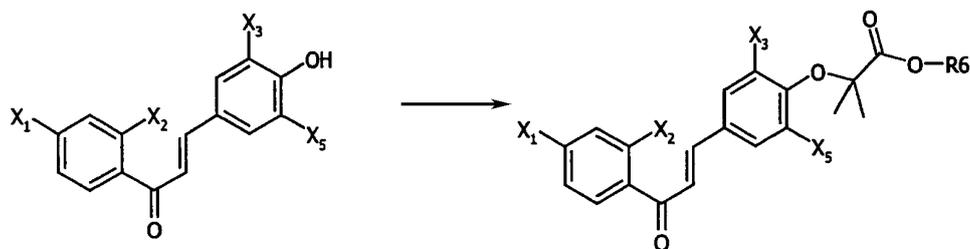
【化27】



G4 = O, S
X3, X5 = H, CH3, OCH3
R6 = CH2CH3



G1 = O, S
X2 = H, OH
R6 = CH2CH3



X1 = Cl, Br -SCH3, -OC6H13, -C7H15
X2 = H, O(2-フェニル-4-H-1-ベンゾピラン-4-オン), OCH3
X3 及び X5 = CH3
R6 = CH2CH3, H

【0151】

フェノール（1当量）をアセトニトリルに溶解した。次いで、ハロゲン化誘導体（1～10当量）及び炭酸カリウム（5当量）を加えた。還流下に、反応媒体を約10時間、激

10

20

30

40

50

しく攪拌した。ろ過によって塩を除き、真空蒸発によって溶媒及び過剰な試薬を除いて、予想される生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。

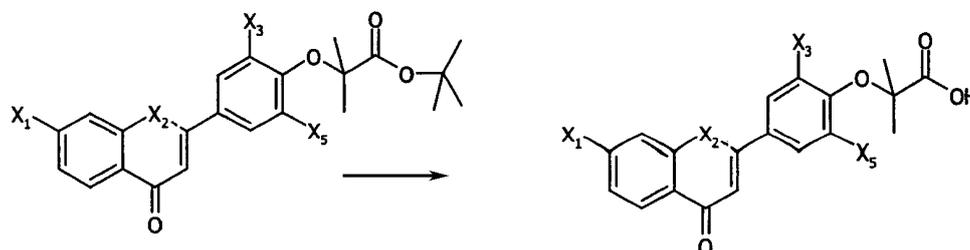
【 0 1 5 2 】

t e r t ブチルエステルの酸加水分解

一般法 5 :

【 0 1 5 3 】

【 化 2 8 】



10

X3 及び X5 = CH₃,
 X2 = H, O(2-フェニル-4-H-1-ベンゾピラン-4-オン), OCH₃
 , X1 = Cl, Br, -SCH₃, OC₆H₁₃, -C₇H₁₅

【 0 1 5 4 】

t e r t ブチルエステル (1 当量) をジクロロメタンに溶解し、トリフルオロ酢酸 (1 0 当量) を加え、混合物を室温にて 1 2 時間攪拌した。得られた生成物をシリカゲルクロマトグラフィー又は再結晶化によって精製した。

20

【 0 1 5 5 】

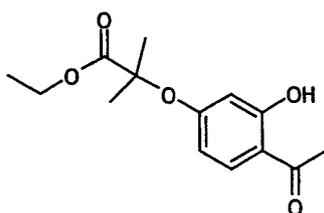
本発明の化合物を合成するのに使用した出発物質の合成

出発物質 1 :

2' - ヒドロキシ - 4' - (エトキシカルボニルジメチルメトキシ) アセトフェノン

【 0 1 5 6 】

【 化 2 9 】



30

【 0 1 5 7 】

本化合物を、前記一般法 4 に従って、2' , 4' - ジヒドロキシアセトフェノンとプロモイソ酪酸エチル (1 当量) から合成した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製した (溶出液 : シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 : 1) 。

【 0 1 5 8 】

40

【 表 8 】

¹H NMR CDCl₃ δppm : 1.25 (t, J = 7.17 Hz, 3H), 1.67 (s, 6H), 2.56 (s, 3H),

4.24 (q, J = 7.17 Hz, 2H), 6.27 (d, J = 2.55 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 2.55 Hz, J = 8.72 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.72 Hz, 1H), 12.6 (signal, 1H).

【 0 1 5 9 】

参考文献 : 米国特許第 3 , 6 2 9 , 2 9 0 号 (Fisons Pharmaceutical)

【 0 1 6 0 】

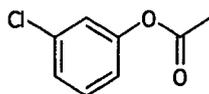
出発物質 2 :

50

酢酸 3 - クロロフェニル

【 0 1 6 1 】

【 化 3 0 】



【 0 1 6 2 】

3 - クロロフェノールをジクロロメタンに溶解した。トリエチルアミン (1 当量) 及び無水酢酸 (2 当量) を加えた。混合物を室温にて 5 時間攪拌した。真空蒸発により溶媒を除いた。蒸発残留物をジクロロメタンに溶解し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を真空蒸発により除いた。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した (溶出液 : シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 5 : 5) 。

10

【 0 1 6 3 】

【 表 9 】

$^1\text{H NMR CDCl}_3$ δ ppm: 2.29 (s, 3 H), 6.99-7.33 (m, 4 H)

【 0 1 6 4 】

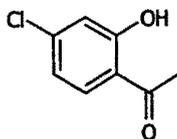
出発物質 3 :

4' - クロロ - 2' - ヒドロキシアセトフェノン

20

【 0 1 6 5 】

【 化 3 1 】



【 0 1 6 6 】

酢酸 3 - クロロフェニル (出発物質 2) を塩化アルミニウム (3 当量) と混合した。混合物を 200 にて 1 時間加熱した。反応媒体を室温まで冷却し、氷に注いだ。水相を塩化メチレンで抽出し、それを硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで真空蒸発した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した (溶出液 : シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 5 : 5) 。

30

【 0 1 6 7 】

【 表 1 0 】

$^1\text{H NMR CDCl}_3$ δ ppm: 3.41 (s, 3 H), 6.81 (dd, J = 8.82 Hz, J = 1.47 Hz, 1H),

6.91 (d, J = 1.47 Hz, 1H), 7.60 (d, 8.82 Hz, 1 H), 12.33 (s, 1H)

【 0 1 6 8 】

参考文献 : Chen et al., J. Chem. Soc., 1958:146-148

40

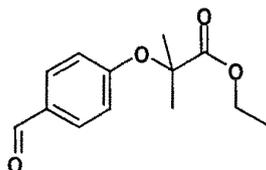
【 0 1 6 9 】

出発物質 4 :

4 - エチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシベンズアルデヒド

【 0 1 7 0 】

【化32】



【0171】

この化合物を、前記一般法4に従って、4-ヒドロキシベンズアルデヒドとプロモイソ酪酸エチルから合成した。

10

シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した(溶出液:シクロヘキサン/酢酸エチル9:1)。

【0172】

【表11】

$^1\text{H NMR CDCl}_3$ δ ppm : 1.20 (t, J = 6.96 Hz, 3H), 1.67 (s, 6H), 4.21 (q, J = 6.96 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.91 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.94 Hz, 2H), 9.87 (s, 1H).

【0173】

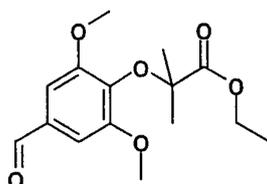
出発物質5:

20

3,5-ジメチルオキシ-4-エチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシベンズアルデヒド

【0174】

【化33】



30

【0175】

この化合物を、前記一般法4に従って、3,5-ジメチルオキシ-4-ヒドロキシベンズアルデヒドとプロモイソ酪酸エチルから合成した。

シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した(溶出液:シクロヘキサン/酢酸エチル8:2)

【0176】

【表12】

$^1\text{H NMR CDCl}_3$ δ ppm : 1.33 (t, J = 7.29 Hz, 3H), 1.50 (s, 6H), 3.84 (s, 6H), 4.27 (q, J = 7.29 Hz, 2H), 7.08 (s, 2H), 9.86 (s, 1H)

40

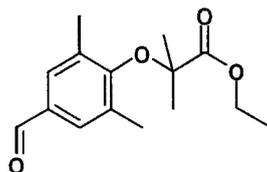
【0177】

出発物質6:

3,5-ジメチル-4-エチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシベンズアルデヒド

【0178】

【化34】



【0179】

この化合物を、前記一般法4に従って、3,5-ジメチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒドとプロモイソ酪酸エチルから合成した。

10

シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した(溶出液:シクロヘキサン/酢酸エチル95:5)。

【0180】

【表13】

$^1\text{H NMR CDCl}_3$ δ ppm : 1.37 (t, J = 7.14 Hz, 3H), 1.50 (s, 6H), 2.29 (s, 6H), 4.30 (q, J = 7.14 Hz, 2H), 7.54 (s, 2H), 9.88 (s, 1H)

【0181】

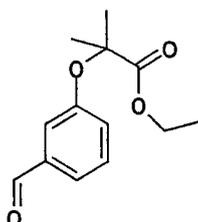
出発物質7:

20

3-エチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシベンズアルデヒド

【0182】

【化35】



30

【0183】

この化合物を、前記一般法4に従って、3-ヒドロキシベンズアルデヒドとプロモイソ酪酸エチルから合成した。

シリカゲルのクロマトグラフィーにより精製した(溶出液:シクロヘキサン/酢酸エチル9:1)

【0184】

【表14】

$^1\text{H NMR CDCl}_3$ δ ppm : 1.24 (t, J = 7.27 Hz, 3H), 1.62 (s, 6H), 4.25 (q, J = 7.27 Hz, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.40 (t, J = 8.19 Hz, 1H), 7.49 (m, 1H), 9.93 (s, 1H).

40

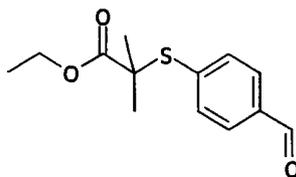
【0185】

出発物質8:

4-エチルオキシカルボニルジメチルメチルチオベンズアルデヒド

【0186】

【化 3 6】



【 0 1 8 7 】

メチルチオベンズアルデヒド (1 当量) を塩化メチレンに溶解し、溶液を 0 に冷却した。メタクロロ過安息香酸 (1.5 当量) を少しずつ加えた。反応を、薄層クロマトグラフィーにより追った。出発物質が完全になくなるように、場合により追加のメタクロロ過安息香酸を加えた。ろ過により沈殿を除いた。水酸化カルシウム (1.5 当量) を加え、混合物をさらに 15 分間攪拌した。ろ過により固形物を除き、ろ液を硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで塩化メチレンを真空蒸発によって除いた。蒸発残留物を無水酢酸に溶解し、次いで還流下、30 分間加熱し、蒸発乾固させた。残留物をメタノール/トリエチルアミン溶液に溶解し、15 分間室温にて攪拌し、次いで、真空蒸発により溶媒を除いた。油状の残留物を塩化アンモニウムの飽和水溶液に溶解し、塩化メチレンで抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、真空蒸発させた。得られた 4-メルカプトベンズアルデヒド中間体をさらに精製することなく用いた。一般法 4 に従ってそれをアルキル化し、4-エチルオキシカルボニルジメチルメチルチオベンズアルデヒドを得た。

10

20

シリカゲルのクロマトグラフィーにより精製した (溶出液: シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 : 1)

【 0 1 8 8 】

【表 1 5】

$^1\text{H NMR CDCl}_3$ δ ppm : 1.22 (t, J = 7.46 Hz, 3H), 2.60 (s, 6H), 4.15 (q, J = 7.46 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.38 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.39 Hz, 2H), 9.99 (s, 1H)

参考文献 : Young NR, Gauthier J Y., Coombs W. (1984). *Tetrahedron Letters* 25(17): 1753-1756.

30

【 0 1 8 9 】

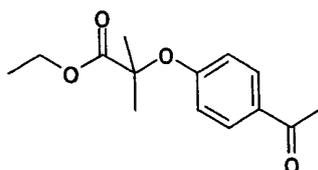
出発物質 9 :

4'-エチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシアセトフェノン

この化合物を、前記一般法 4 に従って、4'-ヒドロキシアセトフェノンとプロモイソ酪酸エチルから合成した。

【 0 1 9 0 】

【化 3 7】



40

【 0 1 9 1 】

シリカゲルのクロマトグラフィーにより精製した (溶出液: シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 : 1)

【 0 1 9 2 】

【表 16】

$^1\text{H NMR CDCl}_3$ δ ppm : 1.17 (t, $J = 5.64$ Hz, 3H), 1.61 (s, 6H), 2.50 (s, 3H), 4.18 (q, $J = 5.64$ Hz, 2H), 6.78 (d, $J = 8.82$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J = 8.81$ Hz, 2H).

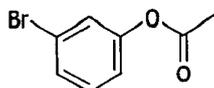
【0193】

出発物質 10 :

酢酸 3 - プロモフェニル

【0194】

【化 38】



10

【0195】

3 - プロモフェノールをジクロロメタンに溶解した。トリエチルアミン (1 当量) 及び無水酢酸 (2 当量) を加え、混合物を室温にて 5 時間攪拌した。真空蒸発により溶媒を除いた。蒸発残留物をジクロロメタンに溶解し、硫酸マグネシウムで乾燥した。真空蒸発により溶媒を除いた。

シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した (溶出液 : シクロヘキサン / 酢酸エチル 95 : 5)。

【0196】

【表 17】

$^1\text{H NMR CDCl}_3$ δ ppm : 2.30 (s, 3H), 7.0-7.4 (m, 4H)

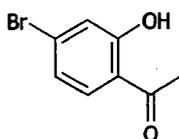
【0197】

出発物質 11 :

2' - ヒドロキシ - 4' - プロモアセトフェノン

【0198】

【化 39】



30

【0199】

酢酸 3 - プロモフェニル (出発物質 10) を塩化アルミニウム (3 当量) と混合し、混合物を 200 にて 1 時間加熱した。反応媒体を室温まで冷却し、氷に注いだ。水相を塩化メチレンで抽出し、それを硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した (溶出液 : シクロヘキサン / 酢酸エチル 95 : 5)。

【0200】

【表 18】

$^1\text{H NMR CDCl}_3$ δ ppm : 2.59 (s, 3H), 7.01 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 12.33 (s, 1H)

【0201】

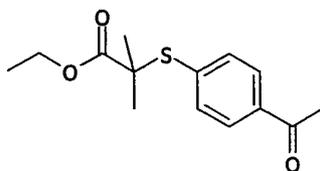
出発物質 12 :

4' - エチルオキシカルボニルジメチルメチルチオアセトフェノン

【0202】

50

【化40】



【0203】

4'-メチルチオアセトフェノン(1.5当量)を塩化メチレンに溶解し、溶液を0℃に冷却した。メタクロロ過安息香酸(1.5当量)を少しずつ加えた。反応を、薄層クロマトグラフィにより追った。出発物質が完全になくなるように、場合により追加のメタクロロ過安息香酸を加えた。ろ過により沈殿を除いた。水酸化カルシウム(1.5当量)を加え、混合物をさらに15分間攪拌した。ろ過により固形物を除き、ろ液を硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで塩化メチレンを真空蒸発によって除いた。蒸発残留物を無水酢酸に溶解し、次いで還流下、30分間加熱し、蒸発させて乾燥した。残留物をメタノール/トリエチルアミン溶液に溶解し、15分間室温にて攪拌し、次いで、真空蒸発により溶媒を除いた。油状の残留物を塩化アンモニウムの飽和水溶液に溶解し、次いで塩化メチレンで抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、真空蒸発させた。得られた4-メルカプトアセトフェノン中間体をさらに精製することなく用いた。一般法4に従ってそれをアルキル化し、4-エチルオキシカルボニルジメチルメチルチオアセトフェノンを得た。

10

シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した(溶出液:シクロヘキサン/酢酸エチル9:1)。

20

【0204】

【表19】

参考文献: Young NR, Gauthier J Y., Coombs w (1984). *Tetrahedron Letters* 25(17): 1753-1756.

$^1\text{H NMR}$ CDCl_3 δ ppm: 1.21 (t, $J = 7.32$ Hz, 3H), 1.51 (s, 6H), 2.59 (s, 3H), 4.12 (q, $J = 7.32$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 8.40$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J = 8.40$ Hz, 2H)

30

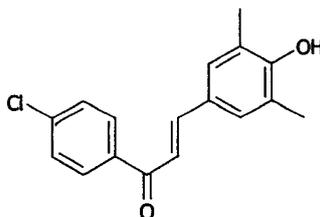
【0205】

本発明化合物の合成に用いられる中間体の合成
中間体化合物1:

1 - {4-クロロフェニル} - 3 - {3,5-ジメチル-4-ヒドロキシフェニル} プロパ-2-エン-1-オン

【0206】

【化41】



40

【0207】

本化合物を、前記一般法1に従って、4-クロロアセトフェノンと3,5-ジメチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒドから合成した。

シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した(溶出液:シクロヘキサン/酢酸エチル95:5)。

【0208】

50

【表 2 0】

¹H NMR CDCl₃ δ ppm : 2.30 (s, 6H), 7.32 (s, 2H), 7.34 (d, J = 15.25 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.86 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 15.26 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.86 Hz, 2H).

【 0 2 0 9】

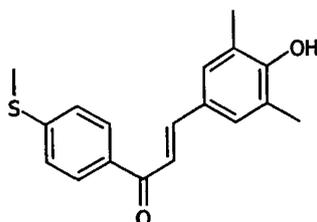
中間体化合物 2 :

1 - [4 - メチルチオフェニル] - 3 - [3 , 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシフェニル]
プロパ - 2 - エン - 1 - オン

【 0 2 1 0】

【化 4 2】

10



【 0 2 1 1】

本化合物を、前記一般法 1 に従って、4' - メチルチオアセトフェノンと 3 , 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシベンズアルデヒドから合成した。

20

シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した (溶出液 : シクロヘキサン / 酢酸エチル 8 : 2) 。

【 0 2 1 2】

【表 2 1】

¹H NMR DMSO δ ppm : 2.22 (s, 6H), 2.54 (s, 3H), 7.36 (d, J = 8.20 Hz, 2H), 7.48 (s, 2H), 7.62 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.20 Hz, 2H), 8.92 (s, 1H)

30

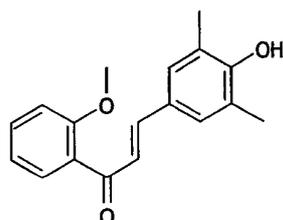
【 0 2 1 3】

中間体化合物 3 :

1 - [2 - メトキシフェニル] - 3 - [3 , 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン

【 0 2 1 4】

【化 4 3】



40

【 0 2 1 5】

本化合物を、前記一般法 1 に従って、2' - メトキシアセトフェノンと 3 , 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシベンズアルデヒドから合成した。

シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した (溶出液 : シクロヘキサン / 酢酸エチル 8 : 2) 。

【 0 2 1 6】

50

【表 2 2】

¹H NMR DMSO δ ppm : 2.39 (s, 6H) , 2.22 (s, 6H), 7.58 (s, 2H), 7.67-7.62 (m, 3H), 7.82 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 8.17 (d, 1H), 12.96 (s, 1H)

【 0 2 1 7 】

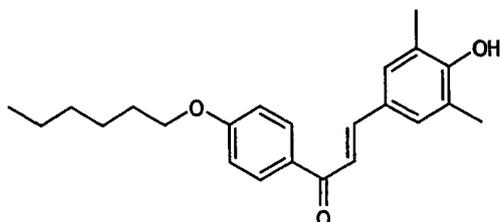
中間体化合物 4 :

1 - [4 - ヘキシルオキシフェニル] - 3 - [3 , 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン

【 0 2 1 8 】

【化 4 4】

10



【 0 2 1 9 】

本化合物を、前記一般法 1 に従って、4 - ヘキシルオキシアセトフェノンと 3 , 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシベンズアルデヒドから合成した。

20

予想される化合物を反応媒体中に沈殿させ、乾燥させ、次いでさらに精製することなく以後の反応に用いた。

【 0 2 2 0 】

【表 2 3】

¹H NMR DMSO δ ppm : 0.88 (m, 3H), 1.28-1.43 (m, 6H), 1.72 (m, 2H), 2.21 (s, 6H), 4.05 (t, J = 6.42 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.43 Hz, 2H), 7.48 (s, 2H), 7.57 (d, J = 15.24 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 15.24 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.43 Hz, 2H), 8.89 (s, 1H)

30

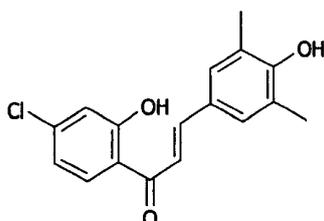
【 0 2 2 1 】

中間体化合物 5 :

1 - [2 - ヒドロキシ - 4 - クロロフェニル] - 3 - [3 , 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン

【 0 2 2 2 】

【化 4 5】



40

【 0 2 2 3 】

本化合物を、前記一般法 1 に従って、4' - クロロ - 2' - ヒドロキシアセトフェノン (出発物質 3) と 3 , 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシベンズアルデヒドから合成した。

シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した (トルエン : 10) 。

【 0 2 2 4 】

【表 2 4】

¹H NMR DMSO δppm : 2.21 (s, 6H), 7.1 (m, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.72 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J=9.0 Hz, 1H), 9.09 (s, 1H), 13.04 (s, 1H)

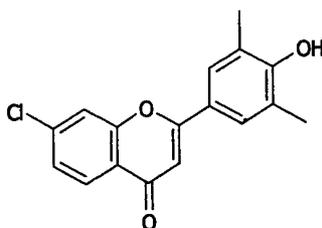
【 0 2 2 5】

中間体化合物 6 :

2 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシフェニル) - 7 - クロロ - 4 H - 1 - ベンゾピ
ラン - 4 - オン 10

【 0 2 2 6】

【化 4 6】



20

【 0 2 2 7】

この化合物を以下の方法に従って、1 - [2 - ヒドロキシ - 4 - クロロフェニル] - 3 - [3 , 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン (中間体化合物 5) から合成した。

1 - [2 - ヒドロキシ - 4 - クロロフェニル] - 3 - [3 , 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オンをジメチルスルホキシドに溶解し、ヨウ素結晶を加え、還流下、混合物を 1 0 分間保持した。

反応媒体を室温にして加水分解した。沈殿物を乾燥し、チオ硫酸ナトリウムですすぎ、次いで水ですすいだ。

塩化メチレンに溶解し、ヘプタンの添加により析出させることにより精製した。

30

【 0 2 2 8】

【表 2 5】

¹H NMR DMSO δppm : 2.25 (s, 6H), 6.87 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.55 Hz, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.98 (m, 2H)

参考文献 : Doshi AG, S. P., Ghiya BJ (1986). Indian J Chem Sect B 25: 759.

【 0 2 2 9】

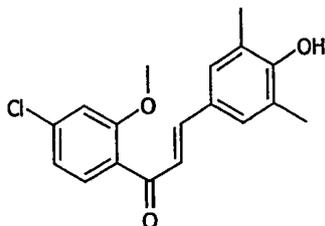
中間体化合物 7 :

1 - [2 - メチルオキシ - 4 - クロロフェニル] - 3 - [3 , 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシジメチルメチルオキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン

【 0 2 3 0】

40

【化47】



【0231】

本化合物を、前記一般法1に従って、4'-クロロ-2'-メトキシアセトフェノンと3,5-ジメチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒドから合成した。 10

シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した(溶出液:シクロヘキサン/酢酸エチル85:15)。

【0232】

【表26】

$^1\text{H NMR DMSO } \delta \text{ ppm} : 2.21 (\text{s}, 6\text{H}), 3.90 (\text{s}, 3\text{H}), 7.12 (\text{m}, 1\text{H}), 7.23 (\text{d}, J = 15.5 \text{ Hz}, 1\text{H}), 7.29 (\text{s}, J = 1.80 \text{ Hz}, 1\text{H}), 7.38 (\text{d}, J = 15.5 \text{ Hz}, 1\text{H}), 7.41 (\text{s}, 2\text{H}), 7.48 (\text{d}, J = 7.98 \text{ Hz}, 1\text{H})$

20

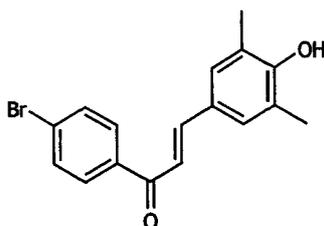
【0233】

中間体化合物8:

1-[4-プロモフェニル]-3-[3,5-ジメチル-4-ヒドロキシフェニル]プロパ-2-エン-1-オン

【0234】

【化48】



30

【0235】

本化合物を、前記一般法1に従って、4'-プロモアセトフェノンと3,5-ジメチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒドから合成した。

シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した(溶出液:シクロヘキサン/酢酸エチル85:15)。

【0236】

【表27】

$^1\text{H NMR DMSO } \delta \text{ ppm} : 2.30 (\text{s}, 6\text{H}), 7.32 (\text{s}, 2\text{H}), 7.56-7.66 (\text{m}, 3\text{H}), 7.75 (\text{d}, J = 15.27 \text{ Hz}, 1\text{H}), 7.90 (\text{d}, J = 8.70 \text{ Hz}, 2\text{H}), 9.82 (\text{s}, 1\text{H})$

40

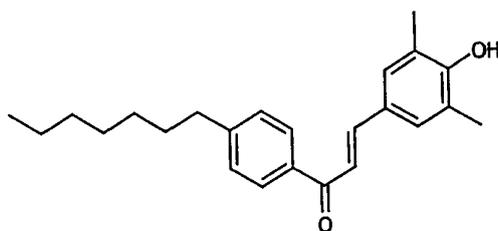
【0237】

中間体化合物9:

1-[4-ヘプチルフェニル]-3-[3,5-ジメチル-4-ヒドロキシフェニル]プロパ-2-エン-1-オン

【0238】

【化49】



【0239】

本化合物を、前記一般法1に従って、4'-ヘプチルアセトフェノンと3,5-ジメチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒドから合成した。 10

シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した(溶出液:シクロヘキサン/酢酸エチル 85:15)。

【0240】

【表28】

$^1\text{H NMR DMSO } \delta \text{ ppm} : 0.84 (\text{m}, 3\text{H}), 1.25 (\text{m}, 8\text{H}), 1.60 (\text{m}, 2\text{H}), 2.21 (\text{s}, 6\text{H}), 2.65 (\text{t}, J = 7.50 \text{ Hz}, 2\text{H}), 7.35 (\text{d}, J = 8.02 \text{ Hz}, 2\text{H}), 7.48 (\text{s}, 2\text{H}), 7.60 (\text{d}, J = 15.48 \text{ Hz}, 1\text{H}), 7.71 (\text{d}, J = 15.48 \text{ Hz}, 1\text{H}), 8.05 (\text{d}, J = 8.02 \text{ Hz}, 2\text{H}), 8.92 (\text{s}, 1\text{H})$ 20

【0241】

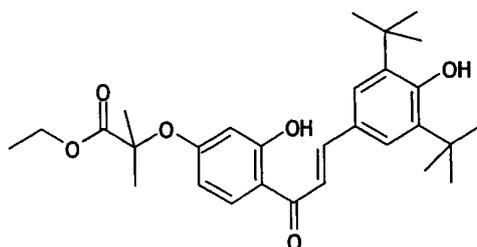
本発明の化合物の合成

化合物1:

1-[2-ヒドロキシ-4-エトキシカルボニルジメチルメチルオキシフェニル]-3-[3,5-ジtertブチル-4-ヒドロキシフェニル]プロパ-2-エン-1-オン

【0242】

【化50】



【0243】

本化合物を、前記一般法1に従って、2'-ヒドロキシ-4'-(エトキシカルボニルジメチルメトキシ)アセトフェノン(出発物質1)と3,5-ジtertブチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒドから合成した。

シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した(溶出液:シクロヘキサン/酢酸エチル 9:1)。 40

【0244】

【表29】

$^1\text{H NMR CDCl}_3 \delta \text{ ppm} : 1.25 (\text{t}, J = 7.11 \text{ Hz}, 3\text{H}), 1.45 (\text{s}, 18\text{H}), 1.70 (\text{s}, 6\text{H}), 4.26 (\text{q}, J = 7.11 \text{ Hz}, 2\text{H}), 5.63 (\text{s}, 1\text{H}), 6.33 (\text{d}, J = 2.37 \text{ Hz}, 1\text{H}), 6.42 (\text{dd}, J = 8.8 \text{ Hz}, J = 2.37 \text{ Hz}, 1\text{H}), 7.41 (\text{d}, J = 15.39 \text{ Hz}, 1\text{H}), 7.5 (\text{s}, 2\text{H}), 7.83 (\text{d}, J = 8.8 \text{ Hz}, 1\text{H}), 7.88 (\text{d}, J = 15.39 \text{ Hz}, 1\text{H}), 13.5 (\text{s}, 1\text{H})$

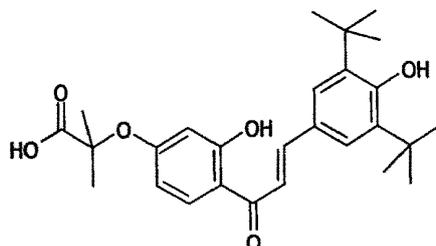
【 0 2 4 5 】

化合物 2 :

1 - [2 - ヒドロキシ - 4 - カルボキシジメチルメチルオキシフェニル] - 3 - [3 , 5 - ジ t e r t ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン

【 0 2 4 6 】

【 化 5 1 】



10

【 0 2 4 7 】

本化合物を、以下の方法に従って、1 - [2 - ヒドロキシ - 4 - エトキシカルボニルジメチルメチルオキシフェニル] - 3 - [3 , 5 - ジ t e r t ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン (化合物 1) から合成した。

エステルをエタノールに溶解し、1 N の水酸化ナトリウム水溶液 (5 当量) を加え、混合物を 1 0 時間還流下に保った。1 2 N の塩酸を添加して媒体を酸性化し、次いで酢酸エチルで抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで真空蒸発させた。

20

分取用 H P L C (逆相、R P 1 8、リクロスファー (Licrospher) 1 2 μ m、溶出液 : 水 - メタノール - トリフルオロ酢酸 = 2 2 : 7 8 : 0 . 1) により精製した。

【 0 2 4 8 】

【 表 3 0 】

$^1\text{H NMR CDCl}_3 \delta \text{ ppm} : 1.49 (\text{s}, 18\text{H}), 1.73 (\text{s}, 6\text{H}), 5.62 (\text{s}, 1\text{H}), 6.44 (\text{d}, J = 15.5 \text{ Hz}, 1\text{H}), 7.01 (\text{m}, 2\text{H}), 7.57 (\text{t}, 1\text{H}), 7.81 (\text{d}, J = 15.5 \text{ Hz}, 1\text{H}), 7.87 (\text{d}, 2\text{H}), 7.93 (\text{d}, 1\text{H}), 8.26(\text{d}, 1\text{H})$

30

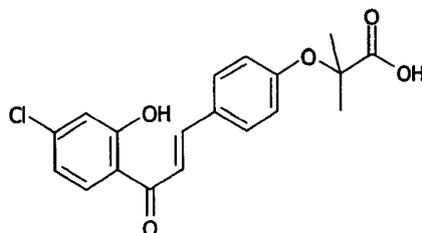
MS (ES-MS) : 453.2 (M-1)

【 0 2 4 9 】

化合物 3 :

1 - [2 - ヒドロキシ - 4 - クロロフェニル] - 3 - [4 - カルボキシジメチルメチルオキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン

【 化 5 2 】



40

本化合物を、前記一般法 2 に従って、2' - ヒドロキシ - 4' - クロロアセトフェノンと 4 - エチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシベンズアルデヒド (出発物質 9) から合成した。

シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した (溶出液 : シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 : 1) 。

50

【 0 2 5 0 】

【 表 3 1 】

1H NMR DMSO δ ppm : 1.58 (s, 6H), 6.87 (d, J = 8.54 Hz, 2H), 7.05 (dd, J = 8.54 Hz, 1.83Hz, 1H), 7.09 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.90-7.80 (m, 4H), 8.25 (m, 8.52 Hz, 1H), 12.84 (s, 1H), 13.26 (s, 1H)

MS (ES-MS) : 359.0 (M-1)

【 0 2 5 1 】

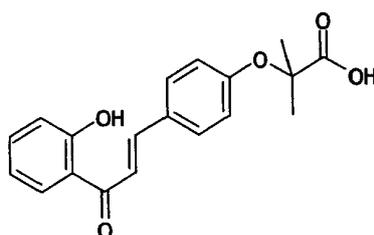
10

化合物 4

1 - [2 - ヒドロキシフェニル] - 3 - [4 - カルボキシジメチルメチルオキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン

【 0 2 5 2 】

【 化 5 3 】



20

本化合物は、前記一般法 2 に従って、2'-ヒドロキシアセトフェノンと 4 - エチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシベンズアルデヒド (出発物質 4) から合成した。

シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した (溶出液 : シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 : 1) 。

【 0 2 5 3 】

【 表 3 2 】

1H NMR DMSO δ ppm : 1.58 (s, 6H), 6.88 (d, 2H), 7.01 (m, 2H), 7.57 (t, 1H), 7.81 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.93 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 8.26 (d, 1H), 12.69 (s, 1H)

MS (ES-MS) : 325.1 (M-1)

30

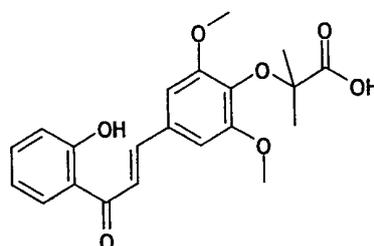
【 0 2 5 4 】

化合物 5 :

1 - [2 - ヒドロキシフェニル] - 3 - [3 , 5 - ジメチル - 4 - カルボキシジメチルメチルオキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン

【 0 2 5 5 】

【 化 5 4 】



50

【 0 2 5 6 】

本化合物を、前記一般法 2 に従って、2'-ヒドロキシアセトフェノンと 3,5-ジメチルオキシ-4-エチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシベンズアルデヒド(出発物質 5) から合成した。

シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した(溶出液: シクロヘキサン/酢酸エチル 9:1)。

【 0 2 5 7 】

【表 3 3】

¹H NMR DMSO δ ppm : 1.35 (s, 6H), 3.80 (s, 6H), 7.00-7.03 (m, 2H), 7.25 (s, 2H), 7.59 (t, 1H, J = 8.07 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.07 Hz, 1H), 12.36 (s, 1H), 12.69 (s, 1H)

10

MS (ES-MS) : 385.3 (M-1)

【 0 2 5 8 】

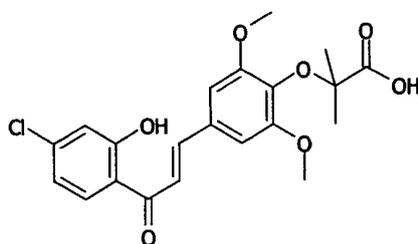
化合物 6 :

1 - [2 - ヒドロキシ - 4 - クロロフェニル] - 3 - [3,5 - ジメチル - 4 - カルボキシジメチルメチルオキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン

【 0 2 5 9 】

【化 5 5】

20



【 0 2 6 0 】

本化合物を、前記一般法 2 に従って、2'-ヒドロキシ-4'-クロロアセトフェノン(出発物質 3) と 3,5-ジメチルオキシ-4-エチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシベンズアルデヒド(出発物質 5) から合成した。

シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した(溶出液: シクロヘキサン/酢酸エチル 9:1)。

【 0 2 6 1 】

【表 3 4】

¹H NMR DMSO δ ppm : 1.34 (s, 6H), 3.80 (s, 6H), 7.08 (dd, J = 1.77 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 1.77 Hz, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.79 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 12.36 (s, 1H), 12.69 (s, 1H)

30

40

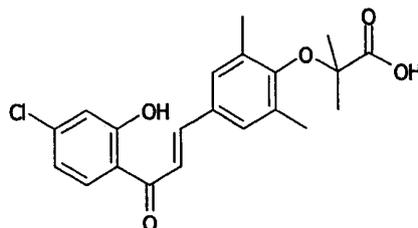
MS (ES-MS) : 419.0 (M-1)

【 0 2 6 2 】

化合物 7 :

1 - [2 - ヒドロキシ - 4 - クロロフェニル] - 3 - [3,5 - ジメチル - 4 - カルボキシジメチルメチルオキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン

【化56】



【0263】

本化合物を、前記一般法2に従って、2'-ヒドロキシ-4'-クロロアセトフェノン（出発物質3）と3,5-ジメチル-4-エチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシベンズアルデヒド（出発物質6）から合成した。

10

シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した（溶出液：シクロヘキサン/酢酸エチル9：1）。

【0264】

【表35】

¹H NMR DMSO δ ppm : 1.39 (s, 6H), 2.22 (s, 6H), 7.07 (m, 1H), 7.12 (d, J=2.07 Hz, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.74 (d, J= 15.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 8.26 (d, 1H), 12.76 (s, 1H)

20

MS (ES-MS) : 387.1 (M-1)

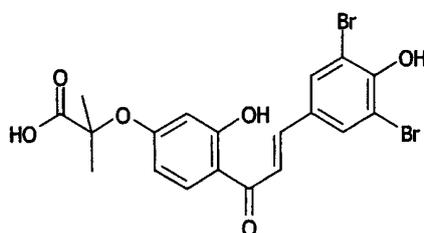
【0265】

化合物8：

1-〔2-ヒドロキシ-4-カルボキシジメチルメチルオキシフェニル〕-3-〔3,5-ジブromo-4-ヒドロキシフェニル〕プロパ-2-エン-1-オン

【0266】

【化57】



30

【0267】

本化合物を、前記一般法2に従って、2'-ヒドロキシ-4'-エチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシアセトフェノン（出発物質1）と3,5-ジブromo-4-ヒドロキシベンズアルデヒドから合成した。

40

シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した（溶出液：シクロヘキサン/酢酸エチル9：1）。

【0268】

【表 3 6】

¹H NMR CDCl₃ δ ppm : 1.60 (s, 6H), 6.24 (d, J = 2.47 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 2.47Hz, J = 8.52 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 8.22 (s, 2H), 8.34 (d, J = 9.16 Hz, 1H), 13.34 (s, 1H)

MS (ES-MS) : 498.6 (M-1)

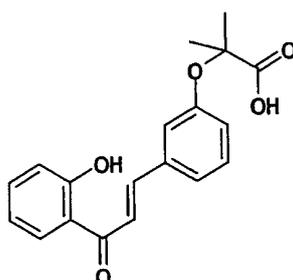
【 0 2 6 9】

化合物 9 :

1 - [2 - ヒドロキシフェニル] - 3 - [3 - カルボキシジメチルメチルオキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン

【 0 2 7 0】

【化 5 8】



【 0 2 7 1】

本化合物を、前記一般法 2 に従って、2'-ヒドロキシアセトフェノンと 3 - エチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシベンズアルデヒド (出発物質 7) から合成した。

シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した (溶出液 : シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 : 1)。

【 0 2 7 2】

【表 3 7】

¹H NMR DMSO δ ppm : 1.56 (s, 6H), 6.91 (dd, J = 8.01 Hz, J = 2.47 Hz, 1H), 7.03-6.99 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.77 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.63 Hz, J = 1.85 Hz, 1H), 12.47 (s, 1H), 13.17 (s, 1H)

MS (ES-MS) : 325.8(M-1)

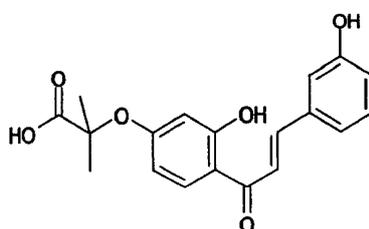
【 0 2 7 3】

化合物 10 :

1 - [2 - ヒドロキシ - 4 - カルボキシジメチルメチルオキシフェニル] - 3 - [3 - ヒドロキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン

【 0 2 7 4】

【化 5 9】



10

20

30

40

50

【 0 2 7 5 】

本化合物を、前記一般法 2 に従って、2'-ヒドロキシ-4'-エチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシアセトフェノン(出発物質 1)と 3-ヒドロキシベンズアルデヒドから合成した。

シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した(溶出液:シクロヘキサン/酢酸エチル 9:1)。

【 0 2 7 6 】

【表 3 8】

¹H NMR DMSO δ ppm : 1.60 (s, 6H), 6.25 (d, J = 2.47 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 2.47 Hz, 9.09 Hz, 1H), 6.89 (m, 1H), 7.35-7.24 (m, 3H), 7.73 (d, 1H), 7.92 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 13.21 (s, 1H), 13.39 (s, 1H).

10

MS (ES-MS) : 341(M-1)

【 0 2 7 7 】

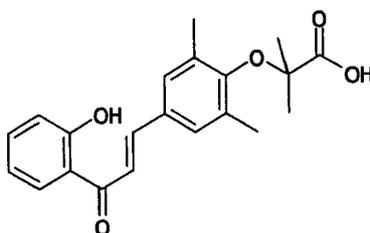
化合物 1 1

1 - [2 - ヒドロキシフェニル] - 3 - [3 , 5 - ジメチル - 4 - カルボキシジメチルメチルオキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン

【 0 2 7 8 】

【化 6 0】

20



【 0 2 7 9 】

本化合物を、前記一般法 2 に従って、2'-ヒドロキシアセトフェノンと 3,5-ジメチル-4-エチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシベンズアルデヒド(出発物質 6)から合成した。

30

シリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:シクロヘキサン/酢酸エチル 9:1)に続いて、分取用 HPLC(逆相、RP18、リクロスファー 12 μm、溶出液:水-メタノール-トリフルオロ酢酸 = 22:78:0.1)により精製した。

【 0 2 8 0 】

【表 3 9】

¹H NMR DMSO δ ppm : 1.57 (s, 6H), 2.31 (s, 6H), 6.96 (t, J= 8.17 Hz, 1H), 7.04 (d, J= 8.72 Hz, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.49 (t, J= 8.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J= 15.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J= 15.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 12.87 (s, 1H)

40

MS (ES-MS) : 353.1 (M-1)

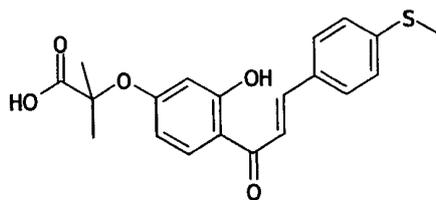
【 0 2 8 1 】

化合物 1 2 :

1 - [2 - ヒドロキシ - 4 - カルボキシジメチルメチルオキシフェニル] - 3 - [4 - メチルチオフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン

【 0 2 8 2 】

【化61】



【0283】

本化合物を、前記一般法2に従って、2'-ヒドロキシ-4'-エチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシ)アセトフェノン(出発物質1)と4-メチルチオベンズアルデヒドから合成した。

10

シリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:シクロヘキサン/酢酸エチル9:1)に続いて、分取用HPLC(逆相、RP18、リクロスファー12μm、溶出液:水-メタノール-トリフルオロ酢酸=22:78:0.3)により精製した。

【表40】

¹H NMR DMSO δ ppm : 1.60 (s, 6H), 2.54 (s, 3H), 6.25 (d, 1H), 6.43 (dd, J=2.47 Hz, 1H), 7.33 (d, J= 8.56 Hz, 2H), 7.8 (d, 15.5 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 13.34 (s, 1H)

20

MS (ES-MS) : 373.1 (M-1)

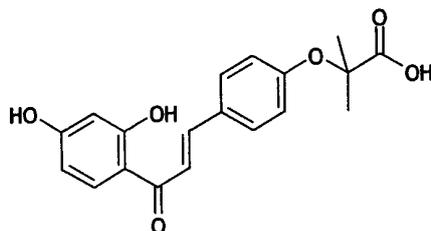
【0284】

化合物13:

1-[2,4-ジヒドロキシフェニル]-3-[4-カルボキシジメチルメチルオキシフェニル]プロパ-2-エン-1-オン

【0285】

【化62】



30

【0286】

本化合物を、前記一般法2に従って、2',4'-ジヒドロキシアセトフェノンと4-エトキシカルボニルジメチルメチルオキシベンズアルデヒド(出発物質4)から合成した。

シリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:シクロヘキサン/酢酸エチル9:1)に続いて、分取用HPLC(逆相、RP18、リクロスファー12μm、溶出液:水-メタノール-トリフルオロ酢酸=34:66:0.1)により精製した。

40

【0287】

【表 4 1】

¹H NMR DMSO δ ppm : 1.57 (s, 6H) , 6.29 (d, J= 2.16 Hz, 1H), 6.41 (dd, J= 9.18 Hz, J = 2.16 Hz, 1H), 6.86 (d, J= 8.64 Hz, 2H), 7.75 (d, J= 15.67 Hz, 1H), 7.83-7.88 (m, 3H), 8.19 (d, J= 9.18 Hz, 1H), 10.74 (s, 1H), 13.53 (s, 1H)

MS (maldi-Tof) : 343.1(M+1)

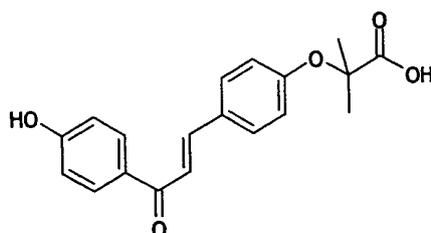
【 0 2 8 8 】

化合物 1 4 :

1 - [2 - ヒドロキシフェニル] - 3 - [4 - カルボキシジメチルメチルオキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン

【 0 2 8 9 】

【化 6 3】



10

20

【 0 2 9 0 】

本化合物を、前記一般法 2 に従って、4'-ヒドロキシアセトフェノンと 4-エトキシカルボニルジメチルメチルオキシベンズアルデヒド(出発物質 4) から合成した。

シリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:シクロヘキサン/酢酸エチル 9:1)に続いて、分取用 HPLC(逆相、RP18、リクロスファ-1 2 μm、溶出液:水-メタノール-トリフルオロ酢酸 = 34:66:0.1)により精製した。

【 0 2 9 1 】

【表 4 2】

¹H NMR DMSO δ ppm : 1.56 (s, 6H), 6.85 (d, J= 8.63 Hz, 2H) , 6.90 (d, J= 9.21 Hz, 2H), 7.63 (d, J= 15.54 Hz, 1H), 7.78 (m, 3H), 8.05 (d, J= 8.61 Hz, 2H), 10.40 (s, 1H), 13.22 (s, 1H)

MS (maldi-Tof) : 327.1(M+1)

30

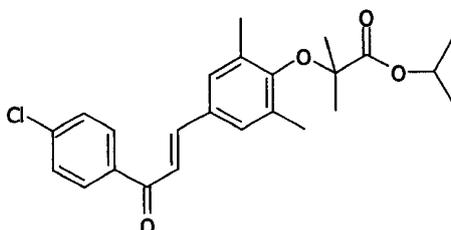
【 0 2 9 2 】

化合物 1 5 :

1 - [4 - クロロフェニル] - 3 - [3 , 5 - ジメチル - 4 - イソプロピルオキシカルボニルジメチルメチルオキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン

【 0 2 9 3 】

【化 6 4】



40

【 0 2 9 4 】

50

本化合物を、前記一般法 4 に従って、1 - [4 - クロロフェニル] - 3 - [3 , 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン (中間体化合物 1) とプロモイソ酪酸イソプロピルから合成した。

シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した (溶出液 : シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 : 1) 。

【 0 2 9 5 】

【 表 4 3 】

$^1\text{H NMR DMSO } \delta \text{ ppm} : 1.25 \text{ (d, } J = 6.06 \text{ Hz, } 6\text{H)}, 1.39 \text{ (s, } 6\text{H)}, 5.00 \text{ (sept, } J = 6.06 \text{ Hz, } 1\text{H)}, 7.57 \text{ (s, } 2\text{H)}, 7.62 \text{ (d, } J = 8.40 \text{ Hz, } 2\text{H)}, 7.64 \text{ (d, } J = 15.8 \text{ Hz, } 1\text{H)}, 7.81 \text{ (d, } J = 15.8 \text{ Hz, } 1\text{H)}, 8.16 \text{ (d, } J = 8.40 \text{ Hz, } 2\text{H)}.$

10

MS (Maldi-Tof) : 415.1(M+1)

【 0 2 9 6 】

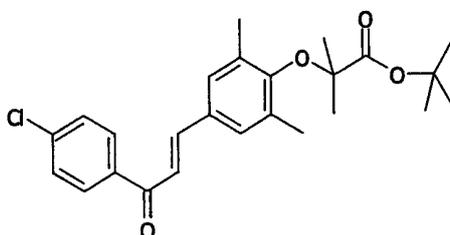
化合物 1 6 :

1 - [4 - クロロフェニル] - 3 - [3 , 5 - ジメチル - 4 - *tert* ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン

【 0 2 9 7 】

【 化 6 5 】

20



【 0 2 9 8 】

本化合物を、前記一般法 4 に従って、1 - [4 - クロロフェニル] - 3 - [3 , 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン (中間体化合物 1) とプロモイソ酪酸 *tert* ブチルから合成した。

30

シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した (溶出液 : シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 : 1) 。

【 0 2 9 9 】

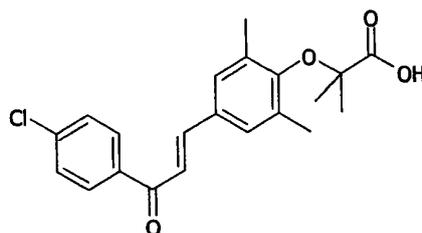
化合物 1 7 :

1 - [4 - クロロフェニル] - 3 - [3 , 5 - ジメチル - 4 - カルボキシジメチルメチルオキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン

【 0 3 0 0 】

【 化 6 6 】

40



【 0 3 0 1 】

本化合物を、前記一般法 5 に従って、1 - [4 - クロロフェニル] - 3 - [3 , 5 - ジメチル - 4 - *tert* ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン (化合物 1 6) から合成した。

50

シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した（溶出液：ジクロロメタン/メタノール 98 : 2）。

【0302】

【表44】

¹H NMR DMSO δ ppm : 1.39 (s, 6H), 2.22 (s, 6H), 7.58 (s, 2H), 7.67-7.62 (m, 3H), 7.82 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 8.17 (d, 1H), 12.96 (s, 1H)

MS (Maldi-Tof) : 373.3(M+1)

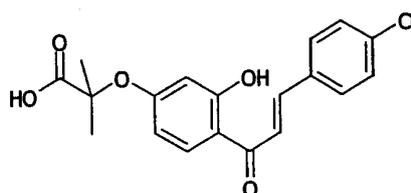
【0303】

化合物18 :

1 - [2 - ヒドロキシ - 4 - カルボキシジメチルメチルオキシフェニル] - 3 - [4 - クロロフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン

【0304】

【化67】



10

20

【0305】

本化合物を、前記一般法2に従って、2'-ヒドロキシ-4'-エチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシアセトフェノン（出発物質1）と4-クロロベンズアルデヒドから合成した。

シリカゲルクロマトグラフィー（溶出液：シクロヘキサン/酢酸エチル9 : 1）に続いて、分取用HPLC（逆相、RP18、リクロスファー12 μm、溶出液：水-メタノール-トリフルオロ酢酸 = 22 : 78 : 0.1）により精製した。

【0306】

【表45】

¹H NMR DMSO δ ppm : 1.60 (s, 6H), 6.25 (d, J = 2.47 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 2.47 Hz, J = 9.12 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.55 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 15.54 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.55 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 15.54 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 9.12 Hz, 1H), 13.20 (s, 1H), 13.39 (s, 1H)

MS (ES-MS) : 359.0 (M-1)

【0307】

化合物19 :

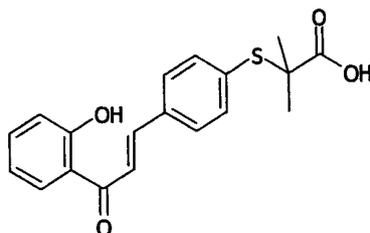
1 - [2 - ヒドロキシフェニル] - 3 - [4 - カルボキシジメチルメチルチオフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン

【0308】

30

40

【化68】



【0309】

本化合物を、前記一般法2に従って、2'-ヒドロキシアセトフェノンと4-エチルオキシカルボニルジメチルメチルチオベンズアルデヒド(出発物質8)から合成した。

10

シリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール95:5)に続いて、分取用HPLC(逆相、RP18、リクロスファ-12μm、溶出液:水-メタノール-トリフルオロ酢酸=22:78:0.1)により精製した。

【0310】

【表46】

1H NMR DMSO δ ppm : 1.44 (s, 6H), 6.99-7.05 (m, 1H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.83 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 1.62, J = 8.6 Hz, 1H), 12.47 (s, 1H), 12.78 (s, 1H)

MS (Maldi-Tof) : 242.9 (M+1)

20

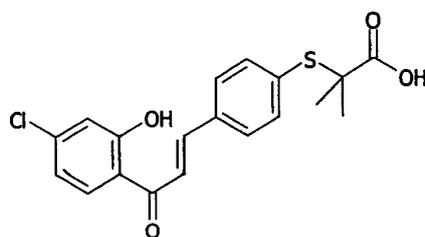
【0311】

化合物20:

1-[4-クロロ-2-ヒドロキシフェニル]-3-[4-カルボキシジメチルメチルチオフェニル]プロパ-2-エン-1-オン

【0312】

【化69】



30

【0313】

本化合物を、前記一般法2に従って、4'-クロロ-2'-ヒドロキシアセトフェノン(出発物質3)と4-エチルオキシカルボニルジメチルメチルチオベンズアルデヒド(出発物質8)から合成した。

40

シリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:ジクロロメタン/メタノール95:5)に続いて、分取用HPLC(逆相、RP18、リクロスファ-12μm、溶出液:水-メタノール-トリフルオロ酢酸=22:78:0.1)により精製した。

【0314】

【表 4 7】

¹H NMR DMSO δ ppm : 1.43 (s, 6H), 7.05 (dd, J = 1.7 Hz, J = 8.46 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.25 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.92 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.46 Hz, 1H), 12.57 (s, 1H), 12.78 (s, 1H).

MS (Maldi-Tof) : 377.0(M-1)

【 0 3 1 5 】

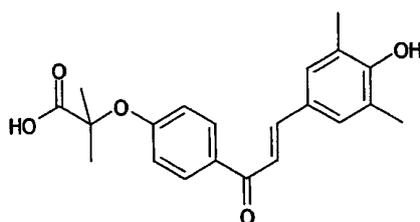
10

化合物 2 1

1 - [4 - カルボキシジメチルメチルオキシフェニル] - 3 - [3 , 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン

【 0 3 1 6 】

【化 7 0】



20

【 0 3 1 7 】

本化合物を、前記一般法 2 に従って、4 - エチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシアセトフェノン (出発物質 9) と 3 , 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシベンズアルデヒド から合成した。

シリカゲルクロマトグラフィー (溶出液 : ジクロロメタン / メタノール 9 5 : 5) に続いて、分取用 HPLC (逆相、RP 1 8、リクロスファー 1 2 μm、溶出液 : 水 - メタノール - トリフルオロ酢酸 = 2 2 : 7 8 : 0 . 1) により精製した。

【 0 3 1 8 】

30

【表 4 8】

¹H NMR DMSO δ ppm : 1.60 (s, 6H), 2.21 (s, 6H), 6.91 (d, J = 9.09 Hz, 2H), 7.48 (s, 2H), 7.57 (d, J = 15.12 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 15.63 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 9.06 Hz, 2H), 8.9 (s, 1H), 13.29 (s, 1H)

MS (Maldi-Tof) : 355.2 (M+1)

【 0 3 1 9 】

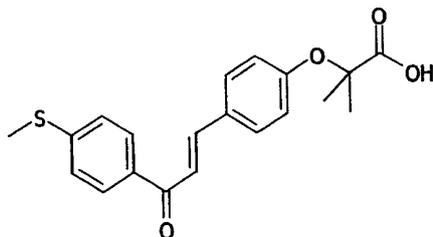
化合物 2 2

40

1 - [4 - メチルチオフェニル] - 3 - [4 - カルボキシジメチルメチルオキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン

【 0 3 2 0 】

【化 7 1】



【 0 3 2 1 】

本化合物を、前記一般法 2 に従って、4'-メチルチオアセトフェノン（出発物質 1 2）と 4-エチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシベンズアルデヒド（出発物質 9）から合成した。

10

シリカゲルクロマトグラフィー（溶出液：ジクロロメタン/メタノール 9 5 : 5）に続いて、分取用 HPLC（逆相、RP 1 8、リクロスファー 1 2 μm、溶出液：水 - メタノール - トリフルオロ酢酸 = 2 2 : 7 8 : 0 . 1）により精製した。

【 0 3 2 2 】

【表 4 9】

¹H NMR DMSO δ ppm : 1.57 (s, 6H), 2.57 (s, 3H), 6.86 (d, J = 8.94 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 7.84-7.78 (m, 3H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 13.21 (s, 1H)

20

MS (Maldi-Tof) : 357.2 (M-1)

【 0 3 2 3 】

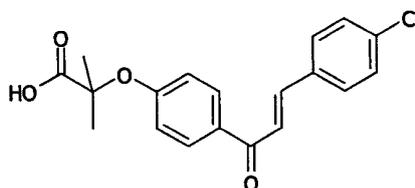
化合物 2 3 :

1 - { 4 - カルボキシジメチルメチルオキシフェニル } - 3 - { 4 - クロロフェニル } プロパ - 2 - エン - 1 - オン

【 0 3 2 4 】

【化 7 2】

30



【 0 3 2 5 】

本化合物を、前記一般法 3 に従って、4-エチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシアセトフェノン（出発物質 9）と 4-クロロベンズアルデヒドから合成した。

シリカゲルクロマトグラフィー（溶出液：ジクロロメタン/メタノール 9 5 : 5）に続いて、分取用 HPLC（逆相、RP 1 8、リクロスファー 1 2 μm、溶出液：水 - メタノール - トリフルオロ酢酸 = 2 2 : 7 8 : 0 . 1）により精製した。

40

【 0 3 2 6 】

【表 5 0】

$^1\text{H NMR DMSO } \delta \text{ ppm} : 1.72 (\text{s}, 6\text{H}), 6.97 (\text{d}, J = 8.61 \text{ Hz}, 2\text{H}), 7.39 (\text{d}, J = 8.25 \text{ Hz}, 2\text{H}), 7.50 (\text{d}, J = 15.72 \text{ Hz}, 1\text{H}), 7.57 (\text{d}, J = 8.61 \text{ Hz}, 2\text{H}), 7.77 (\text{d}, J = 15.72 \text{ Hz}, 1\text{H}), 7.99 (\text{d}, J = 8.61 \text{ Hz}, 2\text{H}), 13.30 (\text{s}, 1\text{H})$

MS (Maldi-Tof) : 345.1(M+1)

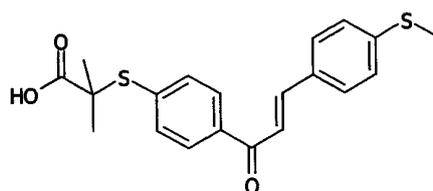
【 0 3 2 7 】

化合物 2 4 :

1 - [4 - カルボキシジメチルメチルチオフェニル] - 3 - [4 - メチルチオフェニル]
プロパ - 2 - エン - 1 - オン

【 0 3 2 8 】

【化 7 3】



【 0 3 2 9 】

本化合物を、前記一般法 3 に従って、4 - エチルオキシカルボニルジメチルメチルチオアセトフェノン (出発物質 1 2) と 4 - メチルチオベンズアルデヒドから合成した。

シリカゲルクロマトグラフィー (溶出液 : ジクロロメタン / メタノール 9 5 : 5) に続いて、分取用 HPLC (逆相、RP18、リクロスファ- 1 2 μm 、溶出液 : 水 - メタノール - トリフルオロ酢酸 = 2 2 : 7 8 : 0 . 1) により精製した。

【 0 3 3 0 】

【表 5 1】

$^1\text{H NMR DMSO } \delta \text{ ppm} : 1.46 (\text{s}, 6\text{H}), 2.54 (\text{s}, 3\text{H}), 7.33 (\text{d}, J = 8.61 \text{ Hz}, 2\text{H}), 7.59 (\text{d}, J = 8.10 \text{ Hz}, 2\text{H}), 7.73 (\text{d}, J = 15.66 \text{ Hz}, 1\text{H}), 7.85 (\text{d}, J = 8.10 \text{ Hz}, 2\text{H}), 7.92 (\text{d}, J = 15.66 \text{ Hz}, 1\text{H}), 8.13 (\text{d}, 8.10 \text{ Hz}, 2\text{H}), 12.85 (\text{s}, 1\text{H})$

MS (Maldi-Tof) : 373.1 (M+1)

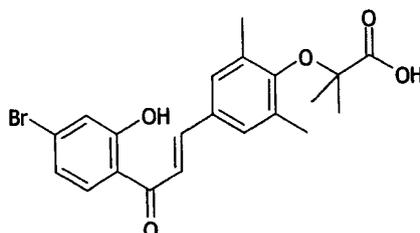
【 0 3 3 1 】

化合物 2 5 :

1 - [2 - ヒドロキシ - 4 - ブロモフェニル] - 3 - [3 , 5 - ジメチル - 4 - カルボキシジメチルメチルオキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン

【 0 3 3 2 】

【化 7 4】



【 0 3 3 3 】

本化合物を、前記一般法 2 に従って、4' - ブロモ - 2' - ヒドロキシアセトフェノン (出発物質 1 1) と 3 , 5 - ジメチル - 4 - エチルオキシカルボニルジメチルメチルオキ

10

20

30

40

50

シベンズアルデヒド（出発物質 6）から合成した。

シリカゲルクロマトグラフィー（溶出液：ジクロロメタン/メタノール 95 : 5）に続いて、分取用 HPLC（逆相、RP18、リクロスファー 12 μm、溶出液：水 - メタノール - トリフルオロ酢酸 = 22 : 78 : 0.1）により精製した。

【0334】

【表52】

¹H NMR DMSO δ ppm : 1.39 (s, 6H), 2.22 (s, 6H), 7.20 (dd, J = 2.16, J = 8.55 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 1.59 Hz, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.73 (d, J = 15.51 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 15.51 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.58 Hz, 1H), 12.70 (s, 1H), 13.30 (s, 1H)

10

MS (ES-MS) : 432.9 (M-1)

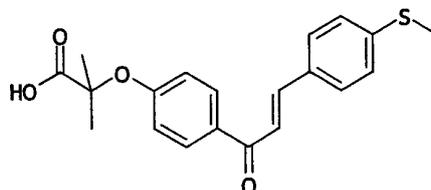
【0335】

化合物 26 :

1 - [4 - カルボキシジメチルメチルオキシフェニル] - 3 - [4 - メチルチオフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン

【0336】

【化75】



20

【0337】

本化合物を、前記一般法 2 に従って、4' - エチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシアセトフェノン（出発物質 9）と 4 - メチルチオベンズアルデヒドから合成した。

シリカゲルクロマトグラフィー（溶出液：ジクロロメタン/メタノール 95 : 5）に続いて、分取用 HPLC（逆相、RP18、リクロスファー 12 μm、溶出液：水 - メタノール - トリフルオロ酢酸 = 22 : 78 : 0.1）により精製した。

30

【0338】

【表53】

¹H NMR DMSO δ ppm : 1.60 (s, 6H), 2.53 (s, 3H), 6.93 (d, J = 9.00 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.49 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 15.51 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.52 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 15.51 Hz, 1H), 8.13 (d, 9.00 Hz, 2H), 13.30 (s, 1H)

MS (Maldi-Tof) : 355.0 (M+1)

40

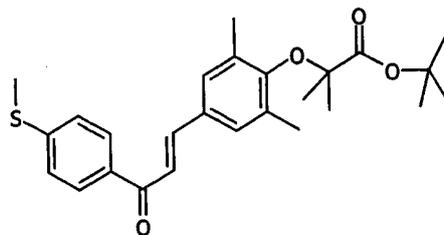
【0339】

化合物 27 :

1 - [4 - メチルチオフェニル] - 3 - [3, 5 - ジメチル - 4 - tert プチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン

【0340】

【化76】



【0341】

本化合物を、前記一般法4に従って、1-[4-メチルチオフェニル]-3-[3,5-ジメチル-4-ヒドロキシフェニル]プロパ-2-エン-1-オン(中間体化合物2)とプロモイソ酪酸tertブチルから合成した。 10

シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した(溶出液:シクロヘキサン/酢酸エチル8:2)。

【0342】

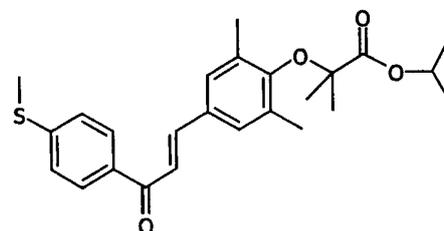
化合物28:

1-[4-メチルチオフェニル]-3-[3,5-ジメチル-4-イソプロピルオキシカルボニルジメチルメチルオキシフェニル]プロパ-2-エン-1-オン

【0343】

【化77】

20



【0344】

本化合物を、前記一般法4に従って、1-[4-メチルチオフェニル]-3-[3,5-ジメチル-4-ヒドロキシフェニル]プロパ-2-エン-1-オン(中間体化合物2)とプロモ酪酸イソプロピルから合成した。 30

シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した(溶出液:シクロヘキサン/酢酸エチル9:1)。

【0345】

【表54】

$^1\text{H NMR DMSO } \delta \text{ ppm} : 1.25 \text{ (d, } J = 6.18 \text{ Hz, 6H)}, 1.39 \text{ (s, 6H)}, 2.18 \text{ (s, 6H)}, 2.57 \text{ (s, 3H)}, 4.99 \text{ (sept, } J = 6.18 \text{ Hz, 1H)}, 7.40 \text{ (d, } J = 8.28 \text{ Hz, 2H)}, 7.58 \text{ (s, 2H)}, 7.62 \text{ (d, } J = 15.5 \text{ Hz, 1H)}, 7.82 \text{ (d, } J = 15.5 \text{ Hz, 1H)}, 8.10 \text{ (d, } J = 8.28 \text{ Hz, 2H)}, 12.97 \text{ (s, 1H)}$ 40

MS (Maldi-Tof) : 427.1 (M+1)

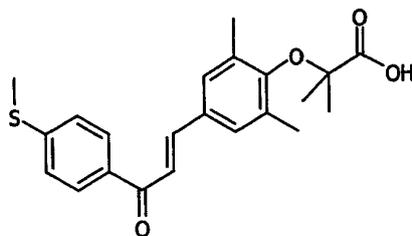
【0346】

化合物29:

1-[4-メチルチオフェニル]-3-[3,5-ジメチル-4-カルボキシジメチルメチルオキシフェニル]プロパ-2-エン-1-オン

【0347】

【化78】



【0348】

本化合物を、前記一般法5に従って、1-[4-メチルチオフェニル]-3-[3,5-ジメチル-4-tertブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシフェニル]プロパ-2-エン-1-オン(化合物28)から合成した。

10

シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した(溶出液:ジクロロメタン/メタノール98:2)。

【0349】

【表55】

$^1\text{H NMR DMSO } \delta \text{ ppm} : 1.39 (\text{s}, 6\text{H}), 2.22 (\text{s}, 6\text{H}), 2.57 (\text{s}, 3\text{H}), 7.40 (\text{d}, J = 8.55 \text{ Hz}, 2\text{H}), 7.57 (\text{s}, 2\text{H}), 7.62 (\text{d}, J = 15.5 \text{ Hz}, 1\text{H}), 7.83 (\text{d}, J = 15.5 \text{ Hz}, 1\text{H}), 8.10 (\text{d}, J = 8.55 \text{ Hz}, 2\text{H}), 12.97 (\text{s}, 1\text{H})$

20

MS (ES-MS) : 383.3(M-1)

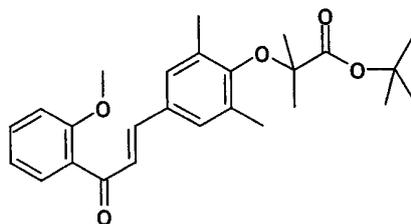
【0350】

化合物30:

1-[2-メトキシフェニル]-3-[3,5-ジメチル-4-tertブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシフェニル]プロパ-2-エン-1-オン

【0351】

【化79】



30

【0352】

本化合物を、前記一般法4に従って、1-[2-メトキシフェニル]-3-[3,5-ジメチル-4-ヒドロキシフェニル]プロパ-2-エン-1-オン(中間体化合物3)とプロモイソ酪酸tertブチルから合成した。

40

シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した(溶出液:シクロヘキサン/酢酸エチル9:1)。

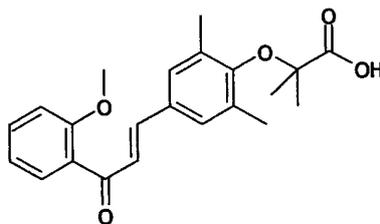
【0353】

化合物31

1-[2-メトキシフェニル]-3-[3,5-ジメチル-4-カルボキシジメチルメチルオキシフェニル]プロパ-2-エン-1-オン

【0354】

【化 8 0】



本化合物を、前記一般法 5 に従って、1 - [2 - メトキシフェニル] - 3 - [3 , 5 - ジメチル - 4 - tert ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン (化合物 3 0) から合成した。

シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した (溶出液 : ジクロロメタン / メタノール 9 8 : 2) 。

【 0 3 5 5】

【表 5 6】

¹H NMR DMSO δ ppm : 1.38 (s, 6H), 2.19 (s, 6H), 3.93 (s, 3H), 7.05 (m, 1H), 7.20 (d, J = 8.31 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.46 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 12.93 (s, 1H)

MS (ES-MS) : 367.1(M-1)

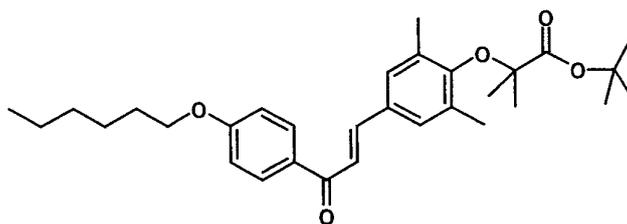
【 0 3 5 6】

化合物 3 2

1 - [4 - ヘキシルオキシフェニル] - 3 - [3 , 5 - ジメチル - 4 - tert ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン

【 0 3 5 7】

【化 8 1】



【 0 3 5 8】

本化合物を、前記一般法 4 に従って、1 - [4 - ヘキシルオキシフェニル] - 3 - [3 , 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン (中間体化合物 4) とプロモイソ酪酸 tert ブチルから合成した。

シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した (溶出液 : シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 5 : 5) 。

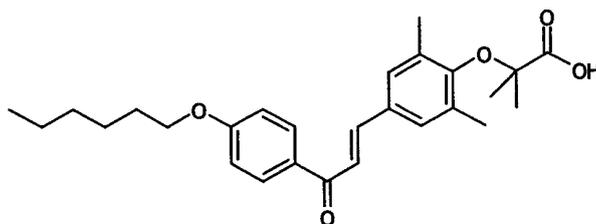
【 0 3 5 9】

化合物 3 3 :

1 - [4 - ヘキシルオキシフェニル] - 3 - [3 , 5 - ジメチル - 4 - カルボキシジメチルメチルオキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン

【 0 3 6 0】

【化 8 2】



【 0 3 6 1】

本化合物を、前記一般法 5 に従って、1 - [4 - ヘキシルオキシフェニル] - 3 - [3 , 5 - ジメチル - 4 - tert プチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン (化合物 3 2) から合成した。

メタノールにおける再結晶化によって精製した。

【 0 3 6 2】

【表 5 7】

¹H NMR DMSO δ ppm : 0.88 (t, J = 6.33 Hz, 3H), 1.30 (m, 4H), 1.39 (s, 6H), 1.44 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), 4.06 (t, J = 6.30 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.61 Hz, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.58 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 6.61 Hz, 2H)

MS (ES-MS) : 437.2(M-1)

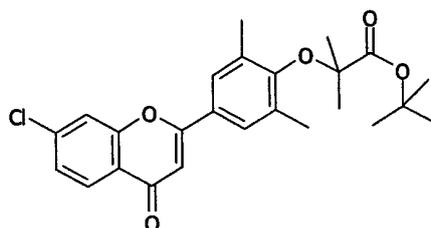
【 0 3 6 3】

化合物 3 4 :

2 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - tert プチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシフェニル) - 7 - クロロ - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - オン

【 0 3 6 4】

【化 8 3】



【 0 3 6 5】

本化合物を、前記一般法 4 に従って、2 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシフェニル) - 7 - クロロ - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - オン (中間体化合物 6) とプロモイソ酪酸 tert プチルから合成した。

溶媒混合物、ジクロロメタン/ヘプタン中での沈殿によって精製した。

【 0 3 6 6】

化合物 3 5

2 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - カルボキシジメチルメチルオキシフェニル) - 7 - クロロ - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - オン

【 0 3 6 7】

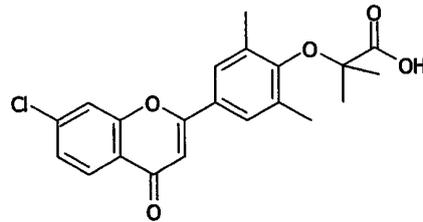
10

20

30

40

【化 8 4】



【0368】

本化合物を、前記一般法 5 に従って、2 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - tert ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシフェニル) - 7 - クロロ - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - オン (化合物 3 4) から合成した。

10

分取用 H P L C (逆相、R P 1 8、リクロスファー 1 2 μ m、溶出液：水 - メタノール - トリフルオロ酢酸 = 2 2 : 7 8 : 0 . 1) により精製した。

【0369】

【表 5 8】

¹H NMR DMSO δ ppm : 1.24 (s, 6H), 2.28 (s, 6H), 7.02 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 8.71 Hz, J = 1.75 Hz, 1H), 7.85 (s, 2H), 8.03 (d, J = 1.75 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.71 Hz, 1H)

20

MS (Maldi-Tof) : 387.1(M+1)

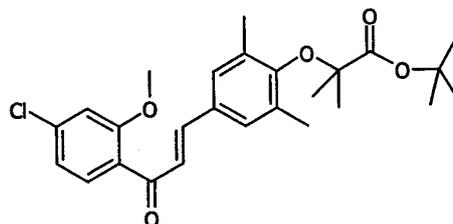
【0370】

化合物 3 6 :

1 - [2 - メチルオキシ - 4 - クロロフェニル] - 3 - [3 , 5 - ジメチル - 4 - tert ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン

【0371】

【化 8 5】



30

【0372】

本化合物をは、前記一般法 4 に従って、1 - [2 - メチルオキシ - 4 - クロロフェニル] - 3 - [3 , 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシジメチルメチルオキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン (中間体化合物 7) とプロモイソ酪酸 tert ブチルから合成した。

シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した (溶出液：シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 : 1) 。

40

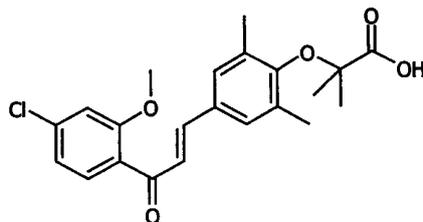
【0373】

化合物 3 7 :

1 - [2 - メチルオキシ - 4 - クロロフェニル] - 3 - [3 , 5 - ジメチル - 4 - カルボキシジメチルメチルオキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン

【0374】

【化 8 6】



【0375】

本化合物を、前記一般法 5 に従って、1 - [2 - メトキシ - 4 - クロロフェニル] - 3 - [3 , 5 - ジメチル - 4 - tert ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン (化合物 3 6) から合成した。

10

シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した (溶出液 : ジクロロメタン / メタノール 9 8 : 2) 。

【0376】

【表 5 9】

¹H NMR DMSO δ ppm : 1.38 (s, 6H), 2.19 (s, 6H), 3.89 (s, 3H), 7.12 (dd, J = 7.98 Hz, J = 1.71 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 15.56 Hz, 1H), 7.29 (s, J = 1.71 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.48 (d, J = 7.98 Hz, 1H)

20

MS (ES-SM) : 401.2(M-1)

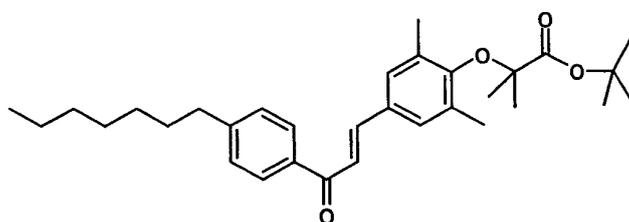
【0377】

化合物 3 8 :

1 - [4 - ヘプチルフェニル] - 3 - [3 , 5 - ジメチル - 4 - tert ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン

【0378】

【化 8 7】



30

【0379】

本化合物を、前記一般法 4 に従って、1 - [4 - ヘプチルフェニル] - 3 - [3 , 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン (中間体化合物 9) とプロモイソ酪酸 tert ブチルから合成した。

40

シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した (溶出液 : シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 : 1) 。

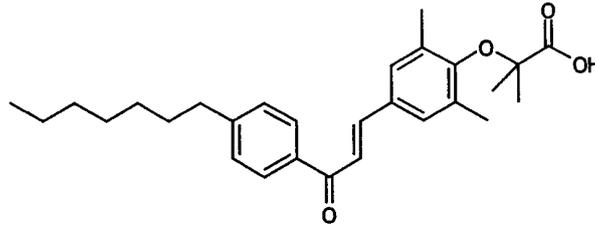
【0380】

化合物 3 9 :

1 - [4 - ヘプチルフェニル] - 3 - [3 , 5 - ジメチル - 4 - カルボキシジメチルメチルオキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン

【0381】

【化 8 8】



【 0 3 8 2】

本化合物を、前記一般法 4 に従って、1 - [4 - ヘプチルフェニル] - 3 - [3 , 5 - ジメチル - 4 - tert ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン (化合物 3 8) とプロモイソ酪酸 tert ブチルから合成した。

10

シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した (溶出液 : ジクロロメタン / メタノール 9 8 : 2) 。

【 0 3 8 3】

【表 6 0】

¹H NMR DMSO δ ppm : 0.85 (m, 3H), 1.30-1.24 (m, 8H), 1.39 (s, 6H), 1.60 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), 2.67 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 7.37 (d, J = 8.04 Hz, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.62 (d, J = 15.66 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 15.69 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.07 Hz, 2H)

20

MS (ES-MS) : 435.3(M-1)

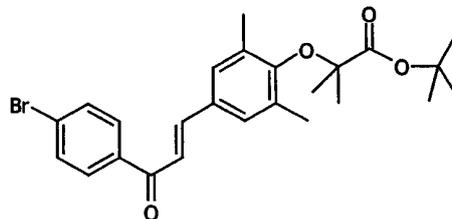
【 0 3 8 4】

化合物 4 0 :

1 - [4 - ブロモフェニル] - 3 - [3 , 5 - ジメチル - 4 - tert ブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン

【 0 3 8 5】

【化 8 9】



30

【 0 3 8 6】

本化合物を、前記一般法 4 に従って、1 - [4 - ブロモフェニル] - 3 - [3 , 5 - ジメチル - 4 - ヒドロキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン (中間体化合物 8) とプロモイソ酪酸 tert ブチルから合成した。

40

シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した (溶出液 : シクロヘキサン / 酢酸エチル 9 : 1) 。

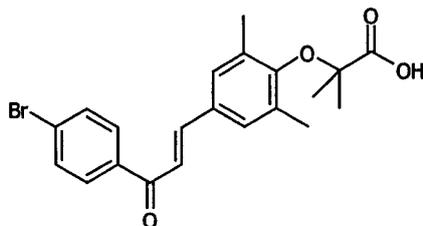
【 0 3 8 7】

化合物 4 1 :

1 - [4 - ブロモフェニル] - 3 - [3 , 5 - ジメチル - 4 - カルボキシジメチルメチルオキシフェニル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン

【 0 3 8 8】

【化90】



本化合物を、前記一般法5に従って、1-[4-ブロモフェニル]-3-[3,5-ジメチル-4-tertブチルオキシカルボニルジメチルメチルオキシフェニル]プロパ-2-エン-1-オン(化合物40)から合成した。

シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した(溶出液:ジクロロメタン/メタノール98:2)。

【0389】

【表61】

$^1\text{H NMR DMSO } \delta \text{ ppm} : 1.39 (\text{s}, 6\text{H}), 2.22 (\text{s}, 6\text{H}), 7.58 (\text{s}, 2\text{H}), 7.65 (\text{d}, J = 15.39 \text{ Hz}, 1\text{H}), 7.84\text{-}7.77 (\text{m}, 3\text{H}), 8.09 (\text{d}, J = 8.19 \text{ Hz}, 1\text{H}), 13.01 (\text{s}, 1\text{H})$

MS (ES-MS) : 417.2 (M-1)

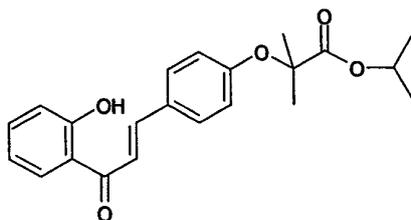
【0390】

化合物42:

1-[2-ヒドロキシフェニル]-3-[3,5-ジメチル-4-イソプロピルオキシカルボニルジメチルメチルオキシフェニル]プロパ-2-エン-1-オン

【0391】

【化91】



【0392】

1-[2-ヒドロキシフェニル]-3-[4-カルボキシジメチルメチルオキシフェニル]プロパ-2-エン-1-オン(化合物4、1当量)をジクロロメタンに溶解した。ジクロロメチルメチルエーテル(3当量)を加え、混合物を還流下、8時間保った。真空蒸発によって溶媒及び過剰の試薬を除いた。蒸発残留物をイソプロパノール(50当量)に溶解し、室温にて12時間攪拌し、次いで真空蒸発によってイソプロパノールを除いた。シリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:トルエン/酢酸エチル7:3)により精製した。

【0393】

10

20

30

40

【表 6 2】

¹H NMR CDCl₃ δppm : 1.21 (d, J = 6.09 Hz, 6H), 1.65 (s, 6 H), 5.10 (sept, J = 6.10 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.65 Hz, 2H), 6.95 (m, 1H), 7.02 (dd, J = 8.65 Hz, J = 1.53 Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.54 (d, J = 15.25 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.65 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 15.25 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.40 Hz, 1 H), 12.94 (signal exchangeable D₂O, 1H)

MS (Maldi-Tof) : 369.1(M+1)

10

【 0 3 9 4 】

実施例 2 : 本発明化合物の抗酸化特性の評価

1 . 銅による LDL の酸化に対する保護

試験された本発明の化合物は、上記実施例でその調製が記載されている化合物である。

LDL の酸化は重要な変化であり、動脈硬化症の発生と進展に大きな役割を担っている (Jurgens, Hoff et al., 1987)。以下のプロトコールによって化合物の酸化特性を明らかにすることができる。指示がない限り、試薬はシグマ (フランス、サンカンタン) のものであった。LDL は、Lebeauら (Lebeau, Furman et al., 2000) により記載された方法に従って調製した。

試験化合物の溶液は、重炭酸緩衝液 (pH 9) にて 10^{-2} M で調製し、PBS で希釈し、1% (V/V) のエタノール総濃度に対して $0.1 \sim 100 \mu\text{M}$ の最終濃度を得た。

20

【 0 3 9 5 】

酸化に先立って、LDL 調製物から透析により EDTA を除いた。次いで、LDL $160 \mu\text{L}$ (タンパク質 $125 \mu\text{g/mL}$) 及び試験化合物溶液 $20 \mu\text{L}$ に $16.6 \mu\text{M}$ の CuSO_4 溶液 $100 \mu\text{L}$ を添加することにより、30 分で酸化を起こした。観察下の種である、ジエンの形成は、銅の存在下又は非存在下、化合物により処理した試料で、234 nm での吸光度を測定することにより追跡した。234 nm での吸光度は、恒温分光光度計 (Tecan Ultra 380) にて 10 分毎に 8 時間測定した。分析は 3 回行った。化合物が、対照試料と比較して、より長い遅延時間を誘導し、かつ酸化速度及びジエンの形成量を低下させる場合、それらは抗酸化活性を有するものとみなされる。本発明者が、本発明の化合物は上記抗酸化特性の少なくとも 1 つを有することを明らかにするという事は、本発明の化合物が固有の抗酸化活性を有することを示している。

30

【 0 3 9 6 】

典型的な結果を、本発明の化合物 2、3、4、5、6、7、8、9、10、14、17、18、19、21、22、25、29、31、33、35、37、38 及び 41 の抗酸化特性を説明する図 1-1、1-2、1-3、1-4、1-5、1-6、1-7、1-8、1-9、1-10、1-11、1-12、1-13 及び 1-14 にて示す。

【 0 3 9 7 】

2 . 脂質過酸化に対して本発明の化合物により付与された保護の評価

試験された本発明の化合物は、上記実施例でその調製が記載されている化合物である。

40

TBARS 法により LDL の酸化を測定した。

前記と同じ原理に従って、 CuSO_4 により LDL を酸化し、脂質の過酸化を以下のように測定した：

TBARS を、分光光度法により測定し、脂質のヒドロ過酸化を、脂質依存性のヨウ化物からヨウ素への過酸化を用いて測定した。結果は、マロンジアルデヒド (MDA) の nmol 又はヒドロペルオキシドの nmol / タンパク質の mg として表す。

【 0 3 9 8 】

共役ジエン形成の阻害を測定することによって得られた前の結果は、LDL 脂質の過酸化を測定する実験によって裏付けられた。本発明の化合物はまた、銅 (酸化剤) により誘発される脂質の過酸化に対して、LDL を効果的に保護した。

50

【 0 3 9 9 】

実施例 3 : 細胞培養における本発明の化合物の抗酸化特性の測定
培養プロトコール

ニューロン性の神経芽細胞腫 (ヒト) 及び P C 1 2 細胞 (ラット) は、この種の試験に用いた細胞株であった。P C 1 2 細胞は、褐色細胞腫から調製され、Greene & Tischler によって性状分析された (Greene & Tischler, 1976)。これらの細胞はニューロンの分化、シグナル伝達及びニューロン死の研究において一般に用いられている。10%ウマ血清及び5%ウシ胎児血清を補完した完全 R P M I 培地 (Invitrogen) にて以前記載された (Farinelli, Park et al., 1996) ように P C 1 2 細胞を増殖させた。

【 0 4 0 0 】

内皮細胞及び平滑筋細胞の (初代) 培養も用いた。Promocell (ハイデルベルグ、Promocell 社) から細胞を得て、供給元の指示書に従って培養した。

【 0 4 0 1 】

5 ~ 300 μ M の範囲の様々な用量の化合物で細胞を24時間処理した。次いで細胞を回収し、定量的 P C R にて標的遺伝子の発現の上昇を評価した。

【 0 4 0 2 】

m R N A の測定

本発明の化合物で処理した又は処理しなかった培養細胞から m R N A を抽出した。抽出は、Absolutely RNA RT-PCR miniprep kit (Stratagene、フランス) により供給元の指示どおりに行った。次いで、m R N A を、分光光度計により分析し、Light Cycler System (フランス、ロシュ) における、Light Cycler Fast Start DNA Master Sybr Green I kit (ロシュ) を用いて、定量的 R T - P C R によって定量した。抗酸化酵素、スーパーオキシドジスムターゼ (S O D)、カタラーゼ及びグルタチオンペルオキシダーゼ (G P x) をコードする遺伝子に特異的なプライマー対をプローブとして用いた。 - アクチン及びシクロフィリンの遺伝子に特異的なプライマー対を対照プローブとして用いた。

【 0 4 0 3 】

細胞を本発明の化合物で処理すると、使用した様々な種類の細胞で、定量的 R T - P C R により測定された抗酸化酵素遺伝子の m R N A 発現の上昇が明らかにされた。

【 0 4 0 4 】

酸化ストレスの制御 :

培養細胞における酸化種の測定

化合物の抗酸化特性を、蛍光シグナルの出現により酸化を追跡する、蛍光タグによっても評価した。化合物で処理された細胞における放射された蛍光シグナルの強度の低下を以下の方法にて測定した : 前記のように培養した P C 1 2 細胞を無血清培地において用量増加性 (0 . 25 mM ~ 1 mM) の H ₂ O ₂ と共に2及び24時間インキュベートした。インキュベートの後、培地を除き、細胞を P B S 中 10 μ M のジクロロジヒドロフルオレセインジアセテート溶液 (D C F D A、Molecular Probes、Eugene、U S A) と共に37、5% C O ₂ 雰囲気中にて30分間インキュベートした。次いで P B S にて細胞をすすいだ。蛍光計 (Tecan Ultra 384) にて励起波長 495 nm、放射波長 535 nm で、酸化タグにより放出された蛍光を測定した。結果は、酸化された対照に比べた保護の比率として表す。

【 0 4 0 5 】

本発明の化合物とインキュベートした細胞では、未処理の細胞よりも蛍光強度が低かった。これらの知見は、酸化ストレスにさらされた細胞における酸化種の産生の抑制を本発明の化合物が促進することを示している。前記の抗酸化特性も培養細胞における抗酸化保護の誘導に有効である。

【 0 4 0 6 】

脂質過酸化の測定

培養細胞 (上述した細胞モデル) における脂質過酸化に対する化合物の保護効果を以下のように測定した : 種々の細胞株及び初代培養細胞を前記のように処理し、処理の後、細

10

20

30

40

50

胞上清を回収し、細胞を溶解し、回収してタンパク質濃度を測定した。脂質過酸化は以下のように検出した：

【0407】

マロンジアルデヒド(MDA)のようなアルデヒドの脂質過酸化と反応するチオバルビツール酸(TBA)を用いて、脂質の過酸化を測定した。処理の後、細胞上清を回収し(900 μ L)、ブチル化ヒドロキシトルエン90 μ Lを加えた(Morliere, Moysan et al., 1991)。15%トリクロロ酢酸を含有する0.25MのHCl中0.375%のTBA溶液1mLも反応培地に加えた。混合物を80 $^{\circ}$ Cで15分間加熱し、氷上で冷却して、有機相をブタノールで抽出した。島津1501分光蛍光計(日本、京都、島津製作所)にて蛍光測定(exc = 515nm、em = 550nm)により有機相を分析した。テトラエトキシプロパンを標準として用い、MDA同等物としてTBARSは発現される。タンパク質濃度に対して結果を標準化した。

10

【0408】

本発明の化合物で処理された細胞で認められた脂質過酸化の低下は前の結果を裏付けている。

【0409】

本発明の化合物は、固有の抗酸化特性を有利に呈して、酸化ストレスの影響を遅くする及び/又は抑制することができる。本発明者らはまた、本発明の化合物が抗酸化酵素をコードする遺伝子の発現を誘導することが可能であることを示す。本発明の化合物のこれら特定の特徴は、細胞が酸化ストレスに対して有効に闘えるようにするので、フリーラジカルが誘発する損傷から保護される。

20

【0410】

実施例4：本発明の化合物によるin vitroのPPAR活性化の評価

カルボン酸官能基を有する本発明の化合物を試験したが、それらは、上記実施例でその調製が記載されている化合物である。脂質代謝異常症及び糖尿病の処置に臨床で広く使用されている、2種の主な医薬品、フィブレート類とグリタゾン類によって活性化されるPPARサブファミリーの核受容体は、脂質及びグルコースの恒常性において重要な役割を担っている。以下の実験データは、本発明の化合物が、in vitroでPPAR及びPPARを活性化することを示している。

【0411】

酵母gal4転写因子のDNA結合ドメインと様々なPPARのリガンド結合ドメインとから成るキメラの転写活性を測定することによってRK13線維芽細胞株において、in vitroでPPARの活性化を調べた。次いで、これら後者の結果は以下のプロトコールに従って細胞株で確認された：

30

RK13細胞について例を示す。

【0412】

a. 培養プロトコール

RK13細胞は、ECCC(Porton Down、英国)から得たが、10%(v/v)のウシ胎児血清、100U/mLのペニシリン(Gibco、Paisley、英国)及び2mMのグルタミン(Gibco、Paisley、英国)を補完したDMEMで増殖させた。培養培地を2日毎に交換した。加湿した空気95%/CO₂5%の雰囲気中で細胞を37 $^{\circ}$ Cに保った。

40

【0413】

b. 形質移入に用いたプラスミドの説明

プラスミド、pG5TkpGL3、pRL-CMV、pGal4-hPPAR、pGal4-hPPAR及びpGal4-は、Raspe, Madsen et al (1999)に記載されている。pGal4-mPPAR及びpGal4-hPPARのコンストラクトは、ヒトPPAR及びPPAR核受容体のDEFドメインに相当する、PCR増幅したDNA断片のpGal4-ベクターにクローニングすることによって得られた。

【0414】

c. 形質移入

50

R K 1 3 細胞を 5×10^4 個 / ウエルにて 2 4 穴培養ディッシュに播き、前記のプロトコール (Raspe, Madsen et al. 1999) に従って、受容体プラスミド p G 5 T k p G L 3 (5 0 n g / ウエル)、発現ベクター p G a l 4 - 、 p G a l 4 - m P P A R 、 p G a l 4 - h P P A R 、 p G a l 4 - h P P A R (1 0 0 n g / ウエル) 及び形質移入効率対照ベクター p R L - C M V (1 n g / ウエル) で 2 時間形質移入し、次いで、試験化合物と共に 3 6 時間インキュベートした。実験の終了時、細胞を溶解し (Gibco, Paisley, 英国)、前記のように、供給元の指示書に従って、Dual-Luciferase (登録商標) Reporter Assay System kit (Promega、マディソン、ウィスコンシン州、米国) によってルシフェラーゼ活性を測定した。次いで、細胞抽出物のタンパク質含量を、供給元によって指示されたように、Bio-Radタンパク質アッセイ (Bio-Rad、ミュンヘン、ドイツ、) によって測定した。

10

【 0 4 1 5 】

本発明者らは、本発明の化合物で処理し、p G a l 4 - h P P A R プラスミドで形質移入された細胞においてルシフェラーゼ活性の上昇を明らかにする。ルシフェラーゼ活性の前記上昇は、本発明の化合物が P P A R の活性化剤であることを示している。

【 0 4 1 6 】

結果は、本発明の化合物 3、4、7、8、9、11、12、13、14、17、19、20、21、22、23、24、25、26、29、31、33、37、38、及び 41 の P P A R 活性化剤特性を説明する図 2 - 1、2 - 2、2 - 3、2 - 4、2 - 5、及び 2 - 6 に示す。

20

【 0 4 1 7 】

本発明者らは、本発明の化合物で処理し、p G a l 4 - h P P A R プラスミドで形質移入された細胞においてルシフェラーゼ活性の上昇を明らかにする。ルシフェラーゼ活性の前記上昇は、本発明の化合物が P P A R の活性化剤であることを示している。

【 0 4 1 8 】

結果は、本発明の化合物 17、33 及び 29 の P P A R 活性化剤特性を説明する図 2 - 7 に示す。

【 0 4 1 9 】

実施例 5 : 本発明化合物の抗炎症特性の評価

多発性硬化症、アルツハイマー病及びパーキンソン病を含む多数の神経疾患、脳虚血並びに頭部外傷で炎症性反応が認められ、炎症はまた、神経変性において重要な因子でもある。脳卒中では、グリア細胞の最初の反応がサイトカイン及びフリーラジカルの放出である。サイトカイン及びフリーラジカルの放出は、脳に炎症反応を生じ、それがニューロン死を招きうる (Rothwell, 1997)。

30

【 0 4 2 0 】

細胞株及び初代細胞は、上述のように培養した。

L P S 細菌性エンドトキシン (Escherichia coli 011 : B 4) (フランス、シグマ) を蒸留水中で再構築し、4 で保存した。L P S $1 \mu\text{g} / \text{mL}$ で細胞を 2 4 時間処理した。他の因子からの干渉を回避するために、培養培地を完全に交換した。

【 0 4 2 1 】

T N F はストレス (たとえば、酸化ストレス) に対する炎症性反応における重要な因子である。L P S の増加用量による刺激に対する反応における T N F の分泌を評価するために、刺激した細胞の培養培地を取り出し、E L I S A - T N F キット (Immunotech、フランス) によって T N F を測定した。標準曲線の範囲内であるように、試料を 5 0 倍に希釈した (Chang, Hudson et al., 2000)。

40

【 0 4 2 2 】

化合物の抗炎症特性を、以下のように特徴付けた : 細胞の培養培地を完全に交換し、細胞を試験化合物と共に 2 時間インキュベートし、その後、 $1 \mu\text{g} / \text{mL}$ の最終濃度で L P S を培養培地に加えた。2 4 時間インキュベーションした後、細胞上清を回収し、すぐ処理しない場合は - 8 0 に保存した。細胞を溶解し、供給元によって指示書に従って、

50

Bio-Radタンパク質アッセイ (Bio-Rad、ミュンヘン、ドイツ) によってタンパク質を定量した。

【0423】

試験化合物による処理によって誘導されたTNFの分泌の低下の測定は、対照に比べた比率として及びpg/mL/μgタンパク質として表される。これらの結果は、本発明の化合物が抗炎症特性を有することを示している。

【0424】

実施例6：脳虚血 - 再灌流モデルにおける本発明化合物の神経保護効果の評価
予防的モデル

1. 動物の処理

10

1.1 動物及び化合物の投与

本実験にはC57ブラック/6マウス(野生型)を使用した。

12時間の明暗サイクル及び温度 20 ± 3 にて動物を維持した。水と餌は自由摂取とした。餌の摂取及び体重増加を記録した。

本発明の化合物(200mg/kg/日)又はビヒクル(0.5%カルボキシセルロース(CMC))を強制栄養法にて動物に14日投与してから中大脳動脈に虚血を誘導した。

【0425】

1.2 中大脳動脈の管腔内閉塞による虚血誘導 - 再灌流

抱水クロラル300mg/kgを腹腔内注射することにより動物を麻酔した。直腸プローブを挿入し、体温を 37 ± 0.5 に維持した。実験中血圧もモニターした。外科用顕微鏡下で、頸部の中央を切開することにより右頸動脈を露出した。蝶口蓋動脈をその根元で結紮し、ナイロンの単一フィラメントを挿入できるように外頸動脈にて動脈切開を行い、それを総頸動脈までゆっくり進め、次いで、中大脳動脈の根元を閉塞できるように内頸動脈に進めた。1時間後、フィラメントを引き抜き、再灌流した。

20

【0426】

2. 脳の梗塞容積の測定

再灌流の24時間後、化合物で処理した又は処理しなかった前述の動物を過剰量のペントバルビタールで安楽死させた。迅速に脳を凍結し、切片を作った。クレシルバイオレットで切片を染色した。脳切片の染色されない部分を、梗塞により損傷を受けているとみなした。面積を測定し、梗塞及び2つの脳半球の容積を以下の式から算出し：(補正梗塞容積 = 梗塞容積 - (右半球の容積 - 左半球の容積))、脳浮腫を補正した。

30

【0427】

処理動物の脳切片の解析は、未処理の動物に比べて、梗塞容積で顕著な低下を示した。本発明の化合物を虚血前(予防効果)に投与した場合、それらは神経保護を誘導することができた。

【0428】

結果の例を図3-1に示すが、これは、本発明の化合物15及び42の予防的神経保護特性を説明している。

【0429】

40

3. 抗酸化酵素活性の測定

マウスの脳を凍結し、粉碎して粉末に変形し、次いで生理食塩水溶液に再懸濁した。次いで、以下の著者によって記載されたように、様々な酵素活性を測定した：スーパーオキシドジスムターゼ(Flohe & Otting, 1984)；グルタチオンペルオキシダーゼ(Paglia & Valentine, 1967)；グルタチオンレダクターゼ(Spooner, Delides et al., 1981)；グルタチオン-S-トランスフェラーゼ(Habig & Jakoby, 1981)；カタラーゼ(Aebi, 1984)。

本発明の化合物で処理した動物の脳プレパラートでは、前記様々な酵素活性は上昇していた。

【0430】

50

治癒的又は急性期の処置モデル

1. 中大脳動脈の管腔内閉塞による虚血誘導 / 再灌流

前記のような動物を本実験に用いた。

抱水クロラル 300 mg / kg を腹腔内注射することにより動物を麻酔した。直腸プローブを挿入し、体温を 37 ± 0.5 に維持した。実験中血圧もモニターした。外科用顕微鏡下で、頸部の中央を切開することにより右頸動脈を露出した。蝶口蓋動脈をその根元で結紮し、ナイロンの単一フィラメントを挿入できるように外頸動脈にて動脈切開を行い、それを総頸動脈までゆっくり進め、次いで、中大脳動脈の根元を閉塞できるように内頸動脈に進めた。1時間後、フィラメントを引き抜き、再灌流した。

【0431】

10

2. 動物の処理

最初に虚血 - 再灌流に付された動物を、経口又は全身性の経路で再灌流後1回以上、本発明の化合物で処理した。

【0432】

3. 脳梗塞容積の測定

再灌流の72時間後、化合物で予め化合物で処理した又はしなかった前述の動物を過剰量のペントバルビタールで安楽死させた。

迅速に脳を凍結し、切片を作った。クレシルバイオレットで切片を染色した。脳切片の染色されない部分を、梗塞により損傷を受けているとみなした。面積を測定し、梗塞及び2つの脳半球の容積を以下の式から算出し： $(\text{補正梗塞容積} = \text{梗塞容積} - (\text{右半球の容積} - \text{左半球の容積}))$ 、脳浮腫を補正した。

20

【0433】

治癒的処置（急性期の処置）の場合、本発明の化合物で処理した動物の脳の病変は未処理の動物よりも少なかった。実際、虚血 - 再灌流の後1回以上、本発明の化合物を投与した場合、梗塞容積はさらに小さかった。

結果の例は、本発明の化合物15及び42の急性期の神経保護特性を説明する図3-2に示す。

【0434】

様々な実験モデルでの本発明の化合物の使用は、前記新規の化合物が、固有の抗酸化活性を有し、酸化ストレスの影響を遅くする及び低下させることができ、さらにそれらの抗酸化特性と一緒に、細胞培養においてフリーラジカルに対する保護を強化する抗酸化酵素をコードする遺伝子の発現を誘導することを示している。加えて、本発明の化合物はまた、抗炎症性活性も呈し、PPAR 核受容体を活性化することもできる。

30

【0435】

最後に、エステル官能基又はカルボン酸官能基を含有する本発明の化合物の動物虚血 - 再灌流モデルでの使用は、予防的処置及び治癒的処置の双方に有益な神経保護効果を示した。

【0436】

【表 6 3】

参考文献

- Adams, H. P., Jr. (2002). "Emergent use of anticoagulation for treatment of patients with ischemic stroke." Stroke **33**(3): 856-61.
- Aebi, H. (1984). "Catalase in vitro." Methods Enzymol **105**: 121-6.
- Bordet, R., D. Deplanque, et al. (2000). "Increase in endogenous brain superoxide dismutase as a potential mechanism of lipopolysaccharide-induced brain ischemic tolerance." J Cereb Blood Flow Metab **20**(8): 1190-6. 10
- Chabrier, P. E., M. Auguet, et al. (1999). "BN 80933, a dual inhibitor of neuronal nitric oxide synthase and lipid peroxidation: a promising neuroprotective strategy." Proc Natl Acad Sci USA **96**(19): 10824-9.
- Chang, R. C., P. Hudson, et al. (2000). "Influence of neurons on lipopolysaccharide-stimulated production of nitric oxide and tumor necrosis factor-alpha by cultured glia." Brain Res **853**(2): 236-44.
- Clark, R. B. (2002). "The role of PPARs in inflammation and immunity." J Leukoc Biol **71**(3): 388-400. 20
- Dirnagl, U., C. Iadecola, et al. (1999). "Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view." Trends Neurosci **22**(9): 391-7.
- Ellis, C. N., J. Varani, et al. (2000). "Troglitazone improves psoriasis and normalizes models of proliferative skin disease: ligands for peroxisome proliferator-activated receptor- gamma inhibit keratinocyte proliferation." Arch Dermatol **136**(5): 609-16.
- Farinelli, S. E., D. S. Park, et al. (1996). "Nitric oxide delays the death of trophic factor-deprived PC12 cells and sympathetic neurons by a cGMP-mediated mechanism." J Neurosci **16**(7): 2325-34. 30
- Flohe, L. and F. Otting (1984). "Superoxide dismutase assays." Methods Enzymol **105**: 93-104.
- Fruchart, J. C., B. Staels, et al. (2001). "PPARS, metabolic disease and atherosclerosis." Pharmacol Res **44**(5): 345-52.

- Gervois, P., N. Vu-Dac, et al. (2001). "Negative regulation of human fibrinogen gene expression by peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonists via inhibition of CCAAT box/enhancer-binding protein beta." J Biol Chem **276**(36): 33471-7.
- Gilgun-Sherki, Y., E. Melamed, et al. (2001). "Oxidative stress induced-neurodegenerative diseases: the need for antioxidants that penetrate the blood brain barrier." Neuropharmacology **40**(8): 959-75.
- Gorelick, P. B. (2002). "Stroke prevention therapy beyond antithrombotics: unifying mechanisms in ischemic stroke pathogenesis and implications for therapy: an invited review." Stroke **33**(3): 862-75. 10
- Greene, L. A. and A. S. Tischler (1976). "Establishment of a noradrenergic clonal line of rat adrenal pheochromocytoma cells which respond to nerve growth factor." Proc Natl Acad Sci USA **73**(7): 2424-8.
- Habig, W. H. and W. B. Jakoby (1981). "Assays for differentiation of glutathione S-transferases." Methods Enzymol **77**: 398-405.
- Jurgens, G., H. F. Hoff, et al. (1987). "Modification of human serum low density lipoprotein by oxidation-- characterization and pathophysiological implications." Chem Phys Lipids **45**(2-4): 315-36. 20
- Kainu, T., A. C. Wikstrom, et al. (1994). "Localization of the peroxisome proliferator-activated receptor in the brain." Neuroreport **5**(18): 2481-5.
- Komuves, L. G., K. Hanley, et al. (2000). "Stimulation of PPARalpha promotes epidermal keratinocyte differentiation in vivo." J Invest Dermatol **115**(3): 353-60.
- Lebeau, J., C. Furman, et al. (2000). "Antioxidant properties of di-tert-butylhydroxylated flavonoids." Free Radic Biol Med **29**(9): 900-12.
- Lutsep, H. L. and W. M. Clark (2001). "Current status of neuroprotective agents in the treatment of acute ischemic stroke." Curr Neurol Neurosci Rep **1**(1): 13-8. 30
- Mates, J. M., C. Perez-Gomez, et al. (1999). "Antioxidant enzymes and human diseases." Clin Biochem **32**(8): 595-603.
- Morliere, P., A. Moysan, et al. (1991). "UVA-induced lipid peroxidation in cultured human fibroblasts." Biochim Biophys Acta **1084**(3): 261-8.

Nandagopal, K., T. M. Dawson, et al. (2001). "Critical role for nitric oxide signaling in cardiac and neuronal ischemic preconditioning and tolerance." J Pharmacol Exp Ther **297**(2): 474-8.

Paglia, D. E. and W. N. Valentine (1967). "Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase." J Lab Clin Med **70**(1): 158-69.

Raspe, E., L. Madsen, et al. (1999). "Modulation of rat liver apolipoprotein gene expression and serum lipid levels by tetradecylthioacetic acid (TTA) via PPARalpha activation." J Lipid Res **40**(11): 2099-110.

10

Rothwell, N. J. (1997). "Cytokines and acute neurodegeneration." Mol Psychiatry **2**(2): 120-1.

Smith, K. J., E. Dipreta, et al. (2001). "Peroxisomes in dermatology. Part II." J Cutan Med Surg **5**(4): 315-22.

Spooner, R. J., A. Delides, et al. (1981). "Heat stability and kinetic properties of human serum glutathione reductase activity in various disease states." Biochem Med **26**(2): 239-48.

20

【図面の簡単な説明】

【0437】

【図1-1】銅(Cu)によるLDL酸化に対する化合物2、化合物3、化合物12、化合物14及び化合物17の抗酸化特性の評価。経時的な共役ジエンの形成を測定した実験の結果を示す。

【図1-2】銅(Cu)によるLDL酸化に対する化合物2、化合物3、化合物12、化合物14及び化合物17の抗酸化特性の評価。様々な処理の後のジエンの形成速度を示す。

【図1-3】銅(Cu)によるLDL酸化に対する化合物2、化合物3、化合物12、化合物14及び化合物17の抗酸化特性の評価。経時的に形成される共役ジエンの最大量を示す。

30

【図1-4】銅(Cu)によるLDL酸化に対する化合物18、化合物21及び化合物22の抗酸化特性の評価。10⁻⁴M濃度の試験化合物とのLDLのインキュベーションが、共役ジエンの形成を遅らせたことを示す。

【図1-5】銅(Cu)によるLDL酸化に対する化合物18、化合物19、化合物21及び化合物22の抗酸化特性の評価。様々な処理の後のジエンの形成速度を示す。

【図1-6】銅(Cu)によるLDL酸化に対する化合物18、化合物19、化合物21及び化合物22の抗酸化特性の評価。経時的に形成される共役ジエンの最大量を示す。

【図1-7】銅(Cu)によるLDL酸化に対する化合物25及び化合物28の抗酸化特性の評価。経時的な共役ジエンの形成を測定した実験の結果を示す。

40

【図1-8】銅(Cu)によるLDL酸化に対する化合物25の抗酸化特性の評価。経時的に形成される共役ジエンの最大量を示す。

【図1-9】銅(Cu)によるLDL酸化に対する化合物31、化合物33及び化合物35の抗酸化特性の評価。経時的な共役ジエンの形成を測定した実験の結果を示す。

【図1-10】銅(Cu)によるLDL酸化に対する化合物31、化合物33及び化合物35の抗酸化特性の評価。様々な処理の後のジエンの形成速度を示す。

【図1-11】銅(Cu)によるLDL酸化に対する化合物33の抗酸化特性の評価。経時的に形成される共役ジエンの最大量を示す。

【図1-12】銅(Cu)によるLDL酸化に対する化合物37、化合物38及び化合物41の抗酸化特性の評価。経時的な共役ジエンの形成を測定した実験の結果を示す。

50

【図1-13】銅(Cu)によるLDL酸化に対する化合物37、化合物38及び化合物41の抗酸化特性の評価。様々な処理の後のジエンの形成速度を示す。

【図1-14】銅(Cu)によるLDL酸化に対する化合物37、化合物38及び化合物41の抗酸化特性の評価。経時的に形成される共役ジエンの最大量を示す。

【図2-1】PPAR / Gal4トランス活性化システムにおける本発明の化合物3、化合物4、化合物7、化合物8及び化合物9のPPAR アゴニスト特性の評価。

【図2-2】PPAR / Gal4トランス活性化システムにおける本発明の化合物11、化合物12、化合物13、化合物14及び化合物17のPPAR アゴニスト特性の評価。

【図2-3】PPAR / Gal4トランス活性化システムにおける本発明の化合物19、化合物20、化合物21及び化合物22のPPAR アゴニスト特性の評価。

【図2-4】PPAR / Gal4トランス活性化システムにおける本発明の化合物23、化合物24、化合物25、化合物26及び化合物29のPPAR アゴニスト特性の評価。

【図2-5】PPAR / Gal4トランス活性化システムにおける本発明の化合物31及び化合物33のPPAR アゴニスト特性の評価。

【図2-6】PPAR / Gal4トランス活性化システムにおける本発明の化合物37、化合物38及び化合物41のPPAR アゴニスト特性の評価。

【図2-7】PPAR / Gal4トランス活性化システムにおける本発明の化合物17、化合物33及び化合物29のPPAR アゴニスト特性の評価。

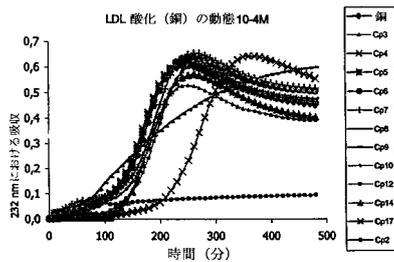
【図3-1】本発明の化合物の予防的な神経保護特性の評価。

【図3-2】本発明の化合物の急性の神経保護特性の評価。

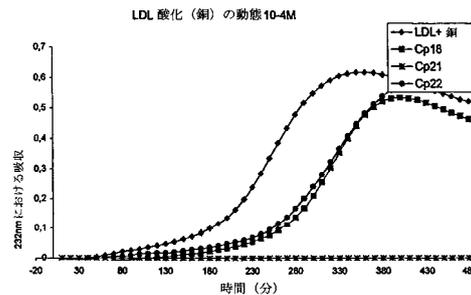
10

20

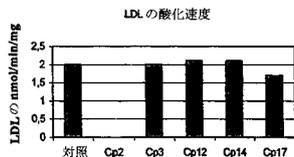
【図1-1】



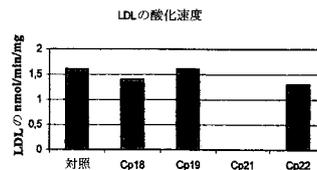
【図1-4】



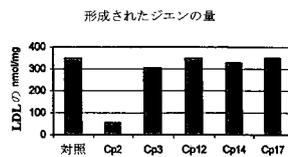
【図1-2】



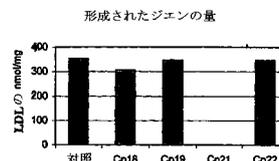
【図1-5】



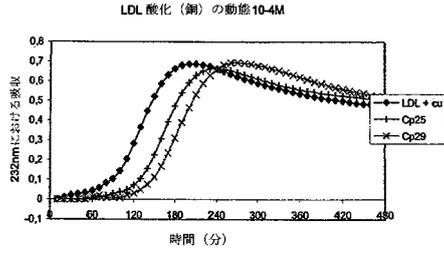
【図1-3】



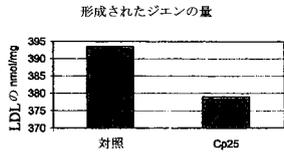
【図1-6】



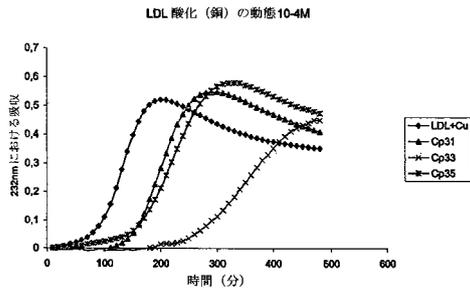
【 図 1 - 7 】



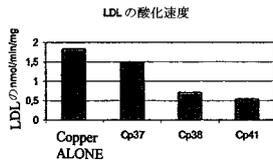
【 図 1 - 8 】



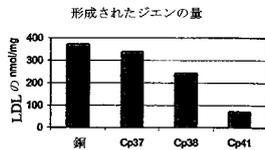
【 図 1 - 9 】



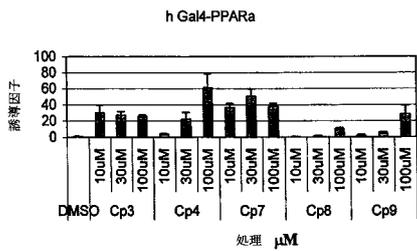
【 図 1 - 13 】



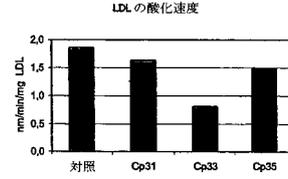
【 図 1 - 14 】



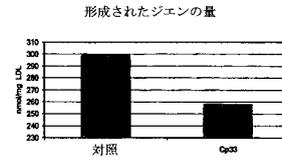
【 図 2 - 1 】



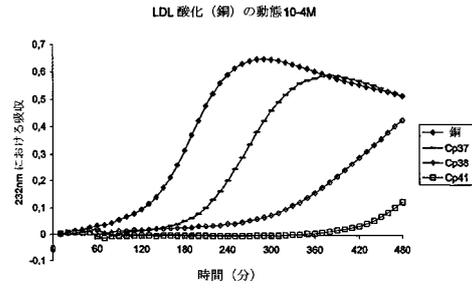
【 図 1 - 10 】



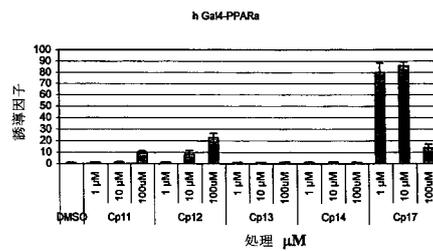
【 図 1 - 11 】



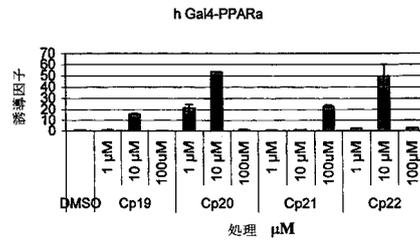
【 図 1 - 12 】



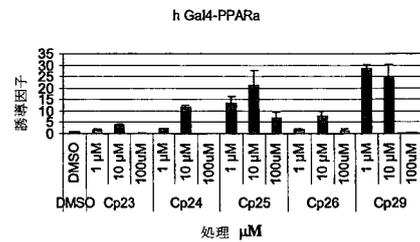
【 図 2 - 2 】



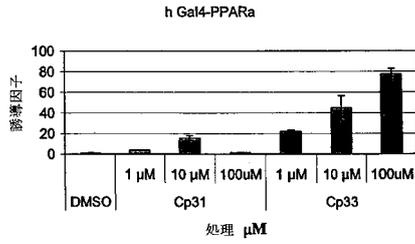
【 図 2 - 3 】



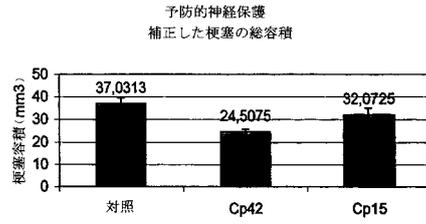
【 図 2 - 4 】



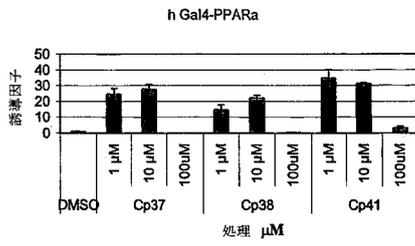
【 図 2 - 5 】



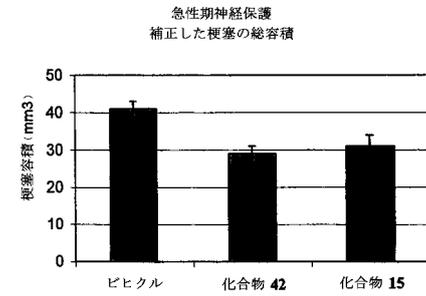
【 図 3 - 1 】



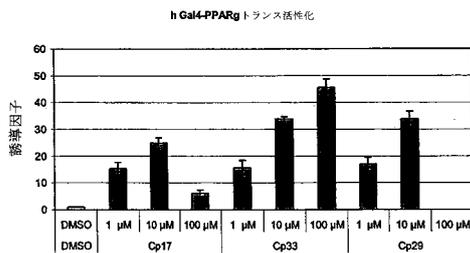
【 図 2 - 6 】



【 図 3 - 2 】



【 図 2 - 7 】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 9/00 (2006.01) A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 9/10 (2006.01) A 6 1 P 9/10

(72)発明者 コモン - ベルトラン, カリーヌ
フランス国、エフ - 5 9 2 3 6 フレランギアン、リュ・デュ・ポン・ルージュ 3 9

審査官 宮田 和彦

(56)参考文献 特開昭53 - 116356 (JP, A)
特表平09 - 501670 (JP, A)
特開昭61 - 100547 (JP, A)
米国特許第03994955 (US, A)
Biochemistry, 2001年, Vol.40, p.336-344

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07C
C07D
CA/REGISTRY(STN)