

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02014/136808

発行日 平成29年2月16日 (2017. 2. 16)

(43) 国際公開日 平成26年9月12日 (2014. 9. 12)

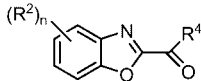
(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/404 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/404	4 C 0 5 6
<b>C 0 7 D 209/12 (2006.01)</b>	C 0 7 D 209/12	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 31/423 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/423	4 C 2 0 4
<b>A 6 1 P 1/16 (2006.01)</b>	A 6 1 P 1/16	
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 0 5	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 36 頁) 最終頁に続く		

出願番号 特願2015-504347 (P2015-504347)	(71) 出願人 504147243 国立大学法人 岡山大学 岡山県岡山市北区津島中一丁目1番1号
(21) 国際出願番号 PCT/JP2014/055533	
(22) 国際出願日 平成26年3月5日 (2014. 3. 5)	
(31) 優先権主張番号 特願2013-43562 (P2013-43562)	(74) 代理人 100113181 弁理士 中務 茂樹
(32) 優先日 平成25年3月5日 (2013. 3. 5)	
(33) 優先権主張国 日本国 (JP)	(74) 代理人 100180600 弁理士 伊藤 俊一郎
(31) 優先権主張番号 特願2013-43563 (P2013-43563)	(72) 発明者 佐藤 あやの 岡山県岡山市北区津島中一丁目1番1号 国立大学法人岡山大学内
(32) 優先日 平成25年3月5日 (2013. 3. 5)	
(33) 優先権主張国 日本国 (JP)	(72) 発明者 仁科 勇太 岡山県岡山市北区津島中一丁目1番1号 国立大学法人岡山大学内
	Fターム(参考) 4C056 AA01 AB01 AC02 AD03 AE03 AF04 CA06 CC01 CD01 最終頁に続く

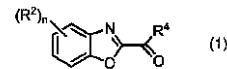
(54) 【発明の名称】 細胞死抑制剤及びその製造方法

(57) 【要約】

下記式(1)



(1)

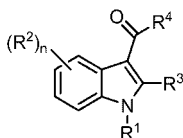


(1)



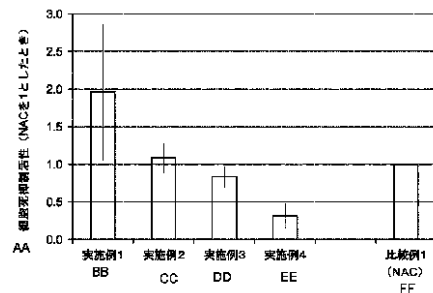
(2)

で表される化合物、又は下記式(2)



(2)

で表される化合物の少なくとも一方を有効成分として含有する細胞死抑制剤。当該細胞死抑制剤は、高い細胞死抑制活性を有する。



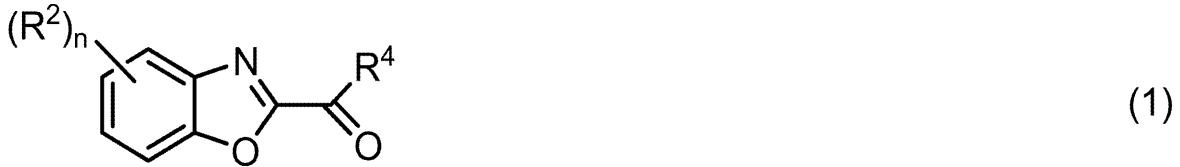
AA Cell-death inhibition activity (when NAC is 1)  
 BB Working example 1  
 CC Working example 2  
 DD Working example 3  
 EE Working example 4  
 FF Comparative example 1 (NAC)

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

下記式 (1)

## 【化 1】



[ 式中、 $R^2$  は、ハロゲン原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基又は炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基を示す。 $n$  は、0 ~ 4 の整数である。 $R^4$  は、炭素数 1 ~ 4 のフルオロアルキル基を示す。]

で表される化合物、又は

下記式 (2)

## 【化 2】



[ 式中、 $R^1$  は、水素原子、置換基を有してもよい炭素数 1 ~ 10 の炭化水素基又は置換基を有してもよい炭素数 2 ~ 10 のアシル基を示す。 $R^3$  は、水素原子又はメチル基を示す。 $R^2$ 、 $R^4$  及び  $n$  は、式 (1) と同じである。]

## 【請求項 2】

フルオロカルボン酸無水物と、下記式 (3)

## 【化 3】

[ 式中、 $R^2$  及び  $n$  は、式 (1) と同じである。]

で表される化合物を反応させることにより、式 (1) で表される化合物を得る請求項 1 に記載の細胞死抑制剤の製造方法。

## 【請求項 3】

フルオロカルボン酸無水物と、下記式 (4)

## 【化 4】



[ 式中、 $R^1$  及び  $R^3$  は、式 (2) と同じである。 $R^2$  及び  $n$  は、式 (1) と同じである。]

10

20

30

40

50

で表される化合物を反応させることにより、式(2)で表される化合物を得る請求項1に記載の細胞死抑制剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、含フッ素複素芳香族化合物を有効成分とする細胞死抑制剤及びその製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

細胞死抑制剤は、脳梗塞や急性肝機能障害等の細胞死が急速に起こる病気の症状緩和薬として期待されている。これまでに、いくつかの細胞死抑制剤が報告されており、細胞死の抑制機構は複数存在することが知られている。

10

【0003】

細胞死抑制剤の一つとして、活性酸素等を補足するラジカルスカベンジャーとして機能する化合物からなるものが知られている。ラジカルスカベンジャーが活性酸素等を補足することにより、活性酸素等によって引き起こされる細胞死が抑制される。ラジカルスカベンジャーとして機能するエダラボン(edaravone)は、脳保護剤として、脳梗塞の治療に用いられている。しかしながら、エダラボンの副作用により、重篤な急性腎不全が起こるおそれがあることが報告されている(非特許文献1)。また、薬物(アセトアミノフェン)性急性肝機能障害の治療に、N-アセチルシステイン(NAC)が投与される。

20

【0004】

一方、非特許文献3には、含フッ素インドール誘導体からなるカスパーゼ阻害剤が記載されている。当該含フッ素インドール誘導体がカスパーゼを阻害することにより、カスパーゼが関与する細胞死が抑制される可能性があることが記載されている。しかしながら、非特許文献3には、前記含フッ素インドール誘導体がラジカルスカベンジャーとして機能するかどうかについて記載されていない。また、細胞死抑制活性が不十分である場合があった。

特許文献1には、インドリルピロール誘導体からなる細胞死抑制剤が記載されている。しかしながら、当該細胞死抑制剤は、細胞死抑制活性が不十分である場合があった。非特許文献4には、ビスインドールマレイミドによる細胞死の抑制について記載されている。しかしながら、当該化合物は、細胞死抑制活性が不十分である場合があった。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】W02001/074807号公報

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】Clin. Exp. Nephrol. 2009年、vol. 13、p. 118 - 122

【非特許文献2】Clinical Chemistry、2011年、vol. 57、p. 9 - 13

【非特許文献3】Organic and Medicinal Chemistry Letters、2012年、2: 27

【非特許文献4】Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters、2005年、vol. 15、p. 3109 - 3113

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

50

【 0 0 0 7 】

本発明は上記課題を解決するためになされたものであり、高い活性を有する細胞死抑制剤及びその製造方法を提供することを目的とする。

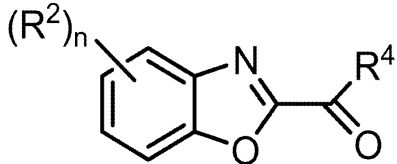
【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 8 】

上記課題は、下記式(1)

【 0 0 0 9 】

【化1】



(1)

10

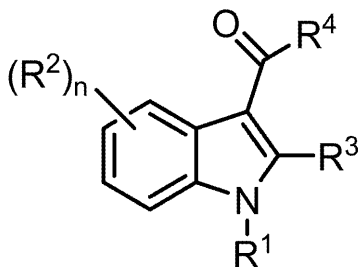
【 0 0 1 0 】

[式中、 $R^2$ は、ハロゲン原子、炭素数1~4のアルキル基又は炭素数1~4のアルコキシ基を示す。 $n$ は、0~4の整数である。 $R^4$ は、炭素数1~4のフルオロアルキル基を示す。]

で表される化合物、又は下記式(2)

【 0 0 1 1 】

【化2】



(2)

20

【 0 0 1 2 】

[式中、 $R^1$ は、水素原子、置換基を有してもよい炭素数1~10の炭化水素基又は置換基を有してもよい炭素数2~10のアシル基を示す。 $R^3$ は、水素原子又はメチル基を示す。 $R^2$ 、 $R^4$ 及び $n$ は、上記式(1)と同じである。]

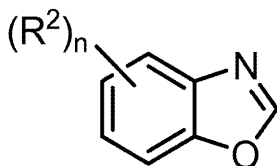
で表される化合物の少なくとも一方を有効成分として含有する細胞死抑制剤を提供することによって解決される。

【 0 0 1 3 】

上記課題は、フルオロカルボン酸無水物と、下記式(3)

【 0 0 1 4 】

【化3】



(3)

40

【 0 0 1 5 】

[式中、 $R^2$ 及び $n$ は、上記式(1)と同じである。]

で表される化合物を反応させることにより、下記式(1)

【 0 0 1 6 】

【化4】



【0017】

[式中、 $R^2$ 、 $R^4$ 及び $n$ は、上記式(1)と同じである。]

で表される化合物を得る細胞死抑制剤の製造方法を提供することによっても解決される。

【0018】

上記課題は、フルオロカルボン酸無水物と、下記式(4)

【0019】

【化5】



10

20

[式中、 $R^1$ 及び $R^3$ は、上記式(2)と同じである。 $R^2$ 及び $n$ は、上記式(1)と同じである。]

で表される化合物を反応させることにより、下記式(2)

【0020】

【化6】



30

【0021】

[式中、 $R^1$ 及び $R^3$ は、上記式(2)と同じである。 $R^2$ 、 $R^4$ 及び $n$ は、上記式(1)と同じである。]

で表される化合物を得る細胞死抑制剤の製造方法を提供することによっても解決される。

【発明の効果】

【0022】

本発明の細胞死抑制剤は高い細胞死抑制活性を有する。したがって、使用量が少ない場合でも、細胞死が抑制される。また、本発明の製造法によれば、本発明の細胞死抑制剤を低コストで製造できる。

40

【図面の簡単な説明】

【0023】

【図1】実施例1~4及び比較例1における、化合物の安全性を示した図である。

【図2】実施例1~4及び比較例1における化合物の細胞死抑制活性を示した図である。

【図3】参考例1、2、8及び25並びに比較例1における、化合物の安全性を示した図である。

【図4】参考例1、2、8及び25、並びに比較例1における化合物の細胞死抑制活性を示した図である。

50

【発明を実施するための形態】

【0024】

本発明の細胞死抑制剤は、下記式(1)

【0025】

【化7】



10

【0026】

[式中、 $R^2$ は、ハロゲン原子、炭素数1~4のアルキル基又は炭素数1~4のアルコキシ基を示す。 $n$ は、0~4の整数である。 $R^4$ は、炭素数1~4のフルオロアルキル基を示す。]

で表される化合物、又は下記式(2)

【0027】

【化8】



20

【0028】

[式中、 $R^1$ は、水素原子、置換基を有してもよい炭素数1~10の炭化水素基又は置換基を有してもよい炭素数2~10のアシル基を示す。 $R^3$ は、水素原子又はメチル基を示す。 $R^2$ 、 $R^4$ 及び $n$ は、上記式(1)と同じである。]

で表される化合物の少なくとも一方を有効成分として含有するものである。

30

【0029】

上記式(1)において、 $R^2$ は、ハロゲン原子、炭素数1~4のアルキル基又は炭素数1~4のアルコキシ基を示す。 $n$ は、0~4の整数であり、0又は1が好適である。上記式(1)中の $R^2$ は、同じであってもよいし、異なってもよい。

【0030】

$R^2$ におけるハロゲン原子が、臭素原子、塩素原子又はフッ素原子であることが好適である。

【0031】

$R^2$ におけるアルキル基としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基及び*tert*-ブチル基が挙げられ、メチル基又はエチル基が好適である。

40

【0032】

$R^2$ におけるアルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基及び*tert*-ブトキシ基が挙げられ、メトキシ基又はエトキシ基が好適である。

【0033】

上記式(1)において、 $R^4$ は、炭素数1~4のフルオロアルキル基を示す。このようなフルオロアルキル基を有することにより、上記式(1)で表される化合物は優れた細胞死抑制活性を有する。フルオロアルキル基の立体的効果やC-F結合の結合エネルギーが大きいことにより、上記式(1)で表される化合物の代謝に対する安定性が向上すると考

50

えられる。このような代謝に対する安定性の向上が、上記式(1)で表される化合物が優れた細胞死抑制活性を有する理由の1つであると考えられる。また、フルオロアルキル基を有することにより、上記式(1)で表される化合物の脂溶性が増大する。脂溶性が増大することにより当該化合物の吸収効率が向上したり、当該化合物の輸送効率が向上したりすると考えられる。これらの動態の改善もまた、上記式(1)で表される化合物が優れた細胞死抑制活性を有する理由の1つであると考えられる。

【0034】

R<sup>4</sup>がパーフルオロアルキル基であることがより好適である。R<sup>4</sup>における炭素数は、2以下が好適である。

【0035】

上記式(2)において、R<sup>1</sup>は、水素原子、置換基を有してもよい炭素数1~10の炭化水素基又は置換基を有してもよい炭素数2~10のアシル基を示す。

【0036】

R<sup>1</sup>における炭化水素基としては、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基、アリールアルキニル基、シクロアルキル基等が挙げられる。合成が容易である観点からは、前記炭化水素基がアルキル基であることが好適である。前記炭化水素基における置換基としては、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、ヒドロキシル基、アミノ基等が挙げられる。合成が容易である観点からは、前記炭化水素基の炭素数は、7以下が好適であり、4以下がより好適であり、2以下がさらに好適である。

【0037】

R<sup>1</sup>におけるアシル基としては、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基等が挙げられる。合成が容易である観点からは、前記アシル基の炭素数は、7以下が好適であり、4以下がより好適であり、2以下がさらに好適である。前記アシル基における置換基としては、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アミノ基等が挙げられる。前記アシル基がアセチル基であることが好適である。

【0038】

上記式(2)において、R<sup>2</sup>は、ハロゲン原子、炭素数1~4のアルキル基又は炭素数1~4のアルコキシ基を示す。nは、0~4の整数であり、0又は1が好適である。上記式(2)中のR<sup>2</sup>は、同じであってもよいし、異なってもよい。

【0039】

R<sup>2</sup>におけるハロゲン原子が、臭素原子、塩素原子又はフッ素原子であることが好適である。

【0040】

R<sup>2</sup>におけるアルキル基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基及びtert-ブチル基が挙げられ、メチル基又はエチル基が好適である。

【0041】

R<sup>2</sup>におけるアルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基及びtert-ブトキシ基が挙げられ、メトキシ基又はエトキシ基が好適である。

【0042】

上記式(2)において、R<sup>3</sup>は、水素原子又はメチル基を示す。R<sup>3</sup>が水素原子であることが好適である。

【0043】

上記式(2)において、R<sup>4</sup>は、炭素数1~4のフルオロアルキル基を示す。このようなフルオロアルキル基を有することにより、上記式(2)で表される化合物は優れた細胞死抑制活性を有する。フルオロアルキル基の立体的効果やC-F結合の結合エネルギーが大きいことにより、上記式(2)で表される化合物の代謝に対する安定性が向上すると考えられる。このような代謝に対する安定性の向上が、上記式(2)で表される化合物が優

10

20

30

40

50

れた細胞死抑制活性を有する理由の1つであると考えられる。また、また、フルオロアルキル基を有することにより、上記式(2)で表される化合物の脂溶性が増大する。脂溶性が増大することにより当該化合物の吸収効率が向上したり、当該化合物の輸送効率が向上したりすると考えられる。これらの動態の改善もまた、上記式(2)で表される化合物が優れた細胞死抑制活性を有する理由の1つであると考えられる。

【0044】

R<sup>4</sup>がパーフルオロアルキル基であることがより好適である。R<sup>4</sup>における炭素数は、2以下が好適である。

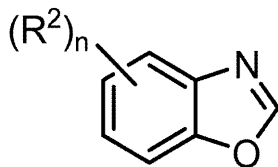
【0045】

上記式(1)で表される化合物の製造方法は特に限定されないが、フルオロカルボン酸無水物と、下記式(3)

10

【0046】

【化9】



(3)

【0047】

[式中、R<sup>2</sup>及びnは、上記式(1)と同じである。]

20

で表される化合物を反応させることにより、上記式(1)で表される化合物を得る方法が好適である。

【0048】

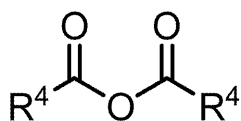
上記式(3)で表される化合物は、一般的な手法により、ベンゾオキサゾールに対して、R<sup>2</sup>を導入することにより得ることができる。

【0049】

前記フルオロカルボン酸無水物として、下記式(5)

【0050】

【化10】



(5)

30

【0051】

[式中、R<sup>4</sup>は上記式(1)と同じである。]

が用いられる。使用される溶媒として、N、N-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン(THF)等が用いられる。反応温度は特に限定されないが、0~100が好適である。反応生成物は、通常分離手段、例えばカラムクロマトグラフィー又は再結晶などで精製することができる。

【0052】

40

上記式(3)及び(5)において、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>及びnは、前述した細胞死抑制剤の有効成分である化合物の説明における、式(1)についての記載と同様である。

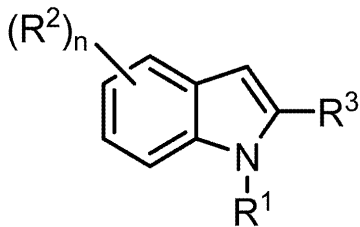
【0053】

上記式(2)で表される化合物の製造方法は特に限定されないが、フルオロカルボン酸無水物と、下記式(4)

【0054】



【化 1 1】



(4)

[ 式中、 $R^1$  及び  $R^3$  は、上記式 ( 2 ) と同じである。  $R^2$  及び  $n$  は、上記式 ( 1 ) と同じである。 ]

10

で表される化合物を反応させることにより、上記式 ( 2 ) で表される化合物を得る方法が好適である。

【 0 0 5 5】

上記式 ( 4 ) で表される化合物は、一般的な手法により、インドールに対して、 $R^1$ 、 $R^2$  又は  $R^3$  を導入することにより得ることができる。

【 0 0 5 6】

前記フルオロカルボン酸無水物として、上記式 ( 1 ) で表される化合物の製造方法において用いられるフルオロカルボン酸無水物として上述したものが用いられる。使用される溶媒として、上記式 ( 1 ) で表される化合物の製造方法において用いられる溶媒として上述したものが用いられる。反応温度は特に限定されないが、 $0 \sim 100$  が好適である。反応生成物は、通常の方法、例えばカラムクロマトグラフィー又は再結晶などで精製することができる。

20

【 0 0 5 7】

上記式 ( 4 ) において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $n$  は、前述した細胞死抑制剤の有効成分である化合物の説明における、式 ( 2 ) についての記載と同様である。

【 0 0 5 8】

本発明の細胞死抑制剤は、上記式 ( 1 ) で表される化合物又は上記式 ( 2 ) で表される化合物の少なくとも一方と、薬理的に許容される担体とを含有する製剤であってもよい。当該製剤としては、錠剤、フィルム剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、トローチ剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等の経口剤；注射剤、外用剤、坐剤、ペレット、経鼻剤、経肺剤、点眼剤等の非経口剤等が挙げられる。

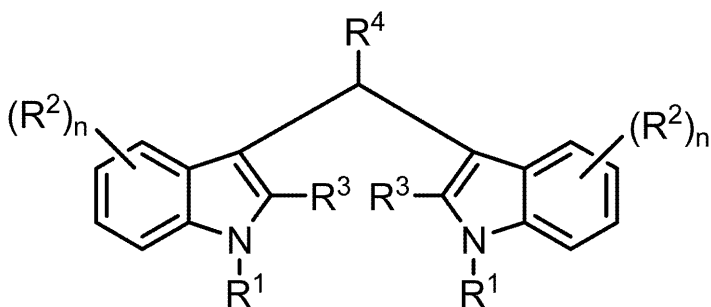
30

【 0 0 5 9】

下記式 ( 6 )

【 0 0 6 0】

【化 1 2】



(6)

40

【 0 0 6 1】

[ 式中、 $R^1$  は、水素原子、置換基を有してもよい炭素数  $1 \sim 10$  の炭化水素基又は置換基を有してもよい炭素数  $2 \sim 10$  のアルキル基を示す。 $R^2$  は、ハロゲン原子、炭素数  $1 \sim 4$  のアルキル基又は炭素数  $1 \sim 4$  のアルコキシ基を示す。 $n$  は、 $0 \sim 4$  の整数である。 $R^3$  は、水素原子又はメチル基を示す。 $R^4$  は、水素原子がフッ素原子で置換されていてもよい炭素数  $1 \sim 4$  のアルキル基を示す。 ]

で表される化合物、又は下記式 ( 7 )

50

【 0 0 6 2 】

【 化 1 3 】



【 0 0 6 3 】

[ 式中、 $R^2$  及び  $n$  は、上記式 (6) と同じである。 $R^5$  は、炭素数 1 ~ 4 のフルオロアルキル基を示す。 $R^6$  は、炭素数 1 ~ 4 のフルオロアルキル基、水素原子、置換基を有してもよい炭素数 1 ~ 10 の炭化水素基又は置換基を有してもよい炭素数 2 ~ 10 のアシル基を示す。 $R^7$  は、保護されていてもよいヒドロキシル基を示す。]

で表される化合物の少なくとも一方を有効成分として含有するものも細胞死抑制剤として有用である。以下、当該細胞死抑制剤について説明する。

【 0 0 6 4 】

上記式 (6) で表される化合物は、メチン基に対して、2つのインドリル基と  $R^4$  で示されるアルキル基が結合したものである。このような構造を有することにより、当該化合物は、高い細胞死抑制活性を有すると考えられる。

【 0 0 6 5 】

上記式 (6) において、 $R^1$  は、水素原子、置換基を有してもよい炭素数 1 ~ 10 の炭化水素基又は置換基を有してもよい炭素数 2 ~ 10 のアシル基を示す。上記式 (6) 中の2つの  $R^1$  は、同じであってもよいし、異なってもよい。

【 0 0 6 6 】

$R^1$  における炭化水素基としては、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基、アリールアルキニル基、シクロアルキル基等が挙げられる。合成が容易である観点からは、前記炭化水素基がアルキル基又はアリール基であることが好適である。前記炭化水素基における置換基としては、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アミノ基等が挙げられる。合成が容易である観点からは、前記炭化水素基の炭素数は、7以下が好適であり、4以下がより好適であり、2以下がさらに好適である。

【 0 0 6 7 】

$R^1$  におけるアシル基としては、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基等が挙げられる。合成が容易である観点からは、前記アシル基の炭素数は、7以下が好適であり、4以下がより好適であり、2以下がさらに好適である。前記アシル基における置換基としては、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アミノ基等が挙げられる。前記アシル基がアセチル基であることが好適である。

【 0 0 6 8 】

上記式 (6) において、 $R^2$  は、ハロゲン原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基又は炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基を示す。 $n$  は、0 ~ 4 の整数であり、0又は1が好適である。インドリル基の5位に  $R^2$  が結合していることが好適である。上記式 (6) 中の  $R^2$  は、同じであってもよいし、異なってもよい。上記式 (6) 中の2つの  $n$  は、同じであってもよいし、異なってもよい。

【 0 0 6 9 】

$R^2$  におけるハロゲン原子が、臭素原子、塩素原子又はフッ素原子であることが好適である。

【 0 0 7 0 】

$R^2$  におけるアルキル基としては、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、イソプロピル基、 $n$ -ブチル基、イソブチル基、 $sec$ -ブチル基及び  $tert$ -ブチル基が挙げられ、メチル基又はエチル基が好適である。

【 0 0 7 1 】

10

20

30

40

50

R<sup>2</sup>におけるアルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基及びtert-ブトキシ基が挙げられ、メトキシ基又はエトキシ基が好適である。

【0072】

上記式(6)において、R<sup>3</sup>は、水素原子又はメチル基を示す。R<sup>3</sup>が水素原子であることが好適である。上記式(6)中の2つのR<sup>3</sup>は、同じであってもよいし、異なってもよい。

【0073】

上記式(6)において、R<sup>4</sup>は、水素原子がフッ素原子で置換されていてもよい炭素数1~4のアルキル基を示す。R<sup>4</sup>における炭素数は、2以下が好適である。

10

【0074】

R<sup>4</sup>がフルオロアルキル基であることが好適である。これにより、細胞死抑制活性がより高くなる。フルオロアルキル基の立体的効果やC-F結合の結合エネルギーが大ききことにより、上記式(6)で表される化合物の代謝に対する安定性が向上すると考えられる。このような代謝に対する安定性の向上が、細胞死抑制活性がより高くなる理由の1つであると考えられる。また、R<sup>4</sup>がフルオロアルキル基であることにより、上記式(6)で表される化合物の脂溶性が増大する。脂溶性が増大することにより、当該化合物の吸収効率が向上したり、当該化合物の輸送効率が向上したりすると考えられる。これらの動態の改善もまた、細胞死抑制活性がより高くなる理由の1つであると考えられる。R<sup>4</sup>がパーフルオロアルキル基であることがより好適である。

20

【0075】

製造コストが低減する観点からは、上記式(6)で表される化合物中の2つのインドリル基が同じであることが好適である。

【0076】

上記式(7)で表される化合物は、ベンゾオキサゾリル基とR<sup>5</sup>で示されるフルオロアルキル基を有するものである。このような構造を有することにより、当該化合物は、優れた細胞死抑制効果を有すると考えられる。

【0077】

上記式(7)において、R<sup>2</sup>は、ハロゲン原子、炭素数1~4のアルキル基又は炭素数1~4のアルコキシ基を示す。nは、0~4の整数であり、0又は1が好適である。上記式(7)中のR<sup>2</sup>は、同じであってもよいし、異なってもよい。

30

【0078】

R<sup>2</sup>におけるハロゲン原子が、臭素原子、塩素原子又はフッ素原子であることが好適である。

【0079】

R<sup>2</sup>におけるアルキル基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基及びtert-ブチル基が挙げられ、メチル基又はエチル基が好適である。

【0080】

R<sup>2</sup>におけるアルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基及びtert-ブトキシ基が挙げられ、メトキシ基又はエトキシ基が好適である。

40

【0081】

上記式(7)において、R<sup>5</sup>は、炭素数1~4のフルオロアルキル基を示す。このようなフルオロアルキル基を有することにより、上記式(7)で表される化合物は優れた細胞死抑制活性を有する。フルオロアルキル基の立体的効果やC-F結合の結合エネルギーが大ききことにより、上記式(7)で表される化合物の代謝に対する安定性が向上すると考えられる。このような代謝に対する安定性の向上が、上記式(7)で表される化合物が優れた細胞死抑制活性を有する理由の1つであると考えられる。また、フルオロアルキル基を有することにより、上記式(7)で表される化合物の脂溶性が増大する。脂溶性が増大

50

することにより当該化合物の吸収効率が向上したり、当該化合物の輸送効率が向上したりすると考えられる。これらの動態の改善もまた、上記式(7)で表される化合物が優れた細胞死抑制活性を有する理由の1つであると考えられる。

【0082】

R<sup>5</sup>がパーフルオロアルキル基であることがより好適である。R<sup>5</sup>における炭素数は、2以下が好適である。

【0083】

上記式(7)において、R<sup>6</sup>は、炭素数1~4のフルオロアルキル基、水素原子、置換基を有してもよい炭素数1~10の炭化水素基又は置換基を有してもよい炭素数2~10のアシル基を示す。

10

【0084】

R<sup>6</sup>におけるフルオロアルキル基として、R<sup>5</sup>で示されるフルオロアルキル基として上述したものが用いられる。

【0085】

R<sup>6</sup>における炭化水素基としては、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基、アリールアルキニル基、シクロアルキル基等が挙げられる。合成が容易である観点からは、前記炭化水素基がアルキル基又はアリール基であることが好適である。前記炭化水素基における置換基としては、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アミノ基等が挙げられる。合成が容易である観点からは、前記炭化水素基の炭素数は、7以下が好適であり、4以下がより好適であり、2以下がさらに好適である。

20

【0086】

R<sup>6</sup>におけるアシル基としては、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基等が挙げられる。合成が容易である観点からは、前記アシル基の炭素数は、7以下が好適であり、4以下がより好適であり、2以下がさらに好適である。前記アシル基における置換基としては、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アミノ基等が挙げられる。前記アシル基がアセチル基であることが好適である。

【0087】

R<sup>6</sup>がフルオロアルキル基であることが好適である。R<sup>6</sup>がフルオロアルキル基であることにより、R<sup>5</sup>の説明として上述したフルオロアルキル基による効果がさらに高まり、細胞死抑制活性がさらに高くなる。R<sup>6</sup>がパーフルオロアルキル基であることがより好適である。R<sup>6</sup>における炭素数は、2以下が好適である。

30

【0088】

上記式(7)において、R<sup>7</sup>は、保護されていてもよいヒドロキシル基を示す。

【0089】

上記式(6)で表される化合物の製造方法は特に限定されないが、好適な製造方法として、以下の2つが挙げられる。

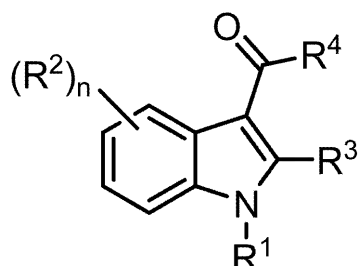
【0090】

第1の製造方法は、周期律表の第3族に属する金属の塩の存在下、下記式(8)

【0091】

40

【化14】



(8)

【0092】

50

[ 式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $n$  は、上記式 (6) と同じである。 ]

で表される化合物と、下記式 (10)

【0093】

【化15】



10

【0094】

[ 式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $n$  は、上記式 (6) と同じである。 ]

で表される化合物を反応させることにより上記式 (6) で表される化合物を得る方法である。当該方法は、工程数が少ないうえに、上記式 (8) で表される化合物及び上記式 (10) で表される化合物は安価である。したがって、上記式 (6) で表される化合物の製造コストが低減する。

【0095】

上記式 (10) で表される化合物は、一般的な手法により、インドールに対して、 $R^1$ 、 $R^2$  又は  $R^3$  を導入することにより得ることができる。

20

【0096】

上記式 (8) で表される化合物の製造方法は特に限定されないが、カルボン酸無水物と、上記式 (10) で表される化合物を反応させることにより得ることが好適である。

【0097】

前記カルボン酸無水物として、下記式 (11)

【0098】

【化16】



30

【0099】

[ 式中、 $R^4$  は上記式 (6) と同じである。 ]

が用いられる。使用される溶媒として、 $N$ 、 $N$ -ジメチルホルムアミド (DMF)、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン (THF) 等が用いられる。反応温度は特に限定されないが、 $0 \sim 100$  が好適である。反応生成物は、通常の方法、例えばカラムクロマトグラフィー又は再結晶などで精製することができる。

【0100】

上記式 (8)、(10) 及び (11) において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $n$  は、前述した細胞死抑制剤の有効成分である化合物の説明における、式 (6) についての記載と同様である。

40

【0101】

第1の製造方法において用いられる周期律表の第3族に属する金属の塩は、触媒として機能する。当該塩を形成するアニオンとしては、トリフルオロメタンスルホン酸アニオン、塩素アニオン、臭素アニオン等が挙げられる。当該塩を構成する金属としては、イッテルビウム、スカンジウム、エルビウム、ランタン、イットリウム、サマリウム、ユウロピウム、ジスプロシウム等が挙げられる。前記塩として、トリフルオロメタンスルホン酸イッテルビウム (III)、トリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム (III)、トリフルオロメタンスルホン酸エルビウム (III)、トリフルオロメタンスルホン酸イットリウム (III) 及びトリフルオロメタンスルホン酸ユウロピウム (III) が好適であ

50

り、トリフルオロメタンスルホン酸イッテルビウム（III）、トリフルオロメタンスルホン酸エルビウム（III）及びトリフルオロメタンスルホン酸イットリウム（III）がより好適であり、トリフルオロメタンスルホン酸イッテルビウム（III）及びトリフルオロメタンスルホン酸エルビウム（III）がさらに好適である。

【0102】

第1の製造方法において、周期律表の第3族に属する金属の塩の使用量は特に限定されないが、上記式（8）で表される化合物1molに対して、0.001~0.5molが好適であり、0.01~0.5molがより好適である。

【0103】

第1の製造方法において用いられる溶媒は特に限定されないが、トルエン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン等が用いられる。反応温度は特に限定されないが、0~200が好適である。反応生成物は、通常の方法、例えばカラムクロマトグラフィー又は再結晶などで精製することができる。

10

【0104】

第2の製造方法は、下記式（8）

【0105】

【化17】



20

【0106】

[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びnは、上記式（6）と同じである。]  
で表される化合物に還元剤を作用させて、下記式（9）

【0107】

【化18】



30

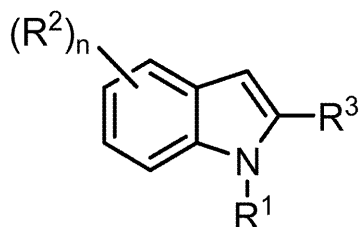
【0108】

[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びnは、上記式（6）と同じである。]  
で表される化合物を得た後に、周期律表の第3族に属する金属の塩の存在下、上記式（9）で表される化合物と、下記式（10）

40

【0109】

【化 19】



(10)

【0110】

[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $n$  は、上記式 (6) と同じである。]

で表される化合物を反応させることにより上記式 (6) で表される化合物を得る方法である。当該方法もまた、安価な上記式 (8) で表される化合物及び上記式 (10) で表される化合物を使用するため、製造コストが低減する。

10

【0111】

上記式 (8) で表される化合物及び上記式 (10) で表される化合物は、上述した第 1 の製造方法において用いられるそれぞれの化合物の製造方法として記載した方法により得られる。

【0112】

上記式 (8)、(9) 及び (10) において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $n$  は、前述した細胞死抑制剤の有効成分である化合物の説明における、式 (6) についての記載と同様である。

20

【0113】

前記還元剤は特に限定されないが、 $NaBH_4$ 、 $NaH$ 、 $Et_3SiH$ 、 $Ph_2SiH_2$ 、ポリメチルヒドロシロキサン等のヒドロシラン類等が挙げられる。前記還元剤の使用量は特に限定されないが、上記式 (8) で表される化合物 1 mol に対して、0.01 ~ 5 mol 使用することが好適である。上記式 (8) で表される化合物に還元剤を作用させる際に用いられる溶媒は特に限定されないが、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、メタノール等が挙げられる。反応温度は特に限定されないが、 $-10 \sim 100$  が好適である。反応生成物は、そのまま次の工程に供してもよいし、精製した後に次の工程に供してもよい。精製は、通常分離手段、例えばカラムクロマトグラフィー又は再結晶などにより行うことができる。

30

【0114】

上記式 (8) で表される化合物に還元剤を作用させて得られた上記式 (9) で表される化合物と上記式 (10) で表される化合物を反応させる。この反応は、周期律表の第 3 族に属する金属の塩の存在下で行う。当該塩は触媒として機能する。当該塩を形成するアニオンとしては、トリフルオロメタンスルホン酸アニオン、塩素アニオン、臭素アニオン等が挙げられる。当該塩を構成する金属としては、イッテルビウム、スカンジウム、エルビウム、ランタン、イットリウム、サマリウム、ユウロピウム、ジスプロシウム等が挙げられる。前記塩として、トリフルオロメタンスルホン酸イッテルビウム (III)、トリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム (III)、トリフルオロメタンスルホン酸エルビウム (III)、トリフルオロメタンスルホン酸イットリウム (III) 及びトリフルオロメタンスルホン酸ユウロピウム (III) が好適であり、トリフルオロメタンスルホン酸イッテルビウム (III)、トリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム (III) 及びトリフルオロメタンスルホン酸エルビウム (III) がより好適であり、トリフルオロメタンスルホン酸イッテルビウム (III) 及びトリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム (III) がさらに好適である。当該塩の使用量は特に限定されないが、上記式 (9) で表される化合物 1 mol に対して、0.001 ~ 0.5 mol が好適であり、0.003 ~ 0.5 mol がより好適である。

40

【0115】

上記式 (9) で表される化合物と上記式 (10) で表される化合物との反応に用いられ

50

る溶媒は特に限定されないが、トルエン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン等が挙げられる。反応温度は特に限定されないが、0 ~ 200 が好適である。反応生成物は、通常分離手段、例えばカラムクロマトグラフィー又は再結晶などで精製することができる。

【0116】

上記式(7)で表される化合物の製造方法は特に限定されないが、塩基の存在下、下記式(12)

【0117】

【化20】



10

【0118】

[式中、R<sup>2</sup>、R<sup>6</sup>及びnは、上記式(7)と同じである。]

で表される化合物と、下記式(13)

【0119】

【化21】



20

【0120】

[式中、R<sup>5</sup>は、上記式(7)と同じである。R<sup>8</sup>は、炭素数1~4のアルキル基を示す。]

で表される化合物を反応させることにより得ることが好適である。

【0121】

上記式(12)で表される化合物の製造方法は特に限定されないが、カルボン酸無水物と、下記式(14)

【0122】

【化22】



30

【0123】

[式中、R<sup>2</sup>及びnは、上記式(7)と同じである。]

で表される化合物を反応させること等により得ることができる。

【0124】

カルボン酸無水物と上記式(14)で表される化合物との反応に使用される溶媒として、N、N-ジメチルホルムアミド(DMF)、テトラヒドロフラン等が用いられる。反応温度は特に限定されないが、0~100が好適である。反応生成物は、通常分離手段、例えばカラムクロマトグラフィー又は再結晶などで精製することができる。

40

【0125】

上記式(13)において、R<sup>8</sup>は、炭素数1~4のアルキル基を示す。R<sup>8</sup>におけるアルキル基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基又はイソプロピル基が挙げられる。

【0126】

上記式(12)~(14)において、R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及びnは、前述した細胞死抑制剤の有効成分である化合物の説明における、式(7)についての記載と同様である。

50



## 【0127】

上記式(12)で表される化合物と上記式(13)で表される化合物との反応に使用される塩基は、特に限定されないが、フッ化カリウム、水酸化ナトリウム、トリエチルアミン、フッ化セシウム、ナトリウムメトキシド等が挙げられる。

## 【0128】

前記塩基の使用量は特に限定されないが、上記式(13)で表される化合物1molに対して、0.01~5mol使用することが好適である。使用される溶媒は特に限定されないが、トルエン、N、N-ジメチルホルムアミド(DMF)、テトラヒドロフラン等が用いられる。反応温度は特に限定されないが、0~200が好適である。反応生成物は、通常の方法、例えばカラムクロマトグラフィー又は再結晶などで精製することができる。

10

## 【0129】

本発明の細胞死抑制剤は、上記式(6)で表される化合物又は上記式(7)で表される化合物の少なくとも一方と、薬理的に許容される担体とを含有する製剤であってもよい。当該製剤としては、錠剤、フィルム剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、トローチ剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等の経口剤；注射剤、外用剤、坐剤、ペレット、経鼻剤、経肺剤、点眼剤等の非経口剤等が挙げられる。

## 【0130】

以下、新規化合物について説明する。

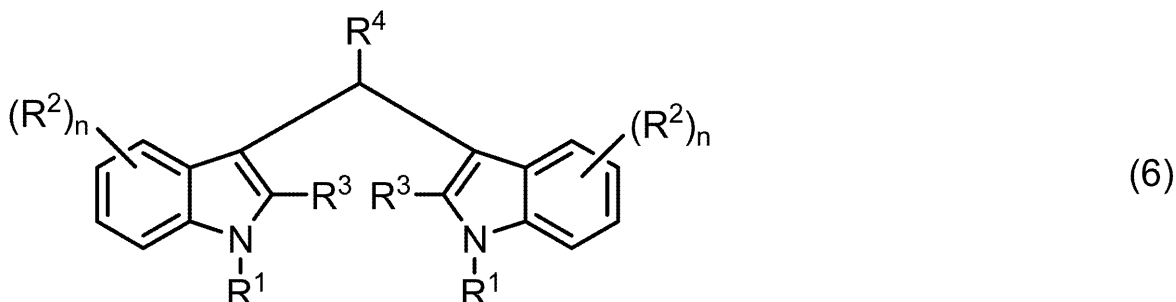
## 【0131】

下記式(6)

20

## 【0132】

## 【化23】



30

## 【0133】

[式中、R<sup>1</sup>は、置換基を有してもよい炭素数1~10の炭化水素基又は置換基を有してもよい炭素数2~10のアシル基を示す。R<sup>2</sup>は、ハロゲン原子、炭素数1~4のアルキル基又は炭素数1~4のアルコキシ基を示す。nは、0~4の整数である。R<sup>3</sup>は、水素原子又はメチル基を示す。R<sup>4</sup>は、炭素数1~4のフルオロアルキル基を示す。]

で表される化合物は新規化合物である。上述のとおり、当該化合物は細胞死抑制活性を有し、細胞死抑制活性剤等として好適に使用される。

## 【0134】

上記式(6)で表される化合物において、R<sup>1</sup>は、置換基を有してもよい炭素数1~10の炭化水素基又は置換基を有してもよい炭素数2~10のアシル基を示す。上記式(6)中の2つのR<sup>1</sup>は、同じであってもよいし、異なってもよい。

40

## 【0135】

R<sup>1</sup>における炭化水素基としては、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アリールアルキル基、アリールアルケニル基、アリールアルキニル基、シクロアルキル基等が挙げられる。合成が容易である観点からは、前記炭化水素基がアルキル基又はアリール基であることが好適である。前記炭化水素基における置換基としては、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アミノ基等が挙げられる。合成が容易である観点からは、前記炭化水素基の炭素数は、7以下が好適であり、4以下がより好適であり、2以下がさらに好適である。

50

## 【0136】

R<sup>1</sup>におけるアシル基としては、アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基等が挙げられる。合成が容易である観点からは、前記アシル基の炭素数は、7以下が好適であり、4以下がより好適であり、2以下がさらに好適である。前記アシル基における置換基としては、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アミノ基等が挙げられる。前記アシル基がアセチル基であることが好適である。

## 【0137】

上記式(6)において、R<sup>4</sup>がパーフルオロアルキル基であることがより好適である。R<sup>4</sup>における炭素数は、2以下が好適である。

## 【0138】

上記式(6)において、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びnは、前述した細胞死抑制剤の有効成分である化合物の説明における、式(6)についての記載と同様である。

## 【0139】

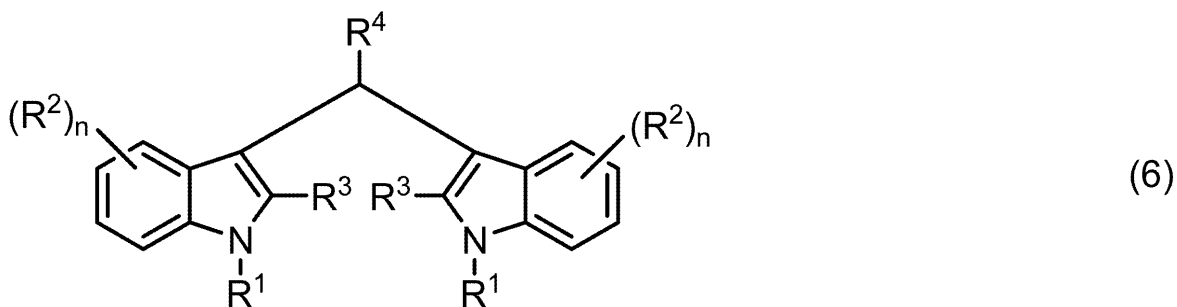
製造コストが低減する観点からは、上記式(6)で表される化合物中の2つのインドリル基が同じであることが好適である。

## 【0140】

下記式(6)

## 【0141】

## 【化24】



## 【0142】

[式中、R<sup>1</sup>は、水素原子、置換基を有してもよい炭素数1~10の炭化水素基又は置換基を有してもよい炭素数2~10のアシル基を示す。R<sup>2</sup>は、ハロゲン原子、炭素数1~4のアルキル基又は炭素数1~4のアルコキシ基を示す。nは、1~4の整数である。R<sup>3</sup>は、水素原子又はメチル基を示す。R<sup>4</sup>は、炭素数1~4のフルオロアルキル基を示す。]

で表される化合物は新規化合物である。上述のとおり、当該化合物は細胞死抑制活性を有し、細胞死抑制活性剤等として好適に使用される。

## 【0143】

上記式(6)において、R<sup>2</sup>は、ハロゲン原子、炭素数1~4のアルキル基又は炭素数1~4のアルコキシ基を示す。nは、1~4の整数であり、1が好適である。インドリル基の5位にR<sup>2</sup>が結合していることも好適である。上記式(6)中のR<sup>2</sup>は、同じであってもよいし、異なってもよい。上記式(6)中の2つのnは、同じであってもよいし、異なってもよい。

## 【0144】

R<sup>2</sup>におけるハロゲン原子が臭素原子、塩素原子又はフッ素原子であることが好適である。

## 【0145】

R<sup>2</sup>におけるアルキル基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基及びtert-ブチル基が挙げられ、メチル基又はエチル基であることが好適である。

## 【0146】

R<sup>2</sup>におけるアルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イ

10

20

30

40

50

ソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基及び*tert*-ブトキシ基が挙げられ、メトキシ基又はエトキシ基であることが好適である。

【0147】

上記式(6)において、 $R^4$ がパーフルオロアルキル基であることがより好適である。 $R^4$ における炭素数は、2以下が好適である。

【0148】

上記式(6)において、 $R^1$ 及び $R^3$ は、前述した細胞死抑制剤の有効成分である化合物の説明における、式(6)についての記載と同様である。

【0149】

製造コストが低減する観点からは、上記式(6)で表される化合物中の2つのインドリル基が同じであることが好適である。

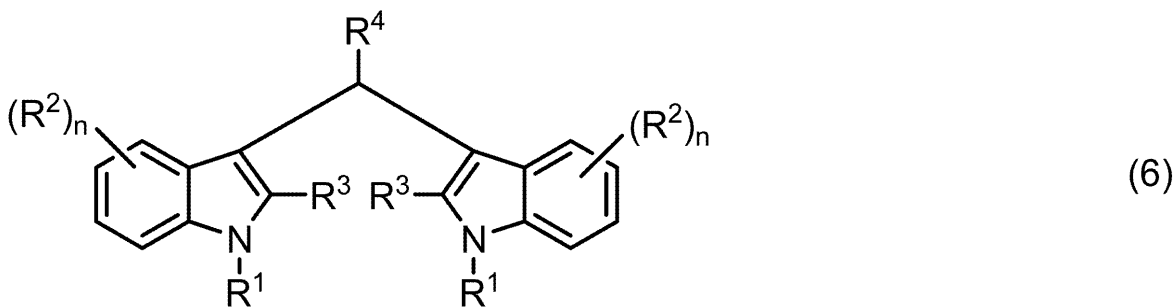
10

【0150】

下記式(6)

【0151】

【化25】



20

【0152】

[式中、 $R^1$ は、水素原子、置換基を有してもよい炭素数1~10の炭化水素基又は置換基を有してもよい炭素数2~10のアシル基を示す。 $R^2$ は、ハロゲン原子、炭素数1~4のアルキル基又は炭素数1~4のアルコキシ基を示す。 $n$ は、0~4の整数である。 $R^3$ は、水素原子又はメチル基を示す。 $R^4$ は、炭素数2~4のフルオロアルキル基を示す。]

で表される化合物は新規化合物である。上述のとおり、当該化合物は細胞死抑制活性を有し、細胞死抑制活性剤等として好適に使用される。

30

【0153】

上記式(6)において、 $R^4$ は、炭素数2~4のフルオロアルキル基を示す。 $R^4$ がパーフルオロアルキル基であることがより好適である。 $R^4$ における炭素数は、2であることが好適である。

【0154】

上記式(6)において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $n$ は、前述した細胞死抑制剤の有効成分である化合物の説明における、式(6)についての記載と同様である。

【0155】

製造コストが低減する観点からは、上記式(6)で表される化合物中の2つのインドリル基が同じであることが好適である。

40

【0156】

下記式(7)

【0157】

【化26】



50

[ 式中、 $R^2$  は、ハロゲン原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基又は炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基を示す。 $n$  は、0 ~ 4 の整数である。 $R^5$  及び  $R^6$  は、それぞれ独立に、炭素数 1 ~ 4 のフルオロアルキル基を示す。 $R^7$  は、保護されていてもよいヒドロキシル基を示す。]

で表される化合物は新規化合物である。上述のとおり、当該化合物は細胞死抑制活性を有し、細胞死抑制活性剤等として好適に使用される。

#### 【0158】

前記式(7)において、 $R^5$  及び  $R^6$  は、それぞれ独立に、炭素数 1 ~ 4 のフルオロアルキル基を示す。 $R^5$  及び  $R^6$  がパーフルオロアルキル基であることがより好適である。 $R^5$  及び  $R^6$  における炭素数は、2 以下が好適である。

10

#### 【0159】

上記式(7)において、 $R^2$ 、 $R^7$  及び  $n$  は、前述した細胞死抑制剤の有効成分である化合物の説明における、式(7)についての記載と同様である。

#### 【実施例】

#### 【0160】

以下、実施例を用いて本発明をさらに具体的に説明する。

#### 【0161】

#### 化合物の安全性の評価

ウェルプレートにヒト子宮頸癌細胞株(HeLa)をおよそ  $4 \times 10^3$  個 / 1 ウェル蒔き、16 時間培養した。培養液に、ジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解した評価対象の化合物を加えた。このとき、培養液中の化合物の濃度が  $20 \mu\text{mol} / \text{L}$  となるよう、その添加量を調整した。化合物を加えた後、3 時間培養を行った。培養後の培養液の生細胞量をタカラバイオ株式会社製「Premix WST-1」を用い、取り扱い説明書の記載に従って測定した。また、対照実験として、DMSOに溶解した評価対象の化合物の代わりにDMSOのみを加えたこと以外は、上述した方法と同様にして細胞培養及び生細胞量の測定を行った。評価対象の化合物を加えずに培養した場合の生細胞量に対する当該化合物を加えてから培養した場合の生細胞量の比から安全性を評価した。

20

#### 【0162】

#### 細胞死抑制活性評価

ウェルプレートにヒト子宮頸癌細胞株(HeLa)をおよそ  $4 \times 10^3$  個 / 1 ウェル蒔き、16 時間培養した。培養液に、DMSOに溶解した評価対象の化合物を加えた。このとき、培養液中の化合物の濃度が  $20 \mu\text{mol} / \text{L}$  となるよう、その添加量を調整した。さらに培養液に過酸化水素を加えた。このとき、培養液中の過酸化水素の濃度が  $1 \text{mmol} / \text{L}$  となるよう、その添加量を調整した。過酸化水素を加えた後、3 時間培養を行った。上述した化合物の安全性の評価で採用した測定方法により培養後の培養液の生細胞量を測定した。得られた生細胞量及び後述する対照実験の結果から生細胞率を求めた。

30

#### 【0163】

対照実験として、以下の2種類の実験を行った。

#### 【0164】

DMSOに溶解した評価対象の化合物の代わりにDMSOのみを培養液に加えたこと以外は、上述した細胞死抑制活性評価方法と同様にして細胞培養及び生細胞量の測定を行った。この条件で、過酸化水素が細胞死を誘導することが知られている。生細胞率を求めるに際して、このとき得られた値を生細胞率 0%とした。

40

#### 【0165】

DMSOに溶解した評価対象の化合物の代わりにDMSOのみを加えたことと、過酸化水素を加えなかったこと以外は、上述した細胞死抑制活性評価方法と同様にして細胞培養及び生細胞量の測定を行った。生細胞率を求めるに際して、このとき得られた値を生細胞率 100%とした。

#### 【0166】

実施例 1

50

化合物 a の合成を行った。このときの化学反応式を以下に示す。

【 0 1 6 7 】

【 化 2 7 】



【 0 1 6 8 】

アルゴン雰囲気下、ベンゾオキサゾール ( 1 m m o l ) と D M F ( 2 m l ) を 2 口フラスコに加えた。さらにトリフルオロ酢酸無水物 ( 1 m m o l ) を前記 2 口フラスコに加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出物からカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1 ) により化合物 a を単離した。このときの収率は 5 8 % であった。

10

【 0 1 6 9 】

得られた化合物 a のデータを以下に示す。

$^1\text{H NMR}$  ( 3 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 8 . 2 7 ( d , J = 1 . 9 8 , 1 H ) , 7 . 1 3 - 7 . 1 8 ( m , 2 H ) , 7 . 0 1 - 7 . 0 4 ( m , 1 H ) , 6 . 8 7 - 6 . 9 3 ( m , 1 H )

20

【 0 1 7 0 】

得られた化合物 a の安全性の評価を行った。その結果を図 1 に示す。図 1 の縦軸は、評価対象の化合物を加えずに培養した場合の生細胞量 ( 対照 ) に対する当該化合物を加えてから培養した場合の生細胞量の比 ( % ) を示す。得られた化合物 a の細胞死抑制活性評価を行った。その結果を図 2 に示す。図 2 の縦軸は、後述する N - アセチルシステイン ( N A C ) の細胞死抑制活性評価から求められた生細胞率 ( 比較例 1 ) に対する化合物 a を加えた場合の生細胞率の比を示す。

【 0 1 7 1 】

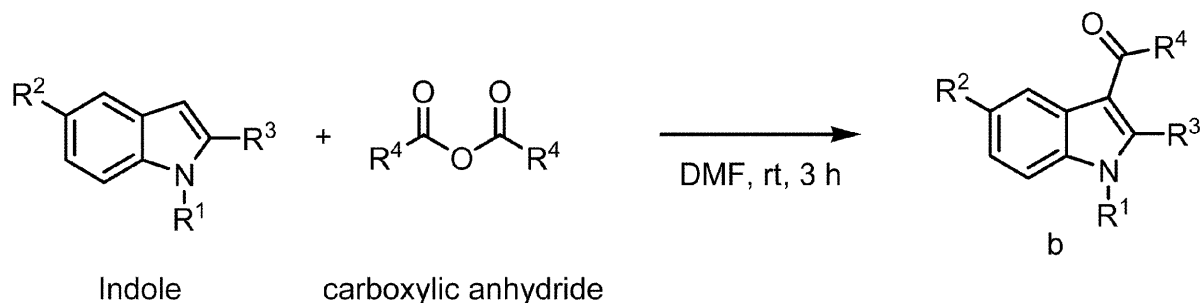
実施例 2

化合物 b (  $R^1 = H$  ,  $R^2 = H$  ,  $R^3 = H$  ,  $R^4 = C F_3$  ) の合成を行った。このときの化学反応式を以下に示す。

30

【 0 1 7 2 】

【 化 2 8 】



40



【 0 1 7 3 】

アルゴン雰囲気下、インドール ( 1 m m o l ) と D M F ( 2 m l ) を 2 口フラスコに加えた。さらにパーフルオロカルボン酸無水物 ( 1 m m o l ) を前記 2 口フラスコに加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出物からカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1 ) により化合物 b を単離した。このときの収率は 9 0 % であった。

【 0 1 7 4 】

50

得られた化合物 b のデータを以下に示す。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.41 - 8.44 (m, 1H)、8.08 - 8.09 (m, 1H)、7.47 - 7.51 (m, 1H)、7.37 - 7.40 (m, 2H)

【0175】

得られた化合物 b の安全性の評価を行った。その結果を図 1 に示す。得られた化合物 b の細胞死抑制活性評価を行った。その結果を図 2 に示す。

【0176】

実施例 3 ~ 7

表 1 に示される原料を用いたこと以外は、実施例 2 と同様にして化合物 b を合成した。このときの収率を表 1 に示す。

10

【0177】

得られた化合物 b のデータを以下に示す。

(実施例 3 :  $\text{R}^1 = \text{CH}_3$ 、 $\text{R}^2 = \text{H}$ 、 $\text{R}^3 = \text{H}$ 、 $\text{R}^4 = \text{C}_2\text{F}_5$ )

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.41 - 8.49 (m, 1H)、7.95 - 7.96 (m, 1H)、7.38 - 7.41 (m, 3H)、3.92 (s, 2H)

【0178】

(実施例 4 :  $\text{R}^1 = \text{H}$ 、 $\text{R}^2 = \text{H}$ 、 $\text{R}^3 = \text{H}$ 、 $\text{R}^4 = \text{C}_2\text{F}_5$ )

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 9.06 (br, 1H)、8.42 - 8.46 (m, 1H)、7.99 - 8.14 (m, 1H)、7.46 - 7.51 (m, 1H)、7.26 - 7.40 (m, 2H)

20

【0179】

(実施例 5 :  $\text{R}^1 = \text{CH}_3$ 、 $\text{R}^2 = \text{H}$ 、 $\text{R}^3 = \text{H}$ 、 $\text{R}^4 = \text{CF}_3$ )

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.31 - 8.35 (m, 1H)、7.83 (s, 1H)、7.31 - 7.33 (m, 3H)、3.83 (s, 3H)

【0180】

(実施例 6 :  $\text{R}^1 = \text{H}$ 、 $\text{R}^2 = \text{Br}$ 、 $\text{R}^3 = \text{H}$ 、 $\text{R}^4 = \text{CF}_3$ )

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.58 - 8.59 (m, 1H)、8.05 - 8.07 (m, 1H)、7.46 - 7.50 (m, 1H)、7.20 - 7.37 (m, 5H)

30

【0181】

(実施例 7 :  $\text{R}^1 = \text{H}$ 、 $\text{R}^2 = \text{Br}$ 、 $\text{R}^3 = \text{H}$ 、 $\text{R}^4 = \text{C}_2\text{F}_5$ )

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 9.06 (br, 1H)、8.42 - 8.46 (m, 1H)、8.11 - 8.14 (m, 1H)、7.46 - 7.51 (m, 1H)、7.26 - 7.39 (m, 2H)

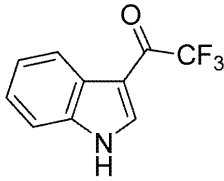
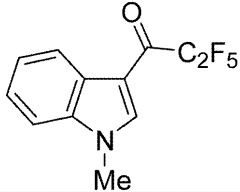
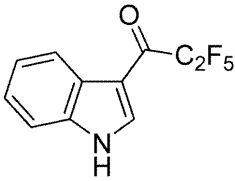
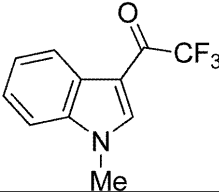
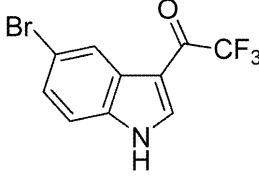
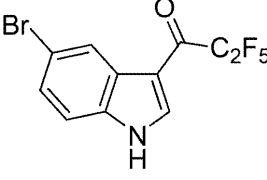
【0182】

実施例 3 及び 4 において得られた化合物 b の安全性の評価を行った。その結果を図 1 に示す。実施例 3 及び 4 において得られた化合物 b の細胞死抑制活性評価を行った。その結果を図 2 に示す。

【0183】

40

【表 1】

	インドール	カルボン酸 無水物	化合物 b	化合物 b の収率 (%)
実施例 2	R <sup>1</sup> =H, R <sup>2</sup> =H R <sup>3</sup> =H	R <sup>4</sup> =CF <sub>3</sub>		90
実施例 3	R <sup>1</sup> =CH <sub>3</sub> , R <sup>2</sup> =H R <sup>3</sup> =H	R <sup>4</sup> =C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>		87
実施例 4	R <sup>1</sup> =H, R <sup>2</sup> =H R <sup>3</sup> =H	R <sup>4</sup> =C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>		82
実施例 5	R <sup>1</sup> =CH <sub>3</sub> , R <sup>2</sup> =H R <sup>3</sup> =H	R <sup>4</sup> =CF <sub>3</sub>		89
実施例 6	R <sup>1</sup> =H, R <sup>2</sup> =Br R <sup>3</sup> =H	R <sup>4</sup> =CF <sub>3</sub>		78
実施例 7	R <sup>1</sup> =H, R <sup>2</sup> =Br R <sup>3</sup> =H	R <sup>4</sup> =C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>		68

10

20

30

## 【0184】

## 比較例 1

培養液中の NAC の濃度が 1 mmol / L となるよう、その添加量を調整したこと以外は上述した安全性の評価方法と同様にして NAC の安全性を評価した。その結果を図 1 に示す。培養液中の NAC の濃度が 1 mmol / L となるよう、その添加量を調整したこと以外は、上述した細胞死抑制活性評価方法と同様にして、NAC の細胞死抑制活性評価を行った。その結果を図 2 及び 4 に示す。図 2 及び 4 において、このとき得られた生細胞率を 1 とした。

40

## 【0185】

図 1 に示されるとおり、本発明の細胞死抑制剤（実施例 1 ~ 4）は、NAC と比較して、使用量（1 / 50）が遥かに少なかったにも関わらず、同等以上の細胞死抑制活性を示した。

## 【0186】

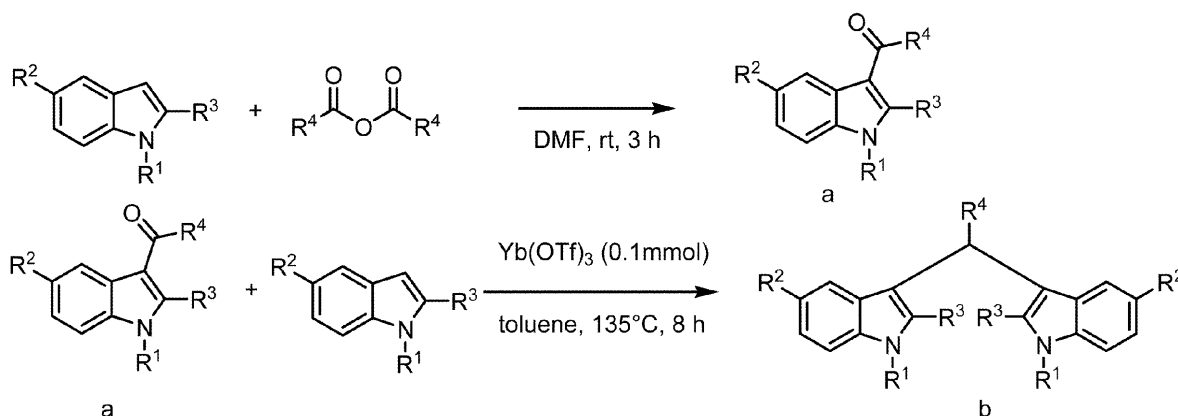
50

## 参考例 1

化合物 b ( $R^1 = H$ 、 $R^2 = Br$ 、 $R^3 = H$ 、 $R^4 = C_2F_5$ ) の合成を行った。このときの化学反応式を以下に示す。

【0187】

【化29】



10

参考例 1:  $R^1=H$ ,  $R^2=Br$ ,  $R^3=H$ ,  $R^4=C_2F_5$ 参考例 2:  $R^1=CH_3$ ,  $R^2=H$ ,  $R^3=H$ ,  $R^4=CF_3$ 

【0188】

アルゴン雰囲気下、インドール (1 mmol) と DMF (2 ml) を 2 口フラスコに加えた。さらにパーフルオロカルボン酸無水物 (1 mmol) を前記 2 口フラスコに加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出物からカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) により化合物 a を単離した。このときの収率を表 2 に示す。

20

【0189】

アルゴン雰囲気下、得られた化合物 a (1 mmol) とインドール (1 mmol) の混合物と、トルエン (2 ml) とを 2 口フラスコに加えた。さらにトリフルオロメタンスルホン酸イッテルビウム (III) (0.1 mmol) を前記 2 口フラスコに加え、135 で 8 時間攪拌した。反応混合物からカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) により化合物 b を単離した。このときの収率を表 2 に示す。

30

【0190】

得られた化合物 b のデータを以下に示す。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.22 (br, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.22 - 7.33 (m, 3H), 5.12 - 5.23 (t,  $J = 17.3$  Hz, 1H)

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 111.43, 112.84, 113.47, 119.23, 121.86, 122.64, 123.58, 125.09, 125.50, 134.83, 136.21

40

【0191】

得られた化合物 b の安全性の評価を行った。その結果を図 3 に示す。図 3 の縦軸は、評価対象の化合物を加えずに培養した場合の生細胞量 (対照) に対する当該化合物を加えてから培養した場合の生細胞量の比 (%) を示す。得られた化合物 b の細胞死抑制活性評価を行った。その結果を図 4 に示す。図 4 の縦軸は、後述する N - アセチルシステイン (NAC) の細胞死抑制活性評価から求められた生細胞率 (比較例 1) に対する化合物 b を加えた場合の生細胞率の比を示す。

【0192】

## 参考例 2

参考例 1 に記載された化学反応式に示される原料を用いたこと以外は、参考例 1 と同様にして化合物 b (参考例 2 :  $R^1 = CH_3$ 、 $R^2 = H$ 、 $R^3 = H$ 、 $R^4 = CF_3$ ) を合成

50



した。化合物 a 及び b の収率を表 2 に示す。

【 0 1 9 3 】

得られた化合物 b のデータを以下に示す。

( 参考例 2 :  $R^1 = CH_3$ 、 $R^2 = H$ 、 $R^3 = H$ 、 $R^4 = CF_3$  )

$^1H$  NMR ( 300 MHz、 $CDCl_3$  ) 7.56 - 7.59 ( m、2 H )、7.21 - 7.32 ( m、6 H )、7.08 - 7.12 ( m、4 H )、5.24 - 5.33 ( q、2 H )、3.76 ( s、6 H )

$^{13}C$  NMR ( 100 MHz、 $CDCl_3$  ) 32.36、38.11、38.50、38.90、39.30 ( q、 $J = 40.0$  Hz )、108.73、109.06、118.82、119.07、121.54、125.04、127.01、127.85、128.75、136.51

10

【 0 1 9 4 】

得られた化合物 b の安全性の評価を行った。その結果を図 3 に示す。得られた各化合物の細胞死抑制活性評価を行った。その結果を図 4 に示す。

【 0 1 9 5 】

【 表 2 】

	化合物a の収率 (%)	化合物b の収率 (%)
参考例1	90	20
参考例2	95	15

20

【 0 1 9 6 】

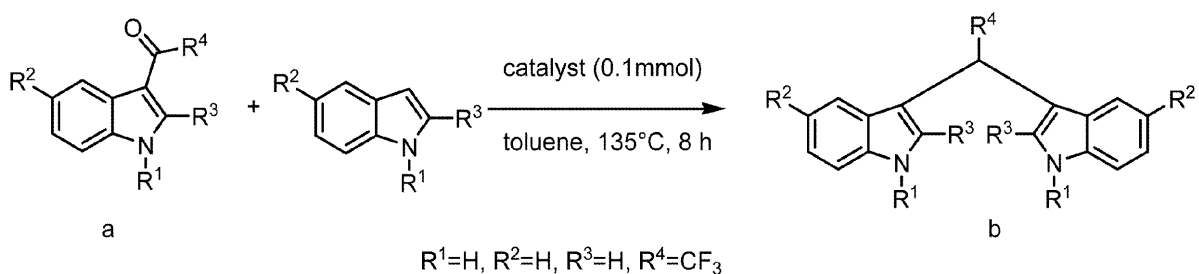
参考例 3 ~ 7、26

下記化学反応式に示される原料を用いたこと及び触媒として表 3 に示されるものを使用したこと以外は、参考例 1 と同様にして化合物 b を合成した。このときの化学反応式を以下に示す。化合物 b の収率を表 3 に示す。

【 0 1 9 7 】

30

【 化 3 0 】



【 0 1 9 8 】

40

得られた化合物 b のデータを以下に示す。

(  $R^1 = H$ 、 $R^2 = H$ 、 $R^3 = H$ 、 $R^4 = CF_3$  )

$^1H$  NMR ( 300 MHz、 $CDCl_3$  ) 8.13 ( s、1 H )、7.64 - 7.66 ( m、2 H )、7.42 - 7.45 ( m、2 H )、7.16 - 7.33 ( m、6 H )、5.35 - 5.44 ( m、6 H )

$^{13}C$  NMR ( 100 MHz、 $CDCl_3$  ) 39.13、39.59、39.99、40.39 ( q、 $J = 39.9$  Hz )、111.79、119.68、120.47、122.93、124.17、127.40、136.58

【 0 1 9 9 】

【表 3】

	触媒	化合物b の収率 (%)
参考例3	Yb(OTf) <sub>3</sub>	38
参考例4	Sc(OTf) <sub>3</sub>	6
参考例5	Er(OTf) <sub>3</sub>	35
参考例6	Y(OTf) <sub>3</sub>	23
参考例7	Eu(OTf) <sub>3</sub>	4
参考例26	TFA <sup>1)</sup>	0

1) トリフルオロ酢酸

10

【0200】

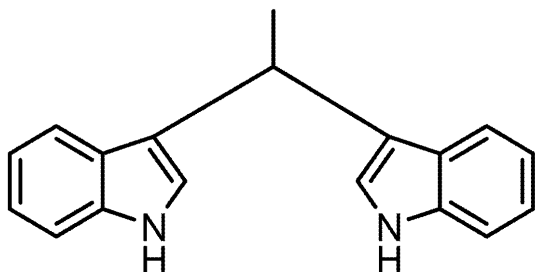
参考例 8

Journal of the Indian Chemical Society、  
2009年、Vol. 86 (5)、p. 488 - 490に記載された方法により、下式で  
示されるビス(インドール)アルカンを合成した。

20

【0201】

【化31】



30

【0202】

得られた化合物の安全性の評価を行った。その結果を図3に示す。得られた化合物の細胞死抑制活性評価を行った。その結果を図4に示す。

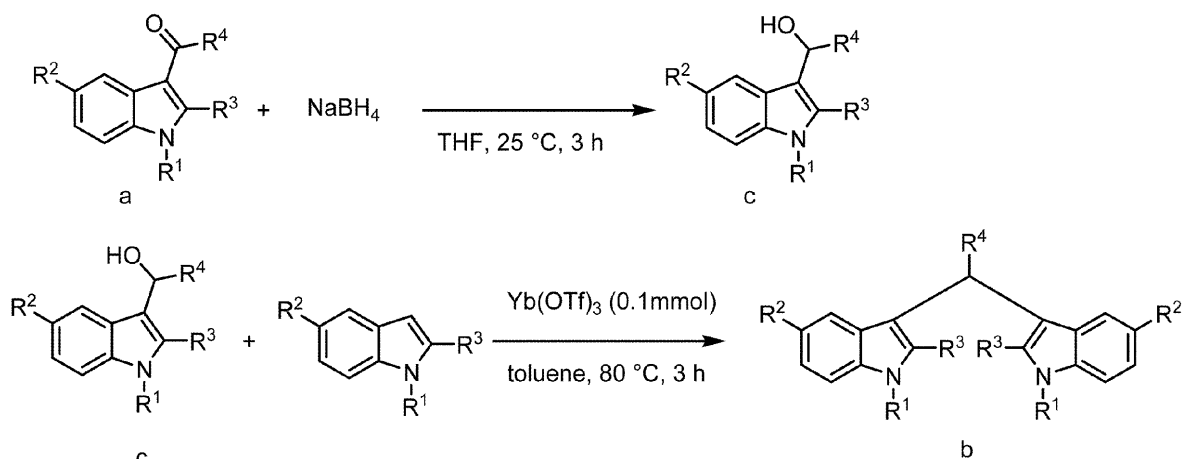
【0203】

参考例 9

化合物 b ( $R^1 = H$ 、 $R^2 = Br$ 、 $R^3 = H$ 、 $R^4 = C_2F_5$ ) の合成を行った。このときの化学反応式を以下に示す。

【0204】

## 【化32】



参考例 9:  $\text{R}^1=\text{H}$ ,  $\text{R}^2=\text{Br}$ ,  $\text{R}^3=\text{H}$ ,  $\text{R}^4=\text{C}_2\text{F}_5$

参考例 10:  $\text{R}^1=\text{CH}_3$ ,  $\text{R}^2=\text{H}$ ,  $\text{R}^3=\text{H}$ ,  $\text{R}^4=\text{CF}_3$

## 【0205】

参考例 1 と同様にして、化合物 a を得た。アルゴン雰囲気下、得られた化合物 a (1 mmol)、 $\text{NaBH}_4$  (1.5 mmol) 及びテトラヒドロフラン (5 mL) を反応器に加えた後、室温で 3 時間撹拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、化合物 c を得た。このときの収率を表 4 に示す。

## 【0206】

アルゴン雰囲気下、化合物 c (1 mmol)、インドール (1 mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸イッテルビウム (III) (0.1 mmol) 及びトルエン (1 mL) を反応器に加えた後、80 で 3 時間撹拌した。反応混合物からカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) により化合物 b を単離した。このときの収率を表 4 に示す。

## 【0207】

参考例 10

参考例 9 に記載された化学反応式に示される原料を用いたこと以外は、参考例 9 と同様にして化合物 b ( $\text{R}^1 = \text{CH}_3$ 、 $\text{R}^2 = \text{H}$ 、 $\text{R}^3 = \text{H}$ 、 $\text{R}^4 = \text{CF}_3$ ) を合成した。化合物 c 及び b の収率を表 4 に示す。

## 【0208】

## 【表 4】

	化合物c の収率 (%)	化合物b の収率 (%)
参考例9	95	89
参考例10	90	93

## 【0209】

参考例 11 ~ 15

原料及び反応時間を下記化学反応式に示されるとおりに変更したこと、触媒として表 5 に示されるものを使用したこと以外は、参考例 9 と同様にして化合物 b を合成した。このときの化学反応式を以下に示す。化合物 b の収率を表 5 に示す。

## 【0210】

10

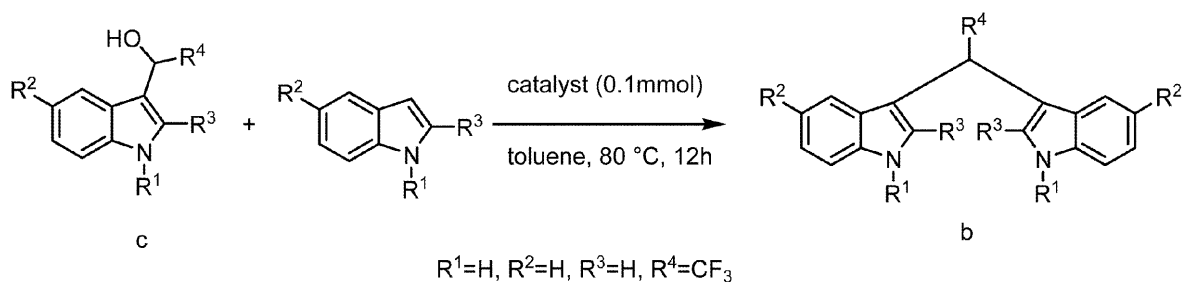
20

30

40

50

## 【化 3 3】



## 【 0 2 1 1 】

10

## 【表 5】

	触媒	化合物b の収率 (%)
参考例11	Sc(OTf) <sub>3</sub>	98
参考例12	Yb(OTf) <sub>3</sub>	88
参考例13	Er(OTf) <sub>3</sub>	62
参考例14	Y(OTf) <sub>3</sub>	13
参考例15	Eu(OTf) <sub>3</sub>	9

20

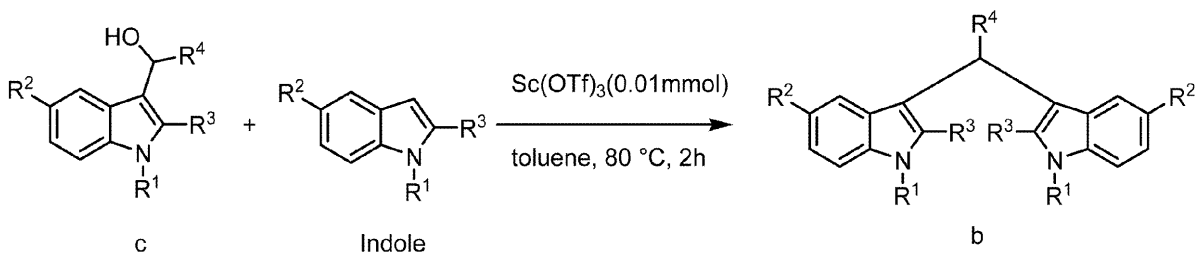
## 【 0 2 1 2 】

## 参考例 1 6 ~ 2 4

反応時間、並びに触媒の種類及び添加量を下記化学反応式に示されるとおりに変更したこと、原料を表 6 に示されるものを使用したこと以外は、参考例 9 と同様にして化合物 b を合成した。このときの化学反応式を以下に示す。化合物 b の収率を表 6 に示す。

## 【 0 2 1 3 】

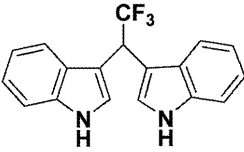
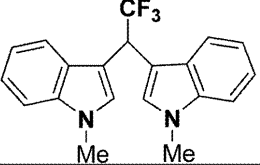
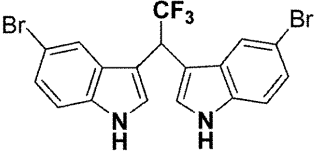
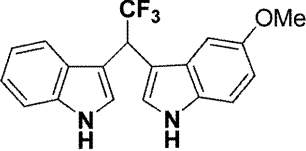
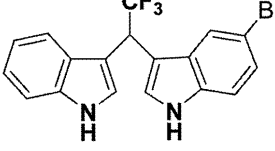
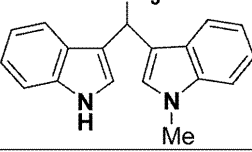
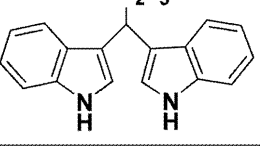
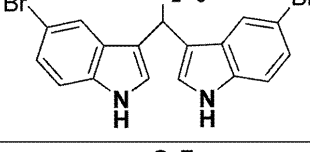
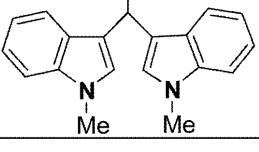
## 【化 3 4】



30

## 【 0 2 1 4 】

【表 6】

	化合物c	インドール	化合物b	化合物bの収率 (%)
参考例 16	R <sup>1</sup> =H, R <sup>2</sup> =H R <sup>3</sup> =H, R <sup>4</sup> =CF <sub>3</sub>	R <sup>1</sup> =H, R <sup>2</sup> =H R <sup>3</sup> =H		98
参考例 17	R <sup>1</sup> =CH <sub>3</sub> , R <sup>2</sup> =H R <sup>3</sup> =H, R <sup>4</sup> =CF <sub>3</sub>	R <sup>1</sup> =CH <sub>3</sub> , R <sup>2</sup> =H R <sup>3</sup> =H		92
参考例 18	R <sup>1</sup> =H, R <sup>2</sup> =Br R <sup>3</sup> =H, R <sup>4</sup> =CF <sub>3</sub>	R <sup>1</sup> =H, R <sup>2</sup> =Br R <sup>3</sup> =H		82
参考例 19	R <sup>1</sup> =H, R <sup>2</sup> =OCH <sub>3</sub> R <sup>3</sup> =H, R <sup>4</sup> =CF <sub>3</sub>	R <sup>1</sup> =H, R <sup>2</sup> =H R <sup>3</sup> =H		94
参考例 20	R <sup>1</sup> =H, R <sup>2</sup> =Br R <sup>3</sup> =H, R <sup>4</sup> =CF <sub>3</sub>	R <sup>1</sup> =H, R <sup>2</sup> =H R <sup>3</sup> =H		85
参考例 21	R <sup>1</sup> =CH <sub>3</sub> , R <sup>2</sup> =H R <sup>3</sup> =H, R <sup>4</sup> =CF <sub>3</sub>	R <sup>1</sup> =H, R <sup>2</sup> =H R <sup>3</sup> =H		81
参考例 22	R <sup>1</sup> =H, R <sup>2</sup> =H R <sup>3</sup> =H, R <sup>4</sup> =C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	R <sup>1</sup> =H, R <sup>2</sup> =H R <sup>3</sup> =H		92
参考例 23	R <sup>1</sup> =H, R <sup>2</sup> =Br R <sup>3</sup> =H, R <sup>4</sup> =CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	R <sup>1</sup> =H, R <sup>2</sup> =Br R <sup>3</sup> =H		86
参考例 24	R <sup>1</sup> =CH <sub>3</sub> , R <sup>2</sup> =H R <sup>3</sup> =H, R <sup>4</sup> =CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	R <sup>1</sup> =CH <sub>3</sub> , R <sup>2</sup> =H R <sup>3</sup> =H		82

10

20

30

40

## 【 0 2 1 5 】

参考例 18 で得られた化合物 b のデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.17 (s, 2H)、7.71 (s, 2H)、7.31 - 7.35 (m, 2H) 7.21 - 7.26 (m, 4H)、5.16 - 5.25 (m, 1H)

50

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 39.21, 39.60, 39.61, 40.02 (q,  $J = 1.7$  Hz), 110.15, 113.40, 113.86, 122.14, 125.41, 125.95, 128.82, 135.25

## 【0216】

参考例 19 で得られた化合物 b のデータを以下に示す。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.95 - 8.05 (m, 1H), 7.75 (d,  $J = 7.92$  Hz, 1H), 7.16 - 7.42 (m, 8H), 7.01 - 7.04 (m, 1H), 5.37 - 5.46 (m, 1H), 3.93 - 4.01 (m, 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 38.29, 38.67, 38.70, 39.10 (q,  $J = 2.8$  Hz), 55.56, 100.79, 111.04, 111.76, 111.97, 118.70, 119.53, 122.00, 123.27, 124.27, 126.40, 126.90, 130.85, 135.65, 153.78

10

## 【0217】

参考例 20 で得られた化合物 b のデータを以下に示す。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.72 - 7.87 (m, 3H), 7.53 (d,  $J = 7.92$  Hz, 1H), 7.17 - 7.29 (m, 3H), 7.01 - 7.13 (m, 4H), 5.16 - 5.25 (m, 1H)

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 38.70, 39.10, 39.50, 39.89 (q,  $J = 39.9$  Hz), 111.52, 112.92, 113.35, 119.12, 120.09, 121.67, 122.59, 123.63, 125.16, 125.36, 126.65, 128.52, 134.72, 136.10

20

## 【0218】

参考例 21 で得られた化合物 b のデータを以下に示す。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.86 (br, 1H), 7.59 - 7.63 (m, 2H), 7.20 - 7.32 (m, 5H), 7.05 - 7.18 (m, 5H), 5.29 - 7.38 (m, 1H), 3.66 - 3.68 (m, 4H)

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 32.81, 38.62, 39.01, 39.41, 39.81 (q,  $J = 39.8$  Hz), 109.56, 111.37, 119.15, 119.25, 119.53, 119.95, 121.98, 122.41, 123.62, 125.41, 126.87, 127.43, 128.45, 136.06, 136.96

30

## 【0219】

参考例 22 で得られた化合物 b のデータを以下に示す。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.17 (s, 2H), 7.79 (s, 2H), 7.23 - 7.29 (m, 5H), 7.13 - 7.16 (m, 2H), 5.26 (dd,  $J = 34.8$  Hz, 1H)

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 111.83, 119.37, 119.39, 122.88, 124.41, 124.43, 127.42, 126.38

40

## 【0220】

参考例 23 で得られた化合物 b のデータを以下に示す。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.22 (br, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.27 - 7.32 (m, 3H), 5.10 - 5.22 (t,  $J = 17.3$  Hz, 1H)

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 111.43, 112.84, 113.47, 119.23, 121.86, 122.64, 123.58, 125.09, 125.50, 134.83, 136.21

## 【0221】

参考例 24 で得られた化合物 b のデータを以下に示す。

50

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.74 - 7.77 (m, 2H), 7.32 - 7.40 (m, 5H), 7.20 - 7.30 (m, 4H), 5.42 (q, 2H), 3.86 (s, 6H)

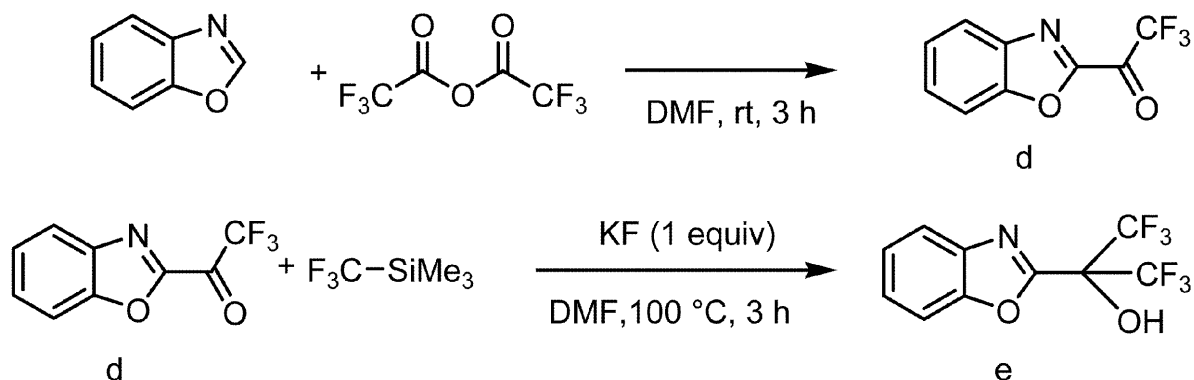
【0222】

参考例 25

化合物 e の合成を行った。このときの化学反応式を以下に示す。

【0223】

【化35】



【0224】

アルゴン雰囲気下、ベンゾオキサゾール (1 mmol) と DMF (2 ml) を 2 口フラスコに加えた。さらにトリフルオロ酢酸無水物 (1 mmol) を前記 2 口フラスコに加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出物からカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) により化合物 d を単離した。このときの収率は 58% であった。

【0225】

アルゴン雰囲気下、KF (0.2 mmol)、得られた化合物 d (0.2 mmol) 及び DMF (0.5 ml) をねじ蓋式試験管に加えた。さらに、(トリフルオロメチル)トリメチルシラン (0.3 mmol) を加え、100 で 3 時間攪拌した後、塩酸を加えて後処理した。反応液中の有機物を酢酸エチルで抽出し、エバポレーターで濃縮後、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で化合物 e を単離した。このときの収率は 87% であった。

【0226】

得られた化合物 e のデータを以下に示す。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.86 - 7.87 (m, 1H), 7.67 - 7.71 (m, 1H), 7.46 - 7.56 (m, 2H), 5.90 (s, 1H)

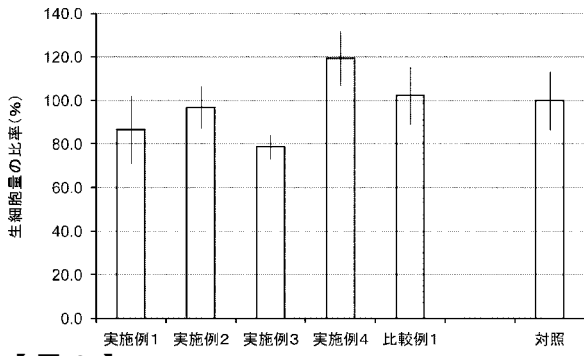
【0227】

得られた化合物 e の安全性の評価を行った。その結果を図 3 に示す。得られた化合物 e の細胞死抑制活性評価を行った。その結果を図 4 に示す。

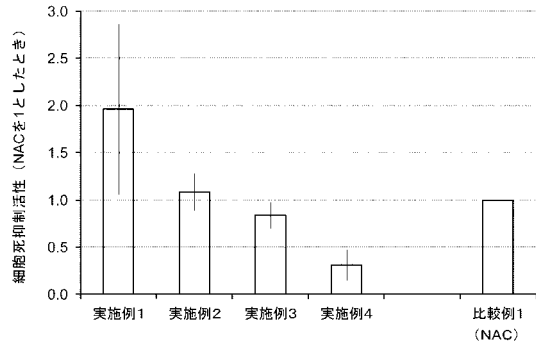
20

30

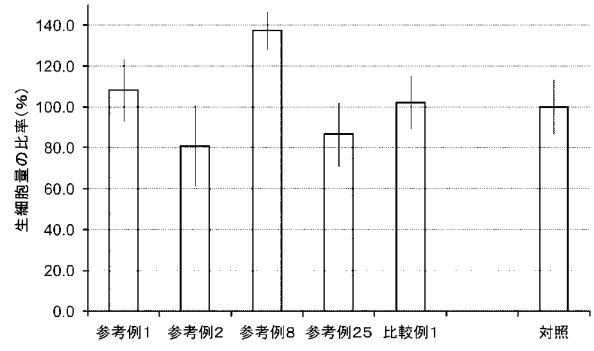
【 図 1 】



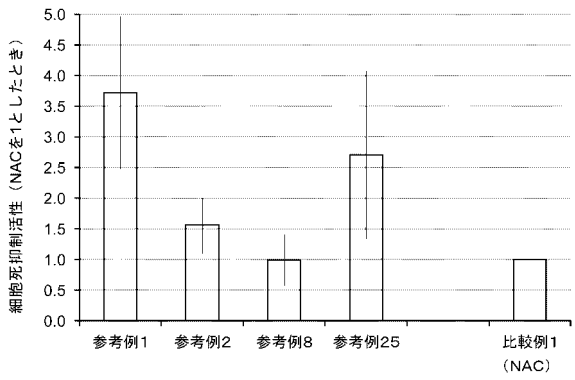
【 図 2 】



【 図 3 】



【 図 4 】





## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2014/055533
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> A61K31/404(2006.01)i, A61K31/423(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D209/12(2006.01)i, C07D209/14(2006.01)i, C07D263/56(2006.01)i, C07B61/00(2006.01)n According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K31/404, A61K31/423, A61P1/16, A61P9/10, A61P43/00, C07D209/12, C07D209/14, C07D263/56, C07B61/00 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2014 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2014 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2014 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus/REGISTRY (STN)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/74807 A1 (Sagami Chemical Research Center), 11 October 2001 (11.10.2001), claims & US 2003/0087949 A1 & EP 1275646 A1	1-3
A	SIBGATULIN, D.A. et al, Reaction of enamines with trifluoromethyl containing carbonyl reagents, Journal of Fluorine Chemistry, 2010, vol.131, no.2, p.190-199	1-3
A	KAWASE, M. et al, Alpha-trifluoromethylated acyloins induce apoptosis in human oral tumor cell lines, Bioorg Med Chem Lett, 1999, vol.9, no.21, p.3113-8	1-3
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 19 May, 2014 (19.05.14)		Date of mailing of the international search report 27 May, 2014 (27.05.14)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 4 / 0 5 5 3 3	
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61K31/404(2006.01)i, A61K31/423(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D209/12(2006.01)i, C07D209/14(2006.01)i, C07D263/56(2006.01)i, C07B61/00(2006.01)n			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61K31/404, A61K31/423, A61P1/16, A61P9/10, A61P43/00, C07D209/12, C07D209/14, C07D263/56, C07B61/00			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2014年 日本国実用新案登録公報 1996-2014年 日本国登録実用新案公報 1994-2014年			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAplus/REGISTRY (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	
A	WO 01/74807 A1 (財団法人 相模中央化学研究所) 2001.10.11, 請求項 & US 2003/0087949 A1 & EP 1275646 A1	1-3	
A	SIBGATULIN, D. A. et al, Reaction of enamines with trifluoromethyl containing carbonyl reagents, Journal of Fluorine Chemistry, 2010, vol.131, no.2, p.190-199	1-3	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。		<input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。	
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献	
国際調査を完了した日 19.05.2014		国際調査報告の発送日 27.05.2014	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 池上 京子 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	4C 4667

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2014/055533

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	KAWASE, M. et al, Alpha-trifluoromethylated acyloins induce apoptosis in human oral tumor cell lines, Bioorg Med Chem Lett, 1999, vol.9, no.21, p.3113-8	1-3

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 P 9/10 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/10	
<b>C 0 7 D 263/56 (2006.01)</b>	C 0 7 D 263/56	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA04 BC13 BC70 MA01 MA04 NA14 ZA36 ZA75  
 ZB21  
 4C204 AB01 BB01 BB09 CB03 DB17 EB02 FB01 FB03 GB01 GB24

(注) この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。