

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2014年9月12日(12.09.2014)



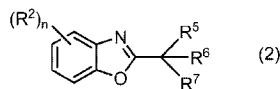
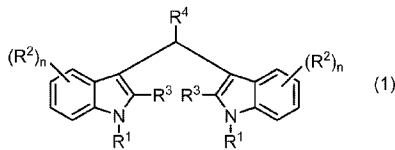
(10) 国際公開番号
WO 2014/136807 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/404 (2006.01) C07D 209/12 (2006.01)
A61K 31/423 (2006.01) C07D 209/14 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01) C07D 263/56 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01) C07B 61/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/055532
- (22) 国際出願日: 2014年3月5日(05.03.2014)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2013-043562 2013年3月5日(05.03.2013) JP
特願 2013-043563 2013年3月5日(05.03.2013) JP
- (71) 出願人: 国立大学法人 岡山大学 (NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION OKAYAMA UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒7008530 岡山県岡山市北区津島中一丁目1番1号 Okayama (JP).
- (72) 発明者: 佐藤 あやの (SATO, Ayano); 〒7008530 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 Okayama (JP). 仁科 勇太 (NISHINA, Yuta); 〒7008530 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 Okayama (JP).
- (74) 代理人: 中務 茂樹, 外 (NAKATSUKASA, Shigeki et al.); 〒7000975 岡山県岡山市北区今4丁目9番1号 グロース第2ビル せとうち国際特許事務所 Okayama (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, 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,

[続葉有]

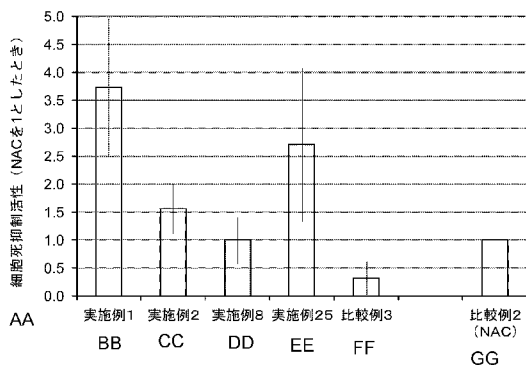
(54) Title: CELL-DEATH INHIBITOR, AND NOVEL COMPOUND

(54) 発明の名称: 細胞死抑制剤及び新規化合物



(57) Abstract: Provided is a cell-death inhibitor including, as an active ingredient thereof, a compound represented by formula (1), and/or a compound represented by formula (2). The cell-death inhibitor exhibits high cell-death inhibition activity.

(57) 要約: 下記式(1)で表される化合物、又は下記式(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 8
 EE Working example 25
 FF Comparative example 3
 GG Comparative example 2 (NAC)

WO 2014/136807 A1

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, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

シア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

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

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：細胞死抑制剤及び新規化合物

技術分野

[0001] 本発明は、複素芳香環基を有する化合物を有効成分とする細胞死抑制剤、前記化合物の製造に適した製造方法及び新規化合物に関する。

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。

[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。NACが、ラジカルスカベンジャーとして機能したり、グルタチオンの生合成を補助したりすることにより症状が緩和されると考えられている。NACは、重篤な副作用が少なく、経口投与が可能である。しかしながら、NACは効果の持続時間が短いうえに、初期段階でNACを投与しなければ効果が得られないという問題があった (非特許文献2)。

[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と記載されている。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。

[0005] 非特許文献5及び非特許文献6には、トリフルオロアセトアルデヒドヘミアセタール又はトリフルオロアセトアルデヒドヘミアミナルと、インドールとを反応させることにより、含フッ素ビス（インドール）アルカンを合成する方法が記載されている。しかしながら、これらの合成方法は、原料の含フッ素化合物が高価であるとともに、収率も低かった。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：WO2001/074807号公報

非特許文献

[0007] 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

非特許文献5：Journal of Fluorine Chemistry、1988年、vol. 39、p. 47-59

非特許文献6：Journal of Fluorine Chemistry、2001年、vol. 108、p. 83-86

発明の概要

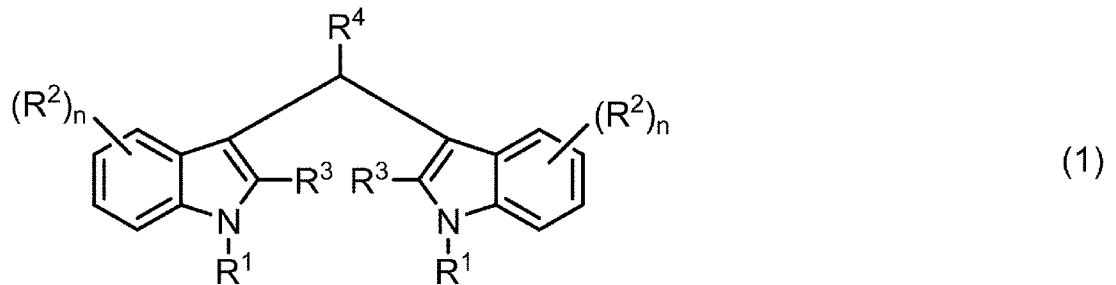
発明が解決しようとする課題

[0008] 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を提供することを目的とする。また、そのような細胞死抑制剤の有効成分である化合物の製造方法を提供することを目的とする。さらに、新規化合物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

[0009] 上記課題は、下記式（１）

[0010] [化1]



[0011] [式中、R¹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。R²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。R³は、水素原子又はメチル基を示す。R⁴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。]

で表される化合物、又は下記式（２）

[0012] [化2]



[0013] [式中、R²及びnは、上記式（１）と同じである。R⁵は、炭素数1～4のフルオロアルキル基を示す。R⁶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。R⁷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細胞死抑制剤を提供することによって解決される。

[0014] このとき、上記式 (1) 中の R⁴がフルオロアルキル基であることが好適である。

[0015] 上記課題は、下記式 (3)

[0016] [化3]



[0017] [式中、R¹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。R²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。R³は、水素原子又はメチル基を示す。R⁴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。]

で表される化合物に還元剤を作用させて、下記式 (4)

[0018] [化4]



[0019] [式中、R¹、R²、R³、R⁴及びnは、上記式 (3) 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（４）で表される化合物と、下記式（５）

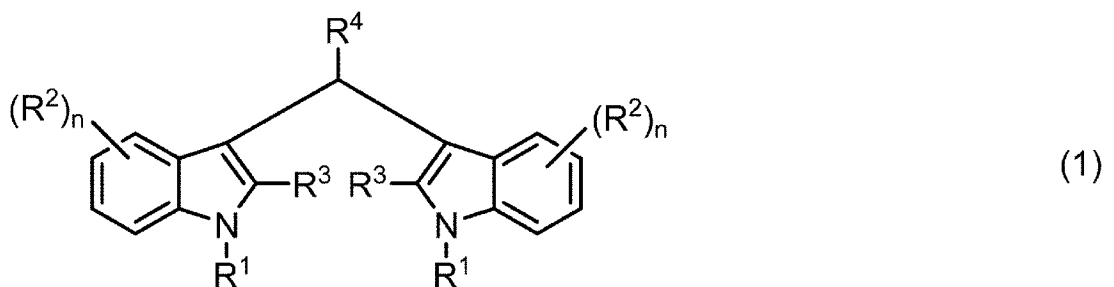
[0020] [化5]



[0021] [式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び n は、上記式（３）と同じである。]

で表される化合物を反応させる、下記式（１）

[0022] [化6]



[0023] [式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び n は、上記式（３）と同じである。]

で表される化合物の製造方法を提供することによっても解決される。

[0024] 上記課題は、周期律表の第３族に属する金属の塩の存在下、下記式（３）

[0025] [化7]



[0026] [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、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。]

で表される化合物と、下記式（5）

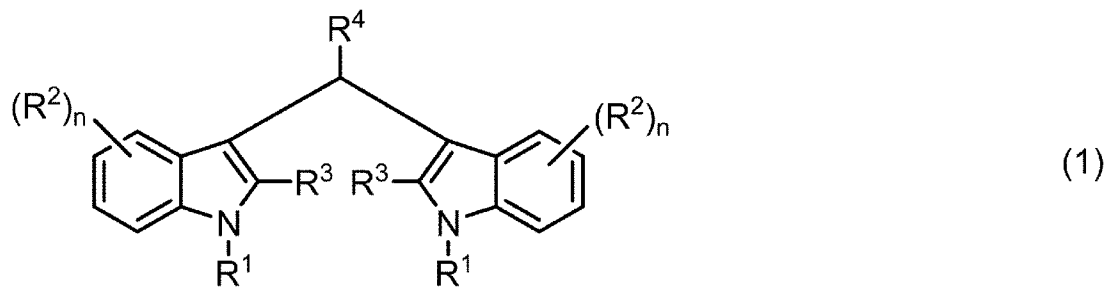
[0027] [化8]



[0028] [式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び n は、上記式（3）と同じである。]

で表される化合物を反応させる、下記式（1）

[0029] [化9]

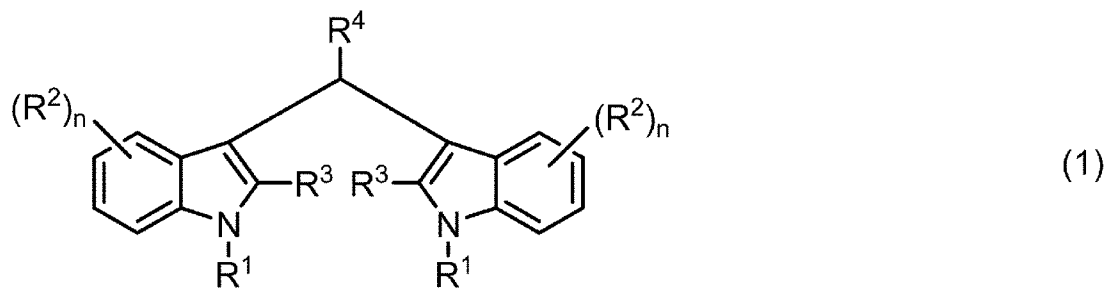


[0030] [式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び n は、上記式（3）と同じである。]

で表される化合物の製造方法を提供することによっても解決される。

[0031] 下記式（1）

[0032] [化10]

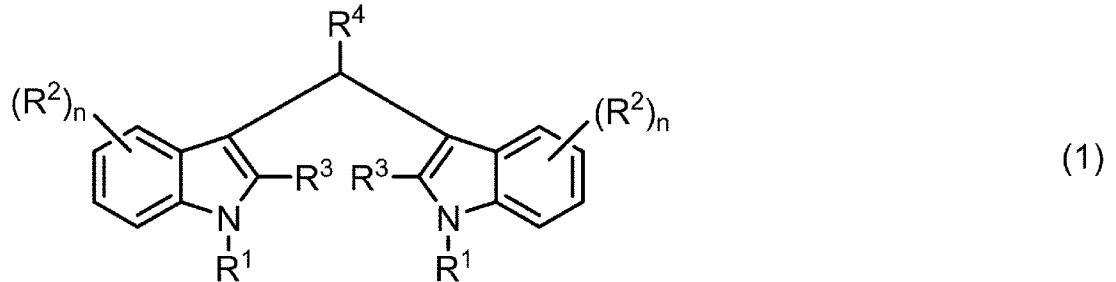


[0033] [式中、 R^1 は、置換基を有してもよい炭素数1～10の炭化水素基又は置換基を有してもよい炭素数2～10のアシル基を示す。 R^2 は、ハロゲン原子、炭素数1～4のアルキル基又は炭素数1～4のアルコキシ基を示す。 n は、0～4の整数である。 R^3 は、水素原子又はメチル基を示す。 R^4 は、炭素数1～4のフルオロアルキル基を示す。]

で表される化合物は新規化合物である。

[0034] 下記式 (1)

[0035] [化11]

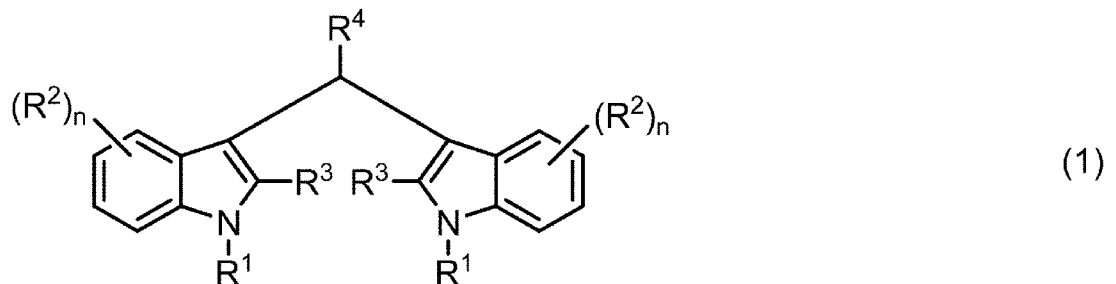


[0036] [式中、 R^1 は、水素原子、置換基を有してもよい炭素数1～10の炭化水素基又は置換基を有してもよい炭素数2～10のアシル基を示す。 R^2 は、ハロゲン原子、炭素数1～4のアルキル基又は炭素数1～4のアルコキシ基を示す。 n は、1～4の整数である。 R^3 は、水素原子又はメチル基を示す。 R^4 は、炭素数1～4のフルオロアルキル基を示す。]

で表される化合物も新規化合物である。

[0037] 下記式 (1)

[0038] [化12]



[0039] [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。]

で表される化合物も新規化合物である。

[0040] 下記式 (2)

[0041] [化13]



[0042] [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。]

で表される化合物も新規化合物である。

発明の効果

[0043] 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の有効成分である化合物を低コストで製造できる。本発明の新規化合物は、優れた細胞死抑制効果を有する。

図面の簡単な説明

[0044] [図1]実施例1、2、8及び25、並びに比較例2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、2、8及び25、並びに比較例2及び3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1～4及び比較例2における、化合物の安全性を示した図である。

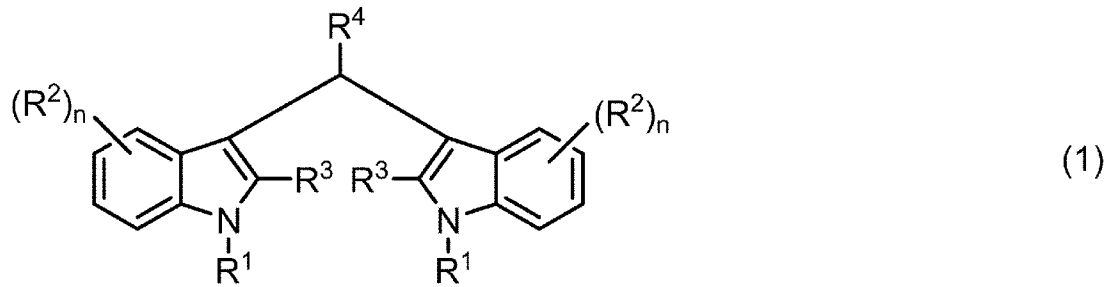
[図4]参考例1～4及び比較例2における化合物の細胞死抑制活性を示した図である。

発明を実施するための形態

[0045] 本発明の細胞死抑制剤は、下記式(1)

[0046]

[化14]



[0047] [式中、R¹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。R²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。R³は、水素原子又はメチル基を示す。R⁴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。]

で表される化合物、又は下記式(2)

[0048] [化15]



[0049] [式中、R²及びnは、上記式(1)と同じである。R⁵は、炭素数1～4のフルオロアルキル基を示す。R⁶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。R⁷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である。

[0050] 上記式(1)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R⁴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。

[0051] 上記式(1)において、R¹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(1)中の2つのR¹は、同じであってもよいし、異なってもよい。

[0052] R¹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。

[0053] R¹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。

[0054] 上記式(1)において、R²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R²が結合していることが好適である。上記式(1)中のR²は、同じであってもよいし、異なってもよい。上記式(1)中の2つのnは、同じであってもよいし、異なってもよい。

[0055] R²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。

[0056] R²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。

[0057] R²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。

[0058] 上記式(1)において、 R^3 は、水素原子又はメチル基を示す。 R^3 が水素原子であることが好適である。上記式(1)中の2つの R^3 は、同じであってもよいし、異なってもよい。

[0059] 上記式(1)において、 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1~4のアルキル基を示す。 R^4 における炭素数は、2以下が好適である。

[0060] R^4 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^4 がフルオロアルキル基であることにより、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、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^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。

[0061] 製造コストが低減する観点からは、上記式(1)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。

[0062] 上記式(2)で表される化合物は、ベンゾオキサゾリル基と R^5 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。

[0063] 上記式(2)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(2)中の R^2 は、同じであってもよいし、異なってもよい。

- [0064] R²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。
- [0065] R²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。
- [0066] R²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。
- [0067] 上記式(2)において、R⁵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(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。
- [0068] R⁵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。R⁵における炭素数は、2以下が好適である。
- [0069] 上記式(2)において、R⁶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。
- [0070] R⁶におけるフルオロアルキル基として、R⁵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。

[0071] R⁶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。

[0072] R⁶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。

[0073] R⁶がフルオロアルキル基であることが好適である。R⁶がフルオロアルキル基であることにより、R⁵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。R⁶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。R⁶における炭素数は、2以下が好適である。

[0074] 上記式(2)において、R⁷は、保護されていてもよいヒドロキシル基を示す。

[0075] 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、好適な製造方法として、以下の2つが挙げられる。

[0076] 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(3)

[0077]

[化16]



[0078] [式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び n は、上記式(1)と同じである。]
で表される化合物と、下記式(5)

[0079] [化17]



[0080] [式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 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上記式(1)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(3)で表される化合物及び上記式(5)で表される化合物は安価である。したがって、上記式(1)で表される化合物の製造コストが低減する。

[0081] 上記式(5)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。

[0082] 上記式(3)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(5)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。

[0083] 前記カルボン酸無水物として、下記式(6)

[0084] [化18]



[0085] [式中、 R^4 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。

[0086] 上記式（3）、（5）及び（6）において、R¹、R²、R³、R⁴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。

[0087] 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。

[0088] 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（3）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。

[0089] 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。

[0090] 第2の製造方法は、下記式(3)

[0091] [化19]



[0092] [式中、R¹、R²、R³、R⁴及びnは、上記式(1)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(4)

[0093] [化20]



[0094] [式中、R¹、R²、R³、R⁴及びnは、上記式(1)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(4)で表される化合物と、下記式(5)

[0095] [化21]



[0096] [式中、R¹、R²、R³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上記式(1)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(3)で表される化合物及

び上記式（５）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。

[0097] 上記式（３）で表される化合物及び上記式（５）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。

[0098] 上記式（３）、（４）及び（５）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（１）についての記載と同様である。

[0099] 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（３）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（３）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、 $-10\sim 100^\circ C$ 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又は再結晶などにより行うことができる。

[0100] 上記式（３）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（４）で表される化合物と上記式（５）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

(111) 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 (111)、トリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム (111) 及びトリフルオロメタンスルホン酸エルビウム (111) 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 (111) 及びトリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム (111) がさらに好適である。当該記塩の使用量は特に限定されないが、上記式 (4) 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。

[0101] 上記式 (4) で表される化合物と上記式 (5) で表される化合物との反応に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挙げられる。反応温度は特に限定されないが、0~200°C 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。

[0102] 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、塩基の存在下、下記式 (7)

[0103] [化22]



[0104] [式中、 R^2 、 R^6 及び n は、上記式 (2) と同じである。]

で表される化合物と、下記式 (8)

[0105] [化23]

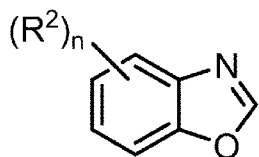


[0106] [式中、 R^5 は、上記式 (2) と同じである。 R^8 は、炭素数 1~4 のアルキル基を示す。]

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。

[0107] 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、カルボン酸無水物と、下記式 (9)

[0108] [化24]



(9)

[0109] [式中、 R^2 及び n は、上記式(2)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。

[0110] カルボン酸無水物と上記式(9)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。

[0111] 上記式(8)において、 R^8 は、炭素数1~4のアルキル基を示す。 R^8 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。

[0112] 上記式(7)~(9)において、 R^2 、 R^5 、 R^6 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。

[0113] 上記式(7)で表される化合物と上記式(8)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。

[0114] 前記塩基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、0.01~5mol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。

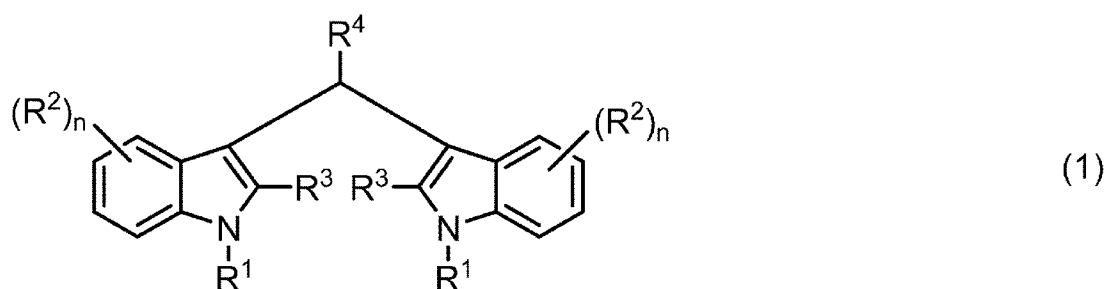
[0115] 本発明の細胞死抑制剤は、上記式(1)で表される化合物又は上記式(2)

)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。

[0116] 以下、本発明の新規化合物について説明する。

[0117] 下記式(1)

[0118] [化25]



[0119] [式中、R¹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。R²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。R³は、水素原子又はメチル基を示す。R⁴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。

[0120] 上記式(1)で表される化合物において、R¹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(1)中の2つのR¹は、同じであってもよいし、異なってもよい。

[0121] R¹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。

[0122] R¹におけるアシル基としては、アルキルカルボニル基、アリア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。

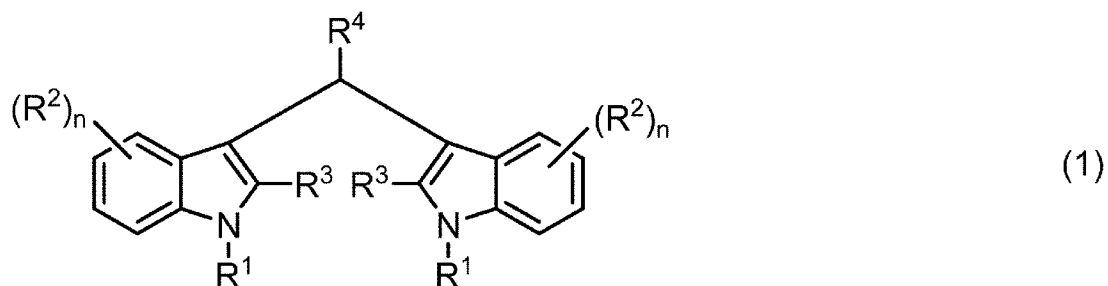
[0123] 上記式(1)において、R⁴がパーフルオロアルキル基であることがより好適である。R⁴における炭素数は、2以下が好適である。

[0124] 上記式(1)において、R²、R³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。

[0125] 製造コストが低減する観点からは、上記式(1)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。

[0126] 下記式(1)

[0127] [化26]



[0128] [式中、R¹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。R²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。R³は、水素原子又はメチル基を示す。R⁴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。

[0129] 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、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^2 が結合していることも好適である。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。上記式(1)中の2つの n は、同じであってもよいし、異なってもよい。

[0130] 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。

[0131] 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であることが好適である。

[0132] 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であることが好適である。

[0133] 上記式(1)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。

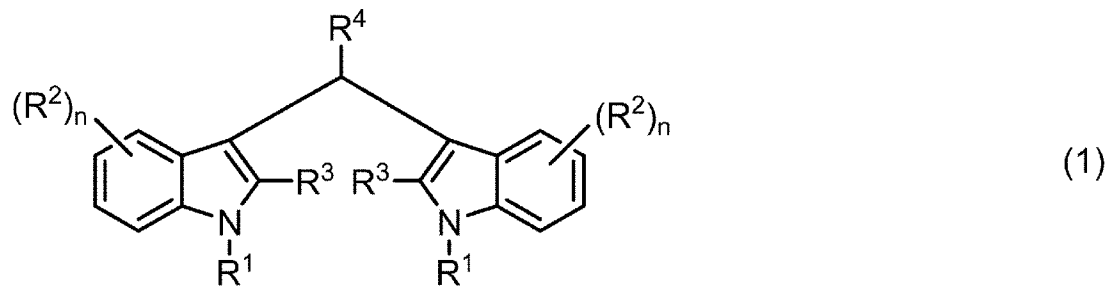
[0134] 上記式(1)において、 R^1 及び R^3 は、前述した細胞死抑制剤の有効成分である化合物の説明における、式(1)についての記載と同様である。

[0135] 製造コストが低減する観点からは、上記式(1)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。

[0136] 下記式(1)

[0137]

[化27]



[0138] [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。

[0139] 上記式(1)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。

[0140] 上記式(1)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(1)についての記載と同様である。

[0141] 製造コストが低減する観点からは、上記式(1)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。

[0142] 下記式(2)

[0143] [化28]



[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。R⁷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。

[0144] 前記式 (2) において、R⁵及びR⁶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。R⁵及びR⁶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。R⁵及びR⁶における炭素数は、2 以下が好適である。

[0145] 上記式 (2) において、R²、R⁷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。

[0146] 下記式 (10)

[0147] [化29]



[0148] [式中、R²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。R⁴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 (3)

[0149] [化30]



[0150] [式中、R¹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。R³は、水素原子又はメチル基を示す。R²、R⁴及びnは、上記式 (10) 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。

- [0151] 上記式(10)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(10)中の R^2 は、同じであってもよいし、異なってもよい。
- [0152] 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。
- [0153] 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。
- [0154] 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。
- [0155] 上記式(10)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(10)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(10)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(10)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(10)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(10)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。
- [0156] 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。

- [0157] 上記式(3)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。
- [0158] 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。
- [0159] 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。
- [0160] 上記式(3)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(3)中の R^2 は、同じであってもよいし、異なってもよい。
- [0161] 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。
- [0162] 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。
- [0163] 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。

[0164] 上記式(3)において、 R^3 は、水素原子又はメチル基を示す。 R^3 が水素原子であることが好適である。

[0165] 上記式(3)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(3)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(3)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(3)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、また、フルオロアルキル基を有することにより、上記式(3)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(3)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。

[0166] 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。

[0167] 上記式(10)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(9)

[0168] [化31]



[0169] [式中、 R^2 及び n は、上記式(10)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(10)で表される化合物を得る方法が好適である。

[0170] 上記式（9）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^2 を導入することにより得ることができる。

[0171] 前記フルオロカルボン酸無水物として、下記式（6）

[0172] [化32]



[0173] [式中、 R^4 は上記式（10）と同じである。]

が用いられる。

[0174] 上記式（6）及び（9）において、 R^2 、 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（10）についての記載と同様である。

[0175] フルオロカルボン酸無水物と上記式（9）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）、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、 $0\sim 100^\circ\text{C}$ 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。

[0176] 上記式（3）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（5）

[0177] [化33]



[式中、 R^1 及び R^3 は、上記式（3）と同じである。 R^2 及び n は、上記式（10）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（3）で表される化合物を得る方法が好適である。

- [0178] 上記式（５）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。
- [0179] 前記フルオロカルボン酸無水物として、上記式（１０）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（１０）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、 $0\sim 100^{\circ}\text{C}$ 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。
- [0180] 前記細胞死抑制剤は、上記式（１０）で表される化合物又は上記式（３）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。

実施例

- [0181] 以下、実施例を用いて本発明をさらに具体的に説明する。

[0182] 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 4×10^3 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 $20 \mu\text{mol/L}$ 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。

[0183] 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 (H e L a) をおよそ 4×10^3 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 $20 \mu\text{mol/L}$ 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 1mmol/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。

[0184] 対照実験として、以下の2種類の実験を行った。

[0185] 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。

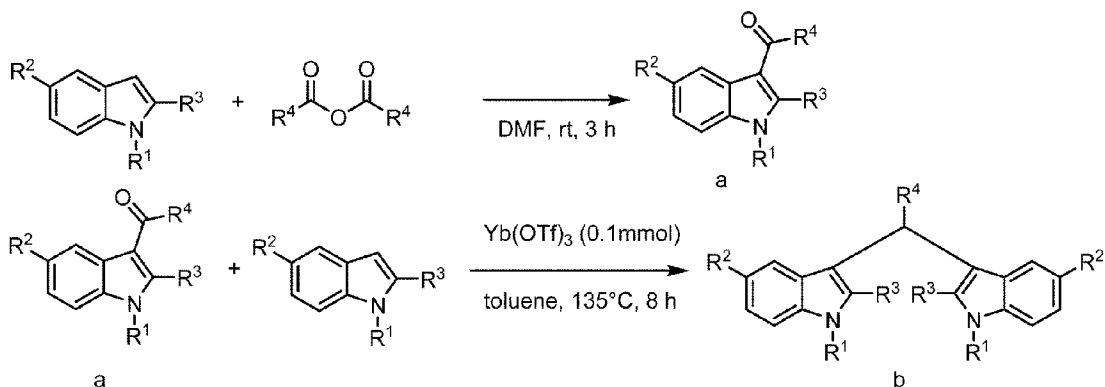
[0186] DMSO に溶解した評価対象の化合物の代わりに DMSO のみを加えたことと、過酸化水素を加えなかったこと以外は、上述した細胞死抑制活性評価方法と同様にして細胞培養及び生細胞量の測定を行った。生細胞率を求めるに際して、このとき得られた値を生細胞率 100% とした。

[0187] 実施例 1

化合物 b ($R^1 = \text{H}$ 、 $R^2 = \text{Br}$ 、 $R^3 = \text{H}$ 、 $R^4 = \text{C}_2\text{F}_5$) の合成を行った。このときの化学反応式を以下に示す。

[0188]

[化34]



実施例 1: R¹=H, R²=Br, R³=H, R⁴=C₂F₅

実施例 2: R¹=CH₃, R²=H, R³=H, R⁴=CF₃

[0189] 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 1 に示す。

[0190] 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°C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 1 に示す。

[0191] 得られた化合物 b のデータを以下に示す。

¹H NMR（300 MHz、CDCl₃）δ 8.22（br、1H）、7.73（s、1H）、7.22–7.33（m、3H）、5.12–5.23（t、J=17.3 Hz、1H）

¹³C NMR（100 MHz、CDCl₃）δ 111.43、112.84、113.47、119.23、121.86、122.64、123.58、125.09、125.50、134.83、136.21

[0192] 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。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b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2に示す。図2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2）に対する化合物bを加えた場合の生細胞率の比を示す。

[0193] 実施例2

実施例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、実施例1と同様にして化合物b（実施例2： $R^1=CH_3$ 、 $R^2=H$ 、 $R^3=H$ 、 $R^4=CF_3$ ）を合成した。化合物a及びbの収率を表1に示す。

[0194] 得られた化合物bのデータを以下に示す。

（実施例2： $R^1=CH_3$ 、 $R^2=H$ 、 $R^3=H$ 、 $R^4=CF_3$ ）

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

^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ 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

[0195] 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。得られた各化合物の細胞死抑制活性評価を行った。その結果を図2に示す。

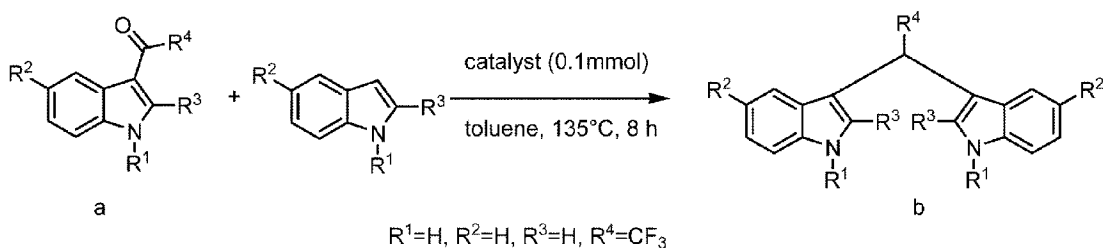
[0196] [表1]

	化合物a の収率 (%)	化合物b の収率 (%)
実施例1	90	20
実施例2	95	15

[0197] 実施例3～7、比較例1

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2に示されるものを使用したこと以外は、実施例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2に示す。

[0198] [化35]



[0199] 得られた化合物bのデータを以下に示す。

(R¹=H、R²=H、R³=H、R⁴=CF₃)

¹H NMR (300MHz、CDCl₃) δ 8.13 (s、1H)、7.64–7.66 (m、2H)、7.42–7.45 (m、2H)、7.16–7.33 (m、6H)、5.35–5.44 (m、6H)

¹³C NMR (100MHz、CDCl₃) δ 39.13、39.59、39.99、40.39 (q、J=39.9Hz)、111.79、119.68、120.47、122.93、124.17、127.40、136.58

[0200] [表2]

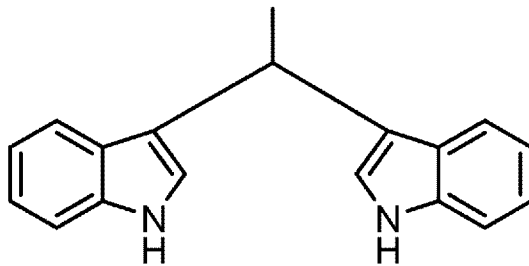
	触媒	化合物b の収率 (%)
実施例3	Yb(OTf) ₃	38
実施例4	Sc(OTf) ₃	6
実施例5	Er(OTf) ₃	35
実施例6	Y(OTf) ₃	23
実施例7	Eu(OTf) ₃	4
比較例1	TFA ¹⁾	0

1) トリフルオロ酢酸

[0201] 実施例 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。

[0202] [化36]

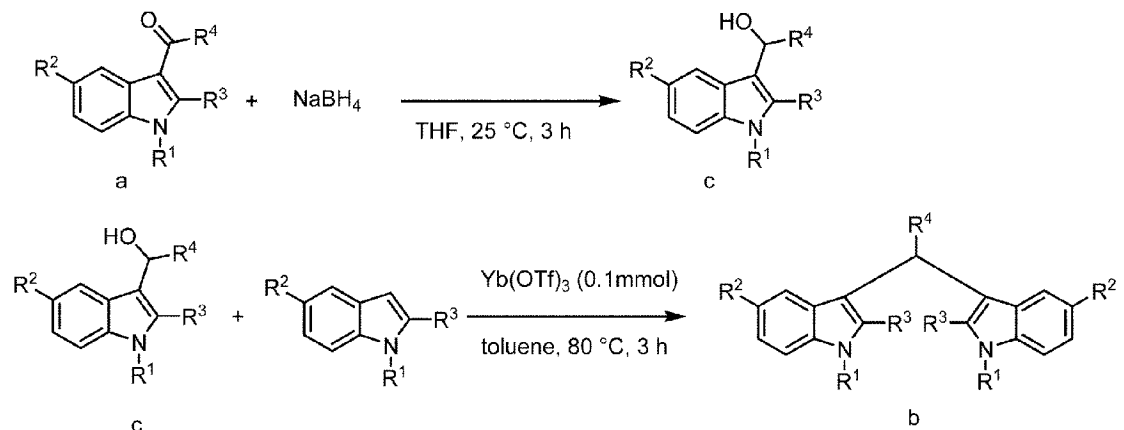


[0203] 得られた化合物の安全性の評価を行った。その結果を図1に示す。得られた化合物の細胞死抑制活性評価を行った。その結果を図2に示す。

[0204] 実施例 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。

[0205] [化37]



実施例 9: $R^1 = H$ 、 $R^2 = Br$ 、 $R^3 = H$ 、 $R^4 = C_2F_5$

実施例 10: $R^1 = CH_3$ 、 $R^2 = H$ 、 $R^3 = H$ 、 $R^4 = CF_3$

[0206] 実施例 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)、 $NaBH_4$ (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、化合物cを得た。このときの収率を表3に示す。

[0207] 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°Cで3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3に示す。

[0208] 実施例10

実施例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、実施例9と同様にして化合物b ($R^1 = CH_3$ 、 $R^2 = H$ 、 $R^3 = H$ 、 $R^4 = CF_3$) を合成した。化合物c及びbの収率を表3に示す。

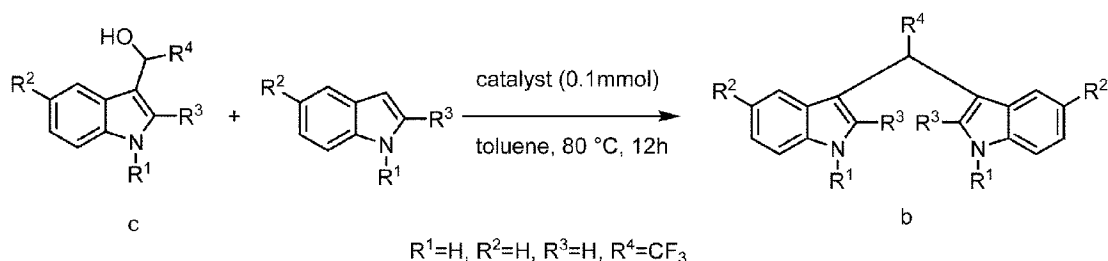
[0209] [表3]

	化合物c の収率 (%)	化合物b の収率 (%)
実施例9	95	89
実施例10	90	93

[0210] 実施例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4に示されるものを使用したこと以外は、実施例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4に示す。

[0211] [化38]



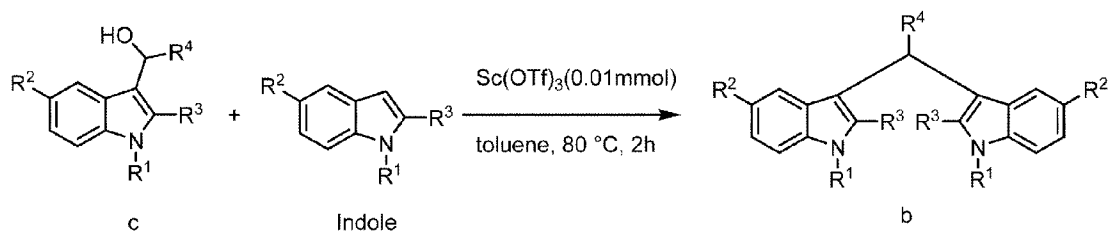
[0212] [表4]

	触媒	化合物b の収率 (%)
実施例11	Sc(OTf) ₃	98
実施例12	Yb(OTf) ₃	88
実施例13	Er(OTf) ₃	62
実施例14	Y(OTf) ₃	13
実施例15	Eu(OTf) ₃	9

[0213] 実施例16～24

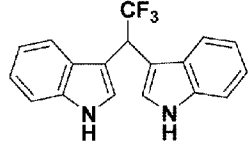
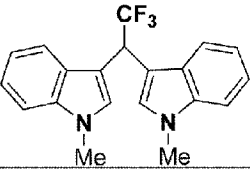
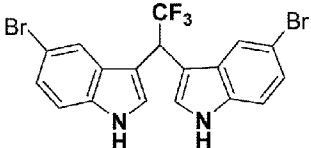
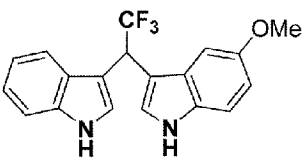
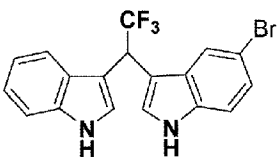
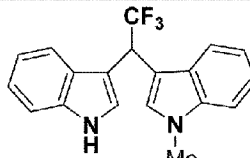
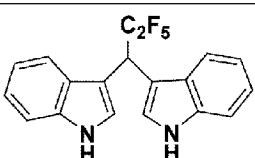
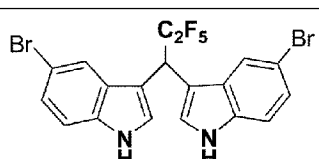
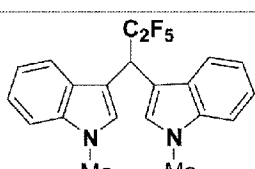
反応時間、並びに触媒の種類及び添加量を下記化学反応式に示されるとおりに変更したこと、原料を表5に示されるものを使用したこと以外は、実施例9と同様にして化合物bを合成した。このときの化学反応式を以下に示す。化合物bの収率を表5に示す。

[0214] [化39]



[0215]

[表5]

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

[0216] 実施例18で得られた化合物bのデータを以下に示す。

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 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)

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 39.21、39.60、39.61、40.02 (q, $J=1.7\text{Hz}$)、110.15、113.40、113.86、122.14、125.41、125.95、128.82、135.25

[0217] 実施例19で得られた化合物bのデータを以下に示す。

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.95–8.05 (m, 1H)、7.75 (d, $J=7.92\text{Hz}$, 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}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 38.29、38.67、38.70、39.10 (q, $J=2.8\text{Hz}$,)、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

[0218] 実施例20で得られた化合物bのデータを以下に示す。

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.72–7.87 (m, 3H)、7.53 (d, $J=7.92\text{Hz}$, 1H)、7.17–7.29 (m, 3H) 7.01–7.13 (m, 4H)、5.16–5.25 (m, 1H)

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 38.70、39.10、39.50、39.89 (q, $J=39.9\text{Hz}$)、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

[0219] 実施例21で得られた化合物bのデータを以下に示す。

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 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}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 32.81、38.62、39.01、39.41、39.81 (q, $J=39.8\text{Hz}$)、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

[0220] 実施例22で得られた化合物bのデータを以下に示す。

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.17 (s, 2H)、7.79 (s, 2H)、7.23–7.29 (m, 5H)、7.13–7.16 (m, 2H)、5.26 (dd, $J=34.8\text{Hz}$, 1H)

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 111.83、119.37、119.39、122.88、124.41、124.43、127.42、126.38

[0221] 実施例23で得られた化合物bのデータを以下に示す。

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.22 (br, 1H)、7.72 (s, 1H)、7.27–7.32 (m, 3H)、5.10–5.22 (t, $J=17.3\text{Hz}$, 1H)

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 111.43、112.84、113.47、119.23、121.86、122.64、123.58、125.09、125.50、134.83、136.21

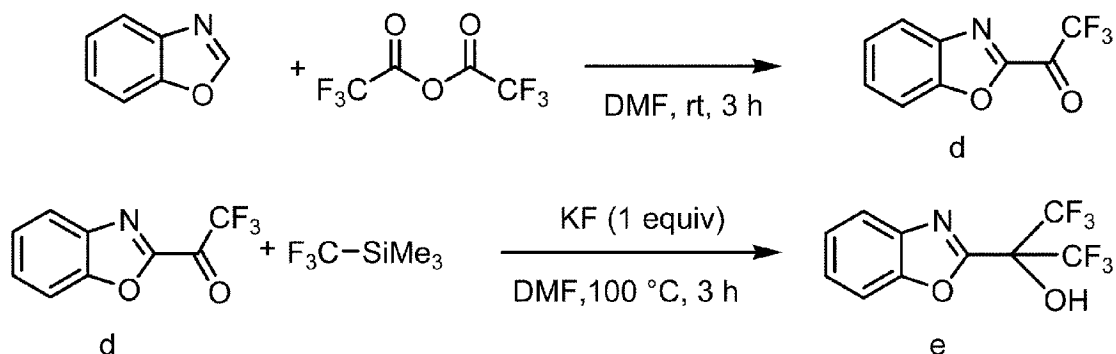
[0222] 実施例24で得られた化合物bのデータを以下に示す。

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 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)

[0223] 実施例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。

[0224] [化40]



[0225] 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。

[0226] 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°C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。

[0227] 得られた化合物 e のデータを以下に示す。

$^1\text{H NMR}$ （300 MHz、 CDCl_3 ） δ 7.86–7.87（m、1 H）、7.67–7.71（m、1 H）、7.46–7.56（m、2 H）、5.90（s、1 H）

[0228] 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1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2に示す。

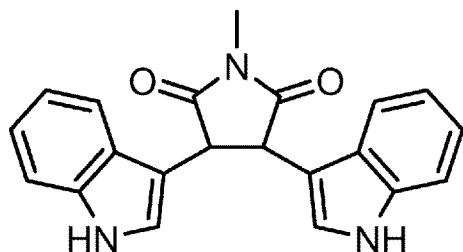
[0229] 比較例2

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。

[0230] 比較例3

下記式で示される化合物（市販品）の細胞死抑制活性評価を行った。その結果を図2に示す。

[0231] [化41]



[0232] 参考例1

実施例25と同様にして化合物dの合成を行った。このときの化学反応式を以下に示す。

[0233] [化42]



[0234] 得られた化合物dのデータを以下に示す。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (d, $J = 1.98$, 1H)、7.13–7.18 (m, 2H)、7.01–7.04 (m, 1H)、6.87–6.93 (m, 1H)

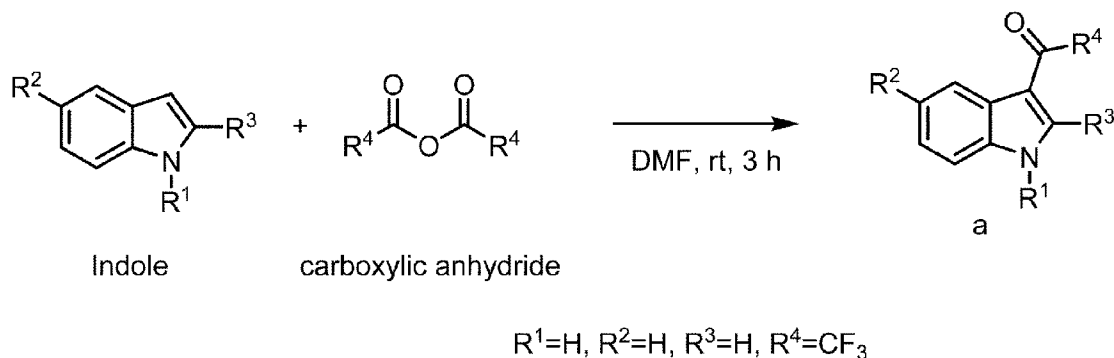
[0235] 得られた化合物dの安全性の評価を行った。その結果を図3に示す。図3

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 d 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、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 2）に対する化合物 d を加えた場合の生細胞率の比を示す。

[0236] 参考例 2

化合物 a ($R^1=H$ 、 $R^2=H$ 、 $R^3=H$ 、 $R^4=CF_3$) の合成を行った。このときの化学反応式を以下に示す。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 b を単離した。このときの収率は 90% であった。

[0237] [化43]



[0238] 得られた化合物 a のデータを以下に示す。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41–8.44 (m, 1 H)、8.08–8.09 (m, 1 H)、7.47–7.51 (m, 1 H)、7.37–7.40 (m, 2 H)

[0239] 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 3 に示す。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 4 に示す。

[0240] 参考例 3～7

表 6 に示される原料を用いたこと以外は、参考例 2 と同様にして化合物 a

を合成した。このときの収率を表6に示す。

[0241] 得られた化合物 a のデータを以下に示す。

(参考例3 : $R^1 = CH_3$ 、 $R^2 = H$ 、 $R^3 = H$ 、 $R^4 = C_2F_5$)

1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 8.41–8.49 (m, 1 H)、7.95–7.96 (m, 1 H)、7.38–7.41 (m, 3 H)、3.92 (s, 2 H)

[0242] (参考例4 : $R^1 = H$ 、 $R^2 = H$ 、 $R^3 = H$ 、 $R^4 = C_2F_5$)

1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 9.06 (br, 1 H)、8.42–8.46 (m, 1 H)、7.99–8.14 (m, 1 H)、7.46–7.51 (m, 1 H)、7.26–7.40 (m, 2 H)

[0243] (参考例5 : $R^1 = CH_3$ 、 $R^2 = H$ 、 $R^3 = H$ 、 $R^4 = CF_3$)

1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 8.31–8.35 (m, 1 H)、7.83 (s, 1 H)、7.31–7.33 (m, 3 H)、3.83 (s, 3 H)

[0244] (参考例6 : $R^1 = H$ 、 $R^2 = Br$ 、 $R^3 = H$ 、 $R^4 = CF_3$)

1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 8.58–8.59 (m, 1 H)、8.05–8.07 (m, 1 H)、7.46–7.50 (m, 1 H)、7.20–7.37 (m, 5 H)

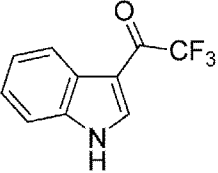
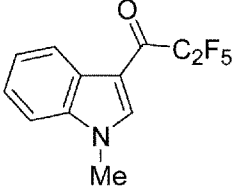
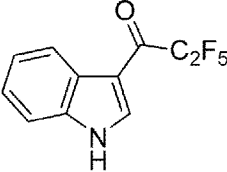
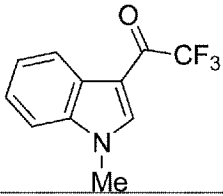
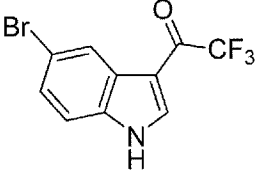
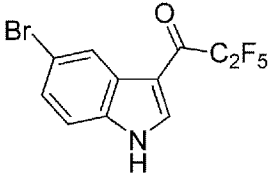
[0245] (参考例7 : $R^1 = H$ 、 $R^2 = Br$ 、 $R^3 = H$ 、 $R^4 = C_2F_5$)

1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 9.06 (br, 1 H)、8.42–8.46 (m, 1 H)、8.11–8.14 (m, 1 H)、7.46–7.51 (m, 1 H)、7.26–7.39 (m, 2 H)

[0246] 参考例3及び4において得られた化合物 a の安全性の評価を行った。その結果を図3に示す。参考例3及び4において得られた化合物 a の細胞死抑制活性評価を行った。その結果を図4に示す。

[0247]

[表6]

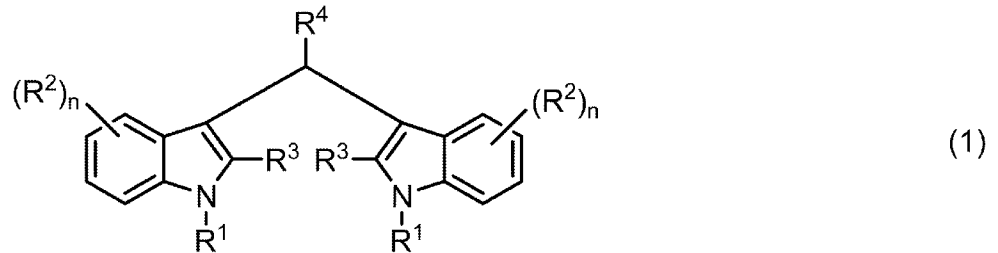
	インドール	カルボン酸 無水物	化合物a	化合物a の収率 (%)
参考例2	R ¹ =H, R ² =H R ³ =H	R ⁴ =CF ₃		90
参考例3	R ¹ =CH ₃ , R ² =H R ³ =H	R ⁴ =C ₂ F ₅		87
参考例4	R ¹ =H, R ² =H R ³ =H	R ⁴ =C ₂ F ₅		82
参考例5	R ¹ =CH ₃ , R ² =H R ³ =H	R ⁴ =CF ₃		89
参考例6	R ¹ =H, R ² =Br R ³ =H	R ⁴ =CF ₃		78
参考例7	R ¹ =H, R ² =Br R ³ =H	R ⁴ =C ₂ F ₅		68

[0248] 図2に示されるとおり、本発明の細胞死抑制剤（実施例1、2、8及び25）は、NACと比較して使用量（1/50）が遥かに少なかったが、優れた細胞死抑制活性を示した。

請求の範囲

[請求項1] 下記式(1)

[化1]



[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、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。]

で表される化合物、又は

下記式(2)

[化2]



[式中、 R^2 及び n は、式(1)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。]

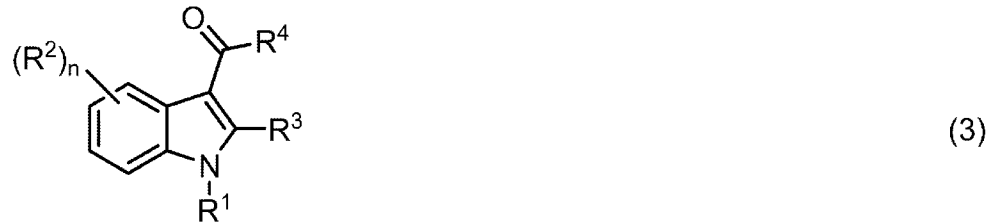
で表される化合物の少なくとも一方を有効成分として含有する細胞死抑制剤。

[請求項2] 式(1)中の R^4 がフルオロアルキル基である請求項1に記載の細

胞死抑制剤。

[請求項3] 下記式 (3)

[化3]



[式中、R¹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。R²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。R³は、水素原子又はメチル基を示す。R⁴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。]

で表される化合物に還元剤を作用させて、下記式 (4)

[化4]



[式中、R¹、R²、R³、R⁴及びnは、式 (3) 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 (4) で表される化合物と、

下記式 (5)

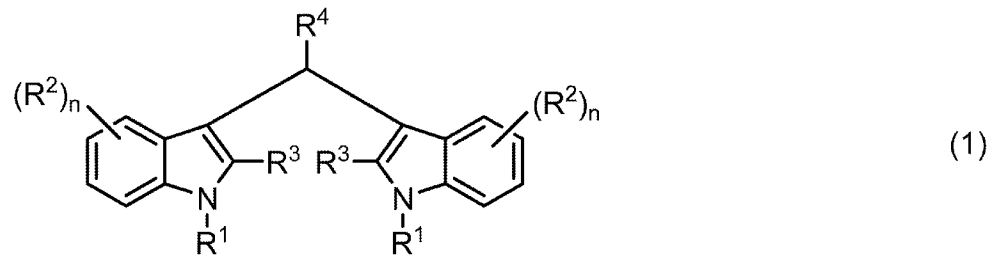
[化5]



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

で表される化合物を反応させる、下記式(1)

[化6]



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

で表される化合物の製造方法。

[請求項4]

周期律表の第3族に属する金属の塩の存在下、下記式(3)

[化7]

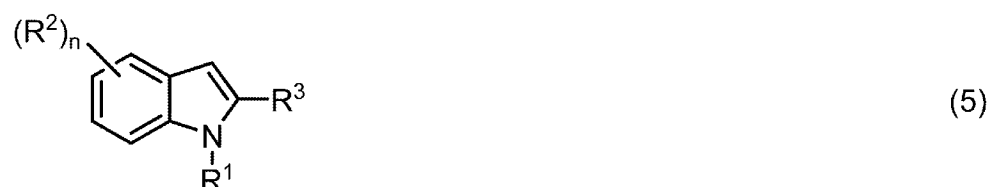


[式中、 R^1 は、水素原子、置換基を有してもよい炭素数1~10の炭化水素基又は置換基を有してもよい炭素数2~10のアシル基を示す。 R^2 は、ハロゲン原子、炭素数1~4のアルキル基又は炭素数1~4のアルコキシ基を示す。 n は、0~4の整数である。 R^3 は、水素原子又はメチル基を示す。 R^4 は、水素原子がフッ素原子で置換されていてもよい炭素数1~4のアルキル基を示す。]

で表される化合物と、

下記式(5)

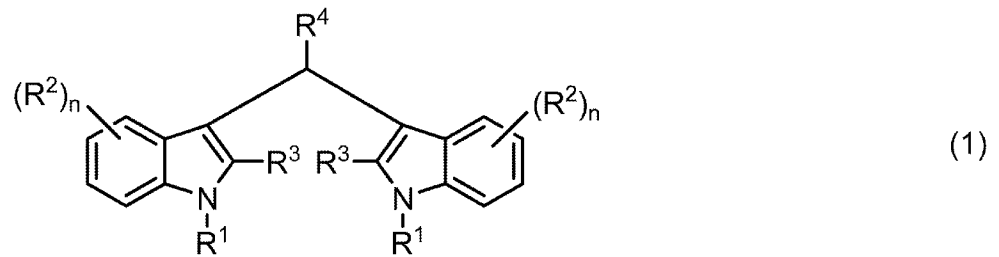
[化8]



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

で表される化合物を反応させる、下記式(1)

[化9]



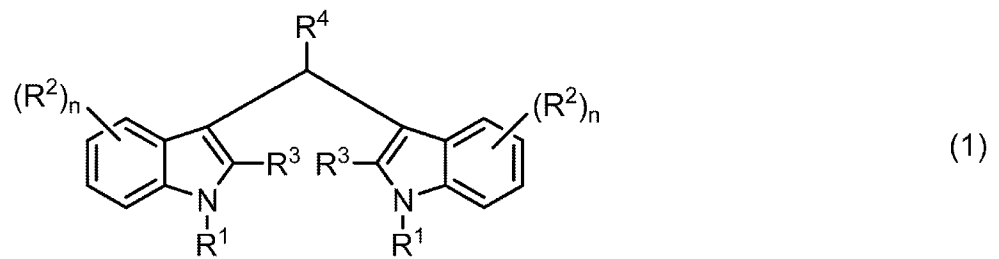
[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び n は、式(3)と同じである。]

で表される化合物の製造方法。

[請求項5]

下記式(1)

[化10]



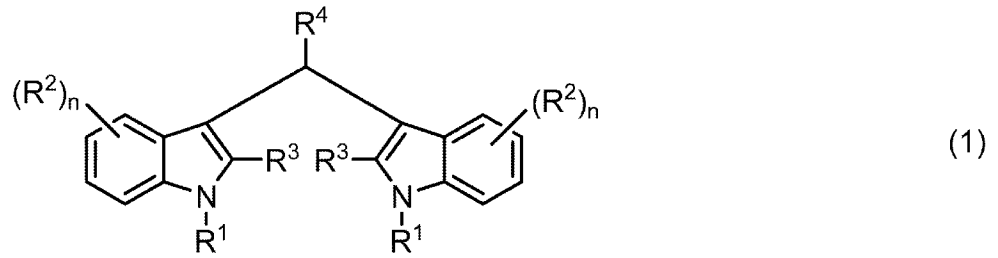
[式中、 R^1 は、置換基を有してもよい炭素数1～10の炭化水素基又は置換基を有してもよい炭素数2～10のアシル基を示す。 R^2 は、ハロゲン原子、炭素数1～4のアルキル基又は炭素数1～4のアルコキシ基を示す。 n は、0～4の整数である。 R^3 は、水素原子又はメチル基を示す。 R^4 は、炭素数1～4のフルオロアルキル基を示す。]

で表される化合物。

[請求項6]

下記式(1)

[化11]

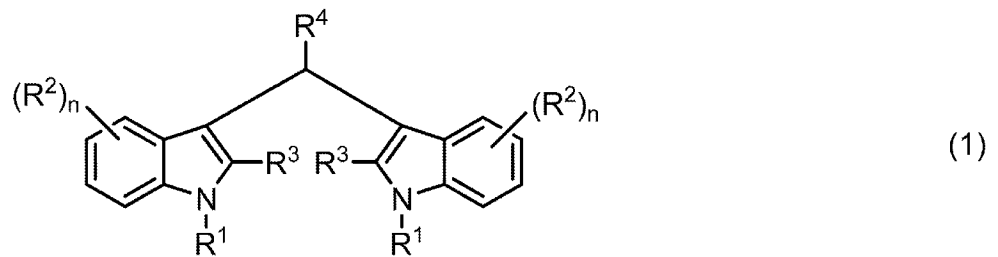


[式中、 R^1 は、水素原子、置換基を有してもよい炭素数1～10の炭化水素基又は置換基を有してもよい炭素数2～10のアシル基を示す。 R^2 は、ハロゲン原子、炭素数1～4のアルキル基又は炭素数1～4のアルコキシ基を示す。 n は、1～4の整数である。 R^3 は、水素原子又はメチル基を示す。 R^4 は、炭素数1～4のフルオロアルキル基を示す。]

で表される化合物。

[請求項7] 下記式(1)

[化12]



[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。

[請求項8] 下記式(2)

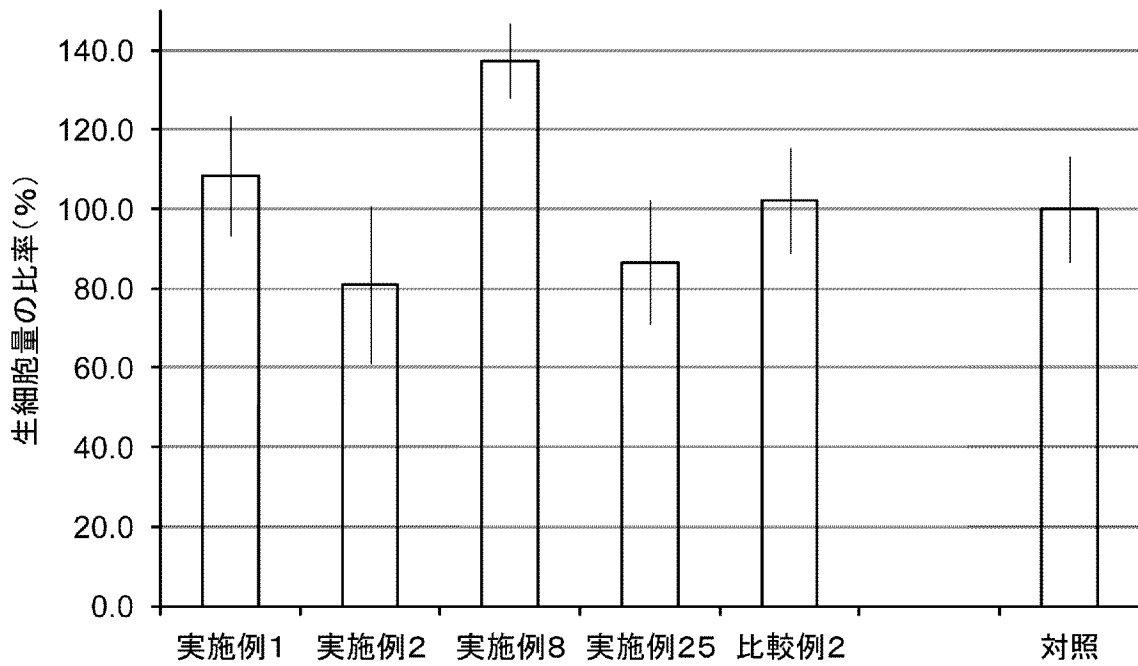
[化13]



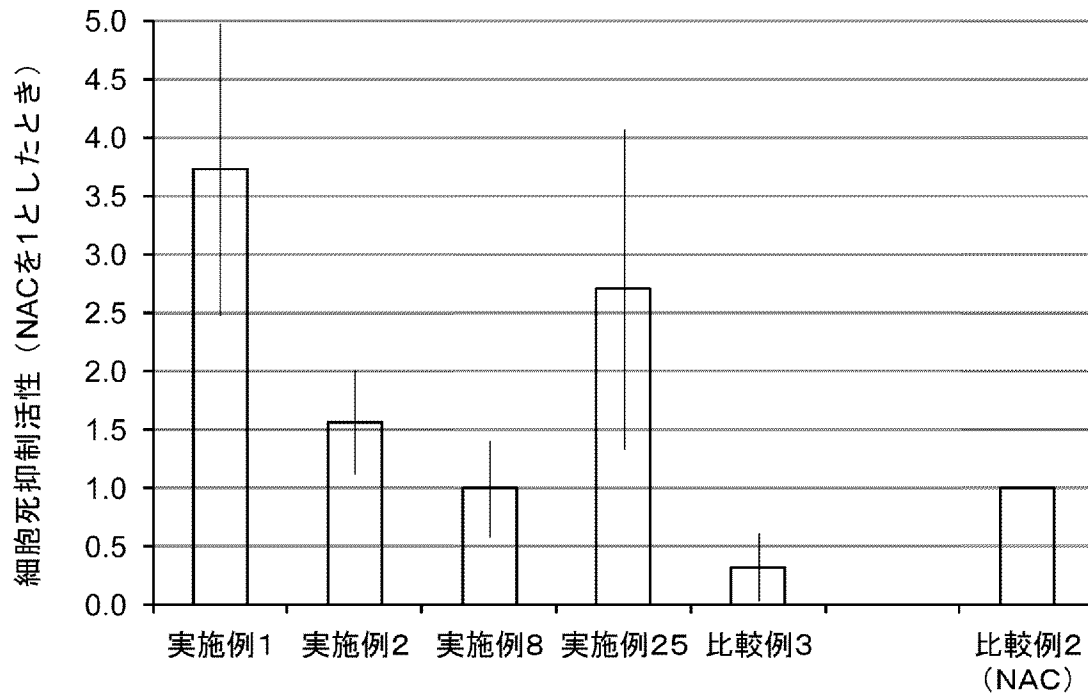
[式中、 R^2 は、ハロゲン原子、炭素数1～4のアルキル基又は炭素数1～4のアルコキシ基を示す。 n は、0～4の整数である。 R^5 及び R^6 は、それぞれ独立に、炭素数1～4のフルオロアルキル基を示す。 R^7 は、保護されていてもよいヒドロキシル基を示す。]

で表される化合物。

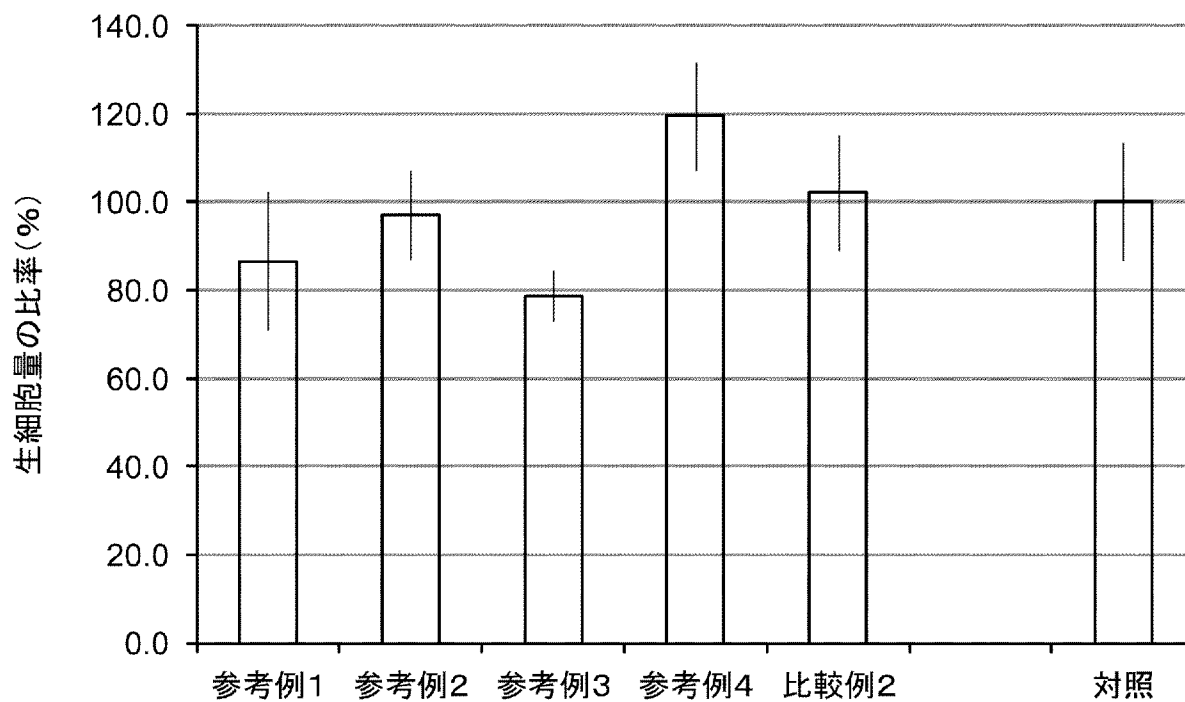
[図1]



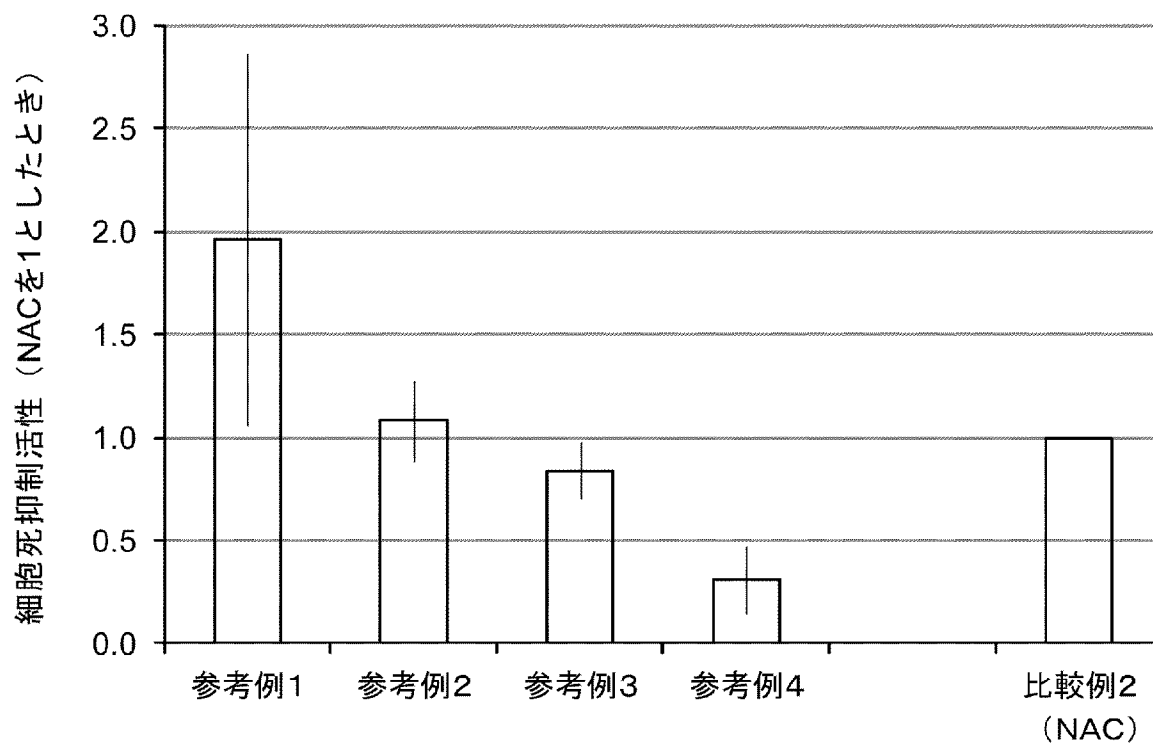
[図2]



[図3]



[図4]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/055532

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER 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. FIELDS SEARCHED 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), CASREACT (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
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; examples & US 2003/0087949 A1 & EP 1275646 A1	1-8
A	US 4120863 A (Christ Tamborski; John B. Christian), 17 October 1978 (17.10.1978), claims (Family: none)	1-8
<input checked="" 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 Telephone No.
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/055532

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GONG, Y. et al, Convenient synthesis of α -trifluoromethyl amines via aminofluoroalkylation of arenes with N-trimethylsilyl α -trifluoroacetaldehyde hemiaminal, Journal of Fluorine Chemistry, 2002, vol.116, no.2, p.103-107	1-8
A	SHARMA, D.K. et al, Design and synthesis of novel N,N'-glycoside derivatives of 3,3'-diindolylmethanes as potential antiproliferative agents, Med Chem Commun, 2012, vol.3, p.1082-1091	1-8

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>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</p>											
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int.Cl. A61K31/404, A61K31/423, A61P1/16, A61P9/10, A61P43/00, C07D209/12, C07D209/14, C07D263/56, C07B61/00</p>											
<p>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</p> <p>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</p>											
<p>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)</p> <p>CAplus/REGISTRY (STN) CASREACT (STN)</p>											
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>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</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>WO 01/74807 A1 (財団法人 相模中央化学研究所) 2001.10.11, 請求項、実施例 & US 2003/0087949 A1 & EP 1275646 A1</td> <td>1-8</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 4120863 A (Christ Tamborski; John B. Christian) 1978.10.17, 請求項 (ファミリーなし)</td> <td>1-8</td> </tr> </tbody> </table>			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、実施例 & US 2003/0087949 A1 & EP 1275646 A1	1-8	A	US 4120863 A (Christ Tamborski; John B. Christian) 1978.10.17, 請求項 (ファミリーなし)	1-8
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、実施例 & US 2003/0087949 A1 & EP 1275646 A1	1-8									
A	US 4120863 A (Christ Tamborski; John B. Christian) 1978.10.17, 請求項 (ファミリーなし)	1-8									
<p><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。</p>											
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「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</p>											
<p>国際調査を完了した日</p> <p>19.05.2014</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>27.05.2014</p>										
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p>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</p>	<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p>池上 京子</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3452</p>	<table border="1"> <tr> <td>4C</td> <td>4667</td> </tr> </table>	4C	4667							
4C	4667										

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ*	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	GONG, Y. et al, Convenient synthesis of α -trifluoromethyl amines via aminofluoroalkylation of arenes with N-trimethylsilyl α -trifluoroacetaldehyde hemiaminal, Journal of Fluorine Chemistry, 2002, vol.116, no.2, p.103-107	1-8
A	SHARMA, D. K. et al, Design and synthesis of novel N,N'-glycoside derivatives of 3,3'-diindolylmethanes as potential antiproliferative agents, Med Chem Commun, 2012, vol.3, p.1082-1091	1-8